(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0132238
(43) 공개일자 2021년11월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/50 (2017.01) *A61K 31/185* (2017.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/50 (2017.08)
A61K 31/185 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7034743(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년04월16일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7028342
원출원일자(국제) 2013년04월16일
심사청구일자 2020년10월27일
(85) 번역문제출일자 2021년10월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/036783
(87) 국제공개번호 WO 2013/158644
국제공개일자 2013년10월24일
(30) 우선권주장
61/624,639 2012년04월16일 미국(US)
13/843,771 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인
마드리갈 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 펜실베니아주 19428 웨스트 컨쇼호켄 스위트 400 바 하버 드라이브 200 포 타워 브릿지
(72) 발명자
침마나마다 디네쉬 유
미국 매사추세츠주 02474 알링턴 아파트먼트 4 썸머 스트리트 78
잉 웨이원
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 포터 폰드 15
(74) 대리인
장훈

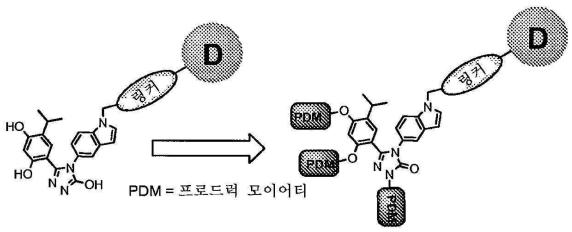
전체 청구항 수 : 총 418 항

(54) 발명의 명칭 **표적 치료제**

(57) 요 약

본 발명은 이펙터 모이어티(이는, 관심을 끄는 생물학적 표적에 상기 이펙터 모이어티를 유도하는 바인딩 모이어티에 접합된다)를 포함하는 약리학적 화합물을 제공한다. 마찬가지로, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 조성물, 키트 및 방법(예를 들면, 치료, 진단 및 이미징)을 제공한다. 상기 화합물은 단백질 상호작용 바인딩 모이어티-약물 접합체(SDC-TRAP) 화합물로서 기술될 수 있으며, 이는 단백질 상호작용 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함한다. 예를 들면, 암 치료에 관한 특정 양태에서, 상기 SDC-TRAP는, 상기 이펙터 모이어티로서의 세포독성 제제에 접합된 Hsp 억제제를 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
Y10S 514/886 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

바인딩 모이어티(binding moiety) 및 이펙터 모이어티(effector moiety)를 포함하는 바인딩 모이어티-약물 접합체(binding moiety-drug conjugate)(SDC-TRAP).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가, 정상 세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 단백질이 사페로닌 단백질인, SDC-TRAP.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 사페로닌이 Hsp90인, SDC-TRAP.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티(imaging moiety)인, SDC-TRAP.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티(therapeutic moiety)인, SDC-TRAP.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티(cytotoxic moiety)인, SDC-TRAP.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 14

제5항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커(linker)에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한(cleavable) 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 24

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 25

바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 수동적 확산에 의해 세포에 유입될 수 있는, SDC-TRAP.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가, 정상 세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 단백질이 사페로닌 단백질인, SDC-TRAP.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 사페로닌이 Hsp90인, SDC-TRAP.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 32

제25항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 33

제25항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 38

제29항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 41

제38항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 43

제26항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 48

바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 능동적 수송에 의해 세포에 유입될 수 있는, SDC-TRAP.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가, 정상 세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 단백질이 사페로닌 단백질인, SDC-TRAP.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 사페로닌이 Hsp90인, SDC-TRAP.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 55

제48항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 56

제48항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 59

제57항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 61

제52항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 65

제61항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 66

제48항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 70

제67항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 71

바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 700달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 500달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 76

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 300달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 77

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 78

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가, 정상 세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가 사페로닌 단백질인, SDC-TRAP.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 사페로닌이 Hsp90인, SDC-TRAP.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 84

제71항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 85

제71항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 87

제86항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 88

제86항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 90

제81항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 93

제90항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 94

제90항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 95

제71항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 99

제96항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 100

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 700달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 102

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 103

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 500달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 104

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 105

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 300달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 106

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 107

제100항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 110

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 111

제100항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 112

제111항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 113

제112항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 114

제112항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 116

제107항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 118

제116항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 119

제116항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 120

제116항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 121

제100항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 125

제122항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 126

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 크기가 거의 동일한, SDC-TRAP.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 분자량 차이가 약 50달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 128

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 분자량 차이가 약 100달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 129

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 분자량 차이가 약 200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 130

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 분자량 차이가 약 300달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 131

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티의 분자량 차이가 약 400달톤 미만인,

SDC-TRAP.

청구항 132

제126항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 135

제126항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 136

제126항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 138

제137항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 139

제137항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 141

제132항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 143

제141항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 144

제141항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 145

제141항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 146

제126항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 147

제146항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 149

제148항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 150

제147항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 151

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 N-말단 도메인(terminal domain)과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 152

제151항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 153

제152항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 155

제151항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 156

제151항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 157

제156항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 159

제157항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 160

제159항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 161

제152항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 162

제161항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 163

제161항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 164

제161항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 165

제161항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 166

제151항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 167

제166항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 168

제167항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 169

제168항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 170

제167항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 171

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 C-말단 도메인과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 172

제171항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 173

제172항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 174

제173항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 175

제171항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 176

제171항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 177

제176항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 178

제177항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 179

제177항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 180

제179항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 181

제172항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 182

제181항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 183

제181항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 184

제181항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 185

제181항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 186

제171항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 187

제186항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 188

제187항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 189

제188항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 190

제187항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 191

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 중간 도메인과 상호작용하는, SDC-TRAP.

청구항 192

제191항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 193

제192항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 194

제193항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 195

제191항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 196

제191항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 197

제196항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 198

제197항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 199

제197항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 200

제199항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 201

제192항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 202

제201항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 203

제201항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 204

제201항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 205

제201항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 206

제191항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 207

제206항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 208

제207항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 209

제208항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 210

제207항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 211

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티의 K_d가 100nM 이상인, SDC-TRAP.

청구항 212

제211항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티의 K_d가 150nM 이상인, SDC-TRAP.

청구항 213

제211항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티의 K_d가 200nM 이상인, SDC-TRAP.

청구항 214

제211항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티의 K_d가 250nM 이상인, SDC-TRAP.

청구항 215

제211항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 216

제215항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 217

제216항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 218

제211항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 219

제211항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 220

제219항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 221

제220항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 222

제220항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 223

제222항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 224

제215항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 225

제224항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 226

제224항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 227

제224항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 228

제224항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 229

제211항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 230

제229항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 231

제230항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 232

제240항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 233

제229항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 234

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 개체에게 투여시 혈장과 비교하여 종양 세포 중에서 2:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 235

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 5:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 236

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 10:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 237

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 50:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 238

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 100:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 239

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 250:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 240

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 500:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 241

제234항에 있어서, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP가 1000:1의 비로 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 242

제235항 내지 제241항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 4시간 후의 비인, SDC-TRAP.

청구항 243

제235항 내지 제241항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 12시간 후의 비인, SDC-TRAP.

청구항 244

제235항 내지 제241항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 24시간 후의 비인, SDC-TRAP.

청구항 245

제235항 내지 제241항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 48시간 후의 비인, SDC-TRAP.

청구항 246

제235항 내지 제241항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 72시간 후의 비인, SDC-TRAP.

청구항 247

제234항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 248

제247항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 249

제248항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 250

제234항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 251

제234항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 252

제251항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 253

제252항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 254

제252항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 255

제254항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 256

제247항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 257

제256항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 258

제256항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 259

제256항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 260

제256항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 261

제234항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 262

제261항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 263

제262항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 264

제263항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 265

제262항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 266

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 SDC-TRAP가 24시간 이상 동안 암세포에 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 267

제266항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 48시간 이상 동안 암세포에 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 268

제266항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 72시간 이상 동안 암세포에 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 269

제266항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 96시간 이상 동안 암세포에 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 270

제266항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 120시간 이상 동안 암세포에 존재하는, SDC-TRAP.

청구항 271

제266항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 272

제271항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 273

제272항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 274

제266항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 275

제266항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 276

제275항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 277

제276항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 278

제276항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 279

제278항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 280

제266항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 281

제280항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 282

제280항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 283

제280항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 284

제280항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 285

제266항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 286

제285항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 287

제286항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 288

제287항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 289

제286항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 290

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티가 6시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 291

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 12시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 292

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 24시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 293

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 48시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 294

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 72시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 295

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 96시간 이상의 기간 동안 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 296

제290항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 297

제296항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 298

제297항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 299

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 300

제290항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 301

제300항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 302

제301항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 303

제301항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 304

제303항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 305

제296항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 306

제305항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 307

제305항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 308

제305항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 309

제305항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 310

제290항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 311

제310항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 312

제311항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 313

제312항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 314

제311항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 315

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티가 암세포 내부에서 선택적으로 방출되는, SDC-TRAP.

청구항 316

제315항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 317

제316항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 318

제317항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 319

제315항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 320

제315항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 321

제320항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 322

제321항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 323

제321항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 324

제323항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 325

제316항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 326

제325항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 327

제325항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 328

제325항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 329

제325항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 330

제315항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 331

제330항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 332

제331항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 333

제332항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 334

제331항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 335

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 SDC-TRAP가, 독성인 이펙터 모이어티 또는 개체에게 투여하기에 부적합한 이펙터 모이어티의 사용을 허용하는, SDC-TRAP.

청구항 336

제335항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 바람직하지 않은 독성으로 인해 개체에게 투여하기에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 337

제335항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 바람직하지 않은 표적화 또는 표적화 결여로 인해 개체에게 투여하기에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 338

제335항에 있어서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭인, SDC-TRAP.

청구항 339

제338항에 있어서, 상기 Hsp90 리간드가 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 340

제339항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 341

제335항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 342

제335항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 343

제342항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 344

제343항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 345

제338항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 346

제345항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 347

제345항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 348

제345항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 349

제345항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 350

제335항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 351

제350항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 352

제351항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 353

제352항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 354

제351항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 355

Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가, 단독으로 투여시 치료제로서 비효과적인 Hsp90 억제제인, SDC-TRAP.

청구항 356

제335항에 있어서, 상기 Hsp90 억제제가 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 357

제355항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 이미징 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 358

제355항에 있어서, 상기 이펙터 모이어티가 치료 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 359

제358항에 있어서, 상기 치료 모이어티가 세포독성 모이어티인, SDC-TRAP.

청구항 360

제359항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브 또는 이들의 단편인, SDC-TRAP.

청구항 361

제359항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 362

제361항에 있어서, 상기 세포독성 모이어티가, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합한, SDC-TRAP.

청구항 363

제355항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 364

제363항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 1200달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 365

제363항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 800달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 366

제363항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 600달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 367

제363항에 있어서, 상기 SDC-TRAP의 분자량이 약 400달톤 미만인, SDC-TRAP.

청구항 368

제355항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 369

제368항에 있어서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티가 링커에 의해 공유 결합적으로 부착되는, SDC-TRAP.

청구항 370

제369항에 있어서, 상기 링커가 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 371

제370항에 있어서, 상기 개열 가능한 링커가 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함하는, SDC-TRAP.

청구항 372

제369항에 있어서, 상기 링커가 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, SDC-TRAP.

청구항 373

치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 374

제373항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 제1항 내지 제372항 중의 어느 한 항에 따르는 SDC-TRAP를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 375

치료를 요하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 투여함으로써 상기 개체를 치료하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 개체의 치료 방법.

청구항 376

제375항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 제1항 내지 제372항 중의 어느 한 항에 따르는 SDC-TRAP를 포함하는, 방법.

청구항 377

제375항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 혈장과 비교하여 종양 세포 중에서 약 2:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 378

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 5:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 379

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 10:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 380

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 50:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 381

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 100:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 382

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 250:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 383

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 500:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 384

제377항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 약 1000:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 385

제377항 내지 제384항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 4시간 후의 비인 방법.

청구항 386

제377항 내지 제384항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 12시간 후의 비인 방법.

청구항 387

제377항 내지 제384항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 24시간 후의 비인 방법.

청구항 388

제377항 내지 제384항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 48시간 후의 비인 방법.

청구항 389

제377항 내지 제384항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 72시간 후의 비인 방법.

청구항 390

제377항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 24시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 391

제377항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 48시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 392

제377항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 72시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 393

제377항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 96시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 394

제377항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 120시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 395

하나 이상의 SDC-TRAP, 및 치료를 요하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 투여함으로써 상기 개체를 치료하기 위한 지침서를 포함하는, 치료를 요하는 개체를 치료하기 위한 키트.

청구항 396

제395항에 있어서, 상기 지침서가 제375항 내지 제394항 중의 어느 한 항에 따르는 방법을 제공하는, 키트.

청구항 397

유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 개체에게 투여함으로써 상기 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하는 단계를 포함하는, 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하는, 방법.

청구항 398

제397항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 제1항 내지 제372항 중의 어느 한 항에 따르는 SDC-TRAP를 포함하는, 방법.

청구항 399

제397항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 혈장과 비교하여 종양 세포 중에서 약 2:1 이상의 비로 존재하는, 방법.

청구항 400

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 5:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 401

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 10:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 402

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 50:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 403

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 100:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 404

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 250:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 405

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 500:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 406

제399항에 있어서, 상기 투여로 인해, 상기 SDC-TRAP가 1000:1의 비로 존재하는, 방법.

청구항 407

제399항 내지 제406항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 4시간 후의 비인 방법.

청구항 408

제399항 내지 제406항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 12시간 후의 비인 방법.

청구항 409

제399항 내지 제406항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 24시간 후의 비인 방법.

청구항 410

제399항 내지 제406항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 48시간 후의 비인 방법.

청구항 411

제399항 내지 제406항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비가 투여한 지 72시간 후의 비인 방법.

청구항 412

제399항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 24시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 413

제399항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 48시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 414

제399항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 72시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 415

제399항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 96시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 416

제399항에 있어서, 상기 SDC-TRAP가 120시간 이상 동안 암세포 내에 존재하는, 방법.

청구항 417

하나 이상의 SDC-TRAP, 및 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 개체에게 투여함으로써 상기 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 지침서를 포함하는, 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 키트.

청구항 418

제417항에 있어서, 상기 지침서가 제397항 내지 제416항 중의 어느 한 항에 따르는 방법을 제공하는, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2012년 4월 16일자로 출원된 미국 가특허원 제61/624,639호 및 2013년 3월 15일자로 출원된 정규출원 미국 특허원 제13/843,771호에 대한 우선권을 주장한다. 이들 전술한 출원 각각의 내용은 전문이 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은, 관심 대상인 생물학적 표적에게로 이펙터 모이어티(effector moiety)를 인도하는 바인딩 모이어티(binding moiety)에 접합된 상기 이펙터 모이어티를 포함하는 약리학적 화합물에 관한 것이다. 상기 화합물은 치료, 진단 및 이미징을 포함하는 광범위한 약리학적 용도를 갖는다. 예를 들면, 상기 화합물은, 암과 같은 병태의 표적 화학요법 치료를 위해, 관심 대상인 표적 세포 또는 조직에게로 치료학적 이펙터 모이어티를 특이적으로 인도할 수 있다.

배 경 기 술

[0005] 화학요법에 엄청난 진보가 이루어져 왔음에도 불구하고, 현재 이용할 수 있는 치료제 및 치료 요법은 여전히 불만족스럽고, 화학요법으로 치료되는 질환(예를 들면, 암)으로 진단을 받은 환자들의 대부분의 예후는 여전히 불량하다. 종종, 화학요법, 뿐만 아니라 잠재적으로 독성인 모이어티를 사용하는 다른 치료 요법 및 진단의 적용 가능성 및/또는 효율은, 바람직하지 않은 부작용에 의해 제한된다.

[0006] 다수의 질환 및 장애는 특정 유형의 세포 내의 고농도의 특정한 단백질의 존재를 특징으로 한다. 일부 경우, 이들의 고농도의 단백질의 존재는 과발현에 의해 야기된다. 역사적으로, 이들 단백질의 일부는 치료용 분자에 대한 유용한 표적이었거나 질환의 검측을 위한 바이오마커로서 사용되어 왔다. 유용한 치료용 표적으로서 인식되는 과발현된 세포내 단백질의 하나의 부류는, 열 쇼크 단백질(heat shock protein)로서 공지되어 있다.

[0007] 열 쇼크 단백질(HSP)은 자외선, 영양소 박탈 및 산소 박탈과 같은 승온 및 기타 환경적 스트레스에 반응하여 과다하게 나타나는 단백질의 부류이다. HSP는, 기타 세포상 단백질(클라이언트 단백질(client protein)로 불림)의 적절한 접힘(folding) 및 보수를 용이하게 하고 잘못 접힌 클라이언트 단백질이 다시 접히도록 돕기 위해 상기 단백질에 샤페론으로서 작용하는 것을 포함하여, 다수의 공지된 기능을 갖는다. 몇 가지 공지된 계열의 HSP가 있으며, 이들 각각은 클라이언트 단백질들의 자체 세트를 갖는다. Hsp90은 응력하가 아닌 세포 중에서 단백질의 약 1 내지 2%에 달하고 응력하의 세포 중에서 약 4 내지 6%로 증가하는 가장 풍부한 HSP 계열 중의 하나이다.

[0008] Hsp90의 억제는 상기 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 이의 클라이언트 단백질을 분해시킨다. 기타 샤페론 단백질들과는 달리, Hsp90의 클라이언트 단백질은 대부분이 신호 변환을 수반하는 단백질 키나제 또는 전사 인자이며, 이의 클라이언트 단백질 다수가 암의 진행과 연관된 것으로 보인다. Hsp90은, 돌연변이 분석에 의해, 정상 진핵생물 세포의 생존에 필수적인 것으로 밝혀졌다. 그러나, Hsp90은 다수의 종양 유형들에서

과발현되는데, 이는, Hsp90이 암세포의 생존에서 중요한 역할을 수행한다는 것과 암세포가 정상세포에 비해 Hsp90의 억제에 더욱 민감할 수 있음을 지시한다. 예를 들면, 암세포는 전형적으로 접힘에 대해 Hsp90에 의존하는 돌연변이되고 과발현된 종양단백질을 다수 갖는다. 또한, 종양의 환경은 저산소증, 영양소 박탈, 산성증 등으로 인해 전형적으로 열악하기 때문에, 종양 세포는 생존을 위해 필수적으로 Hsp90에 의존할 수 있다. 더욱이, Hsp90의 억제는 다수의 종양단백질 뿐만 아니라 호르몬 수용체 및 전사 인자의 동시 억제를 일으켜서, 항암제에 대한 매력적인 표적이 되게 한다. 상기 관점에서, Hsp90은 가네테스피브, AUY-922, 및 IPI-504와 같은 Hsp90 억제제(Hsp90i) 화합물을 포함해서 약물 전개의 매력적인 표적이 되었다. 동시에, 초기에 장래성이 보였던 특정한 이들 화합물, 예를 들면, 겔다나마이신의 발전은 이들 화합물의 독성 프로필에 의해 늦춰졌다. 지금까지 개발된 Hsp90i 화합물은 항암제로서 매우 유망한 것으로 믿어졌으나, 암세포에서 Hsp90의 편재가 영향력을 미칠 수 있는 기타 방식이 지금까지 연구된 바 없다. 따라서, 특정 질환 또는 장애와 연관된 세포에서 과발현하는 Hsp90와 같은 단백질을 선택적으로 표적으로 하는 치료용 분자가 여전히 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은, 바인딩 모이어티에 접합된 이펙터 모이어티를 포함하는 약리학적 분자("SDC-TRAP")를 제공하며, 상기 바인딩 모이어티는, 관심 대상인 표적 세포 내에 상기 분자를 포획하는 방식으로 상기 표적 세포 내로 상기 이펙터 모이어티를 유도한다. 특정 양태에서, 상기 이펙터 모이어티는 개열 가능한(cleavable) 결합 또는 링커(linker)를 통해 상기 바인딩 모이어티에 접합되어, 상기 SDC-TRAP가 상기 표적 세포 내로 유입된 후 상기 개열 가능한 결합 또는 링커가 우선적으로 개열(cleavage)되도록 한다. 본 출원의 발명자들은, 다른 세포와 비교하여 표적 세포에서 이펙터 모이어티의 세포내 농도를 증가시키기 위해 특정 유형의 세포에 상기 이펙터 모이어티를 선택적으로 전달하는데 본 발명의 SDC-TRAP 분자가 사용될 수 있음을 발견하였다. 본 발명자들은, 본 발명의 특정한 SDC-TRAP 분자가, 수동적 확산에 의해 표적 세포 내로 유입되고 상기 표적 세포 내에 선택적으로 유지됨을 입증하였다. 구체적으로는, 본 발명자들은 본 발명의 특정한 SDC-TRAP 분자가, 상기 바인딩 모이어티가 결합하는 단백질을 과발현하거나 상기 단백질을 높은 세포내 농도로 갖는 세포에서만 선택적으로 유지됨을 증명한다. 본원에 기술된 이들 SDC-TRAP 분자 및 이들 분자의 사용 방법에 대한 무수한 이점이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0010] 구체적으로는, 본 발명은, 관심 대상인 세포를 표적으로 하고 충분한 시간의 기간 동안 세포 내에 포획되어 상기 이펙터 모이어티가 바람직한 생물학적 효과를 갖도록 하는 SDC-TRAP 분자를 제공한다. 하나의 양태에서, 이들 SDC-TRAP는, 특정 질환 또는 장애의 특징인 세포내 단백질의 과발현에 기반하여 특정 유형의 세포에 대해 이펙터 모이어티를 표적화할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 조성물, 키트 및 방법(예를 들면, 치료, 진단 및 이미징)을 제공한다.

[0011] 특정 양태에서, 본 출원은 SDC-TRAP에서 상기 바인딩 모이어티로서 Hsp90 상호작용 모이어티, 예를 들면, 억제제를 사용하는 것을 예시한다. 그러나, 본 발명은 본원에서 고려되고 열거되며 예시되는 것들을 포함해서 기타 바인딩 모이어티들을 포함하고자 한다. 따라서, 암 또는 염증을 치료하고자 하는 특정 양태에서, 상기 SDC-TRAP는 이펙터 모이어티에 접합된 Hsp90 억제제 모이어티를 포함한다. 특정 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 세포독성 이펙터 모이어티이다.

[0012] 또 다른 양태에서, 상기 SDC-TRAP은 상기 바인딩 모이어티에 여전히 연결되어 있으면서 효과적인 이펙터 모이어티를 포함한다. 이러한 양태에서, 상기 표적 세포에서의 결합 또는 링커의 개열은 본 발명의 필수적인 특징이 아니다. 세포독성 이펙터 모이어티와 같은 기타 경우에서, 상기 이펙터 모이어티는 상기 표적 세포 내부에서 상기 링커 또는 결합이 개열되고 상기 이펙터 모이어티가 상기 SDC-TRAP로부터 방출된 후에만 효과적이어야 한다. 어느 경우에나, 상기 표적 세포 내로 유입되지 않은 SDC-TRAP는 (예를 들면, 혈장 또는 기타 비-표적 세포 또는 조직으로부터) 신속하게 청소되어야 한다.

[0013] 또 다른 양태에서, 상기 SDC-TRAP의 바인딩 모이어티는 상기 표적 세포 내에서 단백질과 결합하며, 이는 자체적으로 바람직한 생물학적 효과를 생성한다(예를 들면, 상기 표적 세포 내에서 Hsp90을 억제한다). 하나의 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는, 상기 표적 세포 내에 존재하는 세포내 단백질을 결합할 뿐만 아니라 특정한 바람직한 생물학적 효과를 전달함으로써, 상기 SDC-TRAP의 전반적인 효능에 기여할 수 있다. 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티가 Hsp90 억제제이고 상기 표적 세포가 암세포인 경우, 상기 SDC-TRAP의 전반적인 활성은 상기 이

펙터 모이어티로부터 생성될 뿐만 아니라 상기 Hsp 억제제의 생물학적 활성으로부터도 생성될 수 있다.

[0014] 또는, 상기 바인딩 모이어티와 이의 단백질 표적과의 상호작용은, 생물학적 효과를 부여하는 것이 아니라, 단지 상기 표적 세포 내에 상기 SDC-TRAP를 끌어당겨 유지하는 작용을 한다. 이러한 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는 상기 세포내 표적 단백질에 가역적으로 결합하여, 유리된 SDC-TRAP 분자와 결합된 SDC-TRAP 분자 사이에 분자내 평형을 생성할 수 있다. 이러한 평형은 상기 SDC-TRAP의 개열 및 상기 이펙터 모이어티의 보다 효과적인 전달, 예를 들면, 효소적 개열, 가수분해 또는 분해에 의해 상기 바인딩 모이어티로부터 상기 이펙터 모이어티의 방출을 허용할 수 있다. 일부 경우, 상기 이펙터 모이어티는 이러한 방출이 일어날 때까지 불활성일 수 있다.

[0015] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은 무수한 이점을 제공한다. 예를 들면, 상기 SDC-TRAP는 효능을 극대화시키고/시키거나 바람직하지 않은 부작용을 최소화시키면서 표적 치료 요법을 제공할 수 있다. 상기 SDC-TRAP는, 독성 및/또는 바람직하지 못한 전신 효과로 인해, 단독 투여에 부적합한 이펙터 모이어티의 표적화 용도를 제공할 수 있다. 상기 SDC-TRAP는 세포내 표적에 대한 이러한 이펙터 모이어티의 표적화를 용이하게 하여, 즉, 상기 SDC-TRAP는, 이의 크기 및 화학적 특성으로 인해 관심 대상인 세포내 표적을 갖는 세포 내로 수동적으로 확산할 수 있다(또는 일부 경우 능동적으로 수송될 수 있다). 또는, 상기 SDC-TRAP는 암 또는 염증 세포와 같은 표적 세포를 파괴하기 위해 세포독성 분자를 선택적 방식으로 전달할 수 있다.

[0016] 추가의 이점들이 아래에 상세하게 논의된다.

[0017] 본 발명의 이들 이점 및 기타 이점은, 예를 들면, 엄청난 최근의 진보에도 불구하고 현재 입수할 수 있는 치료법 및 요법이 불만족스럽고 암과 같은 질환으로 진단을 받은 대부분의 환자에 대한 예후가 불량한 화학요법에서 특히 관심을 끈다. 그러나, 상기 예시 양태들 및 실시예의 다수가 암과 관련하여 제시되지만, 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자라면, 본 발명이 이펙터 모이어티의 표적화를 필요로 하거나 이러한 표적화로부터 이점을 얻게 될 치료, 진단 및 이미징 용도 전반에 걸쳐 적용됨을 이해할 것이다.

[0018] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0019] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 능동적 수송에 의해 세포에 유입될 수 있는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0020] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 분자량이 약 1600달톤 미만인 SDC-TRAP를 제공한다.

[0021] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 바인딩 모이어티의 분자량이 약 800달톤 미만인 SDC-TRAP를 제공한다.

[0022] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티의 분자량이 약 800달톤 미만인 SDC-TRAP를 제공한다.

[0023] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 바인딩 모이어티 및 상기 이펙터 모이어티가 크기가 거의 동일한, SDC-TRAP를 제공한다.

[0024] 다양한 측면들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 N-말단 도메인(terminal domain)과 상호작용하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0025] 다양한 측면들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 C-말단 도메인과 상호작용하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0026] 다양한 측면들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티가 Hsp90의 중간 도메인과 상호작용하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0027] 다양한 측면들에서, 본 발명은 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 바인딩 모이어티가 멀티도메인(multidomain) 표적 단백질 분자의 소정 영역과 상호작용하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0028] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티)의 K_d가 (예를 들면, 소정의 표적 분자, 예를 들면, Hsp90에 대해) 100nM 이상인 SDC-TRAP를 제공한다.

[0029] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포

함하는 SDC-TRAP로서, 개체에게 투여시 혈장과 비교하여 표적(예를 들면, 종양) 세포 중에서 2:1의 비로 존재하는 SDC-TRAP를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 개체에게 투여시 정상 세포와 비교하여 표적(예를 들면, 종양) 세포 중에서 2:1의 비로 존재하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0030] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 24시간 이상 동안 표적(예를 들면, 암) 세포에서 존재하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0031] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티가 (예를 들면, 표적 세포 및/또는 조직 내에서) 6시간 이상의 기간 동안 방출되는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0032] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 이펙터 모이어티가 표적(예를 들면, 암) 세포 내부에서 선택적으로 방출되는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0033] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 독성인 이펙터 모이어티 또는 개체 투여에 부적합한 이펙터 모이어티의 사용을 허용하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0034] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP로서, 상기 Hsp90가, 단독으로 투여시 치료제로서 비효과적인 억제제(예를 들면, Hsp90 억제제)인 SDC-TRAP를 제공한다.

[0035] 다양한 측면들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공한다.

[0036] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP 및 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0037] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 치료를 요하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 투여함으로써 상기 개체를 치료하는 단계를 포함하는, 치료를 요하는 개체의 치료 방법을 제공한다.

[0038] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 개체에게 투여함으로써 상기 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하는 단계를 포함하는, 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하는 방법을 제공한다.

[0039] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 하나 이상의 SDC-TRAP, 및 치료를 요하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 투여함으로써 상기 개체를 치료하기 위한 지침서를 포함하는, 치료를 요하는 개체를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0040] 다양한 측면들에서, 본 발명은, 하나 이상의 SDC-TRAP, 및 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 개체에게 투여함으로써 상기 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 지침서를 포함하는, 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 키트를 제공한다.

[0041] 다양한 양태들에서, 본 발명은, 본원에 기술된 특징들 중의 임의의 하나 이상을 갖는 본원에 기술된 측면들 중의 임의의 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0042] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 정상세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용한다.

[0043] 다양한 양태들에서, 상기 단백질은 사페로닌 단백질이다. 상기 사페로닌은, 예를 들면, Hsp90일 수 있다.

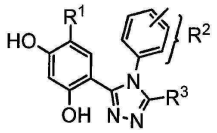
[0044] 다양한 양태들에서, 상기 사페로닌은 Hsp90 바인딩 모이어티이다.

[0045] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭이다. 상기 Hsp90 리간드는, 예를 들면, Hsp90 억제제일 수 있다. Hsp90 억제제는 겔다나마이신, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신 및 라디시콜로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0046] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90-표적화 모이어티, 예를 들면, Hsp90을 결합하는 트리아졸/레조르시놀계 화합물, Hsp90을 결합하는 레조르시놀 아미드계 화합물, 예를 들면, 가네테스피브, AUY-922, 또는 AT-13387일 수 있다.

[0047] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 화학식 I의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0048] 화학식 I



[0049]

[0050] 위의 화학식 I에서,

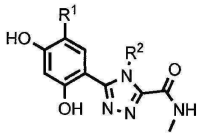
[0051] R^1은 알킬, 아릴, 할라이드, 카복스아미드 또는 설폰아미드일 수 있으며;

[0052] R^2는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 R^2가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2는 상기 트리아졸환 상의 연결 지점에 대해 3- 및 4-위치에서 치환되고, 이를 통해 링커 L이 부착되며;

[0053] R^3은 SH, OH, -CONHR^4, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 R^3이 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^3은 3 또는 4위치에서 치환된다.

[0054] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 화학식 II의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0055] 화학식 II



[0056]

[0057] 위의 화학식 II에서,

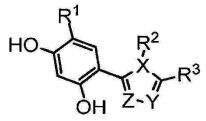
[0058] R^1은 알킬, 아릴, 할로, 카복스아미드 또는 설폰아미드일 수 있으며;

[0059] R^2는 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.

[0060] 이러한 화합물의 예는 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드; 및 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드를 포함한다.

[0061] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 화학식 III의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0062] 화학식 III



[0063]

[0064] 위의 화학식 III에서,

[0065] X, Y 및 Z는 독립적으로 (적절한 치환기를 갖고, 상응하는 원자의 원자가와 상기 환의 방향족성을 만족시키는) CH, N, O 또는 S일 수 있으며;

[0066] R^1은 알킬, 아릴, 할라이드, 카복스아미도 또는 설폰아미도일 수 있으며;

[0067] R^2는 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 링커 L은 이들 환에 직접 연결되거나 이들 환의 연장된 치환기에 연결되고;

[0068] R^3은 SH, OH, NR^4R^5 및 -CONHR^{6}일 수 있으며, 여기에 이펙터 모이어티가 연결될 수 있고;

[0069] R^4 및 R^5는 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있고;

[0070] R^6은 이펙터 모이어티가 연결될 수 있는 최소한 하나의 관능 그룹을 갖는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.

[0071] 본원에 사용되는 용어 "알킬"은 탄소수 1 내지 10의 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐 및 n-데실을 포함하고, 포화 분지형 알킬은 이소프로필, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 3,3-디에틸헥실 등을 포함한다. 용어 "(C_1-C_6)알킬"은 탄소수 1 내지 6의 포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소이다. 대표적인 (C_1-C_6)알킬 그룹은 탄소수 1 내지 6의 상기 제시한 것들이다. 본 발명의 화합물에 포함되는 알킬 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 탄소수 2 내지 10이고 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지형 (C_2-C_{10})알케닐은 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐 등을 포함한다. 알케닐 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0073] 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 탄소수 2 내지 10이고 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 포화 직쇄 또는 분지형 비-사이클릭 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄 및 분지형 알키닐은 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 5-헥시닐, 1-헵티닐, 2-헵티닐, 6-헵티닐, 1-옥티닐, 2-옥티닐, 7-옥티닐, 1-노니닐, 2-노니닐, 8-노니닐, 1-데시닐, 2-데시닐, 9-데시닐 등을 포함한다. 알키닐 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0074] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 20의 포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 사이클로알킬은 사이클로프로필, 1-메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 옥타하이드로-펜탈레닐 등을 포함한다. 사이클로알킬 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0075] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알케닐"은 사이클릭 시스템 중에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 탄소수가 3 내지 20인 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비-방향족 알킬 라디칼을 의미한다. 대표적인 사이클로알케닐은 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐, 사이클로헵타트리에닐, 사이클로옥테닐, 사이클로옥타디에닐, 사이클로옥타트리에닐, 사이클로옥타테트라에닐, 사이클로노네닐, 사이클로노나디에닐, 사이클로데세닐, 사이클로데카디에닐, 1,2,3,4,5,8-헥사하이드로나프탈레닐 등을 포함한다. 사이클로알케닐 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의(모두 포함) 수소 라디칼이 할로 그룹에 의해 대체된 알킬 그룹을 의미하며, 할로 그룹은 각각 독립적으로 -F, -Cl, -Br 및 -I로부터 선택된다. 용어 "할로메틸"은 1개 내지 3개의 수소 라디칼(들)이 할로 그룹에 의해 대체된 메틸을 의미한다. 대표적인 할로알킬 그룹은 트리플루오로메틸, 브로모메틸, 1,2-디클로로에틸, 4-요오도부틸, 2-플루오로펜틸 등을 포함한다.

[0077] 본원에서 사용되는 "알콕시"는 산소 링커를 통해 또 다른 모이어티에 부착되는 알킬 그룹이다.

[0078] 본원에서 사용되는 "할로알콕시"는 산소 링커를 통해 또 다른 모이어티에 부착되는 할로알킬 그룹이다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "방향족 환" 또는 "아릴"은 하나 이상의 환이 방향족인 탄화수소 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼이다. 적합한 아릴 그룹의 예는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐 및 나프틸 뿐만 아니라, 5,6,7,8-테트라하이드로나프틸과 같은 벤조-융합된 카보사이클릭 모이어티도 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 아릴 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 아릴 그룹은 모노사이클릭 환이고, 여기서 상기 환은 6개의 탄소 원자를 포함하여 본원에서 "(C_6)아릴"로서 지칭

된다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "아르알킬"은 (C_1-C_6)알킬렌 그룹에 의해 또 다른 그룹에 부착된 아릴 그룹을 의미한다. 대표적인 아르알킬 그룹은 벤질, 2-페닐-에틸, 나프트-3-일-메틸 등을 포함한다. 아르알킬 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0081] 본원에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 2개의 부착 지점을 갖는 알킬 그룹을 지칭한다. 용어 "(C_1-C_6)알킬렌"은 탄소수 1 내지 6의 알킬렌을 지칭한다. 직쇄 (C_1-C_6)알킬렌 그룹이 바람직하다. 알킬렌 그룹의 비제한적 예는 메틸렌(-CH_2-), 에틸렌(-CH_2CH_2-), n-프로필렌(-$CH_2CH_2CH_2$-), 이소프로필렌(-$CH_2CH(CH_3)$-) 등을 포함한다. 알킬렌 그룹들은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클릴"은 포화 환 또는 불포화 비방향족 환인 모노사이클릭(전형적으로 3원 내지 10원) 또는 폴리사이클릭(전형적으로 7원 내지 20원) 헤테로사이클릭 환 시스템을 의미한다. 3원 내지 10원 헤테로사이클은 5개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 7원 내지 20원 헤테로사이클은 7개 이하의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 전형적으로, 헤테로사이클은 적어도 탄소 원자 상에 환 구성원(ring member)을 갖는다. 각각의 헤테로원자는 산화될 수 있는 질소(예를 들면, N(O)) 또는 4급화될 수 있는 질소; 산소; 및 설폭사이드 및 설폰을 포함하는 황으로부터 독립적으로 선택된다. 상기 헤테로사이클은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클은 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 하이단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로피린디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함한다. 헤테로원자는 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지된 보호 그룹으로 치환될 수 있으며, 예를 들면, 질소 상의 수소는 3급-부톡시카보닐 그룹으로 치환될 수 있다. 추가로, 상기 헤테로사이클릴은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 이러한 치환된 헤테로사이클릭 그룹의 안정한 이성체들만이 이러한 정의에서 고려된다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로방향족", "헤테로아릴" 또는 유사한 용어들은, 탄소 원자 환 구성원 및 하나 이상의 헤테로원자 환 구성원을 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로방향족 환을 의미한다. 각각의 헤테로원자는 산화될 수 있는 질소(예를 들면, N(O)) 또는 4급화될 수 있는 질소; 산소; 및 설폭사이드 및 설폰을 포함하는 황으로부터 독립적으로 선택된다. 대표적인 헤테로아릴 그룹은 피리딜, 1-옥소-피리딜, 푸라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조[1,4]디옥시닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 퀴놀리닐, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 트리아조릴, 티아디아졸릴, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 벤족사졸릴, 벤조푸릴, 인돌리지닐, 이미다조피리딜, 테트라졸릴, 벤즈아미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤족사디아졸릴, 인돌릴, 테트라하이드로인돌릴, 아자인돌릴, 이미다조피리딜, 퀴나졸리닐, 푸리닐, 피롤로[2,3]피리미디닐, 피라졸로[3,4]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피리딜, 및 벤조티에닐을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 헤테로방향족 환은 5원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로아릴 환으로부터 선택된다. 또 다른 그룹에 대한 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 환의 부착 지점은, 상기 헤테로방향족 또는 헤테로아릴 환의 탄소 원자이거나 헤테로원자일 수 있다. 헤테로아릴 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "(C_5)헤테로아릴"은 5원의 방향족 헤테로사이클릭 환이고, 상기 환의 하나 이상의 탄소 원자는, 예를 들면, 산소, 황 또는 질소와 같은 헤테로원자로 대체된다. 대표적인 (C_5)헤테로아릴은 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피라지닐, 트리아졸릴, 티아디아졸릴 등을 포함한다.

[0085] 본원에서 사용되는 용어 "(C_6)헤테로아릴"은 6원의 방향족 헤테로사이클릭 환이고, 상기 환의 하나 이상의 탄소 원자는, 예를 들면, 산소, 질소 또는 황과 같은 헤테로원자로 대체된다. 대표적인 (C_6)헤테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라지닐 등을 포함한다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아르알킬"은 (C_1-C_6)알킬렌에 의해 또 다른 그룹에 부착된 헤테로아릴 그룹을 의미한다. 대표적인 헤테로아르알킬은 2-(피리딘-4-일)-프로필, 2-(티엔-3-일)-에틸, 이미다졸-4-일-메틸 등을 포함한다. 헤테로아르알킬 그룹은 임의로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용되는 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 의미한다.

[0088] 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아르알킬 그룹에 대한 적합한 치환기들은 본 발명의 안정한 화합물을 형성하는 임의의 치환기들을 포함한다. 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴, 아릴, 아르알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬에 대한 치환기의 예들은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알케닐, 임의로 치환된 알키닐, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알케닐, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아르알킬 또는 할로알킬을 포함한다.

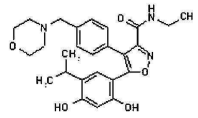
[0089] 또한, 알킬, 사이클로알킬, 알킬렌, 헤테로사이클릴; 및 알케닐, 사이클로알케닐, 알키닐, 아르알킬 및 헤테로아르알킬 그룹의 임의의 포화 분획은 또한 =O 또는 =S로 치환될 수 있다.

[0090] 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬 그룹이 질소 원자를 함유하는 경우, 이는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 방향족 환 중의 질소 원자가 치환기를 갖는 경우, 상기 질소는 4급 질소일 수 있다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "저급"은 4개 이하의 원자를 갖는 그룹을 지칭한다. 예를 들면, "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 4의 알킬 그룹을 지칭하고, "저급 알콕시"는 "-O-(C_1-C_4)알킬"을 지칭하고, "저급 알케닐" 또는 "저급 알키닐"은 각각 탄소수 2 내지 4의 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 지칭한다.

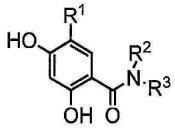
[0092] 달리 지시하지 않는 한, 반응성 관능 그룹(예를 들면, 카복시, 하이드록시, 티올 및 아미노 모이어티이지만 이에 한정되지 않는다)을 함유하는 본 발명의 화합물은 또한 이의 보호된 유도체를 포함한다. "보호된 유도체"는 반응성 위치 또는 위치들이 하나 이상의 보호 그룹으로 차단된 화합물들이다. 하이드록실 그룹의 적합한 보호 그룹의 예는 벤질, 메톡시메틸, 알릴, 트리메틸실릴, 3급-부틸디메틸실릴, 아세테이트 등을 포함한다. 적합한 아민 보호 그룹의 예는 벤질옥시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 3급-부틸, 벤질 및 플루오레닐메틸옥시-카보닐(Fmoc)을 포함한다. 적합한 티올 보호 그룹의 예는 벤질, 3급-부틸, 아세틸, 메톡시메틸 등을 포함한다. 기타 적합한 보호 그룹은 당해 기술분야의 숙련가들에게 익히 공지되어 있으며 문헌[T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981]에서 발견되는 것들을 포함한다.

[0093] 예시되는 Hsp90 억제제는 미국 특허 제8,362,055호 및 제7,825,148에 기술된 것들을 포함한다. 이러한 화합물들의 예는 AUY-922를 포함한다:

[0094] 

[0095] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 화학식 IV의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다.

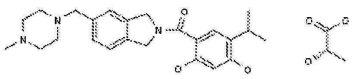
[0096] 화학식 IV

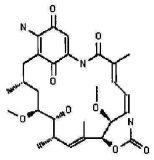
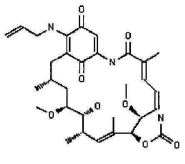
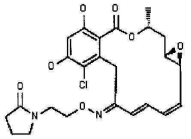
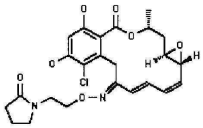
[0097] 

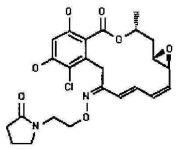
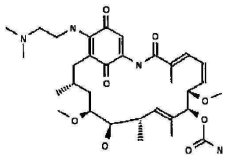
[0098] 위의 화학식 IV에서,

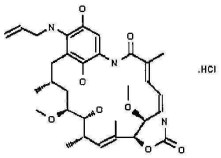
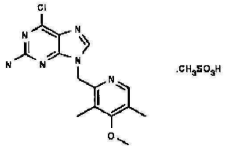
[0099] R^1은 알킬, 아릴, 할로, 카복스아미도 또는 설폰아미도일 수 있고;

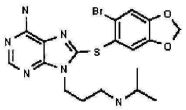
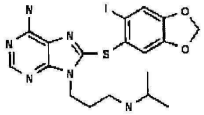
[0100] R^2 및 R^3은, 독립적으로, 하이드록시, 할로겐, C_1-C_2 알콕시, 아미노, 모노- 및 디-C_1-C_2 알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 C_1-C_5 하이드로카빌 그룹; 5원 내지 12원 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이거나; R^2 및 R^3은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 4원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고, 이들 중에서 5개 이하의 환 구성원은 O, N 및 S로부터 선택된다. 이러한 화합물들의 예는 AT-13387를 포함한다:

[0101]  .

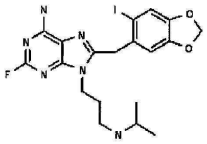
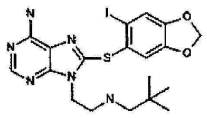
[0102] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90-표적화 모이어티, 예를 들면, 하나 이상의 겔다나마이신, 예를 들면, IPI-493  , 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신, 예를 들면, 17-AAG  , KF-55823  , 라디시콜, KF-58333  , KF-58332

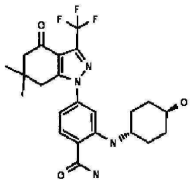
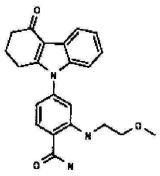

, 17-DMAG

, IPI-504

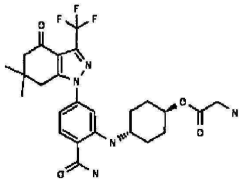
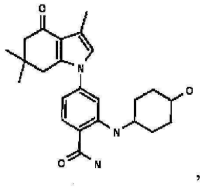

, BIIB-021

, BIIB-028, PU-H64

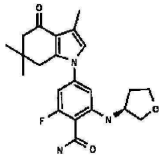

, PU-H71

, PU-DZ8

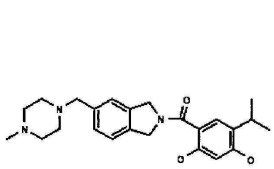
[0103] ,

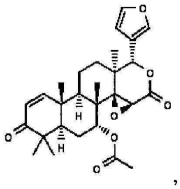

, PU-HZ151

, SNX-2112

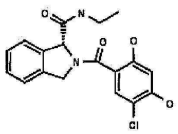

, SNX-2321

, SNX-5422


, SNX-7081

, SNX-8891,

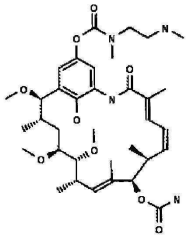

SNX-0723 , SAR-567530, ABI-287, ABI-328, AT-13387



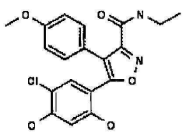

, NSC-113497 ,


PF-3823863 , PF-4470296 ,

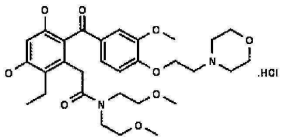
[0104]



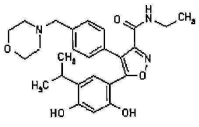
EC-102, EC-154, ARQ-250-RP, BC-274 , VER-50589



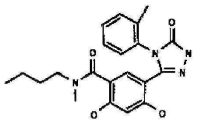
, KW-2478



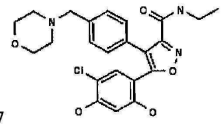
, BHI-001,



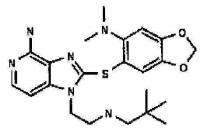
AUY-922



, EMD-614684 ,

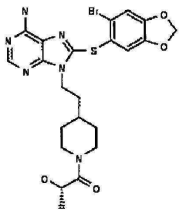
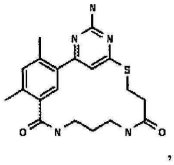


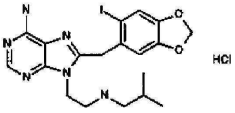
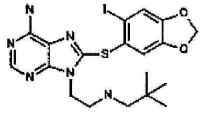
EMD-683671, XL-888, VER-51047 , KOS-2484,

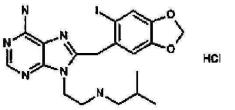
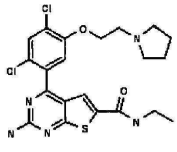


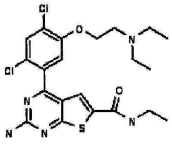
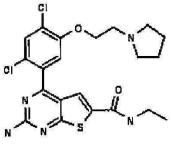
KOS-2539, CUDC-305 , MPC-3100

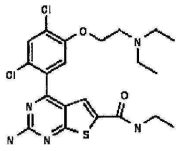
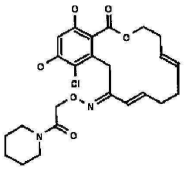
[0105]

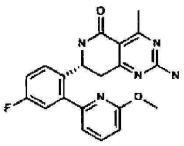
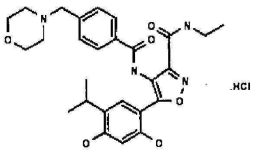

, CH-5164840

, PU-DZ13


, PU-HZ151

, PU-DZ13

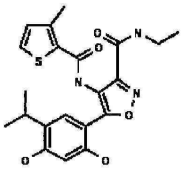
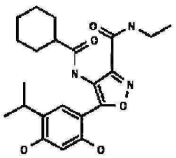

, VER-82576

, VER-82160


, VER-82576

, VER-82160

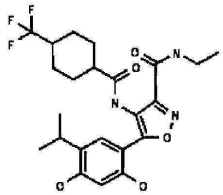

, NXD-30001

, NVP-HSP990


, SST-0201CL1

,

[0106]


SST-0115AA1

, SST-0221AA1 ,

[0107]

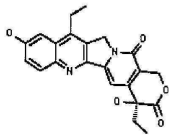

SST-0223AA1

[0108] , 노보비오신(C-말단 Hsp90i)을 포함한다.

[0109] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 치료 모이어티가다. 상기 치료 모이어티는, 예를 들면, 세포독성 모이어티일 수 있다. 세포독성 모이어티는 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브, KW-2189, BUMB2, DC1, CC-1065, 아도젤레신, 또는 이들의 단편(들)일 수 있다.

[0110] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 엽산길항제 또는 이의 단편들(예를 들면, 테모졸아미드, 미토졸아미드, 질소 머스타드, 에스트라무스틴, 또는 클로로메틴)이다.

[0111] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상을 포함한다: 펩티딜-프롤릴 아이소머라제 리간드, 예를 들면, FK506(타크롤리무스); 라파마이신, 사이클로스포린 A; 스테로이드 호르몬 수용체 리간드, 예를 들면, 천연 스테로이드 호르몬(예를 들면, 에스트로겐, 프로게스틴, 테스토스테론), 뿐만 아니라 이들의 합성 유도체 및 유사체; 세포골격 단백질에 결합하는 소분자, 예를 들면, 항유사분열제(예를 들면, 탁산, 콜키신, 콜세미드, 노카도졸, 빈블라스틴 및 빈크리스틴), 악틴 결합제(예를 들면, 시토칼라신, 라트룬쿨린, 팔로이딘);



레날리도마이드, 포말리도미드, SN-38 을 포함하는 캄프토테신, 토포테칸, 콤브레타스타틴, 카페시타빈, 겜시타빈, 빈카 알칼로이드, 백금 함유 화합물, 메트포르민, HDAC 억제제(예를 들면, 수베로일아닐리데하이드록삼산(SAHA)), 티미딜레이트 신타제 억제제(예를 들면, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 및 랄티트렉시드); 벤다무스틴 및 멜팔란과 같은 질소 머스타드; 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이의 유도체; 및 베도틴 및 DMI와 같은 ADC 약물에서 사용되는 제제.

[0112] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 중추신경계 저하제, 예를 들면, 일반적인 마취제(바르비투레이트, 벤조디아제핀, 스테로이드, 사이클로헥사논 유도체, 및 다양한 제제), 진정제-수면제(벤조디아제핀, 바르비투레이트, 피페리딘디온 및 트리온, 퀴나졸린 유도체, 카바베이트, 알데히드 및 유도체, 아미드, 비환식 우레이드, 벤즈아제핀 및 관련 약물, 페노티아진), 중추 수의근 긴장 개질 약물(히단토인, 바르비투레이트, 옥사졸리딘디온, 석신이미드, 아실우레이드, 글루타르이미드, 벤조디아제핀, 2차 및 3차 알코올, 디벤즈아제핀 유도체, 발프로산 및 유도체, GABA 동족체와 같은 항경련제), 진통제(모르핀 및 유도체, 오리파빈 유도체, 모르피난 유도체, 페닐피페리딘, 2,6-메탄-3-벤자조카인 유도체, 디페닐프로필아민 및 등배전자체(isostere), 살리실레이트, p-아미노페놀 유도체, 5-피라졸론 유도체, 아릴아세트산 유도체, 페나메이트 및 등배전자체) 및 항구토제(항콜린작용제, 항히스타민제, 항도파민작용제); 중추신경계 흥분제, 예를 들면, 강장제(호흡 흥분제, 경련 흥분제, 정신운동 흥분제), 마취성 길항제(모르핀 유도체, 오리파빈 유도체, 2,6-메탄-3-벤족사신 유도체, 모르피난 유도체), 항치매제; 정신약리학적/향정신성 제제, 예를 들면, 불안해소진정제(벤조디아제핀, 프로판디올 카바메이트), 항정신병 제제(페노티아진 유도체, 티옥산틴 유도체, 기타 트리사이클릭 화합물, 부티로페논 유도체 및 등배전자체, 디페닐부틸아민 유도체, 치환된 벤즈아미드, 아릴피페라진 유도체, 인돌 유도체), 항우울제(트리사이클릭 화합물, MAO 억제제).

[0113] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 호흡기 약물, 예를 들면, 중추 진해제(아편 알카로이드 및 이들의 유도체); 면역억제제; 말초신경계 약물, 예를 들면, 국부 마취제(에스테르 유도체, 아미드 유도체)와 같은 약물동력학적 제제; 시냅스 또는 신경효과기 접합부에서 작용하는 약물, 예를 들면, 콜린작용제, 콜린작용 차단제, 신경근차단제, 아드레날린작용제, 항아드레날린작용제; 평활근 작용약물, 예를 들면, 진경제(항콜린작용제, 평활근 진경제), 혈관확장제, 평활근 흥분제; 히스타민 및 항히스타민제, 예를 들면, 히스타민 및 이의 유도체(베타졸), 항히스타민제(H_1-길항제, H_2-길항제), 히스타민 대사작용 약물; 심혈관 약물, 예를 들면, 강심제(식물 추출물, 부테놀라이드, 펜타디에놀리드, 에리트로플레움 종으로부터의 알칼로이드, 이온 투과 담체, 아드레날린 수용체 흥분제), 항부정맥 약물, 항고혈압제, 항지혈증 제제(클로피브르산 유도체, 니코틴산 유도체, 호르몬 및 동족체, 항생제, 살리실산 및 유도체), 항정맥류 약물, 지혈제; 화학요법제, 예를 들면, 항감염제, 예를 들면, 기생충박멸제(염소화 탄화수소, 피레틴, 황화 화합물), 구충제, 항원생동물제, 항말라리아제, 항아메바제, 항레이시마니아 약물, 항트리코모나스제, 항트리파노소마제, 설폰아미드, 항미코박테리아 약물, 항바이러스 화학요법제, 및 세포증식억제제, 즉, 항종양제 또는 세포독성 약물, 예를 들면, 알킬화제, 예를 들면, 메클로레쓰아민 하이드로클로라이드(질소 머스타드, 머스타르겐, HN2), 사이클로포스파미드(사이토반(Cytovan), 엔독사나(Endoxana)), 이포스파미드(IFEX), 클로람부실(류케란(Leukeran))), 멜팔란(Melphalan)(페닐알라닌 머스타드, L-사르콜리신, 알케란(Alkeran), L-PAM), 부설판(Myleran), 티오테파(Thiotepa)(트리에틸렌티오포스파미드), 카르무스틴(BiCNU, BCNU), 로무스틴(CeeNU, CCNU), 스트렙토조신(자노사르(Zanosar)); 식물 알카로이드, 예를 들면, 빈크리스틴(온코빈(Oncovin)), 빈블라스틴(벨반(Velban), 벨베(Velbe)), 파클리탁셀(탁솔(Taxol)); 항대사물, 예를 들면, 메토트렉세이트(MTX), 머캅토푸린(푸리네톨(Purinethol), 6-MP), 티오구아닌(6-TG), 플루오로우라실(5-FU), 시타라빈(Cytosar-U, Ara-C), 아자시티딘(밀로사르(Mylosar), 5-AZA); 항생제, 예를 들면, 닥티노마이신(악티노마이신 D(Actinomycin D), 코스메겐(Cosmegen)), 독소루비신(아드리아마이신(Adriamycin)), 다우노루비신(다우노마이신, 세루비딘(Cerubidine)), 이다루비신(이다마이신(Idamycin)), 블레오마이신(블레녹산(Blenoxane)), 피카마이신(미트라마이신

(Mithramycin), 미트라신(Mithracin)), 미토마이신(뮤타마이신(Mutamycin)), 및 기타 항세포증식제, 예를 들면, 하이드록시우레아(하이드레아(Hydrea)), 프로카바진(뮤탈란(Mutalane)), 다카바진(DTIC-Dome), 시스플라틴(플라티놀(Platinol)), 카보플라틴(파라플라틴(Paraplatin)), 아스파라기나제(엘스파르(Elspar)), 에토포사이드(VePesid, VP-16-213), 암사르크린(AMSA, m-AMSA), 미토탄(라이소드렌(Lysodren)), 또는 미톡산트론(노바트론(Novatrone)).

[0114] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 소염제; 항생제, 예를 들면, 아미노글리코사이드, 예를 들면, 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 밤베르마이신, 부티로신, 디베카신, 디하이드로스트렙토마이신, 포르티미신, 겐타미신, 이세파미신, 카나마이신, 마이크로놈신, 네오마이신, 네틸미신, 파로마이신, 리보스타마이신, 시소미신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 노브라마이신, 트로스펙토마이신; 암페니콜, 예를 들면, 아지담페니콜, 클로르암페니콜, 플로르페니콜, 및 테이마페니콜; 안사마이신, 예를 들면, 리파미드, 리팜핀, 리파마이신, 리파펜틴, 리팍시민; β-락탐, 예를 들면, 카바세펨, 카바페넴, 세팔로스포린, 세파마이신, 모노박탐, 옥사펨, 페니실린; 린코사미드, 예를 들면, 클리나마이신, 리노마이신; 마크롤라이드, 예를 들면, 클라리트로마이신, 디르트로마이신, 에리트로마이신; 폴리펩티드, 예를 들면, 암포마이신, 바시트라신, 카프레마이신; 테트라사이클린, 예를 들면, 아피사이클린, 클로르테트라사이클린, 클로모사이클린; 합성 항박테리아제, 예를 들면, 2,4-디아미노피리미딘, 니트로푸란, 퀴놀론 및 이의 동족체, 폴론아미드, 또는 설폰.

[0115] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 항진균제, 예를 들면, 폴리엔, 예를 들면, 암포테리신 B, 칸디시딘, 데르모스타틴, 필리핀, 펀지크로민, 하치마이신, 하마이신, 우센소마이신, 메파르트리신, 나타마이신, 니스타틴, 페실로신, 페리마이신; 합성 항진균제, 예를 들면, 아릴아민, 예를 들면, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀; 이미다졸, 예를 들면, 비포나졸, 부토코나졸, 클로르단토인, 클로르미다졸, 티오카바메이트, 예를 들면, 톨시클레이트, 트리아졸, 예를 들면, 플루코나졸, 이트라코나졸, 또는 테르코나졸.

[0116] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 구충제, 예를 들면, 아레콜린, 아스피딘, 아스피디놀, 디클로로펜, 엠벨린, 코신, 나프탈렌, 니클로사미드, 펠레티에린, 퀴나크린, 알란토락톤, 아모카르진, 아모스카네이트, 아스카리돌, 베페늄, 비토스카네이트, 사염화탄소, 카르바크롤, 사이클로벤다졸, 또는 디에틸카바마진.

[0117] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 항말라리아제, 예를 들면, 아세다프손, 아모디아퀸, 아르티테르, 아르테메테르, 아르테미시닌, 아르테수네이트, 아토바쿠온, 베비어린, 베르베린, 시라타, 클로르구아나이드, 클로로퀸, 클로르프로가우닐, 신코나, 신코니딘, 신코닌, 사이클로구아닐, 겐티오피크린, 할로판트린, 하이드록시클로로퀸, 메플로퀸 하이드로클로라이드, 3-메틸아르사세틴, 파마퀸, 플라스모시드, 프리마퀸, 피리메타민, 퀴나크린, 퀴니딘, 퀴닌, 퀴노사이드, 퀴놀린, 또는 이염기성 비소화나트륨.

[0118] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상으로부터 유도된다: 항원생동물제, 예를 들면, 아크라닐, 티니다졸, 이프로니다졸, 에틸스티바민, 펜타미딘, 아세타르손, 아미니트로졸, 아니소마이신, 니푸라텔, 티니다졸, 벤지다졸, 또는 수라민.

[0119] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 하기 중의 하나 이상을 포함한다: 독세탁셀 또는 파클리탁셀; BEZ235; 템시롤리무스; PLX4032; 시스플라틴; AZD8055; 및 크리조티니브.

[0120] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 토포테칸 또는 이리노테칸을 포함한다.

[0121] 다양한 양태들에서, 상기 세포독성 모이어티는 단독 투여에 적합하지 않다. 상기 세포독성 모이어티는, 단지 독성으로 인해, 단독 투여에 부적합할 수 있다. 상기 세포독성 모이어티는 목적하지 않은 표적화 또는 표적화의 결여로 인해 단독 투여에 부적합할 수 있다.

[0122] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티는 공유 결합적으로 부착될 수 있다. 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티는 예를 들면 링커에 의해 공유 결합적으로 부착될 수 있다. 상기 링커는 개열 가능한 링커를 포함할 수 있다. 상기 개열 가능한 링커는 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함할 수 있다. 상기 링커는 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르 및 에테르 링커로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0123] 다양한 양태들에서, 상기 SDC-TRAP는 분자량이 약 1600달톤 미만이다. 예를 들면, SDC-TRAP 분자량은 약 1600,

1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 또는 200달톤 미만일 수 있다.

[0124] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 분자량이 약 800달톤 미만이다. 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티 분자량은 약 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 또는 100달톤 미만일 수 있다.

[0125] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 분자량이 약 800달톤 미만이다. 예를 들면, 상기 이펙터 모이어티 분자량은 약 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 또는 100달톤 미만일 수 있다.

[0126] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티 및 상기 이펙터 모이어티는 크기가 거의 동일하다. 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티 및 상기 이펙터 모이어티는 분자량 차이가 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 또는 400달톤 미만이다.

[0127] 다양한 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 분자 표적에 대한 친화도가 높다. 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티는 분자 표적에 대한 친화도가 높아서 K_d가 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400nM 또는 그 이상이다.

[0128] 다양한 양태들에서, 개체에게 투여되는 경우, 상기 SDC-TRAP는 약 2:1, 5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1, 200:1, 250:1, 300:1, 400:1, 500:1, 600:1, 700:1, 800:1, 900:1, 1000:1 또는 그 이상의 비로 존재한다. 상기 비는, 예를 들면, 투여한 지 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72시간 후에 존재할 수 있다.

[0129] 다양한 양태들에서, 상기 SDC-TRAP는 24시간 이상 동안 표적 세포 및/또는 조직에 존재한다. 상기 SDC-TRAP는 암세포 내에서 오랫 동안, 예를 들면, 적어도 48, 72, 96 또는 120시간 동안 존재할 수 있다.

[0130] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 6시간 이상의 기간 동안 방출된다. 상기 이펙터 모이어티는 더 오랜 기간, 예를 들면, 12, 24, 48, 72, 96 또는 120시간 이상의 기간 동안 방출될 수 있다.

[0131] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 표적 세포 및/또는 조직 내부에서 선택적으로 방출된다.

[0132] 다양한 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP 분자를 제공하며, 이는 표적 단백질의 억제제이지만 단독 투여시 치료제로서 비효과적이다. 이들 양태 및 기타 양태에서, 상기 SDC-TRAP는 상기 바인딩 모이어티와 이펙터 모이어티 사이의 상가적 또는 상승적 효과를 용이하게 할 수 있다.

발명의 효과

[0133] 본 발명은, 관심 대상인 세포를 표적으로 하고 충분한 시간의 기간 동안 세포 내에 포획되어 상기 이펙터 모이어티가 바람직한 생물학적 효과를 갖도록 하는 SDC-TRAP 분자를 제공하며, 상기 SDC-TRAP는 효능을 극대화시키고/시키거나 바람직하지 않은 부작용을 최소화시키면서 표적 치료 요법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0134] 본 발명은 도면 및 하기 실시예에 의해 추가로 상세하게 기술되지만, 상기 도면 및 실시예는 설명용으로만 사용될 뿐 본 발명에 제한을 가하지 않는다.

도 1은 예시되는 Hsp90-표적화 모이어티가 상기 접합체의 물리적, 약동학적 또는 약력학적 특성을 증진시키기 위해 하나 이상의 위치에서 어떻게 개질되는지를 도시한다.

도 2는 이펙터 모이어티를 갖는 약제학적 접합체의 양태를 도시한다.

도 3은 혈장 중의 가네테스피브의 평균 농도가 5분 시점에서 RBC 중의 평균 농도와 비교하여 약 10배 더 높은 실시예를 도시한다.

도 4는 HCT-116 결장암 모델에서, 이펙터 모이어티 이리노테칸 및 비히클 대조용과 비교하여, SDC-TRAP-0063로 치료된 후의 종양 용적의 변화를 도시한다.

도 5는 HCT-116 결장암 모델에서, 이펙터 모이어티 이리노테칸 및 비히클 대조용과 비교하여, SDC-TRAP-0063로 치료한 후의 동물 체중 변화를 도시한다.

도 6은 MCF-7 유방암 모델에서, 이펙터 모이어티 이리노테칸 및 비히클 대조용과 비교하여, SDC-TRAP-0063로 치료한 후의 종양 용적 변화를 도시한다.

도 7은 MCF-7 유방암 모델에서, 이펙터 모이어티 이리노테칸 및 비히클 대조용과 비교하여, SDC-TRAP-0063로 치료한 후의 동물 체중 변화를 도시한다.

도 8은 바인딩 모이어티 또는 이펙터 모이어티 단독에 비해, 종양 용적의 투여량 의존적 감소를 나타낸다.

도 9, 도 10 및 도 11은 SDC-TRAP 정맥내 주입 후, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티가 3개의 마우스 균주에서 종양 내에서는 축적 및 유지되지만 혈장 및 심장에서는 급속하게 사라짐을 도시한다.

도 12는 마우스 혈장 중의 7개의 SDC-TRAP 종의 안정성을 도시한다.

도 13은 마우스 혈장 및 세포 배양 배지 중의 5개의 추가의 SDC-TRAP 종 + 이펙터 모이어티 SN-38의 안정성을 도시한다.

도 14는 SDC-TRAP-0063 및 SN-38 단독의 안정성을 도시한다.

도 15의 A 내지 C는 혈장, 종양 및 심장 각각에서 SDC-TRAP-0063 및 이의 분해 산물 DP-1 및 SN-38의 조직 분포를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0135] 본 발명의 기타 특징 및 이점은 하기 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 특허청구범위로부터 명백해질 것이다.

[0136] 본 발명은, 관심 대상인 생물학적 표적에 이펙터 모이어티를 유도하는 바인딩 모이어티에 접합된 이펙터 모이어티를 포함하는 분자를 제공한다. 본 발명의 분자는 목적하는 세포, 예를 들면, 암세포 내에 본 발명의 분자를 포획함으로써, 이펙터 모이어티의 선택적 표적화를 허용한다. 상기 분자들은, 고농도 세포내 단백질에 대한 선택적 결합으로 인해 세포내에 포획된 소분자 약물 접합물(**S**mall molecule **D**rug **C**ongugates that are **TRAP**ped intracellularly: SDC-TRAP)로서 기술될 수 있다. 본 발명의 분자들을 관심 세포 내에 포획하기 위해, 상기 SDC-TRAP 분자의 일부인 바인딩 모이어티는, 표적 세포에서 과발현하는 단백질과 상호작용한다. 예시 양태에서, 과발현되는 단백질은 특정 질환 또는 장애의 특징이다. 따라서, 본 발명은, 본 발명의 분자들을 포함하는 조성물, 키트 및 방법(예를 들면, 치료, 진단 및 이미징)을 제공한다.

[0137] 본 발명의 하나의 양태에서, SDC-TRAP는, 단지 독성 및/또는 바람직하지 못한 전신 효과로 인해, 단독 투여에 부적합한 이펙터 분자의 전달을 허용한다. 본원에서 기술된 표적화 전달 분자(SDC-TRAP)를 사용하면, 독성이 너무 높아 현재의 방법으로는 투여될 수 없는 이펙터 모이어티를 비교적 낮은 농도로 투여할 수 있으며, 이로써 상기 독성 이펙터(effector)를 낮은 독성의 수준으로 특정 질환을 겪는 세포로 표적화할 수 있다.

[0138] 다양한 예시 측면 및 양태에서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 화합물들을 제공한다. 예를 들면, SDC-TRAP는 Hsp90 바인딩 모이어티(즉, 정상 세포에 비해 암 세포에서 과발현되는 Hsp90을 표적으로 함) 및 이펙터 모이어티를 포함할 수 있다(예를 들면, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티는 세포독성제에 접합된 Hsp90 억제제일 수 있다). 상기 지시한 바와 같이, 본 발명은 Hsp90-표적화 바인딩 모이어티 및 세포독성제의 견지에서 본원에서 예시된다. 본원에서 고려, 언급 또는 기술되는 기타 바인딩 모이어티는 본 발명의 범위 내에 포함되어야 한다.

[0139] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 SDC-TRAP 분자는 수동적 수송에 의해 세포에 유입될 수 있다. 수동적 수송에 의해 세포에 유입되는 SDC-TRAP의 능력은 상기 SDC-TRAP의 하나 이상의 독특한 화학적 특성들(예를 들면, 크기, 중량, 전하, 극성, 소수성 등)의 결과일 수 있으며, 상기 SDC-TRAP의 전달 및/또는 작용을 용이하게 할 수 있다. 수동적 수송에 의해 세포에 유입되는 SDC-TRAP의 능력은 이의 물리화학적 특성과 함께 SDC-TRAP를 항체-약물 접합체와 같은 기타 표적화 분자와 구분시키는 기능적 특성이다.

[0140] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 SDC-TRAP 분자는 능동적 수송에 의해 세포에 유입될 수 있다. 능동적 수송에 의해 세포에 유입되는 SDC-TRAP의 능력은 상기 SDC-TRAP의 하나 이상의 독특한 화학적 특성들의 결과일 수 있으며, 상기 SDC-TRAP의 전달 및/또는 작용을 용이하게 할 수 있다. SDC-TRAP 능동적 수송의 예는, 예를 들면, 세포이물흡수(endocytosis), 식세포작용(phagocytosis), 음세포작용(pinocytosis) 및 세포외유출(exocytosis)을 포함할 수 있다.

[0141] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 분자량이 약 1600달톤 미만(예를 들면, 약 1600, 1550, 1500, 1450,

1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200달톤 미만 등)인 SDC-TRAP를 제공한다. 유사하게는, 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 분자량이 약 800달톤 미만(예를 들면, 약 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100달톤 미만 등)인 바인딩 모이어티 및/또는 분자량이 약 800달톤 미만(예를 들면, 약 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100달톤 미만 등)인 이펙터 모이어티를 제공한다. SDC-TRAP의 전체 분자량과, 바인딩 모이어티, 이펙터 모이어티 및 임의의 연결 모이어티(linking moiety)의 개별 분자량은 상기 SDC-TRAP의 수송에 영향을 미칠 수 있다. 다양한 예에서, 비교적 낮은 분자량은 SDC-TRAP의 전달 및/또는 활성을 용이하게 할 수 있는 것으로 관찰되었다.

[0142] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티 및 상기 이펙터 모이어티는 대략 크기가 동일하다(예를 들면, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티 및 상기 이펙터 모이어티는 분자량 차이가 약 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400달톤 미만 등이다). 다양한 예에서, 분자량 차이가 낮으면 SDC-TRAP의 전달 및/또는 활성이 용이할 수 있는 것으로 관찰되었다.

[0143] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 표적 단백질과 상호작용하는 바인딩 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공한다. 표적 단백질과 상호작용하는 바인딩 모이어티는 표적 단백질의 임의의 하나 이상의 영역과 선택적으로 상호작용할 수 있다. 예를 들면, 표적 단백질이 Hsp90인 경우, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90의 N-말단 도메인, Hsp90의 C-말단 도메인 및/또는 Hsp90의 중간 도메인과 상호작용하는 Hsp90 바인딩 모이어티일 수 있다. 표적 단백질의 임의의 하나 이상의 영역과의 선택적 상호작용은 유리하게는 표적 조직 및/또는 세포 내부의 분자 표적의 특이성을 증가시키고/시키거나 농도를 증가시킬 수 있다.

[0144] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 분자 표적에 대한 친화도가 높은 바인딩 모이어티(예를 들면, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400nM 또는 그 이상의 K_d)를 포함하는 SDC-TRAP를 제공한다. 예를 들면, 바인딩 모이어티가 Hsp90 바인딩 모이어티인 경우, 상기 Hsp90 바인딩 모이어티는 K_d가 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400nM 또는 그 이상일 수 있다. 분자 표적에 대한 친화도가 높은 바인딩 모이어티는 유리하게는 표적 세포 및/또는 조직에서 SDC-TRAP의 표적화를 개선시키고/시키거나 공명 시간을 증가시킬 수 있다.

[0145] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 개체에게 투여시 상기 SDC-TRAP는 혈장과 비교하여 종양 세포 중에서 약 2:1의 비로 존재한다. 상기 비는 이보다 더 높을 수 있고, 예를 들면, 약 5:1, 10:1, 25:1, 50:1, 75:1, 100:1, 150:1, 200:1, 250:1, 300:1, 400:1, 500:1, 600:1, 700:1, 800:1, 900:1, 1000:1, 또는 그 이상이다. 다양한 측면들 및 양태들에서, 상기 비는 투여한 지 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72시간 후 또는 그 이후의 시간에서의 비이다. 표적화 효율은 혈장에 비해 표적 세포 및/또는 조직 중의 SDC-TRAP의 비로 반영될 수 있다.

[0146] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 SDC-TRAP는 24시간 이상 동안 표적(예를 들면, 암) 세포 내에 존재한다. 상기 SDC-TRAP는 암세포 내에 더 오랫동안, 예를 들면, 48, 72, 96 또는 120시간 이상 동안 존재할 수 있다. SDC-TRAP의 소정 투여량의 치료학적 효과를 증가시키고/시키거나 SDC-TRAP의 투여와 투여 사이의 간격을 증가시키기 위해 SDC-TRAP가 더 오랫 동안 표적 세포 내에 존재하는 것이 유리할 수 있다.

[0147] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 이펙터 모이어티는 6시간 이상의 기간 동안 방출된다. 상기 이펙터 모이어티는 더 오랫 동안, 예를 들면, 12, 24, 48, 72, 96 또는 120시간 이상 동안 방출될 수 있다. 선택적 방출을 사용하여 이펙터 모이어티의 방출 기간을 조절, 지연 및/또는 연장시킬 수 있으며, 이에 따라 소정 투여량의 SDC-TRAP의 치료학적 효과를 증가시키고/시키거나 소정 투여량의 SDC-TRAP의 바람직하지 않은 부작용을 감소시키고/시키거나 SDC-TRAP의 투여와 투여 사이의 간격을 증가시킬 수 있다.

[0148] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, Hsp90 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 이펙터 모이어티는 표적(예를 들면, 암) 세포 내에서 선택적으로 방출된다. 선택적 방출은, 예를 들면, 개열 가능한 링커(예를 들면, 효소적으로 개열 가능한 링커)에 의해 달성될 수 있다. 선택적 방출을 사용하여 바람직하지 않은 독성 및/또는 원치 않는 부작용을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, SDC-TRAP는, 이펙터 모이어티가 접합 형태에서 불활성(또는 비교적 불활성)이지만 표적(예를 들면, 암) 세포 내부에서 선택적으

로 방출된 후에는 활성(또는 보다 활성)이도록 설계될 수 있다.

[0149] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 SDC-TRAP는 독성인 이펙터 모이어티 또는 개체에게 투여되기에 부적합한 이펙터 모이어티의 사용을 허용한다. 상기 이펙터 모이어티는 바람직하지 않은 독성으로 인해 개체에게 투여하기에 부적합할 수 있다. 이러한 경우, 선택적 방출과 같은 전략이, 바람직하지 않은 독성을 다루기 위해 사용될 수 있다. 상기 이펙터 모이어티는 바람직하지 않은 표적화 또는 표적화 결여로 인해 개체에게 투여하기에 부적합할 수 있다. 표적화는, 예를 들면, 전신 독성을 최소화하면서 표적(예를 들면, 종양)에서의 국부 독성을 최대화함으로써 이러한 문제를 다룰 수 있다.

[0150] 다양한 측면들 및 양태들에서, 본 발명은, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 바인딩 모이어티) 및 이펙터 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 제공하며, 상기 바인딩 모이어티는 단독 투여시 치료제로서 효과가 없는 억제제(예를 들면, Hsp90 억제제)이다. 이러한 경우, 상기 SDC-TRAP는 상기 바인딩 모이어티와 이펙터 모이어티 사이의 부가적 또는 상승적 효과를 용이하게 할 수 있으며, 이로써 유리하게는 상기 치료 효능을 개선시키고/시키거나 치료 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0151] 본 발명을 보다 용이하게 이해할 수 있도록, 특정 용어들이 먼저 정의된다. 또한, 파라미터의 값 또는 값들의 범위가 인용될 때마다 상기 언급된 값들에 대한 중간 값 또는 범위 또한 본 발명의 일부임을 유의해야 한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술용어 및 과학용어는 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 또한, 사용된 용어는 특정 양태를 기술하기 위함이지 제한을 가하려는 의도는 없음도 이해되어야 한다.

[0152] **정의**

[0153] 본원에서 사용되는 단수 표현은 명백하게 달리 지시되지 않는 한 해당하는 대상 하나 또는 그 이상(즉, 하나 이상)을 지칭한다. 예를 들면, "요소"는 하나의 요소 또는 하나를 초과하는 요소들을 의미한다.

[0154] 용어 "포함하는"은 본원에서 "포함하지만 이에 한정되지 않는"을 의미하고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0155] 용어 "또는"은 본원에서 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한 "및/또는"을 의미하고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0156] 용어 "~ 과 같은"은 "~ 과 같지만 이에 한정되지 않는"을 의미하고 이와 상호교환적으로 사용된다.

[0157] 특정하게 기술되거나 문맥으로부터 명백하지 않다면, 본원에서 사용되는 용어 "약"은 당해 기술분야에서 일반적으로 허용되는 범위 내, 예를 들면, 평균으로부터 2개의 표준 편차 이내인 것으로 이해된다. 약은 상기 기술된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 이내인 것으로 이해될 수 있다. 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 본원에 제공된 모든 수치는 용어 약이 붙는 것으로 바꿀 수 있다.

[0158] 본원에서 제공된 범위는 상기 범위 내의 모든 값을 약칭하는 것으로 이해된다. 예를 들면, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50으로 이루어진 그룹으로부터의 임의의 숫자, 숫자들의 조합 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0159] 본원에서 변형태의 임의의 정의에서 화학적 그룹(들)의 목록의 언급은 열거된 그룹들 중의 임의의 단일 그룹 또는 조합으로서 상기 변형태의 정의를 포함한다. 본원에서 변형태 또는 측면에 대한 양태의 언급은 임의의 단일 양태로서의 양태 또는 임의의 기타 양태 또는 이의 일부와 조합된 양태를 포함한다.

[0160] 본원에 제공된 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공된 기타 조성물 및 방법 중의 하나 이상의 임의의 것과 조합될 수 있다.

[0161] 본원에서 사용되는 용어 "개체"는 사람, 및 수의용 개체를 포함하는 사람 이외의 동물을 지칭한다. 용어 "사람이 아닌 동물"은 모든 척추동물, 예를 들면, 포유동물 및 비-포유동물, 예를 들면, 사람이 아닌 영장류, 마우스, 토끼, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류 및 파충류를 포함한다. 바람직한 양태에서, 상기 개체는 사람이고, 환자로서 지칭될 수 있다.

[0162] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 바람직하게는, 검측되거나 검측되지 않는, 질환 또는 상태의 하나 이상의 징후 또는 증상의 경감 또는 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정성 상태(즉, 악화되지 않는 상태), 상기 질환 상태의 완화 또는 일시적 완화, 진행속도 또는 진행 시간의 감소, 및 (부분적 또는

전체적) 차도를 포함하지만 이에 한정되지 않는 유리하거나 바람직한 임상적 결과를 수득하기 위한 행동을 지칭한다. "치료"는 또한 치료의 부재시 예측되는 생존율에 비해 연장된 생존율을 의미할 수 있다. 치료가 치유력이 있을 필요는 없다.

[0163] "치료학적 유효량"은 개체의 질환을 치료하기에 충분한 양이다. 치료학적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0164] 본원에서 사용되는 "진단하는" 등은 질환, 장애 또는 상태를 겪는 개체를 상기 질환, 장애 또는 상태의 징후 또는 증상과 같은 하나 이상의 지표의 존재를 기준으로 하여 확인하기 위해 관찰, 시험 또는 상황을 기준으로 하여 개체의 상태를 임상적 또는 기타 방식으로 평가하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 본 발명의 방법을 사용하는 진단은 본원에서 제공된 방법과 결부된 상기 질환, 장애 또는 상태의 다수의 지표에 대한 상기 개체의 관찰을 포함한다. 진단 방법은 질환이 존재하거나 존재하지 않는 지표를 제공한다. 단일 진단 시험은 전형적으로 시험되는 개체의 질환 상태에 관한 정의적 결론을 제공하지 않는다.

[0165] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 약제학적 조성물 또는 제제를 개체의 전신으로 또는 개체 내부 또는 표면에 전달하는 임의의 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 양태에서, 제제는 정맥내, 근육내, 피하, 피부내, 비내, 경구, 경피 또는 점막 투여된다. 바람직한 양태에서 제제는 정맥내 투여된다. 제제의 투여는 협력하는 다수의 사람들에 의해 수행될 수 있다. 제제의 투여는, 예를 들면, 개체에게 투여하도록 제제를 처방하고/하거나, 예를 들면, 경구 전달, 피하 전달, 중심 정맥관을 통한 정맥내 전달 등에 의해서와 같이 자체 전달에 의하거나, 예를 들면, 정맥내 전달, 근육내 전달, 종양내 전달 등에 의해서와 같이 숙련된 전문인에 의한 전달에 의해 직접 또는 다른 방식을 통해 특정 제제를 섭취하도록 지침을 제공하는 것을 포함한다.

[0166] 본원에서 사용되는 용어 "생존"은 질환 또는 상태, 예를 들면, 암에 대해 치료받는 개체의 수명의 지속을 지칭한다. 생존 시간은 임상 시험으로의 도입 시점, 완료 또는 실패 또는 조기 치료 처방으로부터의 시간, 진단으로부터의 시간 등과 같은 임의 시점으로부터 정의될 수 있다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "재발하다"는 종양에 대한 1차 치료가 이루어진 개체에서의 종양 또는 암세포의 재성장을 지칭한다. 상기 종양은 원래 위치에서 또는 신체의 또 다른 부분에서 재발할 수 있다. 하나의 양태에서, 재발하는 종양은 상기 개체가 치료받았던 원래의 종양과 동일한 형태이다. 예를 들면, 개체가 난소암 종양을 가져서 치료받은 후 또 다른 난소암 종양으로 진행된 경우, 상기 종양은 재발된 것이다. 또한, 암은 원래 발생한 곳과 상이한 기관 또는 조직에서 재발하거나 전이될 수 있다.

[0168] 본원에서 사용되는 용어 "동정하다" 또는 "선택하다"는 또 다른 것에 우선해서 선택하는 것을 지칭한다. 환언하면, 개체를 동정하거나 개체를 선택하는 것은 그룹으로부터 특정 개체를 골라서 상기 개체의 동일성을 이름 또는 기타 구별되는 특징에 의해 확인하는 능동적인 단계를 수행하는 것이다.

[0169] 본원에서 사용되는 용어 "유익"은 유리하거나 좋은 어떤 것, 또는 이점을 지칭한다. 유사하게는, 본원에서 사용되는 용어 "유익한"은 개선되거나 유리한 어떤 것을 지칭한다. 예를 들면, 개체는, 이들이 질환 또는 상태의 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소(예를 들면, 종양 수축, 종양 무게 감소, 전이의 억제 또는 감소, 삶의 질(quality of life)("QOL") 개선이 있는 경우, 진행 시간(time to progression)("TTP")이 지연되는 경우, 전체 생존율(overall survival)("OS") 등이 증가하는 경우, 또는 질환 진행이 느려지거나 중지되는 경우(예를 들면, 종양 성장 또는 전이가 중지되거나 종양 성장 또는 전이 속도가 느려지는 경우) 치료로부터 유익할 것이다. 유익은 또한 삶의 질의 개선, 생존 시간의 증가 또는 질병의 진행이 없는 생존의 증가를 포함할 수 있다.

[0170] 용어 "암" 또는 "종양"은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있으며, 예를 들면, 개체에서 제어되지 않는 증식, 불멸, 전이 가능성, 급속한 성장 및 증식 속도, 세포사망/세포사멸 감소, 및 특정한 특징적인 형태 특징과 같은 암 유발 세포의 전형적인 특징들을 갖는 세포들의 존재를 지칭한다. 암세포는 종종 고형 종양의 형태이다. 그러나, 암은 또한 비고형 종양, 예를 들면, 혈액 종양, 예를 들면, 백혈병을 포함하며, 상기 암세포는 골수로부터 유래된다. 본원에서 사용되는 용어 "암"은 전암 상태 뿐만 아니라 악성 암도 포함한다. 암은 청신경종, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(단구상, 골수아구성, 선암, 혈관육종, 성상세포종, 골수단구성 및 전구골수성), 급성 T-세포 백혈병, 기저세포 암종, 담관 암종, 방광암, 뇌암, 유방암, 기관지 암종, 자궁경부암, 연골육종, 척색종, 맥락막 암종, 만성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성(과립구성) 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장암, 대장암, 두개인두종, 낭포선암, 확산 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 이상증식성 변화(형성이상 및 변질 형성), 태아 암종, 자궁내막암, 내피육종, 상의세포종, 상피 암종, 적혈구백혈병, 식도암, 에스트로겐-수용체 양성 유방암, 본태성 혈소판증가증, 유잉 종양, 섬유육종, 여포성 림

프종, 생식세포 고환암, 신경교종, 중쇄병, 혈관아종, 간암, 간세포암, 호르몬 불응 전립선암, 평활근육종, 지방육종, 폐암, 림프관내피육종, 림프혈관육종, 림프구성 백혈병, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 방광, 유방, 결장, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 피부 및 자궁의 악성 종양 및 과증식성 장애, T-세포 또는 B-세포 근원 림프의 악성 종양, 백혈병, 림프종, 연수 암종, 수모세포종, 흑색종, 뇌수막종, 중피종, 다발성 골수종, 골수성 백혈병, 골수종, 점액육종, 신경아세포종, 비-소형세포 폐암, 핍지교종, 구강암, 골육종, 난소암, 췌장암, 갑상선 선암, 갑상선 암종, 송과체종, 진성 적혈구증가증, 전립선암, 직장암, 신장 세포 암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 피지선 암종, 정상피종, 피부암, 소세포 폐 암종, 고형 종양(암종 및 육종), 소세포 폐암, 위암, 편평상피세포 암종, 활막종, 한선 암종, 갑상선암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 고환 종양, 자궁암, 및 빌름스 종양을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 기타 암은 원발암, 전이암, 구강인두암, 인후두암, 간암, 담낭암, 담관암, 소장암, 요도암, 신장암, 요로상피암, 여성 생식기암, 자궁암, 임신 융모 질환, 남성 생식기암, 정낭암, 고환암, 생식세포 종양, 내분비선 종양, 갑상선암, 부신암, 뇌하수체암, 혈관종, 골 및 연질 조직으로부터 생기는 육종, 카포시 육종, 신경암, 안구암, 동맥암, 교아세포종, 신경종, 신경아세포종, 신경초종, 조혈모세포 악성 종양(예를 들면, 백혈병)으로부터 야기되는 고형 종양, 전이성 흑색종, 재발성 또는 지속성 난소 상피암, 나팔관암, 원발성 복막암, 위장관 기질 종양, 대장암, 위암, 흑색종, 교모세포종, 비평면 비-소세포 폐암, 악성 뇌교종, 상피성 난소암, 원발성 복막 장액암, 전이성 간암, 신경내분비계 암종, 내화성 악성 종양, 삼중 음성 유방암, HER2-증폭된 유방암, 비인두암, 난소암, 담관암, 간세포 암종, 두부 및 경부의 편평상피세포 암종(SCCHN), 비수질성 갑상선 암종, 재발성 다형성 교모세포종, 신경섬유종 타입 1, CNS 암, 지방육종, 평활근육종, 침샘암, 점막 흑색종, 말단/흑색점 흑색종, 부신경절종, 갈색세포종, 진행된 전이암, 고형 종양, 삼중 음성 유방암, 대장암, 육종, 흑색종, 신장 암종, 자궁내막암, 갑상선암, 횡문근육종, 다발성 골수종, 난소암, 교모세포종, 위장관 기질 종양, 맨틀 세포 림프종, 및 내화성 악성 종양을 포함한다.

[0171] 본원에서 사용되는 "고형 종양"은 3차원적인 비정상 성장으로서 이미징 방법을 사용하여 촉진되거나 검측될 수 있는 임의의 병원성 종양으로서 이해된다. 고형 종양은 백혈병과 같은 혈액 종양과 구분된다. 그러나, 혈액 종양의 세포는 골수로부터 유래되므로, 상기 암세포를 생성하는 조직은 저산소성일 수 있는 고형 조직이다.

[0172] "종양 조직"은 상기 고형 종양과 연관된 세포, 세포외 매트릭스 및 기타 천연 성분으로서 이해된다.

[0173] 본원에서 사용되는 용어 "분리된"은 제제가 수득되는 조직과 연관된 기타 단백질, 핵산 또는 화합물로부터 실질적으로 (예를 들면, 50중량%, 60중량%, 70중량%, 80중량%, 90중량% 또는 그 이상) 유리된 제제를 지칭한다.

[0174] 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 개체로부터 분리된 유사한 유체, 세포, 또는 조직의 수집물을 지칭한다. 용어 "샘플"은 개체로부터의 임의의 체액(예를 들면, 뇨, 혈청, 혈액, 림프액, 부인과적 유체, 낭포성 유체, 복막액, 안구내 유체, 및 기관지 세척 및/또는 복강 세정에 의해 수집되는 유체), 복수, 조직 샘플(예를 들면, 종양 샘플) 또는 세포를 포함한다. 기타 개체 샘플은 눈물 방울, 혈청, 뇌척수액, 배설물, 가래 및 세포 추출물을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 샘플은 상기 개체로부터 제거된다. 특정 양태에서, 상기 샘플은 뇨 또는 혈청이다. 또 다른 양태에서, 상기 샘플은 복수를 포함하지 않거나 복수 샘플이 아니다. 또 다른 양태에서, 상기 샘플은 복막액을 포함하지 않거나 복막액이 아니다. 하나의 양태에서, 상기 샘플은 세포를 포함한다. 또 다른 양태에서, 상기 샘플은 세포를 포함하지 않는다. 샘플은 전형적으로 분석 전에 상기 개체로부터 제거된다. 그러나, 종양 샘플은, 예를 들면, 이미징 또는 기타 검측 방법을 사용하여 상기 개체에서 분석될 수 있다.

[0175] 본원에서 사용되는 용어 "대조용 샘플"은, 예를 들면, 암이 발병하지 않은 건강한 개체로부터의 샘플, 평가되는 개체에 비해 덜 심각하거나 진행이 느린 암을 갖는 개체로부터의 샘플, 일부 기타 유형의 암 또는 질환을 갖는 개체로부터의 샘플, 치료전 개체로부터의 샘플, 발병하지 않은 조직의 샘플(예를 들면, 종양이 아닌 조직), 동일한 공급원으로부터 입수하고 상기 종양 위치에서 가까운 샘플 등을 포함하는 임의의 임상적으로 연관된 비교용 샘플을 지칭한다. 대조용 샘플은 키트에 제공된 정제된 샘플, 단백질 및/또는 핵산일 수 있다. 이러한 대조용 샘플은, 예를 들면, 시험 샘플에서 분석물의 정량적인 측정을 허용하는 일련의 희석물로 희석될 수 있다. 대조용 샘플은 하나 이상의 개체로부터 유도된 샘플을 포함할 수 있다. 대조용 샘플은 또한 평가되는 개체로부터 더욱 이른 시점에서 제조된 샘플일 수 있다. 예를 들면, 상기 대조용 샘플은 질환의 초기 스테이지에서 상기 암의 개시 전에, 또는 치료제 또는 치료제의 일부를 투여하기 전에, 평가되는 개체로부터 취한 샘플일 수 있다. 상기 대조용 샘플은 또한 암의 동물 모델로부터의, 또는 상기 동물 모델로부터 유도된 조직 또는 세포주로부터의 샘플일 수 있다. 측정 그룹으로 이루어진 대조용 샘플에서의 수준은, 예를 들면, 평균, 중간 또는 모달 값을 포함하는 집중 경향치와 같은 적합한 통계학적 측정치를 기준으로 하여 측정될 수 있다.

[0176] 본원에서 사용되는 용어 "수득하는"은 제조하거나 구입하거나 기타 방식으로 소유하는 것으로서 본원에서 이해된다.

[0177] 본원에서 사용되는 용어 "동일한" 또는 "동일성"은 상기 비교 서열의 길이에 대해 공지된 유전자 또는 단백질 서열에 대해 적어도 30% 동일한, 보다 바람직하게는 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 가장 바람직하게는 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상 동일한 임의의 유전자 또는 단백질 서열을 지칭한다. 서열 전체에 걸쳐 고도의 동일성을 갖는 단백질 또는 핵산 서열은 균질하다고 할 수 있다. "상동성" 단백질은 또한 비교 단백질의 하나 이상의 생물학적 활성을 가질 수 있다. 일반적으로, 단백질의 경우, 비교 서열의 길이는 10개 이상의 아미노산, 바람직하게는 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 175, 200, 250개, 또는 적어도 300개의 아미노산 또는 그 이상일 것이다. 핵산의 경우, 비교 서열의 길이는 일반적으로 적어도 25, 50, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 800, 또는 적어도 850개의 뉴클레오티드 또는 그 이상일 것이다.

[0178] 본원에서 사용되는 "검측하는", "검측" 등은 검정이 샘플 중의 특정한 분석물의 동정을 위해 수행되는 것으로 이해된다. 분석물의 양 또는 상기 샘플에서 검측되는 활성은 없을 수 있거나, 상기 검정 또는 방법의 검측 수준 이하일 수 있다.

[0179] 용어 "조절하다" 또는 "조절"은 수준의 상향조절(즉, 활성화 또는 자극), 하향조절(즉, 억제 또는 저해), 또는 조합 또는 별도로 상기 둘 다를 지칭한다. "조절제"는 조절하는 화합물 또는 분자이고, 예를 들면, 효능제, 길항제, 활성제, 자극제, 저해제 또는 억제제일 수 있다.

[0180] 용어 "발현"은 폴리펩티드가 DNA로부터 생성되는 프로세스를 의미하는 것으로 본원에서 사용된다. 상기 프로세스는 상기 유전자의 mRNA로의 전사 및 상기 mRNA의 폴리펩티드로의 번역을 수반한다. 사용되는 맥락에 따라, "발현"은 RNA, 또는 단백질, 또는 이들 둘 다의 생성을 지칭할 수 있다.

[0181] 용어 "유전자의 발현도" 또는 "유전자 발현도"는 mRNA의 수준 뿐만 아니라 예비-mRNA 초기 전사물(들), 전사 프로세싱 중간체, 성숙한 mRAN(들) 및 분해 산물, 또는 상기 세포의 유전자에 의해 암호화되는 단백질의 농도를 지칭한다.

[0182] 본원에서 사용되는 "활성도"는 정량적, 준-정량적 또는 정성적 검정에 의해 측정되는 바와 같이 단백질 활성, 전형적으로 효소적 활성의 양으로 이해된다. 활성은 전형적으로 용이하게 검측 가능한 생성물, 예를 들면, 착색된 생성물, 형광성 생성물 또는 방사성 생성물을 생성하는 기질을 사용하는 검정에서 생성되는 생성물의 양을 모니터링함으로써 측정된다.

[0183] 본원에서 사용되는 "대조용과 비교하여 변화된" 샘플 또는 개체는 분석물 또는 진단 또는 치료용 지표(예를 들면, 마커)가 정상 샘플, 치료되지 않은 샘플 또는 대조용 샘플로부터의 샘플과 통계학적으로 상이한 수준에서 검측되는 수준을 갖는 것으로서 이해되며, 대조용 샘플은, 예를 들면, 배양물 중의 세포, 하나 이상의 실험실 시험 동물, 또는 하나 이상의 사람 개체를 포함한다. 대조용 샘플을 선택하고 시험하는 방법은 당해 기술분야의 기술자의 역량에 속한다. 분석물은 세포 또는 유기체(예를 들면, 항체, 단백질)에 의해 특징적으로 발현하거나 생성되는 천연 물질이거나 리포터 구성물(예를 들면, β-갈락토시다제 또는 루시퍼라제)에 의해 생성된 물질일 수 있다. 검측에 사용되는 방법에 따라, 상기 변화의 양 및 측정은 가변적일 수 있다. 대조용 기준 샘플과 비교되는 변화는 질환, 예를 들면, 암의 진단과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상의 변화를 포함할 수 있다. 통계학적 유의성, 예를 들면, 긍정적인 결과를 구성하는 평균으로부터의 표준 편차의 수의 측정은 당해 기술분야의 숙련자의 역량에 속한다.

[0184] "상승된" 또는 "저하된"은 기존의 정상적인 대조용 샘플을 기준으로 하는 정상 상한치(upper limit of normal)("ULN") 또는 정상 하한치(lower limit of normal)("LLN")에 대한 마커의 환자의 값을 지칭한다. 상기 개체에서 존재하는 마커의 레벨의 상기 질환의 결과이고 치료의 결과가 아닐 것이므로, 전형적으로 질환의 개시 전 환자로부터 수득한 대조용 샘플은 거의 입수할 수 없을 것이다. 상이한 실험실마다 상이한 절대 결과를 가질 수 있으므로, 값들은 그 실험실의 정상 상한치(ULN)에 대해 제공된다.

[0185] 마커의 발현의 "정상"치는 암이 발병하지 않은 개체 또는 환자의 세포에서의 상기 마커의 발현도이다. 하나의 양태에서, 발현의 "정상"치는 노목식(normoxic) 조건하에서의 상기 마커의 발현도를 지칭한다.

[0186] 마커의 "과발현" 또는 "높은 발현도"는 발현을 평가하기 위해 사용되는 검정의 표준 오차보다 큰 시험 샘플의 발현도를 지칭하며, 이는 바람직하게는, 대조용 샘플(예를 들면, 상기 마커 관련 질환, 즉, 암을 갖지 않는 건

강한 개체로부터의 샘플)에서의 상기 마커의 발현도의 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10배 이상이다. 하나의 양태에서, 마커의 발현은 몇 개의 대조용 샘플들에서의 상기 마커의 평균 발현도와 비교한다.

[0187] 마커의 "낮은 발현도" 또는 "저발현"은, 대조용 샘플(예를 들면, 상기 마커 관련 질환, 즉, 암을 갖지 않는 건강한 개체로부터의 샘플)에서 상기 마커의 발현도의 적어도 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 또는 0.1배 미만인 시험 샘플에서의 발현도를 지칭한다. 하나의 양태에서, 마커의 발현은, 몇 개의 대조용 샘플들에서의 상기 마커의 평균 발현도와 비교한다.

[0188] 본원에서 사용되는 "결합"은 비특이성 결합 파트너(예를 들면, 상기 접합 항체를 함유하는 것으로 공지된 샘플에 대한 항원과 결합하는 것)에 비해 특이성 결합 파트너에 대한 결합 선호도가 적어도 10^2 이상, 10^3 이상, 바람직하게는 10^4 이상, 바람직하게는 10^5 이상, 바람직하게는 10^6 이상인 것으로 이해된다.

[0189] 본원에서 사용되는 "측정하는"은 누군가 또는 어떤 것의 상태, 예를 들면, 존재, 부재, 수준, 또는 특정 조건의 정도, 바이오마커, 질환 상태, 또는 생리학적 상태를 확정하기 위해 검정을 수행하거나 진단 방법을 사용하는 것으로 이해된다.

[0190] 본원에서 사용되는 "처방하는"은 특정 제제 또는 제제들을 개체에게 투여하도록 지시하는 것으로 이해된다.

[0191] 본원에서 사용되는 용어 "반응하다" 또는 "반응"은 치료제로 치료하기 위한 긍정적인 반응을 하는 것으로 이해되며, 여기서 긍정적인 응답은 질환 또는 조건의 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소(예를 들면, 종양 수축, 종양 무게 감소, 전이의 억제 또는 감소, 삶의 질("QOL") 개선, 진행 시간("TTP")의 지연, 전체 생존율("OS") 증가 등) 또는 질환 진행의 완화 또는 중지(예를 들면, 종양 성장 또는 전이의 중지, 또는 종양 성장 또는 전이 속도의 완화)인 것으로 이해된다. 반응은 또한 삶의 질의 개선, 생존 시간의 증가 또는 질병의 진행이 없는 생존의 증가를 포함할 수 있다.

[0192] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 개체의 전신으로 또는 개체의 내부 또는 개체 상의 특정 영역에 약제학적 조성물 또는 제제를 전달하는 임의의 방법을 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 양태들에서, Hsp90 억제제는 정맥내, 근육내, 피하내, 피부내, 비내, 경구, 경피 또는 점막내 투여된다. 바람직한 양태에서, 제제는 정맥내 투여된다. 투여는 협력하는 다수의 사람에 의해 수행될 수 있다. 제제의 투여는, 예를 들면, 제제를 개체에게 투여하도록 처방하고/하거나, 예를 들면, 경구 전달, 피하 전달, 중심 정맥관을 통한 정맥내 전달 등에 의해서와 같이 자체 전달에 의하거나, 예를 들면, 정맥내 전달, 근육내 전달, 종양내 전달 등에 의해서와 같이 숙련된 전문인에 의한 전달함으로써, 직접 또는 다른 방식을 통해 특정 제제를 섭취하도록 지침을 제공하는 것을 포함한다.

[0193] 본원에서 사용되는 용어 "고농도"는 상기 표적 단백질에 대한 상기 SDC-TRAP의 바인딩 모이어티의 선택적 결합으로 인해 본 발명의 표적 세포에 축적되는 SDC-TRAP의 농도를 지칭한다. 하나의 양태에서, 상기 농도는, 표적 단백질을 과발현하지 않는 유사한 세포에 비해 높으며, 예를 들면, 폐암 세포는 비-암성 폐 세포에 비해 높다. 또 다른 양태에서, 상기 농도는, 상기 표적 단백질을 발현 또는 과발현하지 않는 세포에 비해 표적 세포에서 더 높다. 예시 양태에서, 상기 고농도는 본 발명의 SDC-TRAP 분자에 의해 표적화되지 않는 세포의 1.5, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 50, 100, 1000배 또는 그 이상이다.

[0194] 용어 "모이어티(moiety)"는 일반적으로 분자 내의 관능 그룹, 관능 그룹들 세트 및/또는 원자들의 특정 그룹일 수 있으며 상기 분자의 특징적인 화학적, 생물학적 및/또는 의학적 특성에 책임이 있는 분자의 일부를 지칭한다.

[0195] 용어 "바인딩 모이어티"는 생물학적 프로세스의 치료제 또는 조절제로서 작용할 수 있는 저분자량(예를 들면, 약 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 또는 100달톤 미만 등) 유기 화합물을 지칭한다. 바인딩 모이어티는, 단백질, 핵산 또는 다당류와 같은 생체고분자(biopolymer)에 결합될 수 있으며 효과기로서 작용하면서 상기 생체고분자의 활성 또는 기능을 변경시키는 분자를 포함한다. 바인딩 모이어티는 다양한 생물학적 기능을 가질 수 있으며, 세포 시그널링 분자로서, 분자 생물학에서의 기구로서, 의약에서 약물로서, 농장에서 살충제로서 작용하며 기타 다수의 역할을 수행한다. 이들 화합물은 천연물(예를 들면, 2차 대사물)이거나 인공물(예를 들면, 항바이러스제)일 수 있으며, 이들은 질환에 대해 유리한 효과를 가질 수 있거나(예를 들면, 약물) 치명적일 수 있다(예를 들면, 기형 발생 물질(teratogen) 및 발암 물질). 핵산, 단백질 및 다당류(예를 들면, 전분 또는 셀룰로스)와 같은 생체고분자는 바인딩 모이어티가 아니지만, 이들의 구성 단량체- 각각 리보- 또는 데옥시리보-

뉴클레오티드, 아미노산, 및 단당류-는 종종 바인딩 모이어티로 간주된다. 디뉴클레오티드, 펩티드(예를 들면, 항산화제 글루타티온) 및 이당류(예를 들면, 수크로스)와 같은 소형 올리고머는 또한 일반적으로 바인딩 모이어티로 간주된다.

[0196] 본원에서 사용되는 "단백질 상호작용 바인딩 모이어티" 또는 "바인딩 모이어티"는 미리 결정된 표적과 상호작용하는 바인딩 모이어티 또는 이의 단편을 지칭한다. 상기 상호작용은 상기 표적에 대한 특정한 특이성 및/또는 친화도를 통해 달성된다. 특이성 및 친화도는 둘 다 일반적으로 바람직하지만, 특정 경우 특이성이 높을수록 친화도가 낮아지고 친화도가 높을수록 특이성이 낮아질 수 있다. 친화성 및 특이성 요건은 상기 표적의 절대 농도, 상기 표적의 상대 농도(예를 들면, 암에서의 농도 대 정상 세포에서의 농도), 효력 및 독성, 투여 경로, 및/또는 표적 세포 내로의 확산 또는 수송을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 다양한 인자들에 따라 변할 것이다. 상기 표적은 관심을 끌고/끌거나 관심 영역에 편중되는 분자일 수 있다. 예를 들면, 상기 표적은 치료 표적일 수 있고/있거나 치료를 위해 표적화되는 영역에 편중될 수 있다(예를 들면, 정상 세포에 비해 암세포에서 과발현하는 단백질이다). 하나의 특정 예에서, 표적은 Hsp90과 같은 사페로닌 단백질일 수 있고, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90 바인딩 모이어티(예를 들면, 치료, 세포독성 또는 이미징 모이어티(imaging moiety))일 수 있다. 우선적으로, 상기 바인딩 모이어티는 세포, 예를 들면, 표적 단백질을 포함하는 세포 내로 상기 바인딩 모이어티를 포함하는 접합체의 능동적 수송을 증강시키거나 양립할 것이고, 이도 아니면 실질적으로 감소시키지 않을 것이다.

[0197] 용어 "이펙터 모이어티"는 표적에 대해 및/또는 표적에 가깝게 영향을 미치는 분자 또는 이의 분획을 지칭한다. 다양한 바람직한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 바인딩 모이어티 또는 이의 단편이다. 효과는 치료 효과, 이미징 효과 및/또는 세포독성 효과를 포함하지만 이에 한정되지 않을 수 있다. 분자상 또는 세포상 수준에서, 효과는 표적 활성의 촉진 또는 억제, 상기 표적의 표지화, 및/또는 세포 사망을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 우선적으로, 상기 이펙터 모이어티는 표적을 포함하는 세포 내로 상기 이펙터 모이어티를 포함하는 접합체의 수동적 수송을 증강시키거나 양립할 것이고, 이도 아니면 실질적으로 감소시키지 않을 것이다. 상이한 이펙터 모이어티가 함께 사용될 수 있으며, 본 발명에 따르는 치료제는 하나 이상의 이펙터 모이어티(예를 들면, 본 발명에 따르는 단일 치료제 중의 둘 이상의 상이한(또는 동일한) 이펙터 모이어티, 상이한 이펙터 모이어티들을 포함하는 본 발명에 따르는 둘 이상의 상이한 치료제)를 포함할 수 있다

[0198] 일부 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 펩티딜-프롤릴 아이소머라제 리간드; 라파마이신, 사이클로스포린 A; 스테로이드 호르몬 수용체 리간드, 세포분열저지제(antimitotic agent), 액틴 결합제, 캄프토테신, 토포테칸, 콤브레타스타틴, 카페시타빈, 겜시타빈, 빈카 알칼로이드, 백금 함유 화합물, 메트포르민, HDAC 억제제, 티미딜레이트 신타제 억제제; 질소 머스타드; 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이의 유도체, 또는 이의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0199] 일부 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 FK506; 라파마이신, 사이클로스포린 A, 에스트로겐, 프로게스틴, 테스토스테론, 탁산, 콜시신, 콜세미드, 노카도졸, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 시토칼라신, 라트룬쿨린, 팔로이딘, 레날리도마이드, 포말리도마이드, SN-38, 토포테칸, 콤브레타스타틴, 카페시타빈, 겜시타빈, 빈카 알칼로이드, 메트포르민, 수베로일아닐리드하이드록삼산(SAHA), 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 랄티트렉시드, 벤다무스틴, 멜팔란; 5-플루오로우라실(5-FU), 베도틴 및 DM1, 또는 이의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0200] 용어 "세포내 포획된 소분자 약물 접합체" 또는 "세포내 포획된 바인딩 모이어티 약물 접합체" 또는 "SDC-TRAP"은 서로 결합되거나 서로 결합된 것처럼 작용하는 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티를 지칭한다. 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는 필수적으로 임의의 화학적 또는 물리적 힘을 통해 직접적으로 (예를 들면, 동일한 분자상에 2개의 모이어티들로서 간주되는 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티, 또는 2개의 기능을 갖는 단일 모이어티) 연합할 수 있거나 또는 중간체(예를 들면, 링커)를 통해 연합할 수 있다. 예를 들면, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는 하나 이상의 공유 결합, 이온 결합, 수소 결합, 소수성 효과, 쌍극자-쌍극자력, 이온-쌍극자력, 쌍극자 유도된 쌍극자력, 일시적으로 쌍극자 유도된 쌍극자력, 및/또는 이들의 조합에 의해 연합할 수 있다. 우선적으로, 상기 SDC-TRAP는 표적을 포함하는 세포 내로 수동적 및/또는 능동적 수송을 할 수 있을 것이다. 더욱이, 본 발명의 SDC-TRAP 분자는 상기 바인딩 모이어티에 접합된 다수의 이펙터 분자를 포함할 수 있다.

[0201] 바인딩 모이어티, 이펙터 모이어티 및/또는 SDC-TRAP의 맥락에서 본원에서 사용되는 용어 "링커" 또는 "연결 모이어티"는 2개의 상이한 모이어티(예를 들면, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티)가 연합한 화학적 모이어티를 지칭한다. 링커는 바인딩 모이어티와 이펙터 모이어티를 공유 결합적으로 연합시킬 수 있다. 링커는 개열

가능한 링커, 예를 들면, 효소적으로 개열 가능한 링커를 포함할 수 있다. 링커는 디설파이드, 카바메이트, 아미드, 에스테르, 및/또는 에테르 링커를 포함할 수 있다.

[0202] 본원에서 사용되는 "리간드"는 생체분자(biomolecule)와 함께 착체를 형성할 수 있는 물질(예를 들면, 바인딩 모이어티)이다. 상기 리간드 및/또는 상기 리간드-생체분자 착체의 형성은 치료 효과, 세포독성 효과 및/또는 이미징 효과와 같은 생물학적 또는 화학적 효과를 가질 수 있다.

[0203] 본원에서 사용되는 "프로드럭"은 불활성이거나 완전 활성 형태에 못미치게 투여되어 후속적으로 대사 프로세스를 통해 활성 약리학적 제제(즉, 약물)로 전환되는 약리학적 물질이다. 프로드럭은 상기 목적하는 약물이 흡수, 분포, 대사 및/또는 배설되는 방법을 개선시키는데 사용될 수 있다. 프로드럭은 또한 상기 목적하는 약물이 (예를 들면, 상기 목적하는 약물, 예를 들면, 화학요법 약물의 악영향 또는 의도치 않은 작용을 감소시키기 위해) 의도하는 표적이 아닌 세포 또는 프로세스와 선택적으로 상호작용하는 방법을 개선시키는데 사용될 수 있다.

[0204] "Hsp90 리간드 또는 이의 프로드럭"은 일반적으로, Hsp90 및 이의 불활성 형태(즉, 프로드럭)에 결합하고 일부 경우 작용하는 분자를 지칭한다. Hsp90 리간드는 "Hsp90 억제제"일 수 있으며, 이는 Hsp90과 직접 상호작용함으로써 또는, 예를 들면, Hsp90/CDC37 착체의 형성을 방지하여 Hsp90의 하나 이상의 클라이언트 단백질의 발현 및 적절한 접힘이 억제되도록 함으로써 Hsp90의 활성을 감소시키는 치료제로서 이해된다. "Hsp90"은 약 90킬로달톤의 질량을 갖는 열 쇼크 단백질 계열의 각각의 구성원을 포함한다. 예를 들면, 사람에서, 상기 잘 보존된 Hsp90 계열은 세포기질성(cytosolic) $Hsp90^{\alpha}$ 및 $Hsp90^{\beta}$ 동형(isoform)을 포함할 뿐만 아니라 소포체에서 발견되는 GRP94, 및 미토콘트리아성 매트릭스에서 발견되는 HSP75/TRAP1도 포함한다. 본원에서 사용되는 Hsp90 억제제는 가네테스피브, 겔다나마이신(타네스피마이신), 예를 들면, IPI-493, 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신, 예를 들면, 17-AAG(알베스피마이신), KF-55823, 라디시콜, KF-58333, KF-58332, 17-DMAG, IPI-504, BIIB-021, BIIB-028, PU-H64, PU-H71, PU-DZ8, PU-HZ151, SNX-2112, SNX-2321, SNX-5422, SNX-7081, SNX-8891, SNX-0723, SAR-567530, ABI-287, ABI-328, AT-13387, NSC-113497, PF-3823863, PF-4470296, EC-102, EC-154, ARQ-250-RP, BC-274, VER-50589, KW-2478, BHI-001, AUY-922, EMD-614684, EMD-683671, XL-888, VER-51047, KOS-2484, KOS-2539, CUDC-305, MPC-3100, CH-5164840, PU-DZ13, PU-HZ151, PU-DZ13, VER-82576, VER-82160, VER-82576, VER-82160, NXD-30001, NVP-HSP990, SST-0201CL1, SST-0115AA1, SST-0221AA1, SST-0223AA1, 노보비오신(C-말단 Hsp90i, 헤르빈마이신 A, 라디시콜, CCT018059, PU-H71, 또는 셀라스트롤을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0205] 용어 "치료 모이어티"는 질환을 치료하거나 유기체의 안녕을 개선시키는데 사용되거나 기타 치유력을 나타내는 분자, 화합물 또는 이의 단편(예를 들면, 약제, 약물 등)을 지칭한다. 치료 모이어티는 질환, 예를 들면, 암에 대한 특정 작용을 위해 사용되는 천연 또는 합성 기원의 화학물질 또는 이의 단편일 수 있다. 암 치료용으로 사용되는 치료제는 화학요법제로 불릴 수 있다. 본원에서 기술되는 바와 같이, 치료 모이어티는 우선적으로 소분자다. 예시되는 소분자 치료제는 800달톤, 700달톤, 600달톤, 500달톤, 400달톤 또는 300달톤 미만인 것들을 포함한다.

[0206] 용어 "세포독성 모이어티"는 세포에 대해 독성 또한 유독한 작용을 가지거나 세포를 사멸시키는 분자, 화합물 또는 이의 단편을 지칭한다. 화학요법 및 방사산요법은 세포독성 치료의 형태이다. 세포를 세포독성 모이어티로 처리하면 다양한 결과가 생길 수 있으며, 즉, 세포는 괴사를 겪거나, 능동적인 성장 및 분할을 중지하거나, 세포 사망을 제어하는 일반적인 프로그램(즉, 세포사멸)을 활성화시킬 수 있다. 세포독성 모이어티의 예는 SN-38, 벤다무스틴, VDA, 독소루비신, 페메트렉시드, 보리노스타트, 레날리도마이드, 이리노테칸, 가네테스피브, 독세탁셀, 17-AAG, 5-FU, 아비라테론, 크리조티니브, KW-2189, BUMB2, DC1, CC-1065, 아도젤레신, 또는 이의 단편(들)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0207] 용어 "이미징 모이어티"는 임상적 및/또는 연구 목적으로 이미지를 형성하거나 세포, 조직 및/또는 유기체(또는 이의 일부 또는 기능)를 측정하는데 사용되는 기술 및/또는 프로세스를 촉진시키는 분자, 화합물, 또는 이의 단편을 지칭한다. 이미징 모이어티는, 예를 들면, 전자기, 핵 및/또는 기계적(예를 들면, 초음파로서의 음향) 에너지와의 방출 및/또는 상호작용을 통해 신호를 생성할 수 있다. 이미징 모이어티는, 예를 들면, 다양한 방사선학, 핵의학, 내시경학, 서모그래피, 사진학, 분광학, 및 현미경 검사 방법들에서 사용될 수 있다.

[0208] "약제학적 접합체"는 이펙터 모이어티와 연결된 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90-표적화 모이어티)를 포함하며 상기 2개의 성분은 또한 직접 또는 연결 그룹(linking group)을 통해 서로 공유 결합될 수 있는 합성 분자를

지칭한다.

[0209] 용어 "약물"은 임의의 생물학적 프로세스에 영향을 미치는 임의의 활성제를 지칭한다. 본원의 목적에 맞는 약물로서 간주되는 활성제는 약리학적 활성을 나타내는 제제이다. 약물의 예는 질환 상태의 예방, 진단, 경감, 치료 또는 치유에 사용되는 활성제를 포함한다.

[0210] "약리학적 활성"은 표현형 변화, 예를 들면, 세포 사망, 세포 증식 등을 일으키도록 생물학적 프로세스를 조절 또는 변경시키는 활성을 의미한다.

[0211] "약동학적 성질"은 유기체 또는 호스트에서의 활성제의 소인을 기술하는 파라메터를 의미한다.

[0212] "반감기"는 투여된 약물의 1/2가 생물학적 프로세스, 예를 들면, 대사, 배설 등을 통해 제거되는 시간을 의미한다.

[0213] 용어 "효능"은 이의 의도된 목적에 맞는 특정한 활성제의 유효도, 즉, 주어진 활성제가 이의 목적하는 약리학적 효과를 일으키는 능력을 지칭한다.

[0214] **세포내에 포획되는 바인딩 모이어티-이펙터 모이어티 약물 접합체(SDC-TRAP)**

[0215] 본 발명은 SDC-TRAP 뿐만 아니라 SDC-TRAP 조성물, 키트 및 이의 사용 방법을 제공한다. SDC-TRAP는 이펙터 모이어티(예를 들면, 약물과 같은 약리학적 제제, 또는 이미징제)에 접합된 바인딩 모이어티(예를 들면, 리간드와 같은 바인딩 모이어티)를 포함한다. 이들 2개의 모이어티들은 링커, 예를 들면, 공유 결합된 연결 그룹에 의해 연합할 수 있다. SDC-TRAP는 다양한 치료, 이미징, 진단 및/또는 연구 용도에서 유용한다. 암 치료의 한 가지 예시 예에서, SDC-TRAP는 치료제 또는 세포독성제와 같은 이펙터 모이어티와 회합된 Hsp90 리간드 또는 억제제와 같은 Hsp90-바인딩 모이어티의 약제학적 접합체일 수 있다.

[0216] 다양한 양태들에서, SDC-TRAP는 상기 바인딩 모이어티(예를 들면, 표적 모이어티) 및 이펙터 모이어티가 상이하여 상기 약제학적 접합체가 2개의 상이한 모이어티들의 연합에 의해 생성된 이형이합체(heterodimer) 화합물로서 간주될 수 있음을 추가의 특징으로 할 수 있다. 기능의 견지에서, SDC-TRAP 분자는 표적화 관능 그룹 및 이펙터 관능 그룹(예를 들면, 치료, 이미징, 진단)를 갖는다. 이들 기능은 상이할 수 있는(또는 일부 경우 동일한) 상응하는 화학적 모이어티에 의해 제공된다. SDC-TRAP는 임의의 하나 이상의 이펙터 모이어티에 접합된 임의의 하나 이상의 바인딩 모이어티를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 조성물 또는 방법은 하나 이상의 상이한 유형의 SDC-TRAP에 삽입된 2개 이상의 바인딩 모이어티 및/또는 2개 이상의 이펙터 모이어티의 조합(예를 들면, 병용 요법 및/또는 다표적 요법)을 포함할 수 있다.

[0217] 다양한 양태들에서, SDC-TRAP는 관심 대상인 표적 세포 내로 수동적으로 확산하는 능력 및/또는 능동적으로 수송되는 능력을 추가의 특징으로 한다. 상기 SDC-TRAP의 확산 및/또는 수송 특성은 적어도 부분적으로는 상기 SDC-TRAP의 이온성, 극성 및/또는 소수성으로부터 유래될 수 있다. 바람직한 양태들에서, 상기 SDC-TRAP는 주로 수동적 확산에 의해 세포에 유입된다. 상기 SDC-TRAP의 확산 및/또는 수송 특성은 적어도 부분적으로는 상기 SDC-TRAP의 분자량, 상기 바인딩 모이어티의 분자량, 상기 이펙터 모이어티의 분자량, 및/또는 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티간의 중량 유사성으로부터 유래될 수 있다. SDC-TRAP는, 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate)("ADC")와 비교하는 경우에서와 같이, 바람직하게는 소형이다. 예를 들면, SDC-TRAP의 분자량은 약 1600, 1500, 1400, 1300, 1200, 1100, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 또는 400달톤 미만일 수 있다. 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는 각각 약 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 또는 200달톤 미만일 수 있다. 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는 크기가 대략 동일할 수 있다(예를 들면, 분자량 차이가 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 또는 50달톤 미만이다).

[0218] SDC-TRAP에 의한 이펙터 분자의 전달은 동일한 이펙터 모이어티를 포함하는 비표적화 약물을 투여하는 경우에 비해 더 큰 효력을 일으킬 수 있는데, 그 이유는, 예를 들면 상기 SDC-TRAP가 바인딩 모이어티와 이의 표적과의 회합을 통해 연장된 시간의 기간 동안 목적하는 표적에 편중될 수 있기 때문이다. 이러한 편중은 이펙터 모이어티를 활성화하고/하거나 연장된 시간의 기간에 걸쳐 표적 세포 및/또는 조직으로부터 방출되게 할 수 있다. 이러한 공명 시간은 링커 모이어티의 의도적인 설계를 통해 선택될 수 있다. 반면, 체내에서 상기 약물의 자체적인 투여는, 약물이 세포를 완전히 횡단하는 경우, 상기 세포 내의 "앵커(anchor)"의 결여로 인해 주어진 표적 세포 및/또는 조직 내에서 공명 시간이 더 단축되기가 더 쉬울 수 있다.

[0219] SDC-TRAP는 부분적으로는 이들이 표적 모이어티를 포함하고 크기가 비교적 작기 때문에, 표적 세포에 의해 효율적으로 흡수되거나 내부화될 수 있다. 반대로, 흡수 또는 내부화는 ADC의 경우 비교적 비효율적인데, ADC는 제

한된 항원 발현을 다뤄야 하고 상기 분자의 항체 부분에 대해 비교적 불충분한 내부화 메카니즘을 다뤄야 하기 때문이다. Hsp90은 SDC-TRAP와 기존의 ADC 사이의 차이를 예시하는 좋은 예시 예를 제공한다. 비교용으로, 환자의 종양에서 방사선표지된 단일클론성 항체의 편중율은 종양 1g당 주입된 투여량 0.003 내지 0.08% 정도로 낮다. 반면, 훨씬 더 높은 축적율(종양 1g당 주입된 투여량 15 내지 20%)이 마우스 종양 이종이식편에서 SDC-TRAP에 대해 측정되었다.

[0220] 본 발명에 따르는 SDC-TRAP 약제학적 접합체는 표적화 약물의 첨단 기술에 비해 유의한 개선점을 나타낼 수 있다. SDC-TRAP는 다수의 치료, 이미징 및 진단 용도에서 널리 적용된다. 위에서 논의한 바와 같이, SDC-TRAP는 유리하게는 ADC에 비해 소형이어서 고형 종양에 더 잘 침투하고 정상 조직으로부터 보다 신속하게 청소(예를 들면, 독성 감소)될 수 있다. SDC-TRAP의 설계(예를 들면, 구조-특성 관계)는 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자의 파악 범위 내의 방법 및 근거를 사용하여 수립될 수 있으며, 표적 요법에 동반되는 이미징 진단법이 또한 연관되는 보다 단순한 화학 구조의 견지에서 용이하게 제공될 수 있다.

[0221] 본 발명의 SDC-TRAP는 표적 단백질이 과발현되는 표적 세포에 대한 SDC-TRAP의 선택적 표적화를 특징으로 한다. 이는 비-표적화 세포에 비해 표적 세포 중의 SDC-TRAP 분자의 세포내 농도를 높힌다. 마찬가지로, 본 발명의 SDC-TRAP는 비-표적화 세포에서의 SDC-TRAP의 낮은 농도를 특징으로 한다.

[0222] 하나의 예시 양태는 킬레이터(즉, In 또는 Gd와 같은 금속에 대한 이펙터 모이어티)에 연결된 Hsp90 바인딩 모이어티의 접합체를 포함하며, 상기 접합체는 상기 접합체에 의해 표적화된 세포/조직에 대한 이미징제로서 작용할 수 있다. 또 다른 예시 양태는 화학요법제(즉, 상기 이펙터 모이어티, 예를 들면, SN-38)에 연결된 Hsp90 바인딩 모이어티의 접합체를 포함한다. 또는, 예시되는 SDC-TRAP는 방사선표지된 할로겐(예를 들면, 요오드 동위원소)을 함유하는 Hsp90 표적 모이어티가 상기 접합체에 의해 표적화된 세포/조직을 이미징하는 작용을 할 수 있으며, 상기 이펙터 모이어티가 상기 표적화 세포/조직을 치료하기 위한 약물일 수 있음이 고려된다. 따라서, 치료의 진행은 치료될 조직을 이미징하고 상기 표지된 접합체의 존재 또는 부재에 대한 이미지를 검토함으로써 측정될 수 있다. 이러한 양태들은 필수적으로 임의의 암, 또는 기타 화학요법 표적에 용이하게 적응시킬 수 있다. 특정한 세포 또는 조직을 표적화하기 위해 사용되는 분자 표적(예를 들면, 바인딩 모이어티와 상호작용하는 분자 표적)은 표적 세포 또는 조직에서 이들의 존재 및/또는 표적 세포 또는 조직에서 이들의 상대적인 풍부함을 기준으로 하여 선택될 수 있다(예를 들면, 질환 관련 세포 대 정상 세포).

[0223] 본 발명의 SDC-TRAP 분자는 새로운 부류의 약물을 나타낸다. SDC-TRAP의 한 가지 특정한 이점은, SDC-TRAP가 표적화 세포 내에서 바인딩 모이어티의 분자 표적의 상대적 과발현 또는 존재로 인해 이펙터 모이어티(예를 들면, 화학요법 약물)를 표적화 세포 내로 선택적으로 전달하도록 설계될 수 있다는 점이다. 상기 바인딩 모이어티를 분자상 표적에 결합한 후, 상기 이펙터 모이어티가 (예를 들면, 상기 바인딩 모이어티와 상기 이펙터 모이어티를 결합시키는 링커 모이어티의 개열을 통해) 수득되어 상기 세포에 작용한다. 따라서, SDC-TRAP는, 예를 들면, HPMA 공중합체-Hsp90i 접합체, Hsp90i 프로드럭, 나노입자-Hsp90i 접합체, 또는 미셀라(micellar) 방법론을 사용하여 세포에 Hsp90 억제제를 전달하는 당해 기술분야에 현재 사용되는 전략들과는 상이한 메카니즘을 사용한다.

[0224] SDC-TRAP는 또한 하기 식으로 기술될 수 있다:

[0225] 바인딩 모이어티-L-E

[0226] 위의 식에서,

[0227] "바인딩 모이어티"는 단백질과 상호작용하는 바인딩 모이어티이고,

[0228] L은 접합 또는 연결(linking) 모이어티(예를 들면, 결합(bond) 또는 연결 그룹)이고,

[0229] E는 이펙터 모이어티이다.

[0230] 이들 요소들은 아래에 추가로 예시되는 실시예의 맥락에서 논의된다. 그러나, 각각의 요소들의 특징이 별도로 논의될 수 있지만, SDC-TRAP의 설계 및 선택은 각각의 요소의 특징들(예를 들면, 확산, 결합, 및 효과)의 상호작용 및/또는 축적 효과를 포함할 수 있다.

[0231] 본 발명의 SDC-TRAP 분자가 표적 세포에 유입되면, 상기 이펙터 분자는 상기 SDC-TRAP로부터 방출된다. 하나의 양태에서, 상기 이펙터 모이어티는 상기 SDC-TRAP로부터 방출될 때까지는 전혀 활성이 없다. 따라서, 상기 SDC-TRAP 분자가 표적 세포에 유입되면, 유리 SDC-TRAP 분자와 결합된 SDC-TRAP 분자 사이의 평형이 존재한다. 하나의 양태에서, 상기 이펙터 모이어티는 상기 SDC-TRAP가 상기 표적 단백질과 회합되지 않은 경우에만 상기

SDC-TRAP로부터 방출된다. 예를 들면, SDC-TRAP 분자가 결합되지 않은 경우, 세포내 효소는 상기 링커 영역에 접근함으로써 상기 이펙터 모이어티를 유리시킬 수 있다. 또는, 유리된 경우 SDC-TRAP 분자는, 예를 들면, 바인딩 모이어티와 이펙터 모이어티를 연결하는 결합 또는 링커의 가수분해를 통해 이펙터 분자를 방출시킬 수 있다.

[0232] 따라서, 이펙터 분자의 방출 속도 및 이펙터 분자의 방출량은, 상이한 친화도를 갖는 표적 단백질에 결합하는 바인딩 모이어티를 사용하여 조절할 수 있다. 예를 들면, 비교적 낮은 친화도로 상기 표적 단백질에 결합하는 바인딩 모이어티들은 유리되어, 비교적 고농도의 결합되지 않은 세포내 SDC-TRAP를 생성시킬 것이며, 이로써 비교적 고농도의 유리 이펙터 분자를 생성시킨다. 따라서, 하나 이상의 양태에서, 비가역적으로 결합하는 바인딩 모이어티는, 본 발명의 특정 측면들(예를 들면, 이펙터 분자 방출이 유리된 세포내 SDC-TRAP 분자를 근거로 하는 양태들)과는 양립될 수 없다.

[0233] 하나의 양태에서, SDC-TRAP는, 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티 또는 이펙터 분자 단독인 경우에 비해, 예를 들면, 바람직한 안전성 프로필을 갖는다. 안전성 프로필이 증가되는 한 가지 이유는, 표적 세포 내로 유입되지 않는 SDC-TRAP 분자의 신속한 청소이다.

[0234] 다수의 예시되는 SDC-TRAP 분자가 실시예에 제시된다. 구체적으로는, 다수의 Hsp90-특이성 SDC-TRAP 분자가 기술되어, SDC-TRAP 분자의 효능을 설명하기 위해 사용된다.

[0235] **바인딩 모이어티**

[0236] 바인딩 모이어티의 일차적인 역할은 표적 세포 또는 조직 내에서 또는 표적 세포 또는 조직 상에서 분자상 표적에 결합함으로써 상기 SDC-TRAP가 이의 페이로드(payload)(이펙터 모이어티)를 이의 표적에 전달하도록 보장하는 것이다. 이와 관련하여, 상기 바인딩 모이어티가 (예를 들면, Hsp90-표적화 모이어티의 경우, Hsp90i가 할 것으로 알려진 방식으로, 즉, 약리학적 활성을 나타내거나 이의 기능을 간섭하는 방식으로 Hsp90을 억제하기 위해) 상기 표적에 영향을 미칠 필요는 없지만, 일부 양태에서 상기 바인딩 모이어티는 상기 표적에 영향을 미친다. 따라서, 다양한 양태들에서, 상기 SDC-TRAP의 활성은 오직 상기 표적 세포(들)에 대해 약리학적 효과를 발휘하는 이펙터 모이어티에 기인하며, 이는 상기 표적 세포(들)을 표적으로 하는 약제학적 접합체에 의해 보다 용이해진다. 기타 양태에서, 상기 SDC-TRAP의 활성은 부분적으로 상기 바인딩 모이어티에 기인하며, 즉, 상기 바인딩 모이어티는 표적화를 초월해서 효과를 가질 수 있다.

[0237] 바인딩 모이어티의 분자상 표적은 다수의 생물학적 분자들(예를 들면, 지질)의 복합체 또는 구조물의 일부일 수 있거나 일부가 아닐 수 있으며, 상기 복합체 또는 구조물을 지질단백질, 지질 이중층 등을 포함할 수 있다. 그러나, 다수의 양태에서, 상기 바인딩 모이어티가 결합하는 분자상 표적이 유리될 것이다(예를 들면, 세포질 구상 단백질이고/이거나, 거대분자상 어셈블리 또는 회합물의 일부가 아니다). 본 발명은 높은 생리학적 활성의 위치에서 분자상 표적의 선택적으로 높은 존재를 이용할 수 있다(예를 들면, 종양학적 프로세스 중의 Hsp90). 예를 들면, 약물 표적이 세포내 약물 표적인 경우, 상응하는 분자 표적(예를 들면, Hsp90)은 상기 세포 내에 존재할 수 있다. 마찬가지로, 약물 표적이 세포외 약물 표적인 경우, 상응하는 분자 표적(예를 들면, Hsp90)은 세포외이거나 근위이거나 표적 세포 또는 조직의 세포외 세포막과 연관될 수 있다.

[0238] 다양한 양태들에서, 바인딩 모이어티는 표적 세포 또는 표적에 영향을 미칠 수 있다(예를 들면, 사실상, Hsp90을 억제하는 Hsp90-표적화 모이어티, 예를 들면, Hsp90i의 경우). 이러한 양태에서, 상기 바인딩 모이어티의 약리학적 활성은 상기 이펙터 모이어티의 약리학적 활성에 기여하거나 이를 보충하거나 증가시킨다. 이러한 양태들은 단일 SDC-TRAP의 투여에 의해 수행될 수 있는 치료법을 제공함으로써 상기 유리한 병용 요법(예를 들면, Hsp90i 및 가네테스피브 또는 크리조티니브와 같은 제2 약물의 암 병용 요법)을 초월하여, 상기 병용 요법의 이점과 표적화의 이점을 둘 다 실현시킨다. 이러한 SDC-TRAP의 기타 예는 Hsp90i(예를 들면, 가네테스피브)과 제2 항암제의 접합체를 포함하며, 상기 제2 항암제는, 예를 들면, 독세탁셀 또는 파클리탁셀(예를 들면, NSCLC); BEZ235(예를 들면, 흑색종, 전립선 및/또는 NSCLC); 템시롤리무스(예를 들면, 신장 세포 암종(RCC), 결장, 유방 및/또는 NSCLC); PLX4032(예를 들면, 흑색종); 시스플라틴(예를 들면, 결장, 유방암); AZD8055(예를 들면, NSCLC); 및 크리조티니브(예를 들면, ALK^+ NSCLC)이다.

[0239] 소정 범위의 약제학적 활성은 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티의 신중한 선택에 의해 달성될 수 있다. 예를 들면, 고형 종양, 예를 들면, 결장암을 치료하기 위해, 높은 연속 투여량들의 항대사물(예를 들면, 카페시타빈 또는 겜시타빈)은 기타 약물과의 병용을 필요로 하는 경향이 있다. 예를 들면, HER2 분해(degradation) 검정에 의해 측정되는 바와 같이 Hsp90에 대한 결합 친화도 또는 억제 활성이 비교적 낮은 Hsp90-표적화 모이어티

를 갖는 접합체는 이러한 요구를 충족시키도록 설계될 수 있다. 이러한 접합체는 5-FU와 같은 강하고 효력있는 항대사물인 이펙터 모이어티를 포함하여 비교적 빈번하게 투여될 수 있는 높은 투여량의 접합체를 수득할 수 있다. 이러한 접근법은, 상기 종양에서 높은 투여량의 항대사물 단편을 제공하려는 목적을 달성할 뿐만 아니라, 본 발명의 SDC-TRAP의 혈장 안정성 및 상기 Hsp90-표적화 모이어티가 상기 항대사물을 목적하는 세포 또는 조직에 전달하는 능력으로 인해 상기 약물 투여로 인한 독성을 자체적으로 낮춘다.

[0240] SCLC 또는 대장암과 같은 고형 종양이 토포테칸 또는 이리노테칸과 같은 약물로 치료되는 양태들에서, 낮은 투여량의 약물만이 투여될 수 있다. 이들 약물의 매우 낮은 고유 활성으로 인해, SDC-TRAP는 표적 조직에서 상기 약물들을 낮은 투여량으로 제공하도록 설계되어야 한다. 이러한 시나리오에서, 예를 들면, (예를 들면, HER2 분해 검정에서 측정되는 바와 같이) Hsp90에 대한 결합 친화도 또는 억제 활성이 비교적 높은 Hsp90-표적화 모이어티는 상기 조직 중에 약물이 매우 고농도로 존재하도록 충분히 유지할 수 있어서 충분한 약물 도달율을 보장하고, 상기 낮은 투여량으로 인해 바람직한 표적 조직에 의해 유지된다.

[0241] 바인딩 모이어티의 분자 표적이 Hsp90인 다양한 예시 양태들에서, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90-표적화 모이어티, 예를 들면, Hsp90와 결합하는 트리아졸/레조르시놀계 화합물, 또는 Hsp90와 결합하는 레조르시놀 아미드계 화합물(예를 들면, 가네테스피브, AUY-922 또는 AT-13387)일 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는 유리하게는 화학식 I의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0242] 화학식 I

[0243] 

[0244] 위의 화학식 I에서,

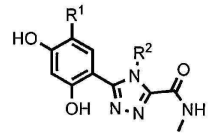
[0245] R^1은 알킬, 아릴, 할라이드, 카복스아미드 또는 설폰아미드일 수 있으며;

[0246] R^2는 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 R^2가 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^2는 상기 트리아졸환 상의 연결 지점에 대해 3- 및 4-위치에서 치환되고, 이를 통해 링커 L이 부착되며;

[0247] R^3은 SH, OH, $-CONHR^4$, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 R^3이 6원 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, R^3은 3 또는 4위치에서 치환된다.

[0248] 또 다른 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는 유리하게는 화학식 II의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0249] 화학식 II

[0250] 

[0251] 위의 화학식 II에서,

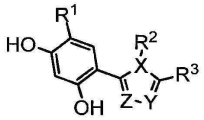
[0252] R^1은 알킬, 아릴, 할로, 카복스아미드 또는 설폰아미드일 수 있으며;

[0253] R^2는 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.

[0254] 이러한 화합물의 예는 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-(2-모르폴리노에틸)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드 및 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드를 포함한다.

[0255] 또 다른 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는 유리하게는 화학식 III의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다:

[0256] 화학식 III

[0257] 

[0258] 위의 화학식 III에서,

[0259] X, Y 및 Z는 독립적으로 (적절한 치환기를 갖고 상응하는 원자의 원자가와 상기 환의 방향족성을 만족시키는) CH, N, O 또는 S일 수 있으며;

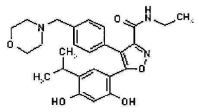
[0260] R^1은 알킬, 아릴, 할라이드, 카복스아미도 또는 설폰아미도일 수 있으며;

[0261] R^2는 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있으며, 여기서 링커 L은 이들 환에 직접 연결되거나 이들 환의 연장된 치환기에 연결되고;

[0262] R^3은 SH, OH, NR^4R^5 및 $-CONHR^6$일 수 있으며, 여기에 이펙터 모이어티가 연결될 수 있고;

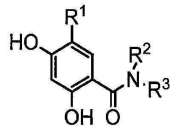
[0263] R^4 및 R^5는 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있고;

[0264] R^6은 이펙터 모이어티가 연결될 수 있는 최소한 하나의 관능 그룹을 갖는 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다.

[0265] 이러한 화합물의 예는 AUY-922를 포함한다: 

[0266] 또 다른 양태에서, 상기 바인딩 모이어티는 유리하게는 화학식 IV의 Hsp90-바인딩 화합물일 수 있다.

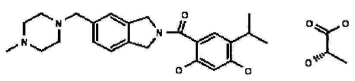
[0267] 화학식 IV

[0268] 

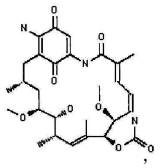
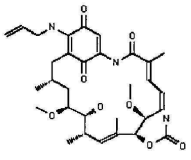
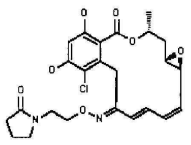
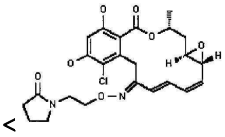
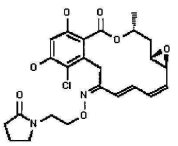
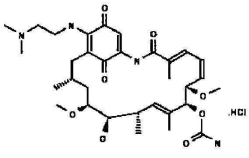
[0269] 위의 화학식 IV에서,

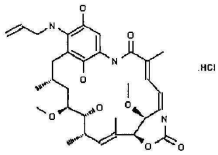
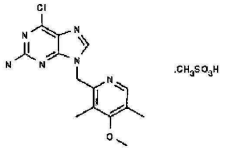
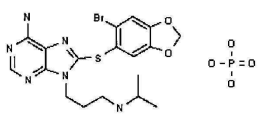
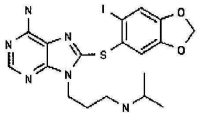
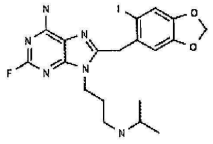
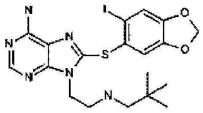
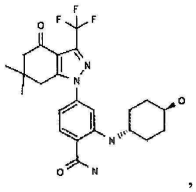
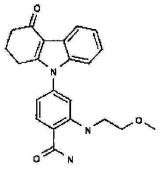
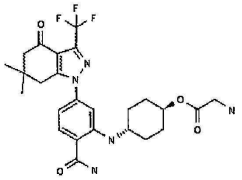
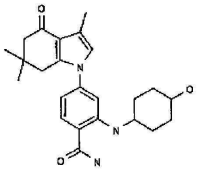
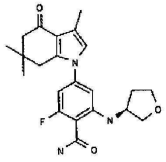
[0270] R^1은 알킬, 아릴, 할로, 카복스아미도 또는 설폰아미도일 수 있고;

[0271] R^2 및 R^3은, 독립적으로, 하이드록시, 할로겐, C_1-C_2 알콕시, 아미노, 모노- 및 디-C_1-C_2 알킬아미노 중의 하나 이상으로 임의로 치환된 C_1-C_5 하이드로카빌 그룹; 5원 내지 12원 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이거나; R^2 및 R^3은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 4원 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹을 형성하고, 이들 중에서 5개 이하의 환 구성원은 O, N 및 S로부터 선택된다. 이러한 화합물들의 예는 AT-13387를 포함한다:

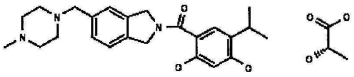
[0272]  .

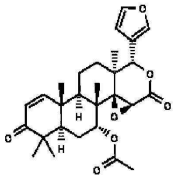
[0273] 특정 양태들에서, 상기 약제학적 접합체의 생체이용률(bioavailability) 또는 전달을 증진시키기 위해, 상기 바인딩 모이어티는 Hsp90-바인딩 화합물의 프로드럭일 수 있다. 도 1은 상기 예시되는 Hsp90-표적화 모이어티가 상기 접합체의 물리적, 약동학적 또는 약력학적 특성을 증진시키기 위해 하나 이상의 위치에서 어떻게 적합하게 개질되는 지를 도시한다.

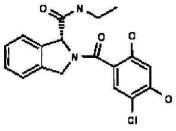
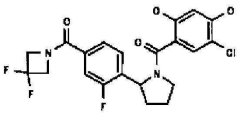
[0274] 적합한 Hsp90-표적 모이어티의 특정한 예들은 겔다나마이신, 예를 들면, IPI-493  , 맥베신, 트립테린, 타네스피마이신, 예를 들면, 17-AAG  , KF-55823  , 라디시콜, KF-58333  , KF-58332  , 17-DMAG  , IPI-504

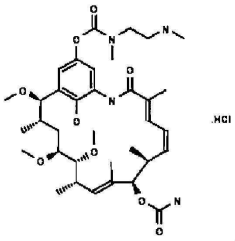
[0275]  , BIIB-021  , BIIB-028, PU-H64  , PU-H71  , PU-DZ8  , PU-HZ151  , SNX-2112  , SNX-2321  , SNX-5422  , SNX-7081  , SNX-8891,  , SNX-0723, SAR-567530, ABI-287, ABI-328, AT-13387

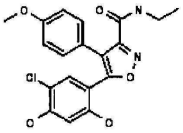
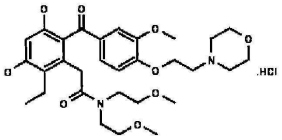
[0276]

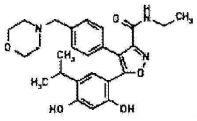
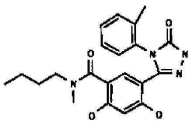


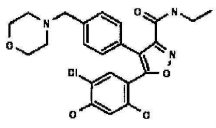
, NSC-113497  ,


PF-3823863  , PF-4470296 ,

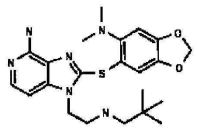

EC-102, EC-154, ARQ-250-RP, BC-274 , VER-50589


, KW-2478  , BHI-001,

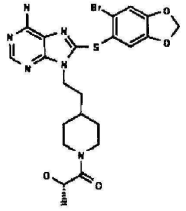

AUY-922  , EMD-614684 ,


EMD-683671, XL-888, VER-51047 , KOS-2484,

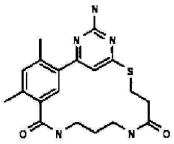
[0277]



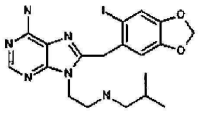
KOS-2539, CUDC-305 , MPC-3100



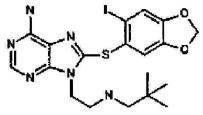
, CH-5164840



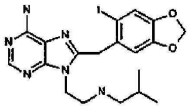
, PU-DZ13



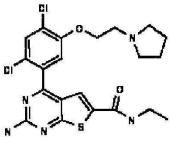
HCl , PU-HZ151



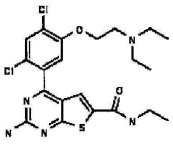
, PU-DZ13



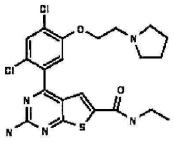
HCl , VER-82576



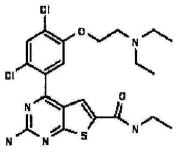
, VER-82160



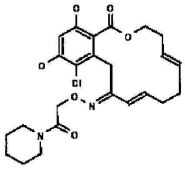
, VER-82576



, VER-82160

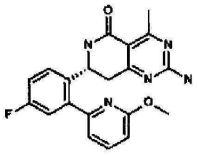


, NXD-30001

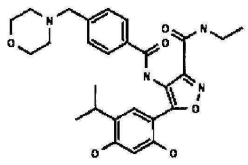


, NVP-HSP990

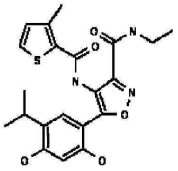
[0278]

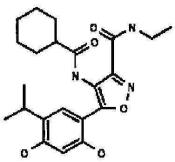


, SST-0201CL1

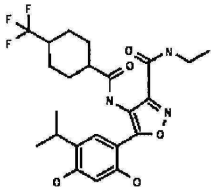


.HCl ,





[0279] SST-0115AA1 , SST-0221AA1



[0280] SST-0223AA1 , 노보비오신(C-말단 Hsp90i)을 포함한다. 기타 Hsp90-표적화 모이어티의 선택은 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자가 파악할 수 있을 것이다. 마찬가지로, 기타 분자 표적 및/또는 기타 적용에 적합한 바인딩 모이어티의 선택도 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자의 역량에 속할

것이다.

[0281] 추가의 Hsp90 표적화 모이어티는 염증의 치료를 위한 SDC-TRAP 분자들을 구성하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본원에 전문이 참조로 인용되는 미국 특허 공보 제2010/0280032호의 표 5, 6 및 7에 제시된 화합물, 또는 이 중의 임의의 화학식의 화합물, 또는 이의 호변이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 클라쓰레이트(clathrate), 수화물, 다형물(polymorph) 또는 프로드럭을 포함하는 바인딩 모이어티는 Hsp90의 활성을 억제하며, 이로써 Hsp90 클라이언트 단백질을 분해시킨다. 이들 화합물 중의 임의의 것들을 이펙터 분자에 커플링하여 SDC-TRAP를 형성할 수 있다. 상기 글루코코르티코이드 수용체는 Hsp90의 클라이언트 단백질이고, 코르티솔과 같은 글루코코르티코이드 리간드를 결합할 수 있는 배치일 때 Hsp90에 결합한다. 글루코코르티코이드가 GR에 결합하면, 상기 수용체는 Hsp90과 분리되고, 전구염증성 시토킨 생성과 같은 염증 반응을 감소시키기 위해 유전자 발현을 조절하는 핵으로 변위한다. 따라서, 글루코코르티코이드는 면역억제를 요하는 환자 및 염증성 및 자가면역 장애를 겪는 환자에게 주어질 수 있다. 안타깝게도, 글루코코르티코이드가 염증 경감에 효과적임에도 불구하고, 이는 골다공증, 근육 소모, 고혈압, 인슐린 내성, 중심성 비만 및 지방 재분포, 및 상처 회복 억제를 포함하는 다수의 심각한 부작용을 갖는다. Hsp90의 억제는 글루코코르티코이드에 대해 보여지는 바와 유사한 염증 반응을 감소시키는 GR 활성 변화를 야기한다. 그러나, 상기 염증 감소 메카니즘이 글루코코르티코이드의 메카니즘과 상이하므로, 글루코코르티코이드 치료의 부작용의 일부 또는 전부가 감소 또는 제거될 것이다.

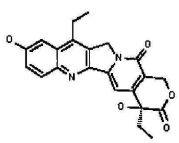
[0282] **이펙터 모이어티**

[0283] 이펙터 모이어티는 바인딩 모이어티에 접합될 수 있는 임의의 치료제 또는 이미징제일 수 있으며, 이와 같이 접합된 상태에서 상기 바인딩 모이어티의 분자 표적에 전달된다. 이펙터 분자는, 일부 경우, 접합용 연결 모이어티를 필요로 할 수 있다(예를 들면, 바인딩 모이어티에 직접 접합될 수 없다). 유사하게는, 이펙터 분자는, 일부 경우, 상기 SDC-TRAP가 여전히 상기 표적에 영향을 미칠 수만 있다면 상기 바인딩 모이어티 및/또는 SDC-TRAP가 상기 표적에 도달하는 능력을 지연 또는 감소시킬 수 있다. 그러나, 바람직한 양태들에서, 이펙터 모이어티는 용이하게 접합될 수 있으며, 상기 표적에 대한 전달 및 상기 표적에 미치는 영향에 유익할 수 있다.

[0284] 다양한 양태들에서, SDC-TRAP는, 이펙터 모이어티를 통해, 단순한 수동적 확산과는 다른 방식으로 세포에 침투할 수 있다. 이러한 예는 엽산길항제 또는 이의 단편(예를 들면, 테모졸아미드, 미토졸아미드, 질소 머스타드, 에스트라무스틴, 또는 클로로메틴)을 상기 이펙터 모이어티로서 포함하는 SDC-TRAP이다. 이 경우, 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 억제제)와 페메트렉시드(또는 이의 폴레이트-인지 단편)와의 접합체는 수동적 확산이 아니라 엽산 수용체 매개된 세포이물흡수를 겪을 수 있다. 표적 세포 내에서는, 상기 SDC-TRAP는 이의 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90 억제제)를 통해 상기 분자 표적(예를 들면, Hsp90 단백질)에 결합할 수 있다.

[0285] 이후 보다 상세하게 기술되는 바와 같이, 이펙터 모이어티는 바인딩 모이어티에 대한 공유 결합을 개질시키고/시키거나 상기 공유 결합에 참여할 수 있으면서 상기 바인딩 모이어티가 이의 표적에 결합하는 능력에 실질적으로 악영향을 미치지 않는 영역을 포함할 수 있다. 이펙터 모이어티는 약제학적 분자 또는 이의 유도체일 수 있으며, 이는 필수적으로 바인딩 모이어티에 접합되면서 활성을 유지한다. 우수하고 바람직한 활성을 갖는 약물을 기존 방식으로 투여하는 것이 (예를 들면, 생체이용률이 불량하거나 이들의 표적에 도달하기 전에 체내에서 바람직하지 못한 부작용을 일으킴으로 인해) 도전이 되는 것으로 판명될 수 있어, 이러한 약물은 본 발명의 SDC-TRAP에서 이펙터 모이어티로서 사용하기 위해 "재생"될 수 있음이 이해될 것이다.

[0286] 이펙터 분자의 예는 다음을 포함한다: 퀩티딜-프롤릴 아이소머라제 리간드, 예를 들면, FK506; 라파마이신, 사이클로스포린 A 등; 스테로이드 호르몬 수용체 리간드, 예를 들면, 에스트로겐, 프로게스틴, 테트토스테론 등과 같은 천연 스테로이드 호르몬 뿐만 아니라 이의 합성 유도체 및 유사체; 세포골격 단백질에 결합하는 바인딩 모이어티, 예를 들면, 세포분열저지제(예를 들면, 탁산, 콜키신, 콜세미드, 노카도졸, 빈블라스틴, 및 빈크리스틴), 액틴 결합제(예를 들면, 시토칼라신, 라트룬쿨린, 팔로이딘 등); 레날리도마이드, 포말리도미드,



SN 38 을 포함하는 캄프토테신, 토포테칸, 콤브레타스타틴, 카페시타빈, 겜시타빈, 빈카 알칼로이드, 백금 함유 화합물, 메트포르민, HDAC 억제제(예를 들면, 소베로일아닐라이드하이드록삼산(SAHA)), 티미딜레이트 신타제 억제제(예를 들면, 메토트렉세이트, 페메트렉시드, 및 랄티트렉시드); 질소 머스타드(예를 들면, 벤다무스틴 및 멜팔란); 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이의 유도체; ADC 약물에서 사용되는 제제(예를 들면,

베도틴 및 DMI).

[0287] 상기 이펙터 모이어티는, 조합 수단을 통해 생성된 화합물의 라이브러리, 즉, 화합물 다양성 조합 라이브러리를 포함하는 천연 또는 합성 분자의 라이브러리로부터 수득할 수 있다. 이러한 라이브러리로부터 입수되는 경우, 사용되는 이펙터 모이어티는 상기 활성에 대한 적합한 스크리닝 검정에서 상당히 바람직한 활성을 나타낼 것이다. 기타 양태에서, 상기 약제학적 접합체는 하나 이상의 이펙터 모이어티(들)을 포함할 수 있으며, 의약 화학자가 선택할 수 있는 폭을 보다 넓히는 것으로 사료된다. 상기 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90-표적화 모이어티)에 연결되는 이펙터 모이어티의 갯수는 일반적으로, 상기 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90-표적화 모이어티) 및/또는 이펙터 모이어티에 연결될 수 있는 임의의 연결 모이어티 상의 결합 위치의 갯수; 상기 입체적인 고려, 예를 들면, 상기 바인딩 모이어티(예를 들면, Hsp90-표적화 모이어티)에 실제로 연결될 수 있는 이펙터 모이어티의 갯수; 및 상기 약제학적 접합체가 상기 분자 표적(예를 들면, Hsp90 단백질)에 결합하는 능력이 보존되는 지에 의해서만 제한될 것이다. 2개의 이펙터 모이어티 약제학적 접합체의 예는 도 2에서 볼 수 있다.

[0288] 상기 이펙터 모이어티가 유도될 수 있는 특정한 약물은 다음을 포함한다: 중추신경계 저하제와 같은 향정신제, 예를 들면, 전신 마취제(바르비투레이트, 벤조디아제핀, 스테로이드, 사이클로헥사논 유도체, 및 다양한 제제), 진정-최면제(벤조디아제핀, 바르비투레이트, 피페리딘디온 및 트리온, 퀴나졸린 유도체, 카바메이트, 알데히드 및 유도체, 아미드, 비환식 우레이드, 벤즈아제핀 및 관련 약물, 페노티아진 등), 중추 수의근 긴장 개질 약물(항경련제, 예를 들면, 히단토인, 바르비투레이트, 옥사졸리딘디온, 석신이미드, 아실우레이드, 글루타르이미드, 벤조디아제핀, 2차 및 3차 알코올, 디벤즈아제핀 유도체, 발프로산 및 유도체, GABA 동종체 등), 진통제(모르핀 및 유도체, 오리파빈 유도체, 모르피난 유도체, 페닐피페리딘, 2,6-메탄-3-벤자조카인 유도체, 디페닐프로필아민 및 등배전자체, 살리실레이트, p-아미노페놀 유도체, 5-피라졸론 유도체, 아릴아세트산 유도체, 페나메이트 및 등배전자체 등) 및 항구토제(항콜린성 제제, 항히스타민제, 항도파민생성제 등); 중추신경계 흥분제, 예를 들면, 강장제(호흡 흥분제, 경련 흥분제, 정신운동 흥분제), 마약성 길항제(모르핀 유도체, 오리파빈 유도체, 2,6-메탄-3-벤족사신 유도체, 모르피난 유도체), 항치매제; 정신약리학적/향정신성 제제, 예를 들면, 불안해소 진정제(벤조디아제핀, 프로판디올 카바메이트), 향정신병약(페노티아진 유도체, 티옥산틴 유도체, 기타 트리사이클릭 화합물, 부티로페논 유도체 및 등배전자체, 디페닐부틸아민 유도체, 치환된 벤즈아미드, 아릴피페라진 유도체, 인돌 유도체 등), 항우울제(트리사이클릭 화합물, MAO 억제제 등);

[0289] 호흡기 약물, 예를 들면, 중추 진해제(아편 알칼로이드 및 이들의 유도체); 면역억제제; 말초신경계 약물과 같은 약력학적 제제, 예를 들면, 국부 마취제(에스테르 유도체, 아미드 유도체); 시냅스 또는 신경효과기 접합부에서 작용하는 약물, 예를 들면, 콜린작용제, 콜린작용 차단제, 신경근차단제, 아드레날린작용제, 항아드레날린작용제; 평활근 작용 약물, 예를 들면, 진경제(항콜린작용제, 평활근 진경제), 혈관확장제, 평활근 흥분제; 히스타민 및 항히스타민제, 예를 들면, 히스타민 및 이의 유도체(베타졸), 항히스타민제(H_1-길항제, H_2-길항제),

히스타민 대사작용 약물; 심혈관 약물, 예를 들면, 강심제(식물 추출물, 부테놀라이드, 펜타디에놀리드, 에리트로플레움 종의 알칼로이드, 이온 투과 담체, 아드레날린 수용체 흥분제), 항부정맥 약물, 항고혈압제, 항지혈증제제(클로피브르산 유도체, 니코틴산 유도체, 호르몬 및 동족체, 항생제, 살리실산 및 유도체), 항정맥류 약물, 지혈제; 화학요법제, 예를 들면, 항감염제, 예를 들면, 기생충박멸제(염소화 탄화수소, 피레틴, 황화 화합물), 구충제, 항원생동물제, 항말라리아제, 항아메바제, 항레이시마니아 약물, 항트리코모나스제, 항트리파노소마제, 설폰아미드, 항미코박테리아 약물, 항바이러스 화학요법제 등, 및 세포증식억제제, 즉, 항종양제 또는 세포독성 약물, 예를 들면, 알킬화제, 예를 들면, 메클로레쓰아민 하이드로클로라이드(질소 머스타드, 머스타르겐, HN2), 사이클로포스파미드(사이토반, 엔독사나), 이포스파미드(IFEX), 클로람부실(류케란), 멜팔란(페닐알라닌 머스타드, L-사르콜리신, 알케란, L-PAM), 부설판(Myleran), 티오테파(트리에틸렌티오포스파미드), 카르무스틴(BiCNU, BCNU), 로무스틴(CeeNU, CCNU), 스트렙토조신(자노사르) 등; 식물 알카로이드, 예를 들면, 빈크리스틴(온코빈), 빈블라스틴(벨반, 벨베), 파클리탁셀(탁솔) 등; 항대사물, 예를 들면, 메토트렉세이트(MTX), 머캅토푸린(푸리네톨, 6-MP), 티오구아닌(6-TG), 플루오로우라실(5-FU), 시타라빈(Cytosar-U, Ara-C), 아자시티딘(밀로사르, 5-AZA) 등; 항생제, 예를 들면, 닥티노마이신(악티노마이신 D, 코스메겐), 독소루비신(아드리아마이신), 다우노루비신(다우노마이신, 세루비딘), 이다루비신(이다마이신), 블레오마이신(블레녹산), 피카마이신(미트라마이신, 미트라신), 미토마이신(뮤타마이신) 등, 및 기타 항세포증식제, 예를 들면, 하이드록시우레아(하이드레아), 프로카바진(뮤탈란), 다카바진(DTIC-Dome), 시스플라틴(플라티놀), 카보플라틴(파라플라틴), 아스파라기나제(엘스파르), 에토포사이드(VePesid, VP-16-213), 암사르크린(AMSA, m-AMSA), 미토탄(라이소드렌), 또는 미톡산트론(노바트론) 등;

[0290] 소염제; 항생제, 예를 들면, 아미노글리코사이드, 예를 들면, 아미카신, 아프라마이신, 아르베카신, 밤베르마이

신, 부티로신, 디베카신, 디하이드로스트렙토마이신, 포르티미신, 겐타미신, 이세파미신, 카나마이신, 마이크로놈신, 네오마이신, 네틸미신, 파로마이신, 리보스타마이신, 시소미신, 스펙티노마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 트로스펙토마이신; 암페니콜, 예를 들면, 아지담페니콜, 클로르암페니콜, 플로르페니콜, 및 테이마페니콜; 안사마이신, 예를 들면, 리파미드, 리팜핀, 리파마이신, 리파펜틴, 리팍시민; β-락탐, 예를 들면, 카바세펨, 카바페넴, 세팔로스포린, 세파마이신, 모노박탐, 옥사펨, 페니실린; 린코사미드, 예를 들면, 클리나마이신, 리노마이신; 마크롤라이드, 예를 들면, 클라리트로마이신, 디르트로마이신, 에리트로마이신 등; 폴리펩티드, 예를 들면, 암포마이신, 바시트라신, 카프레마이신 등; 테트라사이클린, 예를 들면, 아피사이클린, 클로르테트라사이클린, 클로모사이클린 등; 합성 항박테리아제, 예를 들면, 2,4-디아미노피리미딘, 니트로푸란, 퀴놀론 및 이의 동족체, 폴론아미드, 또는 설폰;

[0291] 항진균제, 예를 들면, 폴리엔, 예를 들면, 암포테리신 B, 칸디시딘, 데르모스타틴, 필리핀, 펀지크로민, 하치마이신, 하마이신, 우센소마이신, 메파르트리신, 나타마이신, 니스타틴, 페실로신, 페리마이신; 합성 항진균제, 예를 들면, 아릴아민, 예를 들면, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀; 이미다졸, 예를 들면, 비포나졸, 부토코나졸, 클로르단토인, 클로르미다졸 등, 티오카바메이트, 예를 들면, 톨시클레이트, 트리아졸, 예를 들면, 플루코나졸, 이트라코나졸, 또는 테르코나졸;

[0292] 구충제, 예를 들면, 아레콜린, 아스피딘, 아스피디놀, 디클로로펜, 엠벨린, 코신, 나프탈렌, 니클로사미드, 펠레티에린, 퀴나크린, 알란토락톤, 아모카르진, 아모스카네이트, 아스카리돌, 베페늄, 비토스카네이트, 사염화탄소, 카르바크롤, 사이클로벤다졸, 또는 디에틸카바마진 등;

[0293] 항말라리아제, 예를 들면, 아세다프손, 아모디아퀸, 아르티테르, 아르테메테르, 아르테미시닌, 아르테수네이트, 아토바쿠온, 베비어린, 베르베린, 시라타, 클로르구아나이드, 클로로퀸, 클로르프로가우닐, 신코나, 신코니딘, 신코닌, 사이클로구아닐, 겐티오피크린, 할로판트린, 하이드록시클로로퀸, 메플로퀸 하이드로클로라이드, 3-메틸아르사세틴, 파마퀸, 플라스모시드, 프리마퀸, 피리메타민, 퀴나크린, 퀴니딘, 퀴닌, 퀴노사이드, 퀴놀린, 또는 이염기성 비소화나트륨; 및

[0294] 항원생동물제, 예를 들면, 아크라닐, 티니다졸, 이프로니다졸, 에틸스티바민, 펜타미딘, 아세타르손, 아미니트로졸, 아니소마이신, 니푸라텔, 티니다졸, 벤지다졸, 또는 수라민 등.

[0295] **접합 및 연결 모이어티**

[0296] 본 발명의 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는, 예를 들면, 링커 또는 연결 모이어티 L을 통해 접합될 수 있고, 여기서 L은 결합 그룹 또는 연결 그룹일 수 있다. 예를 들면, 다양한 양태들에서, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티는 직접 결합하거나 단일 분자의 일부이다. 또는, 연결 모이어티는 바인딩 모이어티와 이펙터 모이어티 사이에 공유 결합적 부착을 제공할 수 있다. 직접 결합인 경우와 같이 연결 모이어티는 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티 및/또는 SDC-TRAP 및 이의 분자 표적 사이의 바람직한 구조적 관계를 달성할 수 있다. 연결 모이어티는, 예를 들면, 바인딩 모이어티의 표적화 및 이펙터 모이어티의 생물학적 활성에 대해 불활성일 수 있다.

[0297] 적합한 연결 모이어티는 본원에 기술된 친화도, 특이성 및/또는 선택성 검정을 사용하여 확인할 수 있다. 연결 모이어티는, 예를 들면, 상술한 바와 같은 크기 특징을 갖는 SDC-TRAP를 제공하기 위해 크기를 기준으로 하여 선택될 수 있다. 다양한 양태들에서, 연결 모이어티가, 공지된 화학적 링커로부터 선택되거나 유도될 수 있다. 연결 모이어티는 약물 또는 리간드 모이어티에 공유 결합할 수 있는 반응성 관능 그룹로 어느 하나의 말단에서 말단화된 스페이서 그룹을 포함할 수 있다. 관심을 끄는 스페이서 그룹은 지방족 및 불포화 탄화수소 쇄, 산소 또는 질소와 같은 헤테로원자를 함유하는 스페이서(산소를 함유하는 경우 폴리에틸렌 글리콜과 같은 에테르, 질소를 함유하는 경우 폴리아민), 펩티드, 탄수화물, 헤테로원자를 함유할 수 있는 사이클릭 또는 비환식 시스템을 포함한다. 스페이서 그룹은 또한 금속에 결합하는 리간드로 구성될 수 있어서, 상기 금속 이온의 존재가 둘 이상의 리간드와 배위결합하여 착체를 형성한다. 특정한 스페이서 성분은 다음을 포함한다: 1,4-디아미노헥산, 크실릴렌디아민, 테레프탈산, 3,6-디옥사옥탄디오산, 에틸렌디아민-N,N-디아세트산, 1,1'-에틸렌비스(5-옥소-3-피롤리딘카복실산), 4,4'-에틸렌디피페리딘. 잠재적 반응성 관능 그룹은 친핵성 관능 그룹(아민, 알코올, 티올, 하이드라자이드), 친전자성 관능 그룹(알데히드, 에스테르, 비닐 케톤, 에폭사이드, 이소시아네이트, 말레이미드), 고리화첨가 반응하거나 디설파이드 결합을 형성하거나 금속에 결합할 수 있는 관능 그룹을 포함한다. 특정 예는 1급 및 2급 아민, 하이드록삼산, N-하이드록시석신이미딜 에스테르, N-하이드록시석신이미딜 카보네이트, 옥시카보닐이미다졸, 니트로페닐에스테르, 트리플루오로에틸 에스테르, 글리시딜 에테르, 비닐설폰 및 말레이미드를 포함한다. 상기 SDC-TRAP에서 사용될 수 있는 특정한 연결 모이어티는 디설파이드 및

안정한 티오에테르 모이어티를 포함한다.

[0298] 다양한 양태들에서, 연결 모이어티는 개열 가능하고, 예를 들면, 효소적으로 개열 가능하다. 개열 가능한 링커는 상기 SDC-TRAP가 내부화된 후에 표적 세포 내부에서 이펙터 모이어티를 방출하는데 사용될 수 있다. 연결 모이어티가 개열되기 쉽게 하는 능력은 이펙터 분자의 전달을 제어하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 연결 모이어티는 시간 경과에 따라 표적 세포 내에서 이펙터 모이어티의 방출을 연장하거나 지연시키도록 선택될 수 있다(예를 들면, 카바메이트 연결 모이어티는, 카페시타빈 또는 이리노테칸과 같은 기타 카바메이트 프로드럭을 개열하는데 사용되는 동일한 세포상 공정을 통해 카복실에스테라제에 의해 효소적 개열될 수 있다). 이들 양태 및 다양한 기타 양태에서, 연결 모이어티는 우수한 표적 특이성 및 낮은 전신 독성을 보장하기에 충분한 안정성을 나타낼 수 있지만, 상기 SDC-TRAP의 효력 및 효능을 저하시킬 정도로 지나친 안정성을 나타내지는 않는다.

[0299] 예시되는 링커는 하기 공보 및 문헌에 기술되어 있다: 미국 특허 제6,214,345호(Bristol-Myers Squibb), 미국 특허원 제2003/0096743호 및 미국 특허원 제2003/0130189호(둘 다 Seattle Genetics), de Groot et al., J. Med. Chem. 42, 5277(1999); de Groot et al. J. Org. Chem. 43, 3093(2000); de Groot et al., J. Med. Chem. 66, 8815, (2001); WO 02/083180(Syntarga); Carl et al., J. Med. Chem. Lett. 24, 479, (1981); Dubowchik et al., Bioorg & Med. Chem. Lett. 8, 3347(1998) and Doronina et al. BioConjug Chem. 2006; Doronina et al. Nat Biotech 2003.

[0300] **표적 및 상응하는 SDC-TRAP의 동정 및 선별**

[0301] 본 발명은 관심 대상인 생물학적 표적에 이펙터 모이어티를 유도하는 바인딩 모이어티에 접합된 이펙터 모이어티를 포함하는 광범위한 부류의 약리학적 화합물을 제공한다. 세포독성제 이펙터 모이어티에 접합된 Hsp90 억제제 바인딩 모이어티를 사용하여 암을 치료하는 것이 본 발명의 하나의 예시 예이지만, SDC-TRAP는 기본적으로 이들의 조성 및 용도의 견지에서 보다 광범위하다.

[0302] 다양한 양태들에서, 생물학적 표적을 지향하는 광범위한 부류의 SDC-TRAP 약리학적 화합물은 다음 특성을 갖는다:

[0303] 상기 생물학적 표적(관심 대상인 세포 및/또는 조직 표적, 예를 들면, 종양)은 이펙터 모이어티에 의해 영향을 받을 수 있어야 하며, 상기 이펙터 모이어티는 상기 생물학적 표적에 대해 공지되어 있거나 개발되어 있어야 하며(예를 들면, 상기 종양에 대한 화학요법제); 상기 생물학적 표적은 바인딩 모이어티와 특정하게 상호작용하는 분자 표적(예를 들면, 상기 생물학적 표적 중에 독특하게 나타나는 특정하게 결합될 수 있는 생체분자)과 연관되어 있어야 하고, 상기 바인딩 모이어티는 분자 표적에 대해 공지되어 있거나 개발되어 있어야 하며(예를 들면, 상기 생체분자용 리간드); 상기 이펙터 모이어티 및 바인딩 모이어티는 커플링하기 쉬워야 하고 커플링 후 이들 각각의 활성을 필수적으로 유지해야 한다. 추가로, 상기 접합체는 상기 분자 표적에 도달하여 이와 상호작용할 수 있어야 하며, 임상적 적용시 개체에게 투여하기에 적합해야 한다(예를 들면, 개체는 치료학적 유효량을 견딜 수 있다)

[0304] 다양한 상태/질환에 대한 치료학적 분자 표적의 예(즉, 바인딩 모이어티 결합 파트너)는 하기 표에 제시된다. 적합한 바인딩 모이어티는 소정의 분자 표적을 기준으로 하여 선택되고/되거나 적합한 이펙터 모이어티는 소정의 상태/질환을 기준으로 하여 선택될 수 있다. 일부 경우, FDA 승인된 치료제가 이펙터 모이어티로서 사용될 수 있다(즉, 상기 FDA 승인된 치료제가 본원에 기술된 바와 같은 이펙터 모이어티인 경우, 예를 들면, 바인딩 모이어티가지만 항체는 아니다).

[0305]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
급성 동종이식거부(신장 이식)	CD3E	무로모나브
선단비대증	소마토스타틴 수용체 1	옥트레오타이드
광선각화증	톨-유사 수용체 7	이미퀴모드
급성 관상동맥 증후군	P2Y12 ADP-수용체	브릴린타
급성 심근경색	플라스미노겐	레테플라제
알파-프로테이나제 억제제(A_1-PI) 결핍증	엘라스타제, 호증구 발현됨	알파-1 프로테이나제 억제제
알츠하이머 질환	BACE1	
알츠하이머 질환	가용성 APP α 및 APP β	
빈혈	에리스포포에틴 수용체	에포에틴 알화
협심증, 만성 안정성	칼슘 채널, 전압-의존성, L 타입, 알파 1C 서브유닛	니카르디핀
협심증, 불안정성	P2Y12 ADP-수용체	브릴린타
혈관부종, 유전성	칼리크레인 1	에칼란타이드
혈관부종, 급성 유전성	브라디키닌 B2 수용체	피랄지르
강직성 척추염	종양 괴사 인자	인플릭시마브
항응혈제	세르핀 펩티다제 억제제, 계통군 D (헤파린 보조인자), 멤버 1	아르테파린 (제거됨)
부정맥 (심실)	칼륨 전압 –개폐형 채널, 서브패밀리 H (eag-관련), 멤버 2	프로파훼논
부정맥	칼슘 채널, 전압-의존성, P/Q 타입, 알파 1A 서브유닛	베프리딜
관절염/류마티스성 장애	디하이드로오로테이트 디하이드로게나제(퀴논)	레플루노마이드
관절염/류마티스성 장애	인터류킨 1 수용체, 타입 I	아나킨라
천식	시스테이닐 류코트리엔 수용체 1	네도크로밀
천식	IgE 항체	오말리주마브
비전형 용혈 요독 증후군 (aHUS)	보충 성분 5	에큘리주마브
대머리	스테로이드-5-알파-리덕타제, 알파 폴리펩티드 1 (3-옥소-5 알파-스테로이드 델타 4-디하이드로게나제 알파 1)	피나스테라이드

[0306]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
양성 전립선 비대증	스테로이드-5-알파-리덕타제, 알파 폴리펩티드 1 (3-옥소-5 알파-스테로이드 델타 4-디하이드로게나제 알파 1)	피나스테라이드
골 /척추 탈골 예방	TGF-베타 활성화 키나제 1/MAP3K7 결합 단백질 2	-
유방암	ER (에스트로겐 수용체)	
유방암	HER-2/neu	트라스투주마브 (HER-2)
유방암	튜불린, 베타 1 부류 VI	파클리탁셀
유방암	코로모도메인 헬리카제 DNA 결합 단백질 1	에피루비신
유방암	튜불린	할라벤
유방/난소 암	BRCA 유전자	
기관지염, 만성	포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제 s	달리레스프
심 허혈성 상태	인테그린, 베타 3 (혈소판 글리코단백질 IIIa, 항원 CD61)	아브식시마브
암	CD74; Trop-2; CEACAM6	
암	EGFR	
심혈관 질환	매트릭스 메탈로프로테이나제	
심혈관 질환	VKORC1	
심혈관 질환	LDL	
목의 근육긴장이상	소포-관련 멤브레인 단백질 1 (시냅토브레빈 1)	보툴리늄 독소 타입 B
항암보조제	알칼리성 포스파타제, 태반-유사 2	아미포스틴
만성 골수성 백혈병	인터페론 (알파, 베타 및 오메가) 수용체 1	인터페론 알화-2a
만성 폐쇄성 폐 장애	포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제 s	달리레스프
상부 운동 장애로 인한 만성 강직	리아노딘 수용체 1 (골격)	단트롤렌
결장암	구아닐레이트 사이클라제 2C	
대장암	EGFR	
대장암	KRAS	
대장암	CEA	
울혈성 심부전	B-타입나트륨이뇨 펩티드	

[0307]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
울혈성 심부전	플라스미노겐	레테플라제
크론 질환	인테그린, 알파 4 (항원 CD49D, VLA-4 수용체의 알파 4 서브유닛)	나탈리주마브
크리오피린 관련 주기적 증후군	인터류킨 1, 베타	카나키누마브
크리오피린 관련 주기적 증후군	인터류킨 1, 알파	릴로나셉트
우울증	5HT1A 수용체 (세로토닌 재흡수 억제제)	비이브리드
당뇨병	디펩티딜 펩티다제디펩티딜 펩티다제 -4 (DPP-4) 효소	트라드젠타
당뇨병	단백질 키나제, AMP-활성화, 베타 1 비-촉매적 서브유닛	메트포르민
당뇨병	아밀라제, 알파 2A (판크레아틱)	아카르보스
당뇨병	과산화소체 증식제-활성화 수용체 감마	트로글리타존 (제거됨)
당뇨병	글루카곤-유사 펩티드 1 수용체	엑세나타이드
당뇨병	수용체 (G 단백질-커플링) 활성 개질 단백질 1	프람린타이드
당뇨병	디펩티딜-펩티다제 4	시타글립틴
부종	칼륨 전압-개폐형 채널, Isk-관련 패밀리, 멤버 1	인다파마이드
부종	용질 담체 패밀리 12 (나트륨/칼륨/클로라이드 이송제), 멤버 2	부메타나이드
인자 XIII (FXIII) 결핍, 선천성	효소 대체 요법 (인자 XIII)	코리팩트
가족성 한랭 자가염증 증후군	인터류킨 1, 베타	카나키누마브
가족성 한랭 자가염증 증후군	인터류킨 1, 알파	릴로나셉트
고셰병, 타입 I	UDP-글루코스 세라미드 글루코실트랜스퍼라제	미글루스타트
GI 기질 종양(GIST), 전이성 악성	Bcr-Abl 티로신 키나제(변형 티로신 키나제)	
녹내장	프로스타글란딘 F 수용체 (FP)	라타노프로스트
육아종증, 만성	인터페론 감마 수용체 1	인터페론 감마-1b
성장 장애	인슐린-유사 성장 인자 1 수용체	메카세르민
성장 호르몬 결핍	성장 호르몬 방출 호르몬 수용체	세르모렐린

[0308]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
모상세포 백혈병	인터페론(알파, 베타 및 오메가) 수용체 1	인터페론 알화-2a
모상세포 백혈병	아데노신 데아미나제	펜토스타틴
속쓰림(위산 역류)	5-하이드록시트립타민 (세로토닌) 수용체 4, G 단백질-커플링됨	시라프라이드 (제거됨)
혈우병 (출혈 방지)	플라스미노겐 활성제, 조직	트라넥삼산
간염 C	인터페론 (알파, 베타 및 오메가) 수용체 1	인터페론 알화-2a
간염 C (유전자형 1)	간염 C 바이러스 비-구조 단백질 3 (NS3) 세린 프로테아제	빅트렐리스
간염 C (유전자형 1)	간염 C 바이러스 비-구조 단백질 3 (NS3)/4A 세린 프로테아제	인시벡
간세포 암종	α-태아단백질	
HIV	케모킨 (C-C 모티프) 수용체 5 (유전자 /슈도젠)	마라비록
HIV	HIV-1 역전사효소	에듀란트
고암모니아혈증	카바모일-포스페이트 신타제 카바모일-포스페이트 신타제 1, 미토콘드리아성	카르글룸산
부갑상선 암종을 갖는 환자의 고칼슘혈증	칼슘-감지 수용체	시나칼세트
고콜레스테롤혈증	3-하이드록시-3-메틸글루타릴 -CoA 리덕타제	로바스타틴
고지혈증	NPC1 (니만-픽 질환, 타입 C1, 유전자)-유사 1	에제티마이브
과형성	스테로이드-5-알파-리덕타제, 알파 폴리펩티드 1 (3-옥소-5 알파-스테로이드 델타 4-데하이드로게나제 알파 1)	피나스테라이드
고혈압	아드레날린 수용체 알파 1D	테라조신
고혈압	칼슘 채널, 전압-의존성, P/Q 타입, 알파 1A 서브유닛	베프리딜
고혈압	칼슘 채널, 전압-의존성, N 타입, 알파 1B 서브유닛	암로디핀
고혈압	안지오텐신 II 수용체, 타입	로사르탄
고혈압	렌닌	알리스키렌
고혈압	AT1 서브타입 안지오텐신 II 수용체	에다르비
고혈압	멤브레인 메탈로-엔도펩티다제	칸독사트릴
골 밀도 증가, 골절 예방	부갑상선 호르몬 1 수용체	테리파라타이드
감염, 급성 피부 및 피부 구조	페니실린-결합 단백질	테플라로

[0309]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
감염, 박테리아성	디펩티다제 1 (신장)	실라스타틴 (보조제)
감염 (골수 이식 등)	집락 자극 인자 3 수용체 (과립구)	필그라스팀
감염, 면역조절제	집락 자극 인자 2 수용체, 알파, 저-친화도 (과립구 - 대식세포)	사르그라모스팀
불임	여포 자극 호르몬 수용체	우로폴리트로핀
염증	C 반응성 단백질	
간질성 방광염, 이로 인한 방광 통증 /불편	섬유아세포 성장 인자 1 (산성)	펜토산 폴리설페이트
과민성 대장 증후군	클로라이드 채널, 전압-민감성 2	루비프로스톤
카포시 육종, AIDS-관련	인터페론 (알파, 베타 및 오메가) 수용체 1	인터페론 알화-2a
백혈병/림프종	CD20 항원	
백혈병/림프종	CD30	
백혈병/림프종	PML/RAR 알파	
백혈병, 만성 골수성	원암유전자 티로신-단백질 키나제 Src	다나티니브
백혈병, 골수성	CD33, 골수 세포 표면 항원 CD33	겜투주마브 오조가마이신 (제거됨)
지방이영양증	사람 GRF 수용체	에그리프타
폐렴	ALK	
폐렴	CD98; 화신; 14-3-3 eta	
림프구 백혈병, B-세포 만성	폴리머라제 (DNA 지향성), 알파 1, 촉매적 서브유닛	플루다라빈
림프구 백혈병, B-세포 만성	CD52 (CAMPATH-1 항원 전구체)	알렘투주마브
림프구 백혈병, 만성	멤브레인 -스패닝 4-도메인, 서브패밀리 A, 멤버 1	리툭시마브
림프종, 호지킨	케모킨 (C-X-C 모티프) 수용체 4	플레릭사포르
림프종, 호지킨	CD30	아드세트리스
림프종, 맨틀 세포	프로테아좀 (프로좀, 마크로페인) 서브유닛, 베타 타입, 1	보르테조미브
림프종, 전신 역형성 대세포	CD30	아드세트리스

[0310]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
림프구 백혈병, T-세포	히스톤 데아세틸라제 1	보리노스타트
흑색종	S100 단백질	
흑색종, 전이성 (BRAFV600E 돌연변이를 가짐)	세포 성장을 촉진시키는 BRAf의 돌연변이 형태	젤보라프
흑색종, 전이성	CTLA-4	예르보이
편두통	탄산무수화효소 II	토피라메이트
머클-웰스 증후군	인터류킨 1, 베타	카나키누마브
머클-웰스 증후군	인터류킨 1, 알파	릴로나셉트
다발성 경화증	스핀고신 -1-포스페이트 1	핀골리모드
골수종, 다발성	케목신 (C-X-C 모티프) 수용체 4	플레릭사포르
골수종, 다방성	프로테아좀 (프로좀, 마크로페인) 서브유닛, 베타 타입, 1	보르테조미브
심근경색	트로포닌 I	
심근경색, 비-ST-분절상승	P2Y12 ADP-수용체	브릴린타
심근경색, ST-분절상승	P2Y12 ADP-수용체	브릴린타
N-아세틸글루타메이트 신타제 (NAGS) 결핍	카바모일-포스페이트 신타제 1, 미토콘드리아성	카르글룸산
오심/구토	5-하이드록시 트립타민(세로토닌) 수용체 3A, 이온성	온단세트론
오심/구토	타키키닌 수용체 1	아프레피탄트
오심/구토 (중증)	칸나비노이드 수용체 1 (뇌)	마리놀
비-호지킨 림프종	멤브레인 -스패닝 4-도메인, 서브패밀리 A, 멤버 1	리툭시마브
비-소세포폐렴	포스포리보실글리신아미드 포밀트랜스퍼라제, , 포스포리보실글리신아미드 신타제, 포스포리보실아미노이미다졸 신타제	페메트렉시드
비-소세포폐렴	상피 성장 인자 수용체	게피티니브
비-소세포폐렴 (ALK-양성)	표적 단백질 키나제의 ATP-결합 포켓	크살코리
비만	리파제, 위/췌장 리파제	오를리스타트
난소암	IGF-II; 렙틴; 오스테오폰틴; 프로락틴	
구내 점막염	섬유아세포 성장 인자 수용체 2	팔리페르민

[0311]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
기관이식 거부 예방	FK506 결합 단백질 1A, 12kDa	타크롤리무스
기관이식 거부 예방	IMP (이노신 5'-모노포스페이트) 데하이드로게나제 2	미코페놀레이트 모페틸
기관이식 거부 예방	인터류킨 2 수용체, 알파	다클리주마브
기관이식 거부 예방	FK506 결합 단백질 12-라파마이신 관련 단백질 1	실로리무스
기관이식 거부 예방	단백질 포스파타제 3, 조절 서브유닛 B, 베타	사이클로스포린
기관이식 거부 예방	CD80 및 CD86, T 림프구의 CD28 매개된 공자극 차단	눌로직스
골다공증	인터페론 감마 수용체 1	인터페론 감마-1b
골다공증 (예방)	TGF-베타 활성화 키나제 1/MAP3K7 결합 단백질 2	데노수마브
파제트 질환	화르네실 디포스페이트 신타제	파미드로네이트
췌장암	CA19-9	
파킨슨 질환	카테콜 -O-메틸트랜스퍼라제	톨카폰 (제거됨)
파킨슨 질환	모노아민 옥시다제 B	셀레길린
발작성 야간 혈색소뇨증	보충 성분 5	에쿨리주마브
폐렴, 박테이아성 공동체 감염 민감성	페니실린-결합 단백질	테플라로
중독, 에틸렌 글리콜 또는 메탄올	알코올 데하이드로게나제 1B (부류 I), 베타 폴리펩티드	포메피졸
건선, 플라크	인터류킨 12B (천연 킬러 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 2, p40)	우스테키누마브
건선, 플라크	인테그린, 알파 L (항원 CD11A (p180), 림프구 작용-관련 항원 1; 알파 폴리펩티드)	에팔리주마브 (제거됨)
건선, 만성 플라크	T-세포 표면 항원 CD2 전구체	알레파셉트
건선 관절염	종양 괴사 인자	인플릭시마브
전립선암	PSA (전립선 특이성 항원)	
전립선 비대증, 양성	아드레날린 수용체 알파 1D	테라조신
폐 색전증	인자 Xa	크사렐토
폐 고혈압	엔도텔린 수용체 타입 B	보센탄
신장 세포 암종	v-raf-1 쥣과 백혈병 바이러스성 암유전자 동족체 1	소라페니브
신장 세포 암종	fms-관련 티로신 키나제 1 (혈관 내피 성장 인자/혈관 투과성 인자 수용체)	수니티니브

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
신장 세포 암종	혈관 내피 성장 인자 A	베바시주마브
류마티스성 관절염	TNF-α	
류마티스성 관절염	IL-6	
류마티스성 관절염	B-세포 중의 카파 경질 폴리펩티드 유전자 증진제의 억제제, 키나제 베타	아우라노핀
류마티스성 관절염	종양 괴사 인자	인플릭시마브
류마티스성 관절염	CD80 (T-림프구 활성화 항원 CD80)	아바타셉트
류마티스성 관절염	인터류킨 6 수용체	토실리주마브
류마티스성 관절염	CEP-1	
정신분열병	CYP2D6	
전갈 가시	뱀독 독소	아나스코르프
발작	탄산무수화효소 II	토피라메이트
발작	용질 담체 패밀리 6 (신경전달자 이송제, GABA), 멤버 1	티아가빈
발작	4-아미노부티레이트 아미노트랜스퍼라제	디발프로엑스 나트륨
발작	감마-아미노 부티르산아미노 부티르산(GABA)	
패혈증, 증증	응고 인자 VIII (인자 Va 및 VIIIa), 예비응혈제 성분	드로트레코긴 알화
소세포폐렴	토포이소머라제 (DNA) II 알파 170kDa	에토포사이드
소세포폐렴	토포이소머라제 (DNA) I	토포테칸
뇌졸증	트롬빈	프라닥사
뇌졸증	인자 Xa	크사렐토
뇌졸증, 혈전성	퓨린 수용체 P2Y, G-단백질 커플링됨, 12	티클로피딘
전신 색전증	인자 Xa	크사렐토
비판막성 심방 세동에서의 전신 색전증	트롬빈	프라닥사
전신 홍반성 낭창	사람 B 림프구 자극 단백질 (BLyS)	벤리스타
고환암	LDH	
갑상선암 전이증	다이로-글로불린	
혈소판증가증	포스포디에스테라제 4B, cAMP-특이성	암리논
혈소판감소증	골수증식성 백혈병 대 암유전자 발현 생성물	로미플로스팀

[0312]

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 치료제
혈소판감소증	인터류킨 11 수용체, 알파	오프렐베킨
혈전증, 심정맥	인자 Xa	크사렐토
갑상선암	VEGF, EGFR, 및/또는 RET 경로의 단백질 키나제	카프렐사
티로신혈증 타입 I, 유전성	4-하이드록시페닐피루베이트 디옥시게나제	니티시논
궤양 (항궤양제)	ATP 아제, H+/K+ 교환, 알파 폴리펩티드	오메프라졸
궤양, 당뇨병성 신경병성	혈소판-유도된 성장 인자수용체, 베타 폴리펩티드	베카프레르민
요로상피세포 암종	방광 종양 항원	

[0313]

[0314] 다양한 상태/질환에 대한 이미징/진단 분자 표적(예를 들면, 바인딩 모이어티 결합 파트너)의 예가 하기 표에 제시된다. 적합한 바인딩 모이어티는 소정의 분자 표적을 기준으로 하여 선택될 수 있고/있거나 적합한 이펙터 모이어티가 소정의 상태/질환을 기준으로 하여 선택될 수 있다. 일부 경우, FDA 승인된 이미징/진단 제제가 이펙터 모이어티로서 사용될 수 있다(즉, 상기 FDA 승인된 이미징/진단 제제가 본원에서 기술된 바와 같은 이펙터

모이어티인 경우, 예를 들면, 바인딩 모이어티이고 항체가 아니다).

상태/질환	분자상 표적(들)	FDA 승인된 이미징/진단
알츠하이머 질환, 뇌졸증, 정신분열병	뇌혈류 (헤모글로빈)	
알츠하이머 질환	β-아밀로이드 단백질 (상기 질환의 진행을 모니터하는데 사용될 수 있다)	
진단 (외분비 췌장 부전에 대한 스크리닝 시험, 및 추가적인 췌장 요법의 타당성을 모니터하기 위함)	췌장 리파제	벤티로마이드
골밀도에 대한 진단	부갑상선 호르몬 1 수용체	테리파라타이드
진단/이미징	프로테아좀 (프로좀, 마크로페인) 서브유닛, 알파 타입, 6 위 유전자 1	카프로마브
혈액 뇌 차단/CNS 의 비정상적인 혈관분포를 가시화하기 위한 MRI 용 진단제(뇌 및 척수의 장애를 진단)	상자성체 거대고리 콘트라스트제	가다비스트
전반적인 인지력 감퇴(치매, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 등.)	뇌피질의 박화	
염증/종양 진행	(방사선표지된) 18F-플루데옥시 글루코스	
골관절염	연골 (콜라겐 및 프로테오글리칸) 변성	
파킨슨 증후군	도파민 수용체 (도파민 수용체를 검측하는 진단제)	다트스캔(DaTscan)
갑상선암	갑상선 자극 호르몬 수용체	티로트로핀 알화

[0315]

[0316] **이미징 모이어티, 및 진단 및 연구 용도**

[0317] 다양한 양태들에서, 상기 이펙터 모이어티는 이미징 모이어티이며, 즉, 임상적 및/또는 연구 목적으로 이미지를 형성하거나 세포, 조직 및/또는 유기체(또는 이의 일부 또는 기능)를 측정하는데 사용되는 기술 및/또는 프로세스를 촉진시키는 분자, 화합물, 또는 이의 단편이다. 이미징 모이어티는, 예를 들면, 전자기, 핵 및/또는 기계적(예를 들면, 초음파로서의 음향) 에너지와의 방출 및/또는 상호작용을 통해 신호를 생성할 수 있다. 이미징 모이어티는, 예를 들면, 다양한 방사선학, 핵의학, 내시경학, 서모그래피, 사진학, 분광학, 및 현미경 검사 방법들에서 사용될 수 있다.

[0318] 이미징 연구는, 예를 들면, 개체를 진단하고, 치료 개체를 선별하고, 임상 시험에 참여하기 위한 개체를 선별하고, 질환의 진행을 모니터링하고, 치료 효과를 모니터링하고, 개체가 치료를 중단 또는 지속해야 하는지를 결정하고, 개체가 임상적 종료점에 도달했는지를 결정하고, 질환의 재발을 결정하기 위한 임상 또는 연구 설비에서 사용될 수 있다. 이미징 연구는, 예를 들면, 유효한 상호작용 모이어티 및/또는 이펙터 모이어티 및/또는 이들의 조합을 확인하기 위한 연구를 수행하기 위해, 유효 투여량 및 투여 스케쥴을 확인하기 위해, 유효 투여경로를 확인하기 위해, 그리고 적합한 표적(예를 들면, 특정 치료에 민감한 질환)을 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0319] **약제학적 접합체의 제조 방법**

[0320] 본 발명의 약제학적 접합체, 즉, SDC-TRAP는 임의의 편리한 방법론을 사용하여 제조할 수 있다. 타당한 접근법에서, 상기 약제학적 접합체는 이들의 개별 성분들, 바인딩 모이어티, 일부 경우, 링커 및 이펙터 모이어티로부터 구성된다. 상기 성분들은 당해 기술분야에 공지된 관능 그룹을 통해 서로 공유 결합될 수 있으며, 이러한 관능 그룹은 상기 성분들 상에 존재하거나 하나 이상의 단계, 예를 들면, 산화 반응, 환 구성원 반응, 개열 반응 등을 사용하여 상기 성분들로 도입될 수 있다. 상기 성분들을 함께 공유 결합하여 상기 약제학적 접합체를 제조하는데 사용될 수 있는 관능 그룹은, 하이드록시, 설프하이드릴, 아미노 등을 포함한다. 개질되어 공유 결합을 제공하는 상이한 성분들의 특정 부분은, 바람직한 결합 활성을 갖는 성분들을 실질적으로 나쁘게 간섭하지 않도록 선택될 것이며, 예를 들면, 상기 이펙터 모이어티의 경우, 상기 표적 결합 활성에 영향을 미치지 않는 영역이 개질되어 충분한 양의 바람직한 약물 활성이 보존되도록 해야 할 것이다. 필요하고/하거나 바람직한 경우, 상기 성분들의 특정 모이어티들은 당해 기술분야에 공지된 바와 같은 차단 그룹을 사용하여 보호될 수 있다

[참조예: Green & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(John Wiley & Sons)(1991)].

[0321] 또는, 상기 약제학적 접합체는, 공지된 조합 방법을 사용하여 잠재적인 약제학적 접합체의 거대한 라이브러리를 생성하여 이후 약동학적 프로필을 갖는 이작용성 분자를 확인하도록 스크리닝될 수 있도록 생성될 수 있다. 또는, 상기 약제학적 접합체는, 의약 화학, 및 표적 모이어티와 약물에 대한 공지된 구조-활성 관계를 사용하여 생성될 수 있다. 특히, 이러한 접근법은 상기 2개의 모이어티들을 상기 링커에 연합시키도록 통찰력을 제공할 것이다.

[0322] SDC-TRAP 분자를 제조하기 위한 무수한 예시방법이 실시예에 제시되어 있다. 당해 기술분야의 숙련가들이 이해하는 바와 같이, 실시예에 제시된 예시방법들을 개질하여 기타 SDC-TRAP 분자들을 제조할 수 있다.

[0323] **사용 방법, 약제학적 제제 및 키트**

[0324] 상기 약제학적 접합체는 호스트 상태, 예를 들면, 질환 상태의 치료에서 사용된다. 이들 방법에서, 유효량의 약제학적 접합체는 상기 호스트에 투여되며, "유효량"은 바람직한 결과, 예를 들면, 질환 상태 또는 이와 관련된 증상의 개선을 생성하기에 충분한 투여량을 의미한다. 다수의 양태들에서, 유효량이 되기 위해 상기 호스트에 투여될 필요가 있는 약제학적 접합체 형태의 약물의 양은, 유리 약물 형태로 투여되어야 하는 양으로부터 가변적일 것이다. 상기 양들의 차이는 가변적일 수 있으며, 다수의 양태들에서 2배 내지 10배의 범위일 수 있다. 특정 양태들에서, 예를 들면, 상기 생성되는 조절된 약동학적 특성 또는 특성들이 자유 약물 대조용과 비교하여 개선된 활성을 생성하는 경우, 유효량인 약물의 양은 투여될 필요가 있는 상응하는 유리 약물의 양보다 적으며, 상기 양은 투여되는 자유 약물의 양에 비해 2배, 통상 약 4배, 보다 일반적으로 약 10배 더 적을 수 있다.

[0325] 상기 약제학적 접합체는 상기 바람직한 결과를 생성할 수 있는 임의의 편리한 수단을 사용하여 상기 호스트에 투여될 수 있다. 따라서, 상기 약제학적 접합체는 치료학적 투여를 위한 다양한 제형물 내로 혼입될 수 있다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 약제학적 접합체는 적절한 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 병용하여 약제학적 조성물 내로 제형화될 수 있으며, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제(예를 들면, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사액, 흡입제 및 에어로졸)로 제형화될 수 있다. 이와 같이, 상기 약제학적 접합체의 투여는 경구, 구강, 직장, 비경구, 복강내, 피부내, 경피, 기관내 투여 등을 포함하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 약제학적 투여 제형에서, 상기 약제학적 접합체는 단독으로 투여되거나 기타 약제학적 활성 화합물들과 배합하여 투여될 수 있다.

[0326] 본 발명은 다양한 상이한 질환 상태들의 치료에서 사용된다. 특정 양태들에서, 바람직한 활성을 갖는 활성제 또는 약물이 미리 확인되지만 상기 활성제 또는 약물이 바람직한 친화성 및/또는 특이성을 갖는 이의 표적에 결합하지 않는 질환 상태에서 본 방법을 사용하는 것이 특히 흥미롭다. 이러한 활성제 또는 약물을 사용하면, 본 방법은 상기 제제의 표적에 대한 상기 제제의 결합 친화도 및/또는 특이성을 증진시키는데 사용될 수 있다.

[0327] 본 발명의 이작용성 화합물로 치료될 수 있는 특정한 질환 상태는 상기 약제학적 접합체에 존재할 수 있는 약물 모이어티의 유형에 따라 다양하다. 따라서, 질환 상태들은 신생물 질환, 자가면역 질환, 중추신경계 또는 신경변성 질환, 심혈관 질환, 호르몬 이상 질환, 감염 질환 등과 같은 세포상 증식성 질환을 포함한다.

[0328] 치료란, 호스트가 겪는 질환 상태와 관련된 증상의 하나 이상의 완화를 의미하며, 여기서 완화는 넓은 의미에서 파라미터, 예를 들면, 염증 및 이와 관련된 통증과 같은 치료될 병리학적 상태와 관련된 증상 정도의 하나 이상의 감소를 지칭하는 것으로 사용된다. 이와 같이, 치료는 또한 상기 병리학적 상태 또는 이와 관련된 하나 이상의 증상이 완전히 억제되거나(예를 들면, 발병이 예방되거나) 중지, 예를 들면, 종결되어, 상기 호스트가 상기 병리학적 상태, 또는 상기 병리학적 상태를 특징으로 하는 하나 이상의 증상을 더 이상 겪지 않도록 하는 상황을 포함한다.

[0329] 본 발명의 사용 방법은 질환의 엄격한 치료를 넘어 확장된다. 예를 들면, 본 발명은, 개체를 진단하고, 치료 개체를 선별하고, 임상 시험에 참여하기 위한 개체를 선별하고, 질환의 진행을 모니터링하고, 치료 효과를 모니터링하고, 개체가 치료를 중단 또는 지속해야 하는지를 결정하고, 개체가 임상적 종료점에 도달했는지를 결정하고, 질환의 재발을 결정하기 위한 임상 또는 연구 설비에서 사용하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 유효한 상호작용 모이어티 및/또는 이펙터 모이어티 및/또는 이들의 조합을 확인하기 위한 연구를 수행하고 유효 투여량 및 투여 스케쥴을 확인하며 유효 투여경로를 확인하고 적합한 표적(예를 들면, 특정 치료에 민감한 질환)을 확인하기 위한 연구를 수행하는 데 있어서 사용하는 것을 포함한다.

[0330] 다양한 호스트가 본 방법에 따라 치료될 수 있다. 일반적으로 이러한 호스트는 "포유동물" 또는 "포유류"이며, 이들 용어는 광의로는 육식 동물(예를 들면, 개 및 고양이), 설치류(예를 들면, 마우스, 기니아 피그 및 래트),

및 영장류(예를 들면, 사람, 침팬지 및 원숭이)를 포함하는 포유류 내에 속하는 유기체를 기술하는 데 사용된다. 다수의 양태들에서, 상기 호스트는 사람일 것이다.

[0331] 본 발명은, 하나 이상의 SDC-TRAP, 및 치료를 요하는 개체에게 치료학적 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 투여함으로써 상기 개체를 치료하기 위한 지침서를 포함하는, 상기 개체를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 SDC-TRAP, 및 유효량의 하나 이상의 SDC-TRAP를 개체에게 투여함으로써 상기 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 지침서를 포함하는, 개체를 이미징, 진단 및/또는 선별하기 위한 키트를 제공한다.

[0332] 통상 경구 또는 주입 가능한 투여량으로 종종 저장 안정성 제형물 중의 단위 투여량의 약제학적 접합체를 갖는 키트가 제공된다. 이러한 키트에서, 상기 단위 투여량을 함유하는 컨테이너 이외에도, 관심 있는 병리학적 상태를 치료하는 데 있어서 상기 약물의 용도 및 수반하는 이점을 기술하면서 정보를 주는 팩키지 삽입물이 포함될 것이다. 바람직한 화합물 및 단위 용량은 상술한 바와 같다.

[0333] 본 발명은 또한, 치료될 개체가 특정 단백질의 존재 또는 과발현을 기준으로 하는 치료를 위해 선택되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 예를 들면, 개체는 정상적인 수준보다 높은 Hsp90의 존재를 기준으로 하는 암의 치료를 위해 선별될 수 있다. 이 경우, 개체는 Hsp90에 선택적으로 결합하는 바인딩 모이어티를 포함하는 SDC-TRAP를 투여받을 것이다.

[0334] 본 발명은, 염증 장애의 치료 또는 예방을 요하는 환자에게 유효량의 화학식 I 내지 LXXII 중의 임의의 하나로 나타낸 화합물 또는 이의 임의의 양태, 또는 미국 특허 공보 제2010/0280032호에 기술된 바와 같은 표 5, 6 또는 7에 제시된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 개체의 염증 장애의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 상기 화합물 또는 바인딩 모이어티 또는 SDC-TRAP는 염증 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사람에게 투여될 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 염증 장애는 이식 거부, 피부 이식편 거부, 관절염, 루마티스성 관절염, 골관절염, 및 골 재흡수 증가와 관련된 골 질환; 염증성 장 질환, 회장염, 궤양성 대장염, 바레트 증후군, 크론병; 천식, 성인 호흡곤란 증후군, 만성 폐쇄성 기도 질환; 각막 영양실조, 트라코마, 회선시상충증, 포도막염, 교감 안염, 안내염; 치은염, 치주염; 결핵; 한센병; 요독 합병증, 사구체신염, 신증; 경화성 피부염, 건선, 습진; 신경계의 만성 탈수초 질환, 다발성 경화증, AIDS-관련 신경변성, 알츠하이머병, 감염성 뇌수막염, 뇌척수염, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 축색 경화증, 바이러스성 또는 자가면역 뇌염; 자가면역 장애, 면역-복합체 혈관염, 전신성 홍반 및 전신성 낭창; 전신성 홍반성 낭창(SLE); 심근병증, 허혈성 심장 질환 고콜레스테롤혈증, 아테롬성 경화증, 자간전증; 만성 간부전, 뇌 및 척수 외상으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, SDC-TRAP, 또는 미국 특허 공보 제2010/0280032호에 기재된 바와 같은 표 5, 표 6 또는 표 7에 제시된 화합물이 추가의 치료제와 함께 투여된다. 또 다른 양태에서, 상기 추가의 치료제는 소염제일 수 있다.

[0335] 하나의 양태에서, 개체에게 투여되지만 표적 세포에 유입되지 않는 SDC-TRAP는 개체의 신체로부터 신속하게 청소된다. 이러한 양태에서, 표적 세포에 유입되지 않은 SDC-TRAP는 상기 SDC-TRAP의 성분들, 상기 SDC-TRAP 또는 상기 SDC-TRAP 분자의 분해 산물로 인해 상기 독성 감소를 위해 신속하게 청소된다. 청소율은 상기 SDC-TRAP 분자의 혈장 농도를 시간의 함수로서 측정함으로써 결정할 수 있다.

[0336] 마찬가지로, 수동적 확산에 의해 비-표적화 세포에 유입된 SDC-TRAP 분자는, 상기 비-표적화 세포 또는 조직을 신속하게 떠나고, 상기 개체로부터 제거되거나 표적화 세포 또는 조직에 유입되어 유지된다. 예를 들면, 종양 세포를 치료하고자 하고, 예를 들면, Hsp90을 과발현하는 종양 세포를 표적으로 하는 SDC-TRAP는, Hsp90을 과발현하는 종양 세포에서 선택적으로 축적될 것이다. 따라서, 이러한 예시적인 SDC-TRAP의 매우 낮은 수준이 정상 폐 조직, 심장, 신장 등과 같은 비-종양 조직에 존재할 것이다. 하나의 양태에서, 본 발명의 상기 SDC-TRAP 분자의 안전성은 비-표적화 조직에서 축적의 결여에 의해 측정될 수 있다. 역으로, 본 발명의 SDC-TRAP 분자의 안전성은 상기 표적화 세포 및/또는 조직에서 선택적 축적에 의해 측정될 수 있다.

[0337] **실시예**

[0338] 이후 간단하게 요약되고 논의되는 하기 실시예는 예시로서 제공되며, 제한을 가하기 위함이 아니다.

[0339] 실시예 1은 예시되는 SDC-TRAP의 합성을 제공한다.

[0340] 실시예 2는 예시되는 SDC-TRAP의 표적화 전달을 제공한다.

[0341] 실시예 3은 바인딩 모이어티를 선택하기 위한 예시되는 검정을 제공한다.

[0342] 실시예 4는 예시되는 SDC-TRAP의 세포독성을 제공한다.

[0343] 실시예 5는 혈장 중의 예시되는 SDC-TRAP의 안정성을 제공한다.

[0344] 실시예 6은 예시되는 SDC-TRAP를 합성하기 위한 상세한 반응식을 제공한다.

[0345] 실시예 7은 실시예 6의 SDC-TRAP를 사용한 시험 결과를 제공한다.

[0346] 실시예 8은 레날리도마이드계 SDC-TRAP의 합성 및 시험을 제공한다.

[0347] 실시예 9 및 10은 IC_{50} 값 측정의 실시예를 제공한다.

[0348] 실시예 11은 예시되는 Hsp90α 결합 검정을 제공한다.

[0349] 실시예 12는 예시되는 HER2 분해 검정을 제공한다.

[0350] 실시예 13은 예시되는 세포독성 검정을 제공한다.

[0351] 실시예 14는 예시되는 혈장 안정성 프로토콜을 제공한다.

[0352] 실시예 15는 예시되는 조직 분포 추출 과정을 제공한다.

[0353] 실시예 16은 예시되는 조직 분포 연구를 제공한다.

[0354] 실시예 17 및 18은 마우스 혈장 및 세포 배양액 배지에서 SDC-TRAP 안정성의 예를 제공한다.

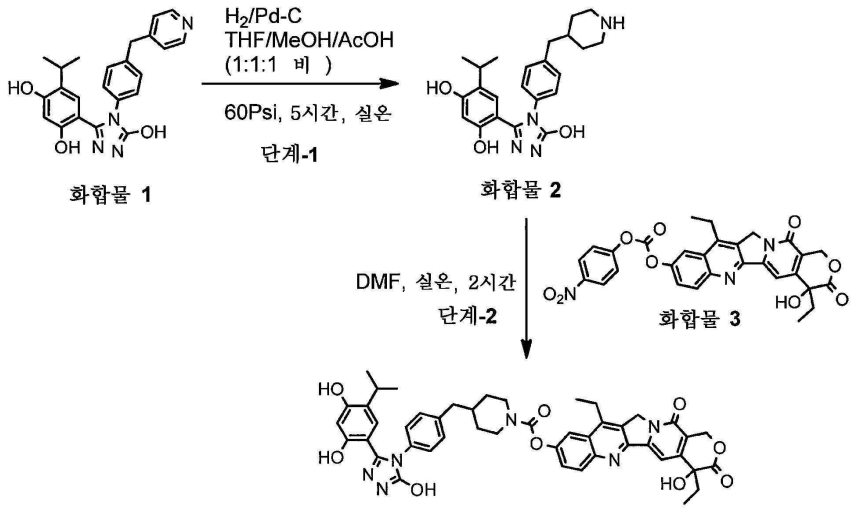
[0355] 실시예 19 내지 29는 상이한 예시되는 SDC-TRAP에 대한 합성 및 IC_{50} 데이터를 제공한다. 실시예 19 내지 29에서, 예시되는 합성 반응식이 제시된다. 상기 추가의 예시 화합물은 예시되는 합성 반응식에 대해 기술된 방법에 따라 합성되는 것으로 이해된다.

[0356] 실시예 30은 만성 기관지염 및 천식의 예방 및 치료를 위한 SDC-TRAP의 동정 및 용도를 제시한다.

[0357] 실시예 31은 피부암 및 광선 각화증의 예방 및 치료를 위한 SDC-TRAP의 동정 및 용도를 제시한다.

[0358] **실시예 1**

[0359] 예시 양태의 SDC-TRAP는 다음 방식으로 제조될 수 있다:



[0360]

[0361] 화합물 1 및 화합물 3의 상기 합성은 각각 WO 2007/139968 및 WO 2004/012661에 논의되어 있다.

[0362] **화합물 2**의 합성(단계-1): 60mL의 1:1:1-메탄올:테트라하이드로푸란:아세트산 중의 1.0g(2.48mmols)의 **화합물 1**의 용액에 목탄(charcoal) 상 10% 팔라듐(습식 데구사(Degussa) 타입) 75mg을 첨가하고, 상기 플라스크의 내용물을 진공 및 수소 퍼지에 의해 탈산소시켰다. 이어서, 수소로 60Psi로 가압하고 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 플라스크를 아르곤으로 철저하게 플러싱(flushing)하고 셀라이트의 짧은 패드를 통해 상기 고체를 여과하였다. 상기 미정제(crude) 생성물을 증발 및 재결정화하여 900mg(88%)의 상기 화합물 2를 오프-화이트 고체로서 순수한 형태로 수득하였다. $C_{23}H_{28}N_4O_3$에 대한 ESMS 계산치: 408.22; 실측치: 409.1 (M^+).

[0363] 합성: 5mL의 무수 N,N-디메틸포름아미드 중의 0.1g(0.245mmols)의 **화합물 2**의 교반된 용액에 0.13g(0.245mmols)의 **화합물 3**(4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (4-니트로페닐)카보네이트)를 몇 분획으로 나누어 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 상기 반응의 종료를 확인한 후, 30mL의 물을 상기 플라스크에 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 상기 생성된 침전물을 여과하고 물(10mL×3)로 철저하게 세척하고 건조시켰다. 상기 고체를 25mL의 95:5-디클로로메탄:메탄올 중에 용해시키고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 증발시킨 다음, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 접합체 1을 수득하고, 이를 메탄올 중에서 결정화에 의해 추가로 정제하여 미량의 불순물(대부분 SN-38)을 제거하며, 상기 과정으로 130mg(65%)의 순수한 접합체 1을 수득하였다.

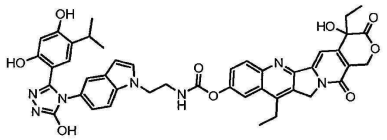
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm):11.93 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.18 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.0, 8.0Hz, 1H). 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 3H), 2.59 (d, J = 8Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.30 (t, J = 8Hz, 3H), 0.95 (d, J = 8Hz, 6H), 0.89 (d, J = 8Hz, 3H).

[0364] **$C_{46}H_{46}N_6O_9$ 에 대한 ESMS 계산치** : 826.33; **실측치**: 827.3 (M^+).

[0365] 상기 언급된 일반적인 반응식에 따라 제조된 추가의 SDC-TRAP는 다음을 포함한다:

[0366] 화합물 SDC-TRAP-0008:

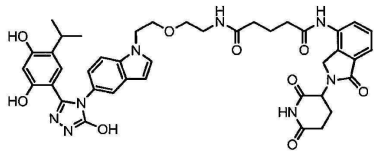
[0367] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)카바메이트:

[0368] 

[0369] $C_{44}H_{41}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 811.30; 실측치: 812.3 (M^+).

[0370] SDC-TRAP-0015

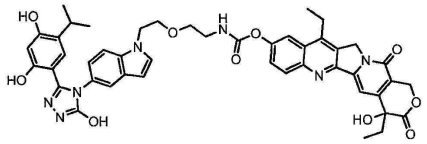
[0371] N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)글루타르아미드:

[0372] 

[0373] $C_{41}H_{44}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 792.32; 실측치: 793.3 (M^+).

[0374] SDC-TRAP-0016

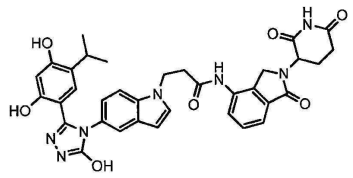
[0375] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)카바메이트:

[0376] 

[0377] $C_{46}H_{45}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 855.32; 실측치: 856.3 (M^+).

[0378] SDC-TRAP-0017

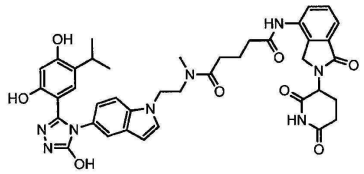
[0379] 3-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로판아미드:

[0380] 

[0381] $C_{35}H_{33}N_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 663.24; 실측치: 664.3 (M^+).

[0382] SDC-TRAP-0018:

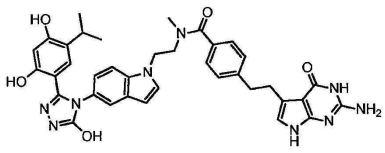
[0383] N1-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-N1-메틸글루타르아미드:

[0384] 

[0385] $C_{40}H_{42}N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 762.31; 실측치: 763.3 (M^+).

[0386] SDC-TRAP-0019:

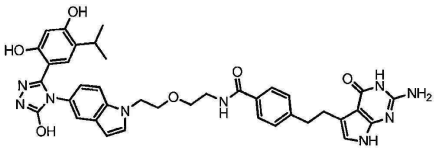
[0387] 4-(2-(2-아미노-4-옥소-4,7-디하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸벤즈아미드:

[0388] 

[0389] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6), d (ppm): 11.86 (s, 1H); 10.61(s, 1H); 10.14(s,1H); 9.51 (s, 1H); 9.47 (s, 1H); 7.59-7.45 (m, 2H); 7.28-6.96 (m, 5H); 6.72 (m, 2H); 6.47(s,1H); 6.32 (s, 1H); 6.24 (s, 1H); 6.00(bs, 2H); 4.46-4.28 (m, 2H);3.75-3.49(m,2H); 2.96 -2.80(m, 5H); 2.61(s, 3H); 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
$C_{37}H_{37}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치 : 687.29; 실측치 : 688.2 (M^+).

[0390] SDC-TRAP-0020:

[0391] 4-(2-(2-아미노-4-옥소-4,7-디하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)벤즈아미드:

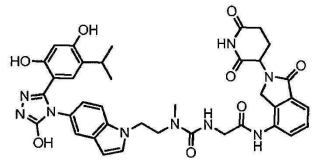


[0392]

[0393] $C_{38}H_{39}N_9O_6$에 대한 ESMS 계산치: 717.3; 실측치: 718.3 (M^+).

[0394] SDC-TRAP-0021:

[0395] 2-(3-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-메틸우레이도)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드:

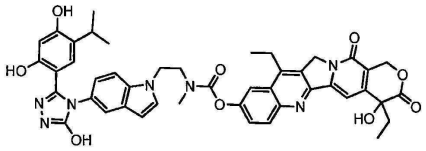


[0396]

[0397] $C_{38}H_{39}N_9O_8$에 대한 ESMS 계산치: 749.29; 실측치: 750.3 (M^+).

[0398] SDC-TRAP-0022:

[0399] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)(메틸)카바메이트:

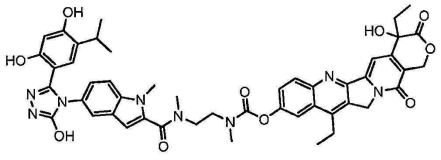


[0400]

[0401] $C_{45}H_{43}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 825.31; 실측치: 826.3 (M^+).

[0402] SDC-TRAP-0010:

[0403] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-2-카복스아미도)에틸)(메틸)카바메이트:

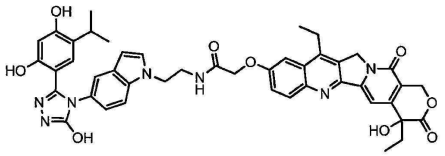


[0404]

[0405] $C_{48}H_{48}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 896.35; 실측치: 897.4 (M^+).

[0406] SDC-TRAP-0023:

[0407] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)아세트아미드:

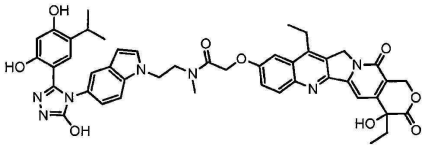


[0408]

[0409] $C_{45}H_{43}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 825.31; 실측치: 826.3 (M^+).

[0410] SDC-TRAP-0027:

[0411] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드:

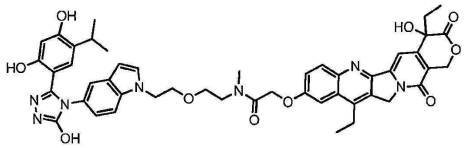


[0412]

[0413] $C_{46}H_{45}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 839.33; 실측치: 840.4 (M^+).

[0414] SDC-TRAP-0028:

[0415] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N-메틸아세트아미드:

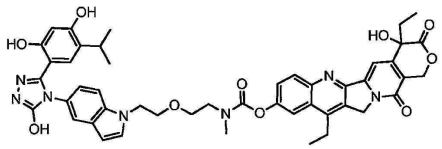


[0416]

[0417] $C_{48}H_{49}N_7O_{10}$:에 대한 ESMS 계산치 883.35; 실측치: 884.4 (M^+).

[0418] SDC-TRAP-0029:

[0419] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트:

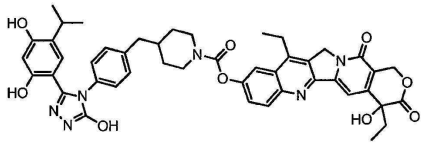


[0420]

[0421] $C_{47}H_{47}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 869.34; 실측치: 870.4 (M^+).

[0422] SDC-TRAP-0031:

[0423] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-카복실레이트:

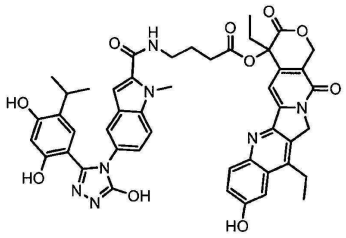
[0424] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), d (ppm):11.93 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.18 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 4.0, 8.0Hz, 1H). 7.34 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 3H), 2.59 (d, J = 8Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.30 (t, J = 8Hz, 3H), 0.95 (d, J = 8Hz, 6H), 0.89 (d, J = 8Hz, 3H). $C_{46}H_{46}N_6O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 826.33;

[0425] 실측치 : 827.3 (M^+).

[0426] SDC-TRAP-0024

[0427] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미도)부타노에이트:

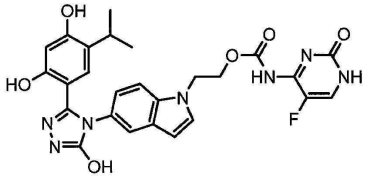
[0428] 

^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1 H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.48-3.33 (m, 3H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.78-0.72 (m, 6H);

[0429] $C_{47}H_{45}N_7O_{10}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 867.3; 실측치 : 868.3 (M+H).

[0430] SDC-TRAP-0025:

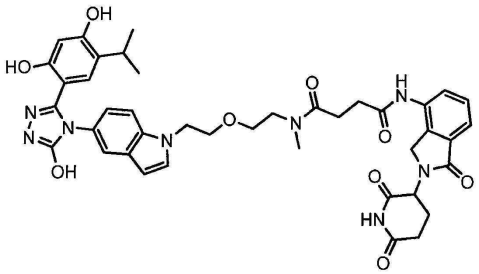
[0431] 2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸 (5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일) 카바메이트:

[0432] 

[0433] $C_{26}H_{24}FN_7O_6$에 대한 ESMS 계산치: 549.18; 실측치: 550.1 (M+H).

[0434] SDC-TRAP-0033:

[0435] N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-N1-메틸석신아미드:

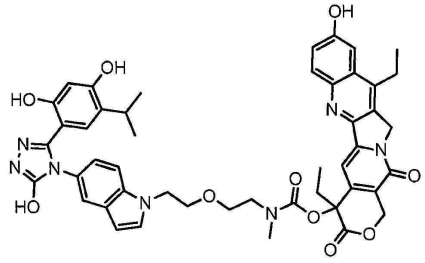


[0436]

[0437] $C_{41}H_{44}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 792.32; 실측치: 793.3 (M+H).

[0438] SDC-TRAP-0037:

[0439] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트:

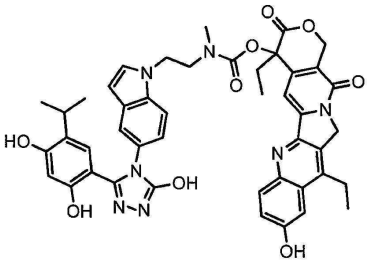


[0440]

[0441] $C_{47}H_{47}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 869.34; 실측치: 870.3 (M+H).

[0442] SDC-TRAP-0038:

[0443] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)(메틸)카바메이트:

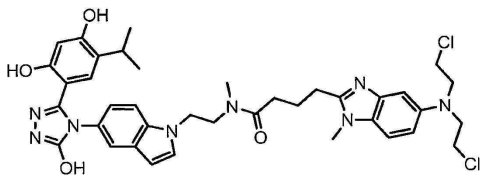


[0444]

[0445] $C_{45}H_{43}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 825.31; 실측치: 826.3 (M+H).

[0446] SDC-TRAP-0039:

[0447] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸부탄아미드:

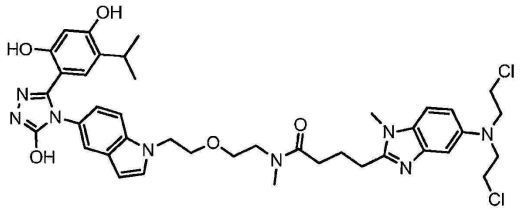


[0448]

[0449] $C_{38}H_{44}Cl_2N_8O_4$에 대한 ESMS 계산치: 746.29; 실측치: 747.3 (M+H).

[0450] SDC-TRAP-0040:

[0451] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N-메틸부탄아미드:

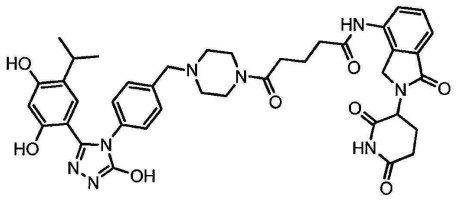


[0452]

[0453] $C_{40}H_{48}Cl_2N_8O_5$에 대한 ESMS 계산치: 790.31; 실측치: 791.3 (M+H).

[0454] SDC-TRAP-0041:

[0455] 5-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-5-옥소펜탄아미드:

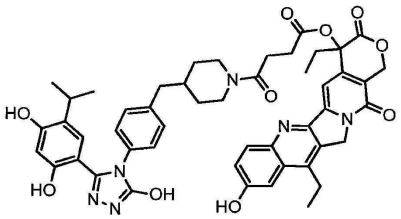


[0456]

[0457] $C_{40}H_{44}N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 764.33; 실측치: 765.3 (M+H).

[0458] SDC-TRAP-0042:

[0459] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)-4-옥소부타노에이트:

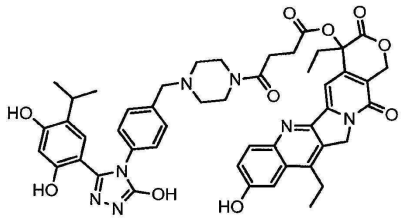


[0460]

[0461] $C_{49}H_{50}N_6O_{10}$:에 대한 ESMS 계산치 882.36; 실측치: 883.3 (M+H).

[0462] SDC-TRAP-0043:

[0463] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트:

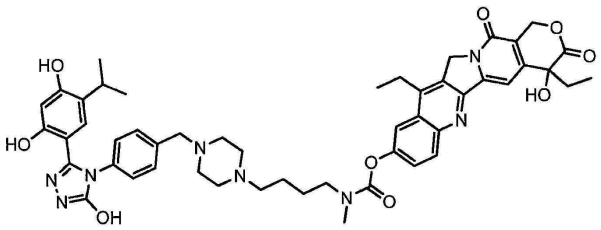


[0464]

[0465] $C_{48}H_{49}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 883.35; 실측치: 884.3 (M+H).

[0466] SDC-TRAP-0044:

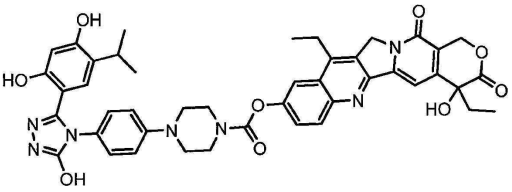
[0467] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트:

[0468] 

[0469] $C_{50}H_{56}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 912.42; 실측치: 913.4 (M+H).

[0470] SDC-TRAP-0045:

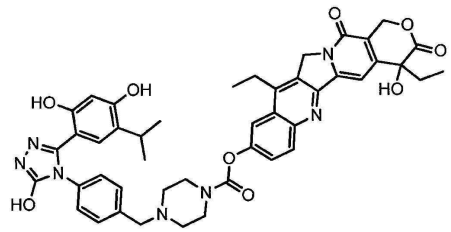
[0471] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트:

[0472] 

[0473] $C_{44}H_{43}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 813.31; 실측치: 814.3 (M+H).

[0474] SDC-TRAP-0046:

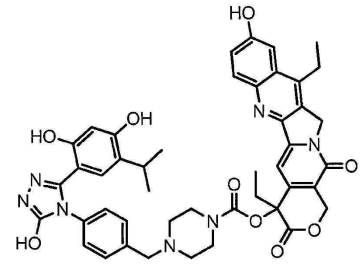
[0475] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트:

[0476] 

[0477] $C_{45}H_{45}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 827.33; 실측치: 828.3 (M+H).

[0478] SDC-TRAP-0047:

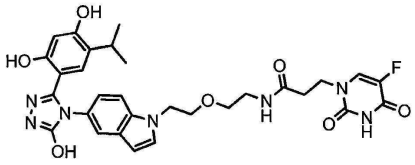
[0479] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트:

[0480] 

[0481] $C_{45}H_{45}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 827.33; 실측치: 828.3 (M+H).

[0482] SDC-TRAP-0048:

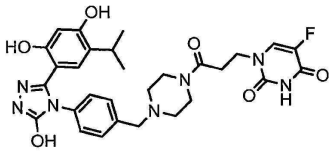
[0483] N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)프로판아미드:

[0484] 

[0485] $C_{30}H_{32}FN_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 621.23; 실측치: 622.2 (M+H).

[0486] SDC-TRAP-0049:

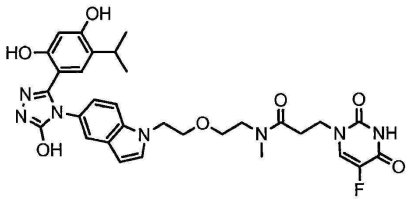
[0487] 1-(3-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온:

[0488] 

[0489] $C_{29}H_{32}FN_7O_6$에 대한 ESMS 계산치: 593.24; 실측치: 594.2 (M+H).

[0490] SDC-TRAP-0050:

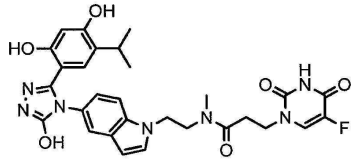
[0491] N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-N-메틸프로판아미드:

[0492] 

[0493] $C_{31}H_{34}FN_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 635.64; 실측치: 636.6 (M+H).

[0494] SDC-TRAP-0051:

[0495] N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-N-메틸프로판아미드:

[0496] 

[0497] $C_{29}H_{30}FN_7O_6$에 대한 ESMS 계산치: 591.22; 실측치: 592.2 (M+H).

[0498] **실시예 2**

[0499] 고형 종양에 침투하고, 독성 감소를 위해 정상 조직으로부터의 신속한 청소를 나타내는 Hsp90-표적화 모이어티의 능력은, Hsp90 바인딩 모이어티로서 사용될 수 있는 화합물인 가네테스피브를 사용한 하기 조직 분포 연구에서 설명되었다.

[0500] **RERF 사람 NSCLC 이종이식편을 갖는 암컷 CD-1 nu/nu 마우스에서의 가네테스피브의 조직 분포**

[0501] **목적:**

[0502] RERF 사람 NSCLC 이종이식편을 갖는 암컷 CD-1 nu/nu 마우스에게 가네테스피브를 정맥내 투여한 후 혈액, 간, 신장, 뇌, 심장, 폐 및 종양 내의 가네테스피브의 분포를 확인하고 혈장, 적혈구 및 상기 조직 내의 가네테스피브의 대사 프로필을 조사하고자 한다.

[0503] **연구 개요:**

[0504] 시험 제품: 가네테스피브

[0505] 동물: RERF 사람 NSCLC 이종이식편을 갖는 암컷 CD-1 nu/nu 마우스 (N = 3/그룹)

[0506] 경로: 정맥내

[0507] 투여량: 50mg/kg

[0508] 투여 수준: 10mL/kg

[0509] 제형: 10% DMSO, 18% Cremophor RH40, 3.6% 덱스트로스 용액(DRD)

[0510] 채혈 시점: 5분, 6시간, 24시간

[0511] 수집된 조직: 혈액(혈장 및 적혈구(RBC: red blood cell)), 간, 신장, 뇌, 심장, 폐, 종양

[0512] **방법**

[0513] **샘플 제조**

[0514] 혈장 및 RBC

[0515] 단백질 침전: 50㎕의 10회 희석된 혈장 또는 RBC + 150㎕ ACN(10mM NH_4OAc), 1000rpm에서 8분 동안 와류를 형성시키고 원심분리시킨 것; 150㎕ 상청액 + 150㎕ 물(10mM NH_4OAc)

[0516] 기타 조직

[0517] 단백질 침전: 100㎕의 균질화된 조직(1:3 조직:PBS 완충제) + 100㎕ ACN(10mM NH_4OAc), 1000rpm에서 8분 동안 와류를 형성시키고 원심분리시킨 것

[0518] **생합성**

[0519] HPLC (ChemStation)

[0520] 컬럼: Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18, 4.6×150mm, 5㎛

[0521] 이동상: A: 10mM NH_4OAc를 함유하는 물; B: 10mM NH4OAc를 함유하는 95% ACN

[0522] 구배: 10분 내에 95/5 A/B로부터 5/95 A/B까지, 총 수행 시간 15분

[0523] 유속: 1mL/min

[0524] 컬럼 온도: 40℃

[0525] 파장: 254nm

[0526] 주입 용적: 100㎕

[0527] 검량 곡선 범위:

[0528] 혈장: 1 내지 50 μM(선형 회귀; R^2 = 0.9901); LLOQ = 1 μM

[0529] RBC: 1 내지 50 μM(선형 회귀; R^2 = 0.9987); LLOQ = 1 μM

[0530] 신장: 1 내지 100 μM(선형 회귀; R^2 = 1.0000); LLOQ = 1 μM

[0531] 폐: 1 내지 100μM(선형 회귀; R^2 = 1.0000); LLOQ = 1μM

[0532] 심장: 1 내지 100μM(선형 회귀; R^2 = 0.9998); LLOQ = 1μM

[0533] 간: 1 내지 100μM(선형 회귀; R^2 = 1.0000); LLOQ = 1μM

[0534] 종양: 0.1 내지 10μM(선형 회귀; R^2 = 1.0000); LLOQ = 0.1μM

[0535] LC-MS/MS (Q-Trap4000)

[0536] 극성: 양성(ESI)

[0537] 컬럼: Phenomenex Synergi, 2.1×50mm, 4μM

[0538] 이동상: A: 0.1% HCOOH를 함유하는 물; B: 0.1% HCOOH를 함유하는 ACN

[0539] 구배: 0.5분 내에 60/40 A/B로부터 5/95 A/B까지, 총 수행 시간 4분

[0540] 유속: 0.5mL/min

[0541] 컬럼 온도: 실온

[0542] 주입 용적: 20㎕

[0543] 검량 곡선 범위:

[0544] 혈장: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9994); LLOQ = 2.5nM

[0545] RBC: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9998); LLOQ = 2.5nM

[0546] 신장: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9993); LLOQ = 2.5nM

[0547] 폐: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9993); LLOQ = 2.5nM

[0548] 심장: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9997); LLOQ = 2.5nM

[0549] 간: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 1.0000); LLOQ = 2.5nM

[0550] · 0.5 내지 5μM(선형 회귀; R^2 = 0.9970); LLOQ = 0.5μM

[0551] 뇌: 2.5 내지 500nM(선형 회귀; R^2 = 0.9998); LLOQ = 2.5nM

[0552] · 0.5 내지 5μM(선형 회귀; R^2 = 0.9992); LLOQ = 0.5μM

[0553] **결과**

[0554] **제형물**

[0555] 상기 투여 용액은 HPLC에 의해 98.1% 정확도를 갖는 것으로 확인되었다.

[0556] **조직 분포**

[0557] 혈장, RBC 및 상기 조직들 중의 가네테스피브의 농도는 각각의 시점에서 표 1 및 도 1에 요약하였다.

[0558] 정맥내 주입한 지 5분 후에 가네테스피브의 평균 혈장 농도는 160μM이고, 이는 연구된 모든 조직들 중에서 최고치였다. 이후, 상기 혈장 가네테스피브 농도는 급속하게 저하되어, 6시간 후 시점에서 0.12μM이었다. 24시간 후 시점에서, 이는 정량화 하한치(LLOQ, < 2.5nM) 미만이었다.

[0559] 정맥내 주입 후, 가네테스피브는 분석된 정상 조직에 널리 분포되었다. 5분 후 시점에서, 상기 조직들 중의 가네테스피브의 최고 농도는 신장(57.8μM)에서 관찰되었으며, 그 뒤를 간(46.3μM) 및 심장(36.2μM)이 따랐다. 뇌에서는, 0.53μM의 가네테스피브가 5분 후 시점에서 검측되는데, 이는 상기 조직들 중에서 최저치였다. 모든 정상 조직에서, 가네테스피브의 농도는 급속하게 감소되었다.

[0560] 5분 후 시점에서 종양 내의 가네테스피브의 농도(2.35M)가 혈장 및 연구된 대부분의 기타 조직들에 비해 낮았지만, 이는 24시간 후의 시점까지 비교적 일정하게 유지되었다(24시간 후의 시점에서 0.85μM). 그러나, 가네테스피브의 시험관내 IC_{50} 값은 작고, 24시간 후의 시점에서 가네테스피브의 종양 농도는 시험관내 HER2 검정의 IC_{50}(~30nM)보다 훨씬 더 높았다. 따라서, 상기 연장된 효능은 가네테스피브가 상기 혈류로부터 청소된 후에도 기대된다.

[0561] 혈장 중의 가네테스피브의 평균 농도는 5분 후의 시점에서 RBC 중의 평균 농도와 비교하여 약 10배 더 높았는데, 이는 가네테스피브가 RBC 중에보다는 혈장 중에 머무는 경향이 있음을 나타낸다. 도 3을 참조한다.

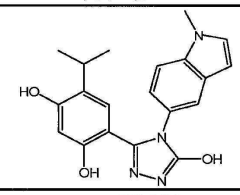
[0562] **결론**

[0563] 가네테스피브는 혈장 또는 연구된 임의의 기타 조직들에서보다 종양에서 더 오래 지속되는 것으로 보였다. 이러한 연구로부터의 결과는, 가네테스피브가 또한 정상 세포로부터의 Hsp90에 비해 종양 세포로부터의 Hsp90에 대한 결합 친화도가 더 높다는 것과, 가네테스피브가 종양 내의 Hsp90 및 이의 클라이언트 단백질의 상대 단백질 농도를 선택적으로 조정할 수 있음을 제안한다. 가네테스피브의 혈장 농도는 종양 내의 농도와 상호관련되지 않았다.

표 1

조직들 중의 가네테스피브의 농도:

[0564]

시험 제품	가네테스피브
구조	
종	CD-1-nu/nu 암컷 마우스
종양	RERF 사람 NSCLC
경로	정맥내
투여량	50mg/kg
제형물	DRD

시간	혈장 (μg/mL)	RBC (μg/mL)	종양 (μg/g)	간 (μg/g)	신장 (μg/g)	뇌 (μg/g)	심장 (μg/g)	폐 (μg/g)
5분	58.4	6.00	0.86	16.9	21.1	0.19	13.2	9.24
6시간	0.04	No data	0.29	0.14	0.06	0.07	0.05	0.05
24시간	<LLOQ	0.003	0.31	0.005	0.01	0.04	0.00	0.00

시간	혈장 (μM)	RBC (μM)	종양 (μM)	간 (μM)	신장 (μM)	뇌 (μM)	심장 (μM)	폐 (μM)
5분	160	16.5	2.35	46.3	57.8	0.53	36.2	25.4
6시간	0.12	N/A	0.80	0.39	0.15	0.18	0.13	0.14
24시간	<LLOQ	0.007	0.85	0.01	0.02	0.12	0.00	0.005

[0565] **요약**

[0566] 가네테스피브는 다양한 조직에 널리 분포되었다. 상기 화합물은 혈장과 기타 조직들에 비해 종양에 축적되는데, 이는, 기타 조직 중의 Hsp90에 비해 종양 중의 Hsp90에 대한 상기 화합물의 결합 친화도가 더 높음을 나타낸다. 이전에는 사람-특이성으로 생각되었던 상기 대사물 M2는 또한 마우스의 간, 신장, 심장 및 폐에서도 검측되었지만 혈장에서는 검측되지 않았다. M2는 마우스 내의 혈류 내로 배설되는 것으로 보이지 않으며 가능하게는 다른 종에서도 역시 그러하다.

[0567] **실시예 3**

[0568] 본 실시예는, 본 발명의 SDC-TRAP에서 사용하기에 적합한 Hsp90-표적화 모이어티를 측정 및 선택하기 위한 시험으로서 HER2 분해 검정이 어떻게 사용될 수 있는 지를 설명하고, 우선적으로 Hsp90을 발현하는 세포들을 표적으로 하는 SDC-TRAP의 능력을 추가로 설명한다. 당해 기술분야에 공지된 경쟁적인 결합 검정 및 세포-기재의 Hsp90 종속 단백질 분해 검정을 통해서 뿐만 아니라, 이러한 시험도, 본 발명의 SDC-TRAP의 Hsp90 결합 능력을 측정하기 위해 추가로 사용될 수 있다.

[0569] 본 발명의 SDC-TRAP로 처리한 후 세포 중의 HER2의 분해

[0570] 방법 1: BT-474 세포들은, 17-AAG(포지티브 대조용) 0.5μM, 2μM 또는 5μM로 처리하거나 DMEM 배지 중에서 밤새 본 발명의 Hsp90-표적화 모이어티 또는 접합체 0.5μM, 2μM 또는 5μM로 처리하였다. 처리 후, 각각의 세포질 샘플은, 얼음 위에서 10분 동안 세포 용해 완충제(#9803, Cell Signaling Technology)의 항온배양에 의해 1×10^6 세포로부터 제조된다. 상기 세포기질 분획들로서 사용되는 생성된 상청액은 SDS-PAGE용 샘플 완충제로 용해되고 SDS-PAGE 상에서 수행되며 반-건조 전달에 의해 니트로셀룰로스 멤브레인 상에 흘려진다. 니트로셀룰로스에 대한 비특이성 결합은 실온에서 1시간 동안 0.5% Tween으로 TBS 중의 5% 탈지유로 차단되며, 이후 가정용 대조용 단백질로서 항-HER2/ErB2 mAb(토끼 IgG, #2242, Cell Signaling) 및 항-튜불린(Tubulin)(T9026, Sigma)로 탐침된다. HRP-접합된 염소 항-토끼 IgG(H+L) 및 HRP-접합된 말 항-마우스 IgG(H+L)가 2차 Ab(#7074, #7076, Cell Signaling)으로서 사용되고, LumiGLO 시약, 20× 퍼옥사이드(#7003, Cell Signaling)가 가시화를 위해 사용되었다. 상기 Hsp90 클라이언트 단백질 HER2는, 세포가 본 발명의 Hsp90-표적화 모이어티 또는 SDC-TRAP로 처리되는 경우에 분해된다. 포지티브 대조용으로서 사용되는 공지된 Hsp90 억제제인 0.5μM의 17-AAG는 HER2의 부분적 분해를 야기한다.

[0571] 방법 2: BT-474 세포들은 DMEM 배지 중의 96개의 웰 흑색 투명한 바닥 플레이트(20,000개 세포/웰)의 내부 60개의 웰 내에 플레이팅되며(DMEM 배지는 둘러싸는 36개의 웰 중에 있다), 5% CO_2로 밤새 37℃에서 항온배양된다. 둘째날, 농도 반응 곡선 공급원 플레이트가 생성되고(10개 지점, DMSO 중의 화합물의 3배 희석), 이후 DMEM을 함유하는 중간 희석 플레이트 중에서 1:30 희석된다. 화합물은 1:10의 희석율로 상기 중간 플레이트로부터 상기 세포 플레이트로 옮겨진다. 이어서, 상기 세포들은 5% CO_2로 24시간 동안 37℃에서 항온배양되었다.

[0572] 이어서, 세포들은 실온에서 30분 동안 4% 포스페이트-완충된 파라포름알데히드 중에 고정된 다음, 쉐이커 상에서 실온에서 5분 동안 PBS 중의 0.1% Triton X-100으로 5회 세척함으로써 투과성이 될 수 있다. 세포들은 1.5시간 동안 실온에서 쉐이커 상에서 Odyssey 차단 완충제(LI-COR, #927-40000)로 차단된 다음, 4℃에서 쉐이커 상에서 밤새 차단 완충제 중에서 1:400의 비로 희석된 HER2 항체(CST, #2165)로 항온배양된다. 세포들은 쉐이커 상에서 실온에서 5분 동안 PBS 중에서 0.1% Tween-20으로 5회 세척되고, 차단 완충제 중에서 1:1000으로 희석된 형광 표지된 2차 항체(LI-COR, #926-32211), 및 1:10,000으로 희석된 DRAQ5 핵 얼룩(nuclear strain)(Biostatus Limited, #DRAQ5)으로 1시간 동안 쉐이커 상에서 실온에서 항온배양된다. 세포들은 쉐이커 상에서 실온에서 5분 동안 PBS 중에서 0.1% Tween-20으로 5회 세척되고 LI-COR Odyssey 이미징 스테이션 상에서 이미징된다. 상기 미가공 데이터는 DRAQ5로 표준화되고, 상기 HER2 EC_{50}은 XLfit™을 사용하여 계산된다.

[0573] 상기 과정을 사용하여 하기 HER2 분해 데이터를 생성하며, 이는, Hsp90을 우선적으로 발현하는 세포를 표적으로 하는 이들 예시 SDC-TRAP의 능력을 보여준다.

HER2 (IC_{50}, nM)	SDC-TRAP
2347	SDC-TRAP-0015
>5000	SDC-TRAP-0017
>5000	SDC-TRAP-0018
4419	SDC-TRAP-0019
>5000	SDC-TRAP-0020
>5000	SDC-TRAP-0021
>5000	SDC-TRAP-0022
>5000	SDC-TRAP-0010
4300	SDC-TRAP-0023
>5000	SDC-TRAP-0027
>5000	SDC-TRAP-0028
1603	SDC-TRAP-0029
2916	SDC-TRAP-0031
>5000	SDC-TRAP-0024
395	SDC-TRAP-0025
>5000	SDC-TRAP-0033
2112	SDC-TRAP-0037
>5000	SDC-TRAP-0038

[0574]

HER2 (IC_{50}, nM)	SDC-TRAP
2935	SDC-TRAP-0039
4741	SDC-TRAP-0040
>5000	SDC-TRAP-0041
1057	SDC-TRAP-0042
2135	SDC-TRAP-0043
602	SDC-TRAP-0044
464	SDC-TRAP-0045
246	SDC-TRAP-0046
875	SDC-TRAP-0047

[0575]

[0576] 실시예 4

[0577] 본 실시예는 본 발명의 SDC-TRAP의 세포독성을 평가하는 방법을 설명한다.

[0578] **세포주.** 사람 H3122 NSCLC 세포가 수득되고, 태아 소 혈청(10%), 2mM L-글루타민 및 항생제(100 IU/㎖ 페니실린과 100㎍/㎖ 스트렙토마이신, 시그마 알드리히(Sigma Aldrich))의 존재하에 RPMI 중에서 성장하였다. 세포들은 37℃, 5% CO_2 대기에서 유지되었다.

[0579] **세포 생존능 검정.** 세포 생존능은 CellTiter-Glo® 검정(Promega)을 사용하여 측정하였다. 요약하면, 세포들을 최적의 시딩(seeding) 밀도(실험적으로 결정됨)에서 3개의 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 37℃, 5% CO_2 대기 중에서 24시간 동안 항온배양한 다음, 상기 배양 배지에 약물 또는 비히클(0.3% DMSO)을 첨가하였다. 상기 검정의 종료시, CellTiter-Glo를 제조업자의 권장에 따라 상기 웰에 첨가하고 2분 동안 진탕시키고 실온에서 10분 동안 항온배양하였다. 발광(0.1초)은 Victor II 마이크로플레이트 판독기(Perkin Elmer)로 측정하고, 상기 생성된 데이터를 사용하여 세포 활성도를 계산하고 비히클 대조용으로 표준화하였다.

[0580] 상술한 세포들은 예시되는 SDC-TRAP로 처리하고, 이들의 활성도 역시 상기한 바와 같이 측정하였다. 하기 표는 그 결과를 설명한다.

SDC-TRAP 번호	IC_{50} (H3122) (nM)
SDC-TRAP-0010	234
SDC-TRAP-0015	1273
SDC-TRAP-0017	> 3000
SDC-TRAP-0018	620
SDC-TRAP-0019	393
SDC-TRAP-0020	1737
SDC-TRAP-0021	717
SDC-TRAP-0022	492
SDC-TRAP-0023	137
SDC-TRAP-0024	99
SDC-TRAP-0027	1354
SDC-TRAP-0028	909
SDC-TRAP-0029	125

[0581]

[0582] **실시예 5**

[0583] 본 실시예는 사람 및 마우스 혈장에서 본 발명의 SDC-TRAP의 안정성을 평가하는 방법을 설명한다.

[0584] SDC-TRAP-0022 및 SDC-TRAP-0028은 사람 및 마우스 혈장에서 2시간 동안 37℃에서 배양되고, 0.25시간, 0.5시간, 1시간 및 2시간에서 완전성(integrity)이 검정되었다. 하기 보고된 값들은 2시간의 배양 기간의 종료시 모화합물의 유지율이다.

공액물 ID	농도	유지율 % 2 h (37 ℃)	
		HU	MO
SDC-TRAP-0022	1 μM	29%	32%
	10 μM	30%	31%
SDC-TRAP-0028	1 μM	51%	53%
	10 μM	65%	47%

[0585]

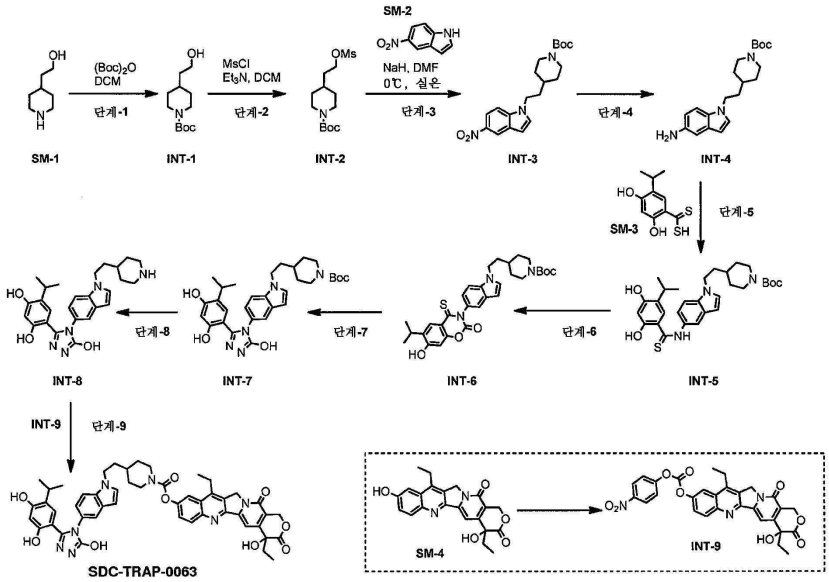
[0586] **실시예 6**

[0587] SDC-TRAP-0063의 합성을 위한 상세한 반응식

[0588] SDC-TRAP-0063의 합성을 위한 상세한 반응식이 제공된다. 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가진 자라면, 과도한 실험 없이, 본 발명의 범위 내의 기타 표적화 분자 접합체를 제조하기 위한 합성 반응식을 채택할 수 있을 것이다.

[0589] 위에서 설명한 바와 같이, SDC-TRAP-0063은 바인딩 모이어티 가네테스피브 및 이펙터 모이어티 이리노테칸의 접합체이다. SDC-TRAP-0063는 다음과 같다: 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트.

[0590] SDC-TRAP-0063은 하기 반응식에 따라 합성되었다:

[0591] 

[0592] 상기 중간체(INT) 각각의 합성을 다음에 상세하게 기술하였다.

[0593] 3급-부틸 4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-1)의 제조:

[0594] 1,2-디클로로메탄(200mL) 중의 2-(피페리딘-4-일)에탄올(30g, 0.2322mmol)의 교반된 용액에 디-3급-부틸 디카보네이트(53g, 0.24mmol)를 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 박층 크로마토그래피에 의해 반응 종료를 확인한 후, 상기 반응 혼합물을 물로 세척하고 농축시켜 화합물 INT-1(52g)을 수득하였다.

[0595] 3급-부틸 4-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-2)의 제조:

[0596] 1,2-디클로로에탄 중의 INT-1(52g, 0.23mmol), 4-디메틸아미노 피리딘(4.2g, 3.41mmol) 및 트리에틸아민(92g, 908mmol)의 교반된 용액에 메탄설포닐 클로라이드를 0℃에서 적가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 박층 크로마토그래피에 의해 반응 종료를 확인한 후, 상기 혼합물을 물로 세척하고 농축시켜 화합물 INT-2(67g)를 수득하였다.

[0597] 3급-부틸 4-(2-(5-니트로-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-3)의 제조:

[0598] N,N-디메틸포름아미드(200mL) 중의 5-니트로-1H-인돌(SM-2, 상기 참조, 30g, 185mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(13g, 325.5mmol)을 0℃에서 몇 분획으로 나누어 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. INT-2(67g, 217mmol)를 0℃에서 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 빙수 위에 조심스럽게 부으면, 황색 침전물이 관찰되었다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음 건조시키고 농축시켜 상기 미정제 생성물을 수득하며, 이후 이를 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 INT-3을 황색 고체(80g)로서 수득하였다.

[0599] 화합물 3급-부틸 4-(2-(5-아미노-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-4)의 제조:

[0600] 에탄올(200mL)과 테트라하이드로푸란(350ml)의 혼합물 중의 INT-3(80g, 215mmol)의 용액에 라니 니켈(10g)을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 수소 대기하에 교반하였다. 이어서, 상기 내용물을 여과하여 고형분을 제거하고 농축시켜 INT-4(70g)를 수득하였다.

[0601] 화합물 3급-부틸 4-(2-(5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐티오아미도)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-5)의 제조:

[0602] N,N-디메틸포름아미드(350mL) 중의 2,4-디하이드록시-5-이소프로필벤조디티오산(SM-3, 46.5g, 204mmol), 나트륨 2-클로로아세테이트(38g, 326.4mmol) 및 중탄산나트륨(52.0g, 612mmol)의 혼합물을 질소를 사용하여 탈기시켜 산소를 제거하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 제2 반응물인, N,N-디메틸포름아미드(150ml) 중의 INT-4(70.0g, 204mmol)를 시린지를 통해 상기 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척한 다음 염수로 세척하고 건조시켰다. 섬광 크로마토그래피에 의해 농축시켜 INT-5(58g)를 수득하였다.

[0603] 3급-부틸 4-(2-(5-(7-하이드록시-6-이소프로필-2-옥소-4-티옥소-2H-벤조[e][1,3]옥사진-3(4H)-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-6)의 제조:

[0604] 테트라하이드로푸란(200mL) 중의 화합물 INT-5(27g, 50.86mmol)의 교반된 용액에 카보닐디이미다졸(16.5g, 101.7mmol)을 몇 분획으로 나누어 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 질소 대기하에 3시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 INT-6(28g)을 수득하였다.

[0605] 3급-부틸 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트(INT-7)의 제조:

[0606] 무수 에탄올(200mL) 중의 화합물 INT-6(28g, 50.86mmol)의 교반된 용액에 하이드라진 수화물(5mL, 102.2mmol)을 첨가하고, 상기 생성된 혼합물을 아르곤 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 생성물을 실리카겔의 쇼트 패드(short pad) 상에서 여과한 다음 농축시키고 건조시켜 INT-7(16.4g)을 수득하였다.

[0607] 4-(5-하이드록시-4-(1-(2-(피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(INT-8)의 제조:

[0608] 메탄올(40mL) 중의 화합물 INT-7(8g, 14.3mmol)의 용액에 메탄올(100ml) 중의 1.0M HCl의 용액을 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 생성된 고형분을 농축시킨 다음, 메탄올로 세척하여 INT-8을 하이드로클로라이드 염(4.8g)으로서 수득하였다.

[0609] 디메틸포름아미드(40mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(1-(2-(피페리딘-4-일)에틸)-1H-인돌-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올 하이드로클로라이드(INT-8, 3.0mmol) 및 (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (4-니트로페닐)카보네이트(INT-9, 3.0mmol)의 교반된 0℃ 현탁액에 트리에틸아민(4.0mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 50mL의 물을 상기 혼합물에 부었다. 상기 황색 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 상기 필터 케이크를 물(10mL×2)로 세척하고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 SDC-TRAP-0063을 백색 고체(2.20g, 2.5mmol)로서 수득하였다.

[0610] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 3H), 3.17 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.90 (dq, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 6H), 1.45 – 1.33 (m, 5H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{49}H_{49}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 879.4; 실측치: 880.2 ($M + H^+$).

[0611] **실시예 7**

[0612] 하기 실시예는 (실시예 6에 기술된) SDC-TRAP-0063을 특성화하기 위해 다수의 검정을 사용한다.

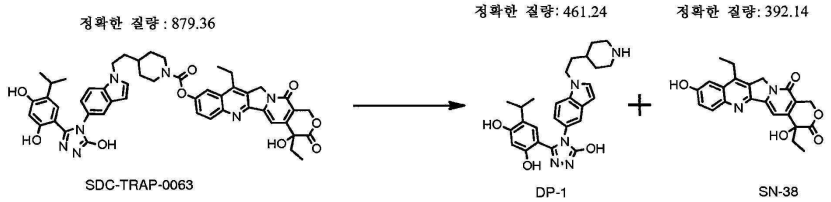
[0613] 상기 HER2 분해 및 Hsp90 결합 검정에 의해 측정되는 시험관내 활성을 아래에 나타내었다. 상기 HER2 분해 검정 및 Hsp90 결합 검정을 위한 프로토콜은 각각 실시예 11 및 12에 제공된다.

[0614]

IC_{50} (HER2 분해 검정)	EC_{50} (Hsp90 결합 검정)
793nM	157nM

[0615] 혈장 내의 SDC-TRAP-0063의 안정성을 측정하기 위해, 상기 화합물을 마우스 혈장에 노출시키고, 1시간째에 잔류하는 화합물의 퍼센트를 측정하였다. 1시간 후, 11.1%의 SDC-TRAP-0063이 잔류한다. 하기 나타낸 바와 같이, SDC-TRAP-0063은 분해 산물 1(DP-1, Hsp90 억제제 분획) 및 SN-38로 나누어진다.

[0616]



[0617] SDC-TRAP-0063의 분해는 마우스 혈장 중에서 이어졌다. 분획 DP-1 및 페이로드 (SN-38)의 방출 프로필은 실시예 16 내지 18에 제공된 프로토콜에 따라 측정되었다.

[0618]

	마우스 혈장 (MO)			
	피크면적비			
시간 (h)	0	0.25	0.5	1
SDC-TRAP-0063	17.9	15.6	7.77	1.98
DP-1	0.00133	0.00268	0.0190	0.113
SN-38	0.0616	1.37	4.13	4.46

[0619] SDC-TRAP-0063이 종양 세포를 선택적으로 표적화하는지를 측정하기 위해, SDC-TRAP-0063 및 이의 분해 산물 DP-1 및 SN-38의 조직 분포를 마우스 혈장, 종양 및 심장에서 모니터링하였다. 이들 실험으로부터의 데이터는 하기 표 및 도 15 A 내지 C에 제공된다. 상기 데이터는 SDC-TRAP-0063이 종양 세포를 선택적으로 표적화하여 상기 종양 세포 내에 축적됨을 나타내는데, 이는 상기 화학요법제 SN-38을 포함하는 SDC-TRAP-0063의 분해 산물도 마찬가지이다.

화합물 ID	SDC-TRAP-0063		
로트	1		
투여량	50mg/10mL/kg		
종	암컷 SCID 마우스 (H1975)		
경로	IV		
제형	DRD		
외관	N/A		
정확도	N/A		
분석물 표적	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
시간 (h)	**혈장 농도 (μM)**		
0.083	526	0.0662	20.4
6	1.69	0.0397	0.0509
24	0.00675	0.0175	0.0240
48	BQL	0.00793	0.00524
시간 (h)	**종양 농도 (조직 1 g 당 nmol)**		
0.083	6.43	0.00758	1.47
6	1.61	0.111	0.730
24	0.203	0.404	0.618
48	0.0188	1.06	0.296
시간 (h)	**심장 농도 (조직 1 g 당 nmol)**		
0.083	79.1	0.0271	0.927
6	0.536	0.207	BQL
24	BQL	0.0855	BQL
48	BQL	0.0238	BQL

[0620]

[0621] HCT-116 결장암 모델에서의 마우스 이종이식편 효능 데이터

[0622] 이종이식편 종양 모델을 사용하여 SDC-TRAP-0063의 항-종양 효능을 평가하였다. 상기 종양 모델은 마우스 내로 HCT-116 종양 세포를 이식하고 종양 용적 및 종양 용적 변화에 미치는 SDC-TRAP-0063의 효과를 시험함으로써 수립되었다.

[0623] HCT 116 사람 결장직장 선암종 종양 세포들은 ATCC로부터 구입하였다. 상기 세포들은 McCoy's 5a 배지 중에서 단일층 배양액으로서 시험관 내에 유지되었다. 이어서, 태아 소 혈청을 상기 배지에 첨가하였다. 태아 소 혈청의 최종 농도는 10%이었다. 세포들은 37℃ 및 5% CO_2에서 배양하였다. 상기 종양 세포들은 트립신-EDTA 처리에 의해 매주 2회 정기적으로 하위 배양하였다. 기하급수적 성장 상(exponential growth phase)에서의 세포들을 수거하고 종양 접종을 위해 계수하였다.

[0624] 100마리의 18 내지 22g, 5 내지 7주된 BALB/cA 누드 마우스는 각각의 동물의 등(back) 위에 HCT 116 세포(2.0×10^6, Matrigel로 1:1)로 피하 접종되었다(0.1mL/마우스). 상기 평균 종양 용적이 약 150 내지 250㎣에 도달하는 경우, 상기 접종된 마우스들 중의 60마리를 종양 성장을 기준으로 하여 선택하고, 하기 표에 따라 6개의 치료 그룹들(그룹당 10마리의 마우스)로 무작위로 그룹지었다. 치료되지 않은 마우스는 안락사시켰다. 동물들은 중국 상하이 소재의 Shanghai SINO-British SIPPR/BK Lab Animal Ltd를 통해 공급받았다. 마우스는 하기 표에 나타낸 바와 같이 치료하였다:

치료 그룹

그룹	동물 수	치료	투여량 (mg/kg)	투여량 농도 (mg/mL)	투여량 용적 (mL/kg)	투여 경로	투여 스케줄
1	10	비히클	NA	NA	10	IV	Q7D x 3
2	10	SDC-TRAP-0063	200	20	10	IV	Q7D x 3
3	10	SDC-TRAP-0063	100	10	10	IV	Q7D x 3
4	10	SDC-TRAP-0046	94	9.4	10	IV	Q7D x 3
5	10	이리노테칸	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
6	10	이리노테칸	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
7		SYN-01	100	10	10	IV	Q7D x 3

[0625]

[0626] 투여 제제 및 치료 스케줄

[0627] SDC-TRAP-0063, SDC-TRAP-0046, SYN-01(가네테스피브) 및 이리노테칸의 투여 용액은 상기 DRD 제형 프로토콜(10% 디메틸 설폭사이드(DMSO), 18% Cremophore RH40, 3.6% 덱스트로스, 68.4% 멸균수 및 상기 투명하게 용해된 약물을 DMSO 중에서 바람직한 농도로 첨가하였다)에 따라 제조하였다. 상기 투여는 27-게이지 정맥내 니들(needle)로 이루어졌다.

[0628] 항-종양 활성의 평가

[0629] 상기 치료 기간 동안, 상기 이식된 종양은 매주 2회 캘리퍼에 의해 측정되었다. 상기 종양들은 최대 너비(X) 및 길이(Y)에 대해 측정되고, 상기 종양 용적(V)은 하기 수학식을 사용하여 계산되었다: $V = (X^2Y)/2$. 상기 대조용 그룹과 치료 그룹 사이의 종양 용적의 차이는, 짝이 없는 양측 스튜던츠 t-시험(unpaired two-tailed Student's t-test)을 사용하여 유의성에 대해 분석되었다. $P < 0.05$는 통계학적으로 유의한 것으로 간주되었다. 동물 체중을 또한 칭량하여 매주 2회 기록하였다. 화합물 치료 후 날수에서의 종양 용적 변화가 도 4에 도시되었다. 화합물 치료후 날수에서의 동물 체중 변화가 도 5에 도시되었다.

[0630] MCF-7 유방암 모델에서의 마우스 이종이식편 효능 데이터

[0631] SDC-TRAP-0063의 항-종양 효능을 평가하기 위한 이종이식편 종양 모델은 마우스 내로 MCF-7 유방암 세포를 이식하고 종양 용적 및 종양 용적 변화에 미치는 SDC-TRAP-0063의 효과를 시험함으로써 수립되었다.

[0632] MCF-7 유방암 세포들은 ATCC로부터 구입하였다. 상기 세포들은 McCoy's 5a 배지 중에서 단일층 배양액으로서 시험관 내에 유지되었다. 이어서, 태아 소 혈청을 상기 배지에 첨가하였다. 태아 소 혈청의 최종 농도는 10%이었다. 세포는 37℃ 및 5% CO_2에서 배양하였다. 상기 종양 세포는 트립신-EDTA 처리에 의해 매주 2회 정기적으로 하위 배양하였다. 기하급수적 성장 상에서의 세포를 수거하고 종양 접종을 위해 계수하였다.

[0633] 75마리의 24 내지 30g, 10 내지 13주된 암컷 CD-1 누드 마우스는 MCF-7 세포(5.0×10^6/마우스)로 유방 지방 패드(0.1mL/마우스) 중에서 정위치 접종되었다. 60일의 에스트로겐 펠릿은 그 날 이식된 후 세포 이식되었다. 상기 평균 종양 용적이 약 100 내지 225㎣에 도달하는 경우, 상기 접종된 마우스들 중의 40마리를 종양 성장을 기준으로 하여 선택하고, 하기 표에 따라 5개의 치료 그룹들(그룹당 8마리의 마우스)로 무작위로 그룹지었다. 치료되지 않은 마우스는 안락사시켰다. 동물들은 CRL(미국 마이애미주 윌밍턴에 소재함)을 통해 공급받았다. 동물들은 하기 표에 나타낸 바와 같이 치료하였다:

그룹	동물수	치료	투여량 (mg/kg)	투여량 농도 (mg/mL)	투여량 용적 (mL/kg)	투여 경로.	투여 스케쥴
1	8	비히클	NA	NA	10	IV	Q7D x 3
2	8	SDC-TRAP-0063	150	15	10	IV	Q7D x 3
3	8	SDC-TRAP-0063	100	10	10	IV	Q7D x 3
5	8	이리노테칸	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
6	8	이리노테칸	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
		가네테스피브	42	10	10	IV	Q7D x 3

[0634]

[0635] 투여 제제 및 치료 스케쥴

[0636] SDC-TRAP-0063, 가네테스피브 및 이리노테칸의 투여 용액은 표준 DRD 제형 (10% DMSO, 18% Cremophore RH40, 3.6% 덱스트로스, 68.4% 멸균수 및 상기 투명하게 용해된 약물을 DMSO 중에서 첨가하였다)에서 제조하였다. 투여는 27-게이지 정맥내 니들에 의해 이루어졌다. 상기 콤보 그룹에서, 이리노테칸은 가네테스피브를 투여한 지 2시간 후에 투여되었다.

[0637] 항-종양 활성의 평가

[0638] 상기 치료 기간 동안, 상기 이식된 종양은 매주 2회 캘리퍼에 의해 측정되었다. 상기 종양들은 최대 너비(X), 길이(Y) 및 높이(Z)에 대해 측정되고, 상기 종양 용적(V)은 하기 수학식을 사용하여 계산되었다: V = 0.5236*X*Y*Z. 상기 대조용 그룹과 치료 그룹 사이의 종양 용적의 차이는 % T/C 값을 사용하여 유의성에 대해 분석되었다. 동물 체중을 또한 계량하고 매주 5회 기록하였다. 화합물 치료 후 날수에서 종양 용적 변화가 도 6에 도시되었다. 화합물 치료후 날수에서 동물 체중 변화가 도 7에 도시되었다.

[0639] 예비 독물학적 평가 데이터(TK 분석, 래트에서 다양한 투여량 수준에서 골수 억제를 위한 바이오마커 분석):

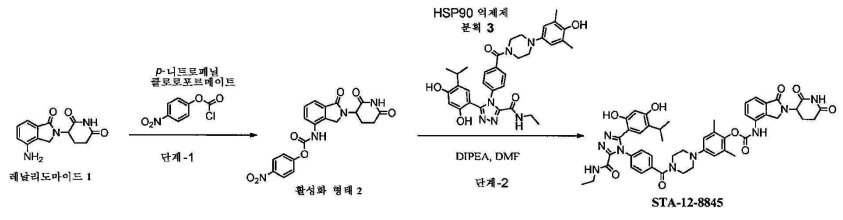
[0640] 도 8에 나타낸 데이터는 비교적 높은 투여량(150mg/kg/1×주)의 접합체 SDC-TRAP-0063가 비교적 낮은 투여량(100mg/kg/1×주)에 비해 종양 용적의 증가 억제를 연장하는 것으로 보인다. SDC-TRAP-0063의 투여량은 이펙터 모이어티 이리노테칸 단독으로 투여되거나 접합되지 않은 바인딩 모이어티 가네테스피브 및 이펙터 모이어티 이리노테칸이 함께 투여되는 경우에 비해 종양 성장 억제가 더 크다.

[0641] **실시예 8**

[0642] **레날리도마이드 접합체 SDC-TRAP-0178의 합성 및 시험**

[0643] HSP90 억제제 분획 3 및 레날리도마이드의 접합체인 SDC-TRAP-0178의 합성 및 시험이 아래에 예시된다.

[0644] 레날리도마이드 접합체 SDC-TRAP-0178의 합성 및 구조:

[0645] 

[0646] 단계-1: 건조 THF(70mL) 중의 레날리도마이드 **1**(520mg, 2mmol)의 교반된 현탁액에 4-니트로페닐클로로포르메이트(605mg, 3mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고 약 40mL로 농축시키고 에틸 아세테이트로 분쇄하여 백색 침전물을 수득하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 에틸 아세테이트로 세척하여 카바메이트 2(650mg, 77%)를 수득하였다.

[0647] 단계-2: 디이소프로필에틸아민(33mg, 0.25mmol)을 무수 DMF(5mL) 중의 Hsp90 억제제 분획 3(120mg, 0.2mmol) 및 상기 활성화 레날리도마이드 2(86mg, 0.2mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물(5mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 상기 유기 상을 건조시키고(황산나트륨) 여과하고 증발시킨 다음, 섬광 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트 1:1 및 에틸 아세테이트

-메탄올 98:2)를 수행하여 SDC-TRAP-0178(95mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.73 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04-2.02(m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0648] $C_{47}H_{49}N_9O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 883.37; 실측치: 884.1 $(M+H)^+$

[0649] SDC-TRAP-0178은 실시예 12에 기술된 HER2 분해 검정에서 시험되었다. 이들 결과는 하기 표에 나타내었다.

[0650] SDC-TRAP-0178 HER2 분해 검정

[0651]

SDC-TRAP#	HER2 분해 IC50 (nM)
SDC-TRAP-0178	91 nM

[0652] SDC-TRAP-0178 마우스 혈장 안정성 검정

[0653] 1시간 후 마우스의 혈장에 잔류하는 10 μmole(μM) 정맥내 투여량의 SDC-TRAP-0178의 퍼센트는 실시예 16에서 나타낸 프로토콜에 의해 측정하였다:

[0654]

화합물 ID1	유지율 %(1h, 10μM)
SDC-TRAP-0178	82.0%

[0655] SDC-TRAP-0178 조직 분포

[0656] 혈장 및 종양 중의 SDC-TRAP-0178의 조직 분포는 실시예 14에 나타낸 프로토콜에 따라 측정하였다. 이로부터의 데이터는 하기 표에 나타내었다:

[0657]

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g 당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드
시간 (h)									
0.083	918	N/A	1.39	16.4	0.320	0.623	0.0179	--	0.449
1	217	N/A	0.963	12.8	0.316	0.629	0.0589	--	0.653
6	4.51	N/A	0.00447	7.17	0.418	0.0532	1.59	--	11.9
24	0.0280	N/A	BQL	2.81	0.556	BQL	100	--	--
48	0.241	N/A	BQL	1.01	0.508	BQL	--	--	--

[0658] 추가의 SDC-TRAP 분자의 세포독성의 측정

[0659] 추가의 SDC-TRAP 분자의 세포독성은 BT-474, SW780 및 RT-112 암 세포주에서 측정되었다. 세포 독성은 실시예 13에서 제시한 프로토콜에 따라 측정되었다. 결과들은 하기 표에 제시하였다.

화합물	페이로드	세포독성 (IC_{50}, nM)		
		BT-474	RT-112	SW-780
SDC-TRAP-0069	벤다무스틴	914	909	1,342
SDC-TRAP-0211	벤다무스틴	249	110	2,341
SDC-TRAP-0098	VDA	41	22	257
SDC-TRAP-0198	독소루비신	786	297	>10,000
SDC-TRAP-0199	독소루비신	29	29	2,299
SDC-TRAP-0219	독소루비신	>10,000	973	>10,000
SDC-TRAP-0200	독소루비신	32	16	651
SDC-TRAP-0068	페메트렉시드 분획	70	74	202
SDC-TRAP-0093	페메트렉시드 분획	1,540	1287	>10,000
SDC-TRAP-0117	보리노스타트	452	152	284
SDC-TRAP-0201	SN-38	1406	72	1,097
SDC-TRAP-0204	SN-38	8062	1314	>10,000
SDC-TRAP-0046	SN-38	205	20	489
SDC-TRAP-0063	SN-38	320	83	261
SDC-TRAP-0171	레날리도마이드	58	20	275
SDC-TRAP-0178	레날리도마이드	37	29	>10,000
SDC-TRAP-0196	레날리도마이드	17	31	>10,000
레날리도마이드		>10,000	>10,000	>10,000
(17-AAG)		42	44	161
(SN-38)		>10,000	<10	38

[0660]

[0661] **실시예 9**

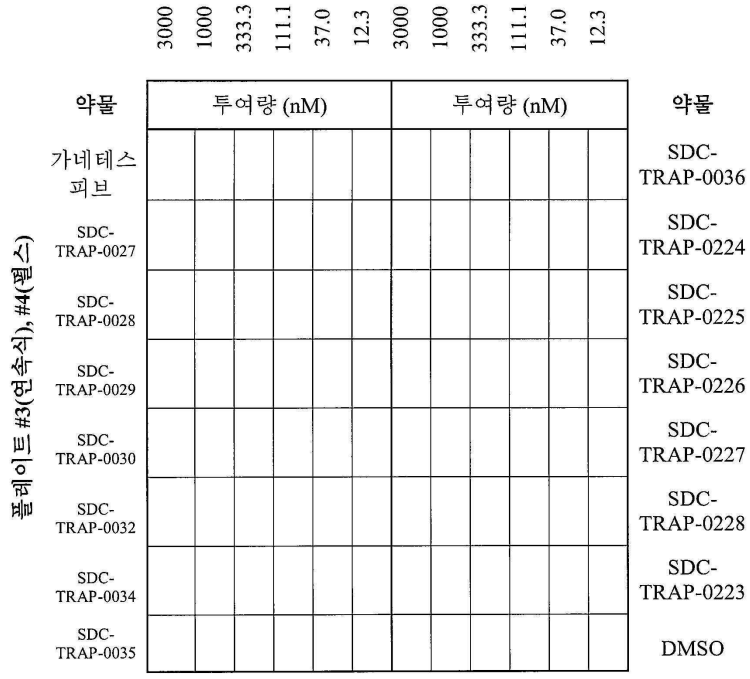
[0662] **다양한 SDC-TRAP가 종양 수축에 미치는 효과를 평가하는 것으로 인한 IC_{50}의 측정**

[0663] H3122 세포들을 7,500개 세포/90㎕/웰에서 96-웰 플레이트 내로 시딩하고, 24시간 동안 항온배양하였다. 14개의 SDC-TRAP에 더해서 대조용으로서의 가네테스피브를, 각각의 세포가 플레이트 내의 웰을 나타내는 하기 그래픽에 따르는 각각의 96-웰 플레이트의 각각 6개의 웰 내로 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에서 순차적으로 희석되었다.

[0664]



[0665]



[0666] 플레이트 #1 및 #3(연속식 플레이트)의 각각의 웰에, 145㎕의 배지를 첨가하고, 상기 세포들을 항온배양하였다. 플레이트 #2 및 #4(펄스식 플레이트)의 웰을 1시간 동안 항온배양한 다음, 상기 웰들을 새로운 배지로 2회 세정하여 상기 접합체를 회수한 다음, 145㎕의 배지를 각각의 세척된 웰에 첨가하였다. IC_{50}은 48시간 및 72시간의 약물 노출 후 현미경하에 육안으로 관찰되었다. 또한 72시간 시점에서, 50㎕의 세포 배양액 상청액을 50㎕의 CellTiter-Glo와 혼합하고, 발광도를 측정하며, 이로부터 각각의 접합체에 대한 IC_{50}을 계산하였다.

[0667] 이들 SDC-TRAP의 종양 효과를 나타내는 데이터를 도 4 내지 도 8에 나타내었다.

[0668] **실시예 10**

[0669] **SDC-TRAP에 대한 연속식 및 펄스식 노출의 IC_{50}**

[0670] IC_{50} 독성은, 실시예 9에 나타낸 프로토콜에 따라, H3211 세포를 사용하여, 3회 수행되는 14개의 SDC-TRAP에 대한 72시간 연속식 노출에 대해 측정되고 2회의 펄스 노출(접합체 화합물에 대한 1시간 "펄스" 노출에 이어서,

접합체 비함유 배지 중에서 72시간 배양)에 대해 측정된다. 상기 실험 데이터는 하기 표에 나타내었다.

[0671]

	화합물	72h-연속식	72h-연속식	72h-연속식	1h-펄스/71h-화합물 비함유	1h-펄스/71h-화합물 비함유
H 3211 NSLC 세포 (7.5x10^3 세포/웰), 플레이트 #1 (연속식), #2 (펄스), n=1	SDC-TRAP-0223	12 >	12 >	12 >	82	88
	SDC-TRAP-0003	> 3000	> 3000	> 3000	> 3000	> 3000
	SDC-TRAP-0004	22	60	40	624	1748
	SDC-TRAP-0005	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	> 3000
	SDC-TRAP-0006	21	49	27	>3000	756
	SDC-TRAP-0010	144	327	232	291	>3000
	SDC-TRAP-0015	796	2227	796	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0017	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0018	287	839	735	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0019	209	713	258	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0020	587	2615	2009	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0021	431	817	902	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0022	193	823	460	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0023	59	239	113	> 3000	> 3000
	SDC-TRAP-0024	76	118	104	697	2211

H 3211 NSLC 세포 (7.5x10^3 세포/웰), 플레이트 #3 (연속식), #4 (랜스), n=1						
	SDC-TRAP-0223	> 12	12 >	12 >	49	116
	SDC-TRAP-0027	984	1743	1335	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0028	468	1761	499	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0029	79	191	106	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0030	53	38	53	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0032	250	407	333	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0034	587	1167	2046	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0035	260	830	787	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0036	139	265	96	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0224	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0225	12 >	12 >	12 >	108	1481
	SDC-TRAP-0226	152	292	232	1089	2901
	SDC-TRAP-0227	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0228	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000
	SDC-TRAP-0223	> 12	12 >	12 >	60	111

[0672]

[0673] **실시예 11**

[0674] **Hsp90$^{\alpha}$ 결합 검정 프로토콜**

[0675] Hsp90 재조합 효소, FITC-표지된 겔다나마이신, 검정 완충제 및 낮은 결합 384-웰 플레이트를 함유하는 Hsp90$^{\alpha}$ 형광 검정 키트(제조원: BPS 바이오사이언스(BPS Bioscience))(Cat #50294)를 사용하여 Hsp90$^{\alpha}$ 결합을 검정하였다. 디티오트레이톨(DTT)(Cat #D0643) 및 소 혈청 알부민(BSA)(Cat #A2153)을 시그마-알드리히(Sigma-Aldrich)로부터 수득하였다. 형광 편광은 PHERAstar 마이크로플레이트 판독기(BMG 랍테흐 게엠베하(BMG LABTECH GmbH), 독일 오르텐베르크 소재)를 사용하여 측정하였다.

[0676] 상기 화합물을 DMSO 중에서 1mM으로 희석시키고 화합물 희석 플레이트 내로 부하하여 3배 희석물을 제조하면 총 8개의 농도가 수득된다. 1㎕의 화합물을 상기 희석 플레이트로부터 상기 검정 키트에 제공된 결합 검정 플레이트로 옮겼다. 7ng/㎕ Hsp90$^{\alpha}$, 5nM FITC-표지된 겔다나마이신, 2mM DTT 및 0.1mg/mL BSA의 최종 농도를 갖는 5mL의 Hsp90$^{\alpha}$ 결합 용액이 제조되었다. 49㎕의 결합 용액을 각각의 마이클로플레이트 웰에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 항온배양한 다음, PHERAstar 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 판독하였다. 상기 고 대조용 샘플은 화합물을 함유하지 않고 Hsp90$^{\alpha}$를 함유하며; 상기 저 대조용 샘플은 화합물과 Hsp90$^{\alpha}$를 둘 다 함유하지 않는다. 억제 퍼센트는 100% 억제율로서 고 대조용을 사용하고 0% 억제율로서 저 대조용을 사용하여 계산되었다. 상기 IC_{50}은 GraphPad Prism 4 소프트웨어를 사용하여 계산되었다.

[0677] **실시예 12**

[0678] **BT-474 세포주를 사용한 HER2 분해 검정**

[0679] HER2는 상기 포스파티딜리노시톨-3-키나제-Akt/단백질 키나제 B(PI3K-Akt) 및 상기 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 경로와 연관되는 이의 고유한 특성으로 인해 항암제용 주요 표적으로서 부상하고 있으며, 상기 경로는 둘 다 세포사멸을 억제하고 종양 세포 생존, 유전자 전사, 혈관형성, 세포 증식, 이동, 유사분열 및 분화를 억제한다. HER2의 분해는 Hsp90을 표적으로 하는 항암 치료제 효능의 척도이다. 따라서, Hsp90과 결합하는 바인딩 모이어티를 포함하는 본 발명의 SDC-TRAP 분자는 하기 HER2 분해 검정에서 시험되었다.

[0680] BT-474 세포(사람 유방암 세포주 ATCC HTB-20)는 ATCC로부터 입수하여 0.2×10^6/1.8mL/웰에서 12-웰 조직 배양물 플레이트 내로 시딩된다. 상기 세포는 DMEM + 10% FBS + 1% P/S + 1.5g/L 중탄산나트륨 중에서 37℃에서 6시간 이상 동안 항온배양하였다. 각각의 시험 화합물을 DMSO로 5μM로부터 78nM로 4배 희석물로 적정하고, 200㎕의 적정물을 상기 세포 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 상기 DMSO 최종 농도는 0.2%이었다. 세포는 5% CO_2 중에서 37℃에서 밤새 배양하였다.

[0681] 배지를 상기 플레이트로부터 기울여 따르고, 세포들을 PBS 중에서 1× 세척하였다. 웰당 400㎕ 트립신(EDTA)을 첨가하고, 상기 세포들을 2 내지 3분 동안 항온배양하였다. 세포들을 1mL 배양 배지를 내장하는 FACS 내로 수집하여 상기 트립신을 중화시키고 1200rpm에서 5분 동안 원심분리하였다. 상청액을 기울여 따르고, 상기 세포들을 5㎕ FITC(항 HER2/nu)/200㎕ 염색 완충제(1× PBS + 1% FBS + 0.05% 나트륨 아자이드)/튜브 중에서 재현탁시켰다. 대조용은 5㎕ IgG 동종 대조용 및 염색 완충제만이다. 튜브들은 실온에서 어두운 곳에서 30분 동안 항온배양되었다. 1mL 염색 완충제를 각각의 튜브에 첨가하고, 상기 튜브를 1200rpm에서 6분 동안 원심분리하였다. 상기 상청액을 기울여 따르고, 300㎕ 염색 완충제를 각각의 튜브에 첨가하며, 이들 튜브를 4℃ fpr FACS(세포분석기) 분석을 위해 4℃에서 저장하였다. 상기세포분석기 판독을 표준화하고, 각각의 화합물의 효능을 XLfit™ 소프트웨어로 계산된 IC_{50}으로 평가하였다.

[0682] **실시예 13**

[0683] **암 세포주를 사용한 세포독성 검정**

[0684] SDC-TRAP 분자들의 세포독성은 3개의 암 세포주에서 측정되었다. 5000개 세포/100㎕/웰의 사람 유방암 세포주 BT-474(ATCC #HTB-20) 및 사람 비뇨기방광암 세포주 SW780(ATCC# CRL-2169)과 5000개 세포/웰의 사람 비뇨기방광암 세포주 RT-112를 96-웰 편평-바닥 조직 배양물 플레이트 내로 시딩하고 5% CO_2 중에서 37℃에서 밤새 항온배양하였다. BT-474 및 SW780 세포들을 DMEM + 10% FBS + 1% P/S + 1.5g/L 중탄산나트륨 중에서 항온배양하고; RT-112 세포들을 EMEM + 10% FBS + 1% P/S 중에서 항온배양하였다. SDC-TRAP-0178를 10배 희석물에 의해 10μM로부터 10nM로 적정하고 10㎕/웰에서 상기 플레이트에 첨가하였다. 상기 세포 플레이트 중의 DMSO의 최종 농도는 0.25%이었다. 상기 플레이트들은 5% CO_2 중에서 37℃에서 72시간 동안 항온배양하였다. 80㎕의 CellTiter-Glo를 각각의 웰에 첨가한 다음, 어두운 곳에서 15분 동안 실온 항온배양하였다. 세포는 발광에 의해 측정되었다. IC_{50}은 XLfit™ 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0685] **실시예 14**

[0686] **SDC-TRAP 종양 샘플에 대한 조직 분포 추출 과정**

[0687] SDC-TRAP 분자는 목적하는 세포를 특정하게 표적화하는 능력을 갖는다. 예를 들면, SDC-TRAP 분자는 암을 치료하기 위해 종양 및 종양 세포를 표적으로 할 수 있다. 본 실시예는 본 발명의 SDC-TRAP 분자를 종양 샘플로부터 추출하는 프로토콜을 제시한다.

[0688] 메탄올 중의 SDC-TRAP-0002의 150ng/mL 용액을 내부 스파이킹 용액(internal spiking solution)(DMSO 중의 500㎍/mL SDC-TRAP-0002)을 사용하여 제조하였다. DMSO 중의 상기 SDC-TRAP 분자 및 이의 Hsp90i 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티의 10mM 스톡 용액(stock solution)을 사용하여, 스파이킹 용액을 DMSO 중의 0.025, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 50, 100, 250 및 500μM에서 제조하였다. 5㎕의 각각의 스파이킹 용액을 96-딥 웰 플레이트에 첨가하였다.

[0689] 품질 제어 표준물은 5㎕의 0.1, 1, 및 10μM 교정 표준 스파이킹 용액으로부터 제조하고, 96-딥 웰 플레이트 내로 3회 첨가하며, 50㎕의 매트릭스(혈장 또는 균질화 종양)를 첨가하였다.

[0690] 시험 샘플을 제조하기 위해, 시험 혈장을 블랭크 혈장을 사용하여 필요에 따라 희석하였다. 종양 샘플을 액체

질소 중에서 분쇄하고 계량하며 샘플 중량에 대해 5×용적에서 PBS 중에서 균질화하였다. 50㎕의 공지되지 않은 혈장 또는 균질화 종양 샘플을 5㎕의 DMSO와 혼합하였다. 상기 샘플을 교정 표준, QC 표준 및 공지되지 않은 샘플을 200㎕의 내부 표준 용액으로 침전시킴으로써 추출하였다. 상기 샘플을 실온에서 약 1.5분 동안 와류에 의해 혼합한 다음, 2 내지 8℃에서 원심분리하였다. 150㎕의 상청액을 수집하고, 25㎕의 물을 첨가하였다. 샘플들을 혼합하고 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[0691] **실시예 15**

[0692] **마우스에서의 SDC-TRAP-0063 조직 분포 연구**

[0693] SDC-TRAP 분자가 목적으로 하는 조직을 특정하게 표적화 능력을 나타내기 위해 하기 실험을 수행하엿다. 예시되는 SDC-TRAP 분자인 SDC-TRAP-0063은 하기 프로토콜에 따라 마우스에게 투여되고, 조직 샘플을 수집하여 조직 분포를 평가하였다.

[0694] 혈장, 심장 및 종양의 샘플을, 안락사시킨 마우스로부터 절개하고 5배 조직 중량에서 PBS 중에서 균질화시키고 5㎕ DMSO/50㎕ 샘플 중에서 희석하였다. 분석하기 전, 55㎕ 샘플 및 교정 표준을 96-웰 플레이트 내의 200㎕ 메탄올 중에서 침전시켰다. 샘플들을 실온에서 1500rpm에서 1.5분 동안 와류 혼합기 상에서 혼합한 다음 8℃에서 10분 동안 4400rpm에서 원심분리시켰다. 150㎕의 각각의 상청액을 새로운 96-웰 플레이트의 웰에 옮기고, 25㎕의 물을 첨가하여, 상기 샘플과 혼합하였다. 상기 샘플을 TIS 검측기와 함께 3.5분 동안 0.5mL/min에서 Phenomenex Kinetex 2.6㎛ C18 100A, 30×2.1mm 컬럼을 사용하여 LCMS/MS에 의해 분석하였다. 암컷 SCID 마우스로부터 샘플을 분석하기 위해, 용매 A(물/0.1% 포름산) 및 용매 B(아세토니트릴/0.1% 포름산)의 구배가 하기 표 A에서 사용되었다. 수컷 SD 및 CD-1 마우스로부터의 조직을 분석하는데 사용되는 용매 구배는 하기 표 B에 제시하였다.

[0695] 표 A

[0696]

시간 (min)	A	B
0	80	20
1.7	5	95
2	5	95
2.1	80	20
3.5	80	20

[0697] 표 B

[0698]

시간 (min)	A	B
0	95	5
1.7	5	95
2	5	95
2.1	95	5
3.5	95	5

[0699] 주입한 후 예시되는 시점에서 암컷 SCID 마우스의 혈장, 종양 및 심장에서 SDC-TRAP-0063 및 이의 예측되는 분해물, DP-1(가네테스피브) 및 이펙터 모이어티 SN-38(이리노테칸)의 분포는 하기 표 및 도 9에 제시된다. 유사한 데이터를 수컷 SD 마우스(도 10) 및 수컷 CD-1 마우스(도 11)로부터 수집하였다. 표로 산출된 데이터는 제시하지 않았다. 각각의 경우, 치료 후 48시간에 걸쳐 수집한 데이터는, 바인딩 모이어티 및 이펙터 모이어티가 종양에 축적되어 유지되지만 혈장 및 심장에서는 급격하게 사라짐을 나타내어, 상기 SDC-TRAP 분자의 효능을 입증한다.

화합물 ID	SDC-TRAP-0063		
로트	1		
투여량	50mg/10mL/kg		
종	암컷 SCID 마우스 (H1975)		
경로	IV		
제형물	DRD		
외관	N/A		
정확도	N/A		
분석물 표적	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
시간 (h)	**혈장 농도 (μM)**		
0.083	526	0.0662	20.4
6	1.69	0.0397	0.0509
24	0.00675	0.0175	0.0240
48	BQL	0.00793	0.00524
시간 (h)	**종양 농도 (조직 1 g 당 nmol)**		
0.083	6.43	0.00758	1.47
6	1.61	0.111	0.730
24	0.203	0.404	0.618
48	0.0188	1.06	0.296
시간 (h)	**심장 농도 (조직 1 g 당 nmol)**		
0.083	79.1	0.0271	0.927
6	0.536	0.207	BQL
24	BQL	0.0855	BQL
48	BQL	0.0238	BQL

[0700]

시간 (h)	종양/혈장 비		
0.083	0.0122	0.114	0.0721
6	0.958	2.79	14.3
24	30.1	23.1	25.8
48	--	134	56.4
시간 (h)	심장/혈장 비		
0.083	0.151	0.409	0.0454
6	0.318	5.21	--
24	--	4.90	--
48	--	3.00	--

[0701]

[0702] SDC-TRAP-0056 및 SDC-TRAP-0052 뿐만 아니라 SN-38 및 이리노테칸의 조직 분포는 SDC-TRAP-0063, DP-1 및 SN-38에 대해 위에서 나타낸 바와 같이 암컷 SCID 마우스에서 평가하였다. 각각의 경우, 상기 데이터는 SDC-TRAP 분자 및 상기 이펙터 모이어티가 종양에 축적되어 유지되지만 혈장으로부터 급격하게 사라짐을 나타내어, 상기 SDC-TRAP 분자의 효능을 입증한다. 상기 데이터는 하기 표에 제시된다.

화합물 ID	SDC-TRAP-0046			SDC-TRAP-0052	이리노테칸	
로트	2			1	RCN-102	
투여량	50mg/10mL/kg			25mg/10mL/kg	24mg/10mL/kg	
종	암컷 SCID 마우스 (H1975)					
경로	IV			IV	IV	
제형물	DRD			DRD	DRD	
외관	Clear			Clear	Clear	
정확도	81.6%			97.2%	97.1%	
분석물 표적	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0052	이리노테칸	SN-38
시간 (h)	혈장 농도 (μM)					
0.083	360	0.0782	2.29	--	--	--
6	5.88	0.0917	0.0773	58.7	2.24	1.42
12	2.37	0.0612	0.0389	--	--	--
24	0.0542	0.0364	0.00955	0.0223	BQL	BQL
48	BQL	0.0107	BQL	--	--	--
시간 (h)	종양 농도 (조직 1 g 당 nmol)					
0.083	6.94	BQL	0.298	--	--	--
6	4.97	0.241	0.448	13.9	13.1	1.44
12	5.21	0.407	0.344	--	--	--
24	2.19	1.71	1.01	5.33	0.0307	BQL
48	0.188	1.01	BQL	--	--	--
시간 (h)	종양/혈장 비					
0.083	0.0193	--	0.130	--	--	--
6	0.844	2.63	5.80	0.236	5.82	1.01
12	2.20	6.65	8.83	--	--	--
24	40.3	46.9	105	238	--	--
48	--	94.4	--	--	--	--

[0703]

[0704] **실시예 16**

[0705] **SDC-TRAP 화합물에 대한 혈장 안정성 프로토콜**

[0706] 메탄올 중의 SDC-TRAP-0002의 150ng/mL 용액을 내부 표준 스파이킹 용액을 사용하여 제조하였다. 상기 용액을 사용하여 본 연구에서 모든 혈장 샘플을 침전하였다. 200㎕를 드라이 아이스 상에서 96 딥 웰 플레이트 내로 피펫팅하였다. DMSO 중의 10㎕의 1mM 스톡을 1.5mL 소형원심분리 튜브(microfuge tube)에 첨가한 다음, 990㎕의 혈장을 첨가하였다. 샘플을 와류에 의해 혼합한 다음, 50㎕의 각각의 샘플을 내부 표준 용액을 함유하는 96-웰 플레이트에 3회 첨가하였다. 이는 0시간 시점 샘플로 지정된다. 250㎕의 잔여 혈장 샘플을 4개의 96 딥 웰 플레이트 각각에, 1개 시점당 1개씩 첨가하였다. 샘플들을 0.25, 0.5 및 1시간 동안 부드럽게 쉐이킹하면서 37℃에서 항온배양하였다. 각각의 시점 후, 각각의 샘플의 하나의 플레이트를 상기 쉐이커로부터 회수하여 약 2분 동안 습윤 얼음 상에 놓았다. 50㎕ 혈장 분취량(3회)을 내부 표준 용액을 함유하는 딥웰 플레이트에 첨가하였다. 최종 시점을 추출한 후, 상기 96 딥웰 플레이트를 와류 처리한 후 2 내지 8℃에서 원심분리하였다. 150㎕의 현탁액을 수집하고 25㎕의 물을 첨가하였다. 샘플들을 혼합하고 LC-MS/MS에 의해 분석하였다.

[0707] **실시예 17**

[0708] **마우스 혈장 중의 SDC-TRAP 안정성**

[0709] 마우스 혈장 중의 7개의 SDC-TRAP 유형의 안정성을 다음과 같이 측정하였다. 통상적인 스톡으로부터 990㎕ 마우스 혈장 분취량을, 하기 표에서 동정되는 7개의 SDC-TRAP 샘플 중의 하나의 10㎕의 1mM 스톡으로 스파이킹하였다. 각각의 샘플을 혼합하고 250㎕ 분취량으로 나누며, 이들 각각은 시점 0, 15분, 30분 또는 1시간을 나타낸다. 소정의 시점에서, 3×50㎕ 샘플을 각각 내부 표준을 함유하는 200㎕의 메탄올과 혼합하고, 모든 시점의 샘플들이 추출될 때까지 드라이 아이스 상에 놓았다. 상기 샘플들을 총체적으로 1500rpm에서 1.5시간 동안 와류 혼합한 다음, 8℃에서 10분 동안 4400rpm에서 원심분리하였다. 150㎕의 각각의 상청액을 새로운 96-웰 플레이트로 옮기고, 25㎕의 물을 첨가하여 혼합한 다음, 각각의 샘플을 실시예 16에서 기술한 바와 같이 LCMS/MS에 의해 분석하였다. 1시간 시점에서 수집한 데이터를 하기 표에 제시하였다.

화합물 ID	유지율%(1h)
SDC-TRAP-0063	11.1%
SDC-TRAP-0064	91.5%
SDC-TRAP-0172	74.7%
SDC-TRAP-0180	72.4%
SDC-TRAP-0184	18.0%
SDC-TRAP-0185	68.1%
SDC-TRAP-0186	57.9%

[0710]

[0711] 시점 0, 15분, 30분 및 1시간에서 취한 이들 데이터는 도 12에서 도식적으로 제시하였다. 도 12에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 SDC-TRAP 분자는 마우스 혈장 중에서 안정하다.

[0712] **실시예 18**

[0713] **마우스 혈장 및 세포 배양액 배지 중의 SDC-TRAP 안정성**

[0714] 마우스 혈장 및 세포 배양액 배지 중에서 다양한 바인딩 모이어티 및 특정한 이펙터 모이어티(SN-38/이리노테칸)를 갖는 6개의 SDC-TRAP 분자의 안정성이 평가된다. 마우스 혈장 샘플은 실시예 16에 따라 제조되었다. 98㎕의 DMEM + 10% FBS + 1% P/S + 1.5g/L 중탄산나트륨 세포 배양액 배지를 2㎕의 DMSO와 혼합하고, 0, 1, 2 및 18시간 시점당 250㎕에서 96-웰 플레이트 내로 나누었다. 혈장 샘플을 상기 필요 시간 동안 150rpm에서 혼합하고 추출하며 실시예 16에 따르는 분석을 수행하였다.

[0715] 최종 시점까지 -80℃에서 96-웰 플레이트 중에 유지된 96웰 중의 3×50㎕ 배지 샘플을 추출하였다. IS를 함유하는 200㎕의 메탄올을 첨가하고, 실온에서 1.5분 동안 1500rpm에서 와류에 의해 혼합하였다. 상기 샘플을 8℃에서 10분 동안 4400rpm에서 원심분리하였다. 150㎕의 상청액을 새로운 96-웰 플레이트로 옮기고; 25㎕의 물을 각각의 웰에 첨가하며 혼합하고; 상기 샘플을 실시예 16에 기술된 과정에 따라 분석하였다.

SDC-TRAP-#	마우스 (10 μM) 유지율 %1h (37°C) §	마우스 (10 μM) 유지율 %1h (37°C) *	배지 (5 μM) 유지율 %1h (37°C) §	배지 (5 μM) 유지율 %1h (37°C) *	배지 (5 μM) 유지율 %19h (37°C)
SDC-TRAP-0029	44%	47%	43%	46%	29%
SDC-TRAP-0037	--	95%	--	67%	6%
SDC-TRAP-0044	--	61%	--	50%	41%
SDC-TRAP-0045	34%	45%	72%	77%	50%
SDC-TRAP-0046	50%	52%	62%	65%	37%
SN-38	--	64%	--	82%	52%

[0716]

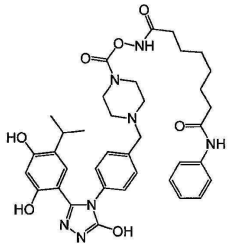
[0717] §: 단일 모 피크로부터의 데이터. SDC-TRAP-0044 혈장 및 배지 또는 SDC-TRAP-0037 혈장에 대한 이중 피크가 없음. SN-38만이 이중 피크에 통합됨.

[0718] *: 모 크로마토그램에서 관찰되는 이중 피크. 양쪽 피크의 합으로 계산되는 데이터.

[0719] **실시예 19: 보리노스타트를 포함하는 SDC-TRAP**

[0720] SDC-TRAP-0117

[0721] N1-((4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카보닐)옥시)-N8-페닐옥탄디아미드



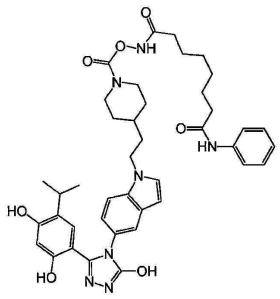
[0722]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.97 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 6H), 2.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 22.8, 7.3 Hz, 4H), 1.36 – 1.25 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{37}H_{45}N_7O_7$ 에 대한 ESMS 계산치 : 699.34; 실측치: 700.3 $(M+H)^+$

[0723]

[0724] SDC-TRAP-0118

[0725] N1-((4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)옥시)-N8-페닐옥탄디아미드



[0726]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.53 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 7.58 (dt, J = 7.3, 1.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.06 – 6.90 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.22 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 3H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 4H), 1.54 (dt, J = 24.2, 6.6 Hz, 5H), 1.43 (s, 1H), 1.37 – 1.25 (m, 4H), 1.16 (q, J = 12.3, 9.7 Hz, 4H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H); $C_{41}H_{49}N_7O_7$ 에 대한 ESMS 계산치 : 751.37; 실측치: 752.3 $(M+H)^+$.

[0727]

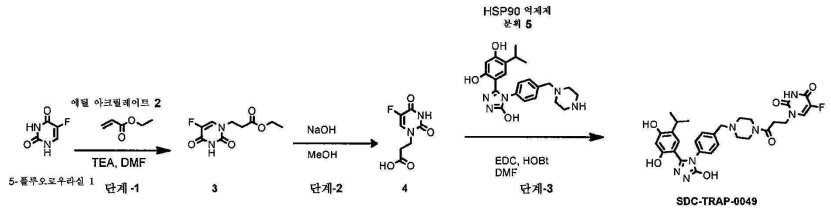
[0728] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

SDC-TRAP#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0117	1095
SDC-TRAP-0118	2352

[0729]

[0730] **실시예 20: 5-FU를 포함하는 SDC-TRAP**

[0731] 예시적인 합성 프로토콜:

[0732] 

[0733] 단계-1: 무수 DMF(8mL) 중의 5-플루오로우라실 1(650mg, 5mmol)의 용액에 트리에틸아민(100mg, 1mmol)을 첨가하면서 교반하였다. 5분 후, 메틸 아크릴레이트 2(1g, 10mmmol)을 적가하였다. 교반은 36시간 동안 계속하였다. 상기 용매는 감압하에 증발시키고, 상기 잔사는 크로마토그래피 컬럼(95:5 CH_2Cl_2/MeOH) 상에서 정제하여 화합물 3(860mg, 75%)을 수득하였다.

[0734] 단계-2: MeOH(4mL) 및 2N NaOH 수용액(3mL)의 혼합물 중의 화합물 3(800mg, 3.47mmol)의 용액을 4시간 동안 60℃에서 가열하였다. 상기 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔사를 10% HCl의 용액을 사용하여 pH 2로 산성화시켜 산 4 중에서 백색 결정으로서 생성시켰다.

[0735] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 12.43 (s, 1H); 11.78(s, 1H); 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 3.82 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 2.63 (t, J = 6.9 Hz, 2H)

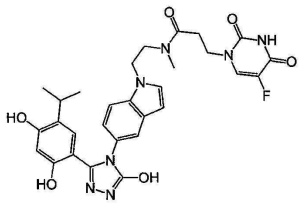
[0736] 단계-3: 무수 DMF(4mL) 중의 산 4(42mg, 0.2mmol) 및 아민 5(82mg, 0.2mmol)의 용액에 EDC(60mg, 0.3mmol) 및 HOBT(27mg, 0.2mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 5mL의 물로 희석하고 100mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 증발시킨 다음, 섬광 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트 1:1 및 에틸 아세테이트-메탄올 98:2)를 수행하여 SDC-TRAP-0049(95mg, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0737] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54 – 3.33 (m, 6H), 2.90 (ddt, J = 13.9, 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 4H), 0.94 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 6H); $C_{29}H_{32}FN_7O_6$에 대한 ESMS 계산치 : 593.24; 실측치: 594.2 $(M+H)^+$

[0738] 하기 화합물들은 상기한 바와 동일한 일반적인 방식으로 제조되었다:

[0739] SDC-TRAP-0051

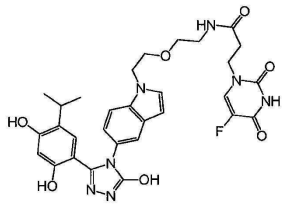
[0740] N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-N-메틸프로판아미드

[0741] 

[0742] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.47 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 3H), 6.95 (td, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.23 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 3.54 – 3.33 (m, 6H), 2.90 (ddt, J = 13.9, 9.7, 5.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 5H), 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 0.84 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 6H); $C_{29}H_{30}FN_7O_6$에 대한 ESMS 계산치: 591.22; 실측치: 592.1 $(M+H)^+$

[0743] SDC-TRAP-0048

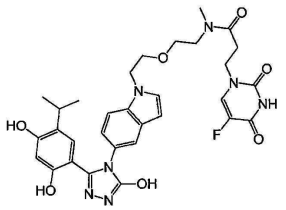
[0744] N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)프로판아미드

[0745] 

[0746] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.31 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 13H), 3.15 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{30}H_{32}FN_7O_7$ 에 대한 ESMS 계산치 : 621.23; 실측치: 622.2 $(M+H)^+$

[0747] SDC-TRAP-0050

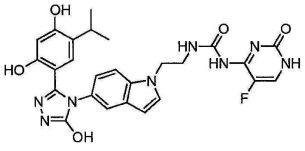
[0748] N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-3-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4- 디하이드로피리미딘-1(2H)-일)-N-메틸프로판아미드

[0749] 

[0750] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 13.7, 3.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.32 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (td, J = 6.9, 3.6 Hz, 2H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 19.9, 8.3 Hz, 7H), 2.90 (hept, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.76 – 2.60 (m, 4H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{31}H_{34}FN_7O_7$에 대한 ESMS 계산치 : 635.25; 실측치: 636.2 $(M+H)^+$

[0751] SDC-TRAP-0009

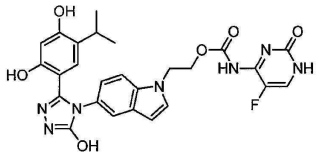
[0752] 1-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)우레아

[0753] 

[0754] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.39 (m, 3H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 16.8, 3.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.31 (dt, J = 12.6, 6.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.90 (h, J = 7.1 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.8 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{26}H_{25}FN_8O_5$): 548.2; 실측치: 549.1 (M+H)

[0755] SDC-TRAP-0025

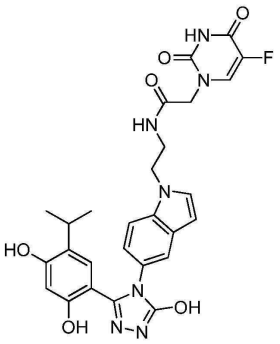
[0756] 2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸 (5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)카바메이트

[0757] 

[0758] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올** -d_4) δ 7.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.51 (q, J = 3.4 Hz, 2H), 6.26 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.57-4.47 (m, 4H), 2.84 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 0.61 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{26}H_{24}FN_7O_6$): 549.2; **실측치**: 550.2 (M+H).

[0759] SDC-TRAP-0013

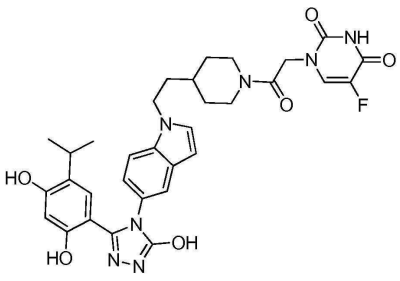
[0760] N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-2-(5-플루오로-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미딘-1(2H)-일)아세트아미드

[0761] 

[0762] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 2H), 9.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.23 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.98 – 2.88 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{27}H_{26}FN_7O_6$ **에 대한 ESMS 계산치**: 563.2; **실측치** :563.9 ($M + H^+$).

[0763] SDC-TRAP-0137

[0764] 1-(2-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5-플루오로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0765] 

[0766] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 7.19 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.12 (dq, *J* = 8.6, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 6.52 (q, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.44 – 6.27 (m, 2H), 4.74 – 4.35 (m, 2H), 4.34 – 4.16 (m, 2H), 4.09 (ddt, *J* = 19.4, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 1H), 3.18 – 2.96 (m, 2H), 2.84 (qd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.63 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.93 – 1.68 (m, 4H), 1.45 – 1.06 (m, 3H), 0.48 (dt, *J* = 6.4, 3.0 Hz, 6H). ppm; $C_{32}H_{34}FN_7O_6$ 에 대한 ESMS 계산치: 631.3; 실측치 :632.2 ($M + H^+$).

[0767] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

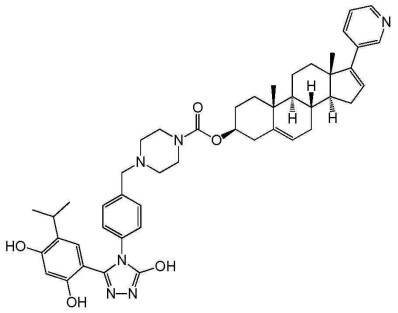
[0768]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0049	>5000
SDC-TRAP-0048	>5000
SDC-TRAP-0050	>5000
SDC-TRAP-0051	>5000
SDC-TRAP-0013	>5000
SDC-TRAP-0137	>5000

[0769] **실시예 21: 아비라테론을 포함하는 SDC-TRAP**

[0770] SDC-TRAP-0150

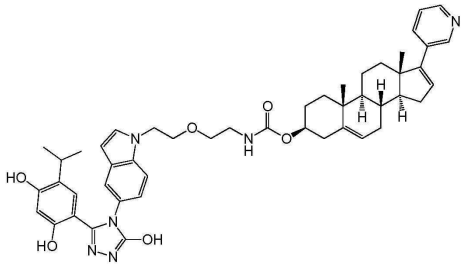
[0771] (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

[0772] 

[0773] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.59 (dd, *J* = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.43 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.34 (tt, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.97 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.36 – 2.16 (m, 7H), 2.05 (dt, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 3H), 1.82 -1.46 (m, 8H), 1.40 (td, *J* = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 8H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).; $C_{47}H_{56}N_6O_5$ 에 대한 ESMS 계산치: 784.43; 실측치 : 785.3 $(M+H)^+$.

[0774] SDC-TRAP-0151

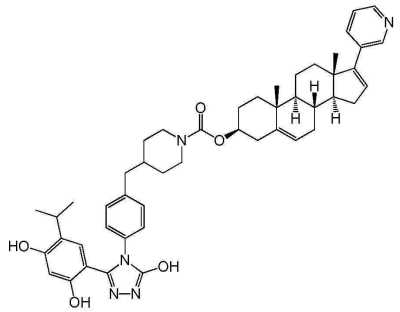
[0775] (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)카바메이트

[0776] 

[0777] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.06 (q, J = 6.4, 5.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.40 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 5.8, 5.3 Hz, 3H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.08 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 3H), 1.87 – 1.35 (m, 8H), 1.12 – 1.00 (m, 8H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{48}H_{56}N_6O_6$ **에 대한 ESMS 계산치**: 812.43; **실측치** :813.3 $(M+H)^+$.

[0778] SDC-TRAP-0153

[0779] (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-카복실레이트

[0780] 

[0781] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.33 (tt, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.96 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.37 – 2.16 (m, 3H), 2.04 (td, J = 14.7, 13.8, 4.7 Hz, 3H), 1.87 – 1.60 (m, 6H), 1.53 (d, J = 12.9 Hz, 5H), 1.40 (td, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 1.13 – 0.90 (m, 15H); $C_{48}H_{57}N_5O_5$ **에 대한 ESMS 계산치**: 783.44; **실측치** : 784.5 $(M+H)^+$.

[0782] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

[0783]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0150	1407
SDC-TRAP-0151	1194
SDC-TRAP-0153	6336

마우스 혈장 안정성 데이터

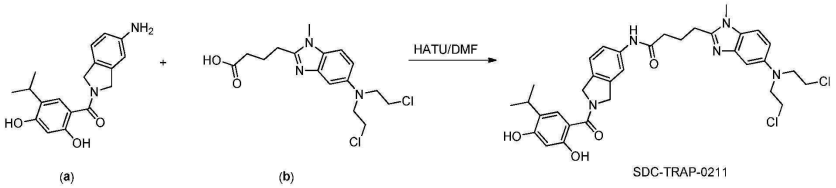
SDC-TRAP-#	유지율 % (1h)
SDC-TRAP-0150	103%

[0784]

[0785] **실시예 22: 벤다무스틴을 포함하는 SDC-TRAP**

[0786] SDC-TRAP-0211

[0787] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필벤조일)이소인돌린-5-일)부탄아미드



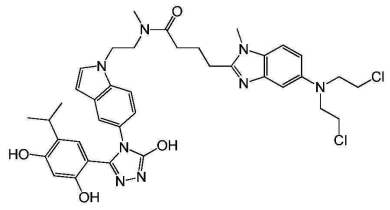
[0788]

[0789] DMF(2mL) 중의 (5-아미노이소인돌린-2-일)(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)메타논(a, 0.1mmol), 벤다무스틴(b, 0.1mmol) 및 HATU(0.1mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 50mL의 물로 희석하고 50mL×2 EtOAc로 추출하고, 상기 유기층들을 합하고 농축시키고 컬럼에 의해 정제하여 SDC-TRAP-0211을 백색 고체(25mg, 0.04mmol)로서 수득하였다.

[0790] ^{1}H NMR (400 MHz, **클로로포름** -*d*) δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.77 – 3.68 (m, 6H), 3.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.25 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 4H), 2.20 (dq, *J* = 20.9, 7.1 Hz, 2H), 1.31 – 1.17 (m, 6H).; $C_{34}H_{39}Cl_2N_5O_4$ **에 대한** ESMS **계산치**: 651.2; **실측치** :652.0 ($M + H^+$).

[0791] SDC-TRAP-0039

[0792] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸부탄아미드

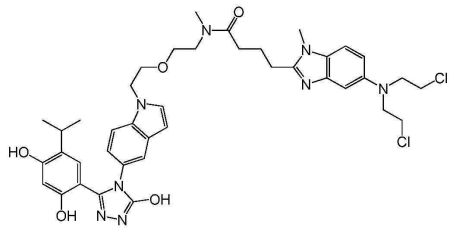


[0793]

[0794] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.58 (s, 1H),7.50-7.32(m,4H), 6.92 – 6.74 (m, 4H), 6.42 (s,1H), 6.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.71 – 3.58 (m, 14H), 2.95 – 2.73 (m, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 0.84 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 6H); $C_{38}H_{44}Cl_2N_8O_4$ **에 대한** ESMS **계산치**: 746.29; **실측치** : 747.3 $(M+H)^+$.

[0795] SDC-TRAP-0040

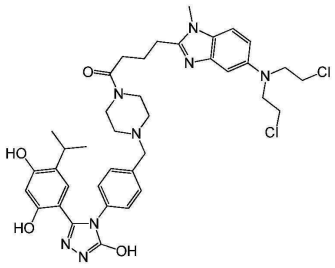
[0796] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N-메틸부탄아미드

[0797] 

[0798] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.55 (s, 1H),7.49-7.28(m,4H), 6.95 – 6.87 (m, 2H), 6.73 – 6.70 (m, 2H), 6.39 (s,1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 16.3, 5.2 Hz, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 13H), 2.86 – 2.73 (m, 6H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 2H), 0.84 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 6H); $C_{40}H_{48}Cl_2N_8O_5$ 에 대한 ESMS 계산치: 790.31; 실측치 : 791.3 $(M+H)^+$.

[0799] SDC-TRAP-0069

[0800] 4-(5-(비스(2-클로로에틸)아미노)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부탄-1-온

[0801] 

[0802] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 3H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.71-.3.68 (m,10H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 12.5, 7.2 Hz, 6H), 2.96 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.31 (dt, J = 26.0, 5.1 Hz, 4H), 1.97 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H); $C_{38}H_{46}Cl_2N_8O_4$ 에 대한 ESMS 계산치: 748.30; 실측치 : 749.1 $(M+H)^+$.

[0803] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

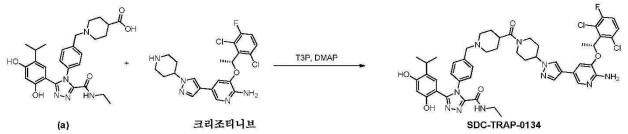
[0804]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0039	2925
SDC-TRAP-0040	4741
SDC-TRAP-0069	1232
SDC-TRAP-0211	289

[0805] **실시예 23: 크리조티니브를 포함하는 SDC-TRAP**

[0806] SDC-TRAP-0134 제조:

[0807] (R)-4-(4-((4-(4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)-5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

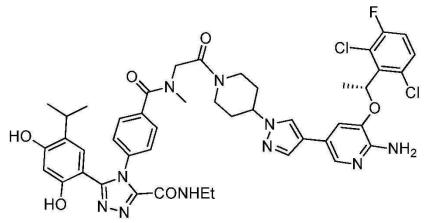
[0808] 

[0809] 5mL의 THF 중의 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카복실산(a, 25mg, 0.05mmol), 크리조티니브(23mg, 0.05mmol), DMAP(0.1mmol) 및 T3P(0.10mmol)의 혼합물을 마이크로파 반응기 중에서 80℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 각각 100mL의 1M $NaHCO_3$ 용액 및 EtOAc로 희석하였다. 상기 유기층을 분리하고 건조시키고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-4-(4-((4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)-5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드(SDC-TRAP-0134, 20mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0810] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δδ 7.7 (d, 1H, J=4), 7.5 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.0 (t, 1H, J=8), 6.9 (d, 1H, J=$), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.1 (q, 1H, t=8), 4.95 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.4(m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 1.8-2.2 (m, 12H), 1.9 (d, 3H, J=8), 1.7 (m, 1H), 1.2 (m, 6H), 0.7 (d, 6H, J=8) ppm; $C_{48}H_{53}Cl_2FN_{10}O_5$ 에 대한 ESMS 계산치: 938.4; 실측치 : 939.4 ($M + H^+$).

[0811] SDC-TRAP-0139:

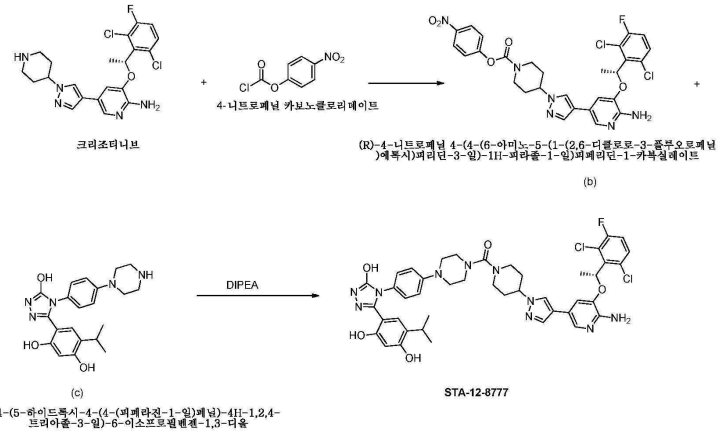
[0812] (R)-4-(4-((2-(4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카바모일)페닐)-5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0813] 

[0814] ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.7 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (t, 1H, J=8), 6.89 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (s, 1H),m 6.1 (t, 1H, J=8), 4.89 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.9 (d, 3H, J=8), 1.2 (m, 6H), 0.7 (d, 6H, J=8) ppm; $C_{45}H_{47}Cl_2FN_{10}O_6$ 에 대한 ESMS 계산치: 912.3; 실측치 : 913.3 ($M + H^+$).

[0815] SDC-TRAP-0138:

[0816] (R)-(4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)메타논



[0817]

[0818] 크리조티니브(22mg, 0.05mmol) 및 4-니트로페닐 카보노클로리데이트(10mg, 0.05mmol)의 혼합물에 2mL의 $CHCl_3$을 첨가한 후, 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 미정제 (R)-4-니트로페닐 4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(b, 0.05mmol)를 수득하였다.

[0819] 상기 미정제 고체에 DMF(2mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(c, 20mg, 0.05mmol)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 10시간 동안 110℃로 가열하였다. 상기 혼합물을 각각 100mL의 물 및 EtOAc로 희석하였다. 상기 유기층을 분리하고 건조시키고 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (R)-(4-(4-(6-아미노-5-(1-(2,6-디클로로-3-플루오로페닐)에톡시)피리딘-3-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)메타논(SDC-TRAP-0138, 4mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0820] ^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 7.7 (m, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.1 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.2-3.8 (m, 7H), 3.0 (m, 2H), 1.8-2.3 (m, 8H), 1.3 (3H, d, J=8), 0.8 (d, 6H, J=8) ppm; $C_{43}H_{45}Cl_2FN_{10}O_5$ 에 대한 ESMS 계산치: 870.3; 실측치 : 871.3 ($M + H^+$).

[0821] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

[0822]

No	SDC-TRAP-#	HER2 IC_{50} (nM)
1	SDC-TRAP-0134	77
2	SDC-TRAP-0138	707
3	SDC-TRAP-0139	1000-2000

[0823] Hsp90$^{\alpha}$ 결합 활성 데이터:

[0824]

No	SDC-TRAP-#	결합 EC_{50} (nM)
1	SDC-TRAP-0134	95.42nM

[0825] Hsp90$^{\alpha}$ 결합 데이터:

[0826]

SDC-TRAP-#	EC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0134	95.42nM

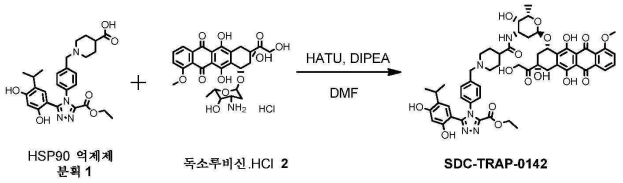
[0827] 마우스 혈장 안정성 데이터:

[0828]

SDC-TRAP-#	유지율%(1h)
SDC-TRAP-0143	89.9%
SDC-TRAP-0144	96.2%

[0829] **실시예 24: 독소루비신을 포함하는 SDC-TRAP**

[0830] 합성예:

[0831] 

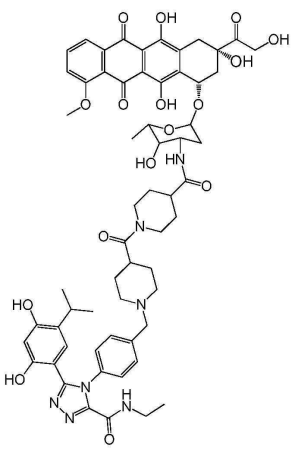
[0832] 무수 DMF(6mL) 중의 Hsp90 억제제 분획 1(102mg, 0.2mmol)의 용액에 HATU(78mg, 0.2mmol)를 질소하에 0℃에서 첨가한 다음, 디이소프로필아민(78mg, 0.6mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반한 다음, 독소루비신 하이드로클로라이드 2(135mg, 0.25mmol)를 첨가하고, 교반을 실온에서 18시간 동안 계속하였다. 상기 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 희석하고 물과 염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축시켜 암적색 잔사를 남겨두었다. 상기 생성물을 컬럼 크로마토그래피(95:5 디클로로메탄/메탄올)를 사용하여 분리하여 SDC-TRAP-0142(에틸-5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-((4-(((2S,3S,4S,6R)-3-하이드록시-2-메틸-6-(((1S,3S)-3,5,12-트리하이드록시-3-(2-하이드록시아세틸)-10-메톡시-6,11-디옥소-1,2,3,4,6,11-헥사하이드로테트라센-1-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)카바모일)피페리딘-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복실레이트(115mg, 55%)를 적색 고체로서 수득하였다

[0833] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.02 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.64 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.22 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 – 3.93 (m, 3H), 3.41 (d, J = 17.4 Hz, 3H), 3.15 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 – 2.77 (m, 5H), 2.24 – 2.06 (m, 3H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.60 – 1.36 (m, 5H), 1.15 (dd, J = 23.9, 6.7 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

$C_{54}H_{59}N_5O_{16}$ 에 대한 ESMS 계산치: 1033.40; **실측치 :** 1033.8 $(M+H)^+$.

[0834] 하기 화합물들은 상기한 바와 동일한 일반적인 방식으로 제조되었다:

[0835] SDC-TRAP-0198

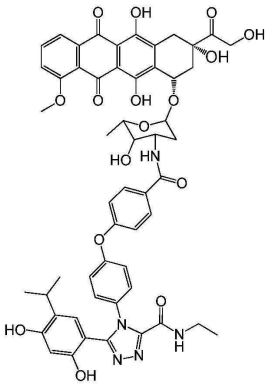
[0836] 

[0837] 1-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)-N-((2S,3S,4S,6R)-3-하이드록시-2-메틸-6-(((1S,3S)-3,5,12-트리하이드록시-3-(2-하이드록시아세틸)-10-메톡시-6,11-디옥소-1,2,3,4,6,11-헥사하이드로테트라센-1-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페리딘-4-카복스아미드

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.04 (s, 1H), 13.28 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.22 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 3.05 – 2.84 (m, 4H), 2.82 - 2.39 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.85 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 4H), 1.41 -1.26 (m, 3H), 1.16 – 0.98 (m, 8H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H); $C_{60}H_{69}N_7O_{16}$ 에 대한 ESMS 계산치: 1143.48; 실측치: 1144.2 $(M+H)^+$.

[0838]

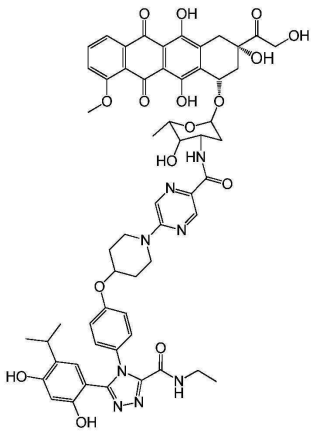
[0839] SDC-TRAP-0199



[0840]

[0841] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(4-(((2S,3S,4S,6R)-3-하이드록시-2-메틸-6-(((1S,3S)-3,5,12-트리하이드록시-3-(2-하이드록시아세틸)-10-메톡시-6,11-디옥소-1,2,3,4,6,11-헥사하이드로테트라센-1-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)카바모일)페녹시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드; $C_{54}H_{53}N_5O_{16}$ 에 대한 ESMS 계산치: 1027.35; 실측치: 1028.2 $(M+H)^+$.

[0842] SDC-TRAP-0199



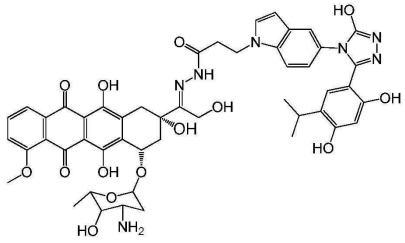
[0843]

[0844] 5-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-일)-N-((2S,3S,4S,6R)-3-하이드록시-2-메틸-6-(((1S,3S)-3,5,12-트리하이드록시-3-(2-하이드록시아세틸)-10-메톡시-6,11-디옥소-1,2,3,4,6,11-헥사하이드로테트라센-1-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-4-일)피라진-2-카복스아미드; $C_{57}H_{60}N_8O_{16}$에 대한 ESMS 계산치: 1112.41; 실측치: 1113.2 $(M+H)^+$.

[0845] SDC-TRAP-0219

[0846] (E)-N'-(1-((2S,4S)-4-(((2R,4S,5S,6S)-4-아미노-5-하이드록시-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-2,5,12-트리하이드록시-7-메톡시-6,11-디옥소-1,2,3,4,6,11-헥사하이드로테트라센-2-일)-2-하이드록시에틸리덴)-3-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)프로판하이드라자이드;

[0847] $C_{49}H_{51}N_7O_{14}$에 대한 ESMS 계산치: 961.35; 실측치: 962.2 $(M+H)^+$.



[0848]

[0849] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

[0850]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0142	>10,000
SDC-TRAP-0198	>10,000
SDC-TRAP-0199	>10,000
SDC-TRAP-0200	>10,000

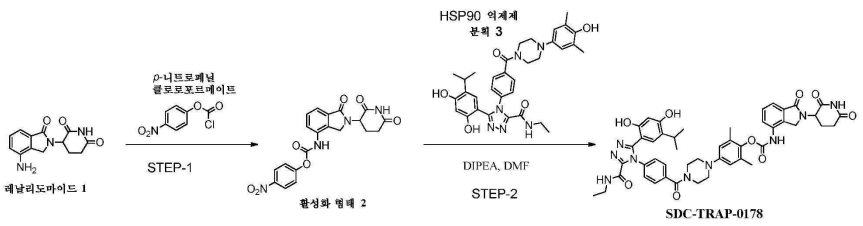
Hsp90α 결합 검정 데이터

SDC-TRAP-#	EC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0198	93.32
SDC-TRAP-0199	136.3
SDC-TRAP-0200	252.6

[0851]

[0852] **실시예 25: 레날리도마이드를 포함하는 SDC-TRAP**

[0853] 합성예:



[0854]

[0855] 단계-1: 건조 THF(70mL) 중의 레날리도마이드 1(520mg, 2mmol)의 교반된 현탁액에 4-니트로페닐클로로포르메이트(605mg, 3mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시키고 약 40mL로 농축시키고 에틸 아세테이트로 분쇄하여 백색 침전물을 수득하였다. 상기 고체를 여과에 의해 수집하고 에틸 아세테이트로 세척하여 활성화 레날리도마이드 2(650mg, 77%)를 수득하였다.

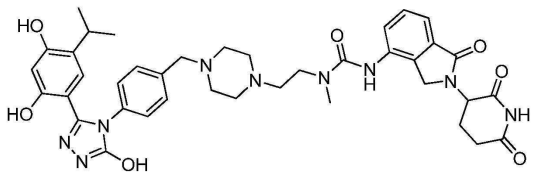
[0856] 단계-2: 디이소프로필에틸아민(33mg, 0.25mmol)을 무수 DMF(5mL) 중의 Hsp90 억제제 분획 3(120mg, 0.2mmol) 및 상기 활성화 레날리도마이드 2(86mg, 0.2mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서

18시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 유기 상을 건조시키고(황산나트륨) 여과하고 농축시킨 다음, 섬광 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트 1:1 및 에틸 아세테이트-메탄올 98:2)를 수행하여 SDC-TRAP-0178(95mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0857] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.73 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04-2.02(m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{47}H_{49}N_9O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 883.37; 실측치 : 884.1 $(M+H)^+$.

[0858] SDC-TRAP-0105

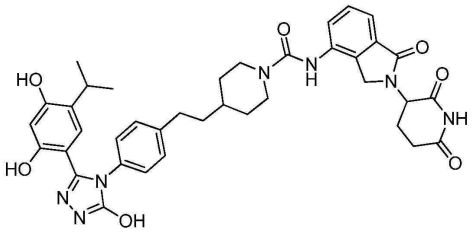
[0859] 1-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)에틸)-3-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-1-메틸우레아

[0860] 

[0861] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 7.69 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 7.49 (dp, J = 6.6, 3.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.22 (m, 4H), 6.43 (dd, J = 40.6, 2.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 4.13 (tt, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.00 (p, J = 4.9, 4.0 Hz, 4H), 2.93 – 2.31 (m, 11H), 2.21 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 2H), 1.28 (qd, J = 7.5, 2.9 Hz, 3H), 0.92 (td, J = 10.3, 9.7, 4.7 Hz, 1H), 0.75 (td, J = 7.2, 2.7 Hz, 6H). ppm; $C_{39}H_{45}N_9O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 751.3; 실측치 : 752.3 $(M + H^+)$.

[0862] SDC-TRAP-0108

[0863] 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페네틸)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-1-카복스아미드

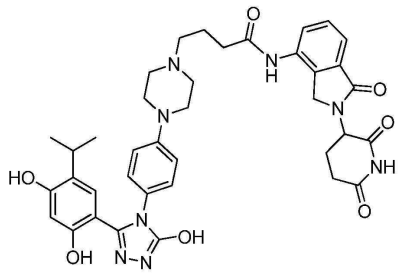
[0864] 

[0865] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.63 (ddd, J = 12.2, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.43 (d, J = 29.7 Hz, 1H), 5.14 (td, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.58 – 4.29 (m, 2H), 4.22 – 4.01 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.37 (dt, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 3.10 – 2.65 (m, 6H), 2.53 – 2.11 (m, 2H), 1.85 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.62 (tdd, J = 18.4, 9.2, 5.3 Hz, 3H), 1.37 – 1.14 (m, 3H), 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{38}H_{41}N_7O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 707.3; 실측치 : 708.2 $(M + H^+)$.

[0866] SDC-TRAP-0126

[0867] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)-

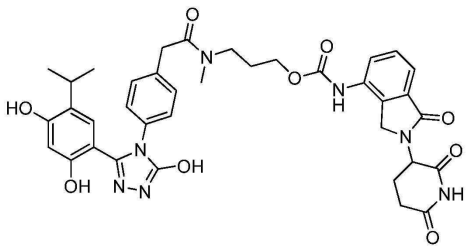
N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)부탄아미드

[0868] 

[0869] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올 -d_4) δ 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 3H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.36 (p, J = 1.6 Hz, 4H), 2.99 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.64 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 1H), 2.22 (dp, J = 12.9, 4.4 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{38}H_{42}N_8O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 722.3; 실측치: 723.3 (M + H$^+$).

[0870] SDC-TRAP-0132

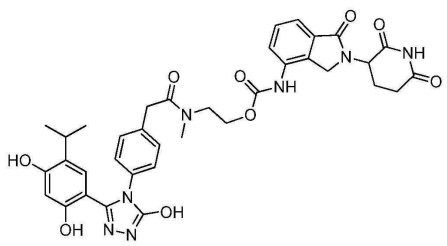
[0871] 3-(2-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)-N-메틸아세트아미도)프로필(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0872] 

[0873] $C_{37}H_{39}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치:725.3; 실측치: 726.2 (M+H+).

[0874] SDC-TRAP-0127

[0875] 2-(2-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)-N-메틸아세트아미도)에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

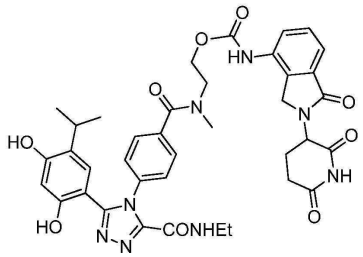
[0876] 

[0877] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.75 – 9.28 (m, 3H), 7.70 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.11 (m, 4H), 3.89 – 3.48 (m, 4H), 3.07 (s, 1H), 3.03 – 2.79 (m, 1H), 2.74 – 2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 0.98 (dd, J = 7.0, 5.2 Hz, 6H). ppm; $C_{36}H_{37}N_7O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 711.3; 실측치 : 712.1 (M + H$^+$).

[0878] SDC-TRAP-0133

[0879] 2-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-N-메틸벤즈아미

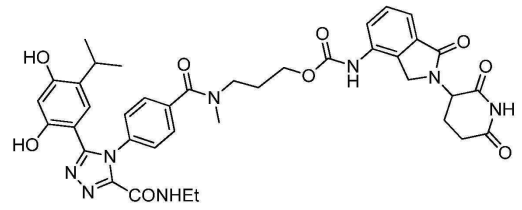
도)에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0880] 

[0881] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.21 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 36.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.28 (m, 6H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.16 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.18 (qd, J = 7.3, 4.7 Hz, 2H), 3.10 – 2.79 (m, 5H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.45 – 2.23 (m, 1H), 2.12 – 1.91 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{38}H_{40}N_8O_9$ **에 대한 ESMS 계산치:** 752.3; **실측치:** 753.3 ($M + H^+$).

[0882] SDC-TRAP-0135

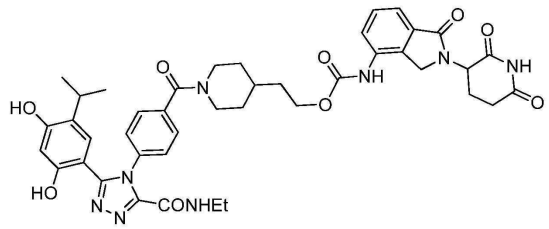
[0883] 3-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-N-메틸벤즈아미도)프로필(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0884] 

[0885] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.00 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 5H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 17.1, 16.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.02 – 2.84 (m, 3H), 2.60 (dt, J = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{39}H_{42}N_8O_9$ **에 대한 ESMS 계산치:** 766.3; **실측치:** 767.3 ($M + H^+$).

[0886] SDC-TRAP-0140

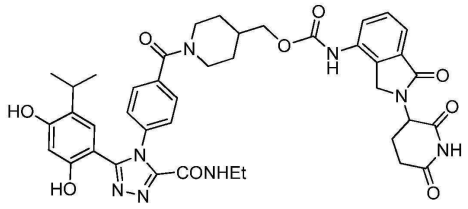
[0887] 2-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페리딘-4-일)에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0888] 

[0889] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.36 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 17.6 Hz, 3H), 4.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.1, 13.5, 5.8 Hz, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.35 (qd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.62 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{42}H_{46}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 806.3; 실측치 : 807.3 ($M + H^+$).

[0890] SDC-TRAP-0136

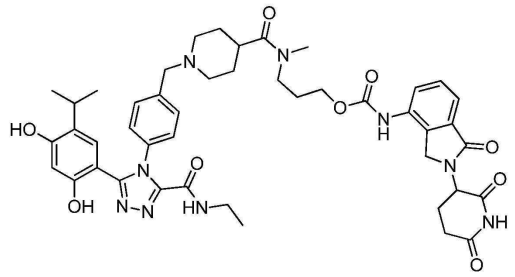
[0891] (1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페리딘-4-일)메틸 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0892] 

[0893] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.99 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 3H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.52 (s, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{41}H_{44}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 792.3; 실측치: 793.2 ($M + H^+$).

[0894] SDC-TRAP-0231

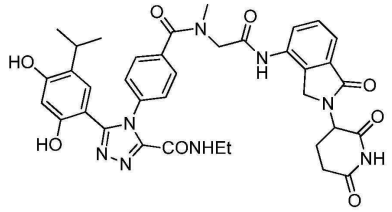
[0895] 3-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-메틸피페리딘-4-카복스아미도)프로필(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0896] 

[0897] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 – 6.40 (m, 2H), 5.19 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.31 (m, 2H), 4.13 (td, J = 6.2, 3.0 Hz, 2H), 3.71 – 3.46 (m, 5H), 3.46 – 3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.01 – 2.72 (m, 4H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 11.8, 6.7 Hz, 2H), 1.87 (dp, J = 13.0, 7.6, 6.9 Hz, 4H), 1.70 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.41 – 1.12 (m, 6H), 0.71 (dd, J = 13.5, 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{45}H_{53}N_9O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 863.4; 실측치: 864.3 ($M + H^+$).

[0898] SDC-TRAP-0147

[0899] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-((2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-2-옥소에틸)(메틸)카바모일)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

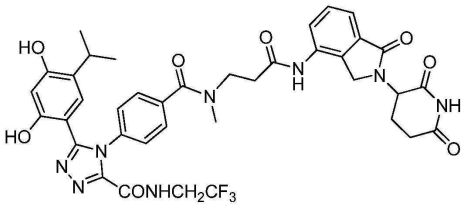


[0900]

[0901] $C_{37}H_{38}N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 722.3; 실측치: 723.2 ($M+H^+$).

[0902] SDC-TRAP-0165

[0903] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-((3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-옥소프로필)(메틸)카바모일)페닐)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

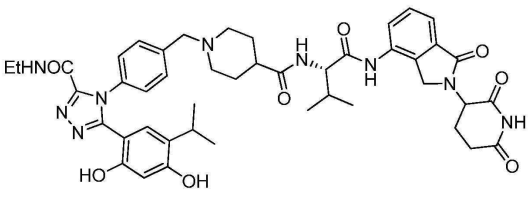


[0904]

[0905] $C_{38}H_{37}F_3N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 790.3; 실측치: 791.1 ($M+H^+$).

[0906] SDC-TRAP-0163

[0907] 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-4-카복스아미드

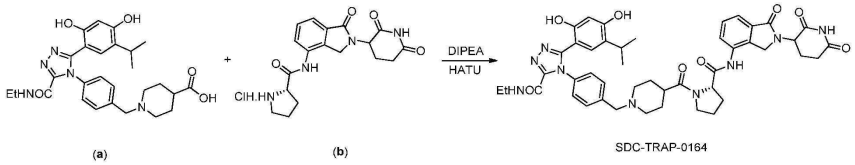


[0908]

[0909] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올** -d_4) δ 7.80 (ddd, J = 26.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.6, 4.3, 1.0 Hz, 1H), 7.59 – 7.43 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.15 (ddd, J = 13.3, 5.1, 3.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.22 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.43 – 3.28 (m, 3H), 3.09 – 2.77 (m, 5H), 2.52 – 2.01 (m, 6H), 1.94 – 1.70 (m, 4H), 1.32 – 1.13 (m, 4H), 1.03 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 6H), 0.98 – 0.83 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{45}H_{53}N_9O_8$ **에 대한 ESMS 계산치:** 847.4; **실측치:** 848.3 ($M + H^+$).

[0910] SDC-TRAP-0164

[0911] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-((4-((2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)메틸)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드



[0912]

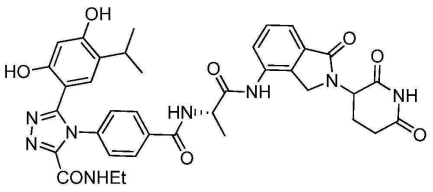
[0913] 실온에서 DMF(10mL) 중의 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-

4-일)벤질)피페리딘-4-카복실산(a, 0.90mmol), (2S)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피롤리딘-2-카복스아미드 하이드로클로라이드(b, 0.80mmol) 및 HATU(1.0mmol)의 혼합물에 DIPEA(3.0mmol)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 $NaHCO_3$(200mL, 0.1M)의 용액에 첨가하고 30분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 상기 황색 필터 케이크를 컬럼에 의해 정제하여 SDC-TRAP-0164를 백색 고체(0.25g, 0.29mmol)로서 수득하였다.

[0914] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 10.69 – 10.60 (m, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.81 – 7.72 (m, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 6.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 1H), 4.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 2.90 (d, J = 18.7 Hz, 5H), 2.63 (s, 1H), 2.00 (s, 7H), 1.67 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.03 (td, J = 7.2, 3.1 Hz, 4H), 0.79 (ddd, J = 17.0, 6.9, 2.3 Hz, 6H). ppm; $C_{45}H_{51}N_9O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 845.4; 실측치 :846.2 ($M + H^+$).

[0915] SDC-TRAP-0166

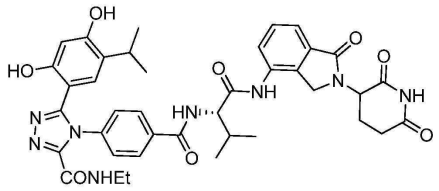
[0916] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바모일)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드:

[0917] 

[0918] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 8.09 – 7.98 (m, 2H), 7.92 – 7.76 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 6.40 (dd, J = 5.6, 1.5 Hz, 2H), 5.17 (ddd, J = 13.5, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 4.93 – 4.75 (m, 1H), 4.58 – 4.28 (m, 2H), 3.49 – 3.30 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 5H), 2.88 (dddd, J = 26.5, 12.7, 6.1, 2.9 Hz, 3H), 2.53 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.08 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 3H), 1.34 – 1.11 (m, 4H), 0.72 (dd, J = 6.9, 3.6 Hz, 6H). ppm; $C_{37}H_{38}N_8O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 722.3; 실측치: 723.1 ($M + H^+$).

[0919] SDC-TRAP-0188

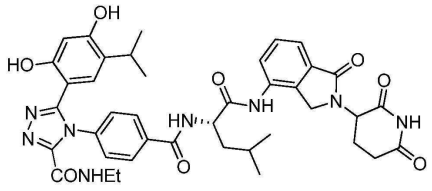
[0920] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바모일)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0921] 

[0922] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올 -d_4) δ 8.07 (ddd, J = 8.9, 4.5, 2.1 Hz, 2H), 7.90 – 7.64 (m, 2H), 7.58 – 7.41 (m, 3H), 6.46 – 6.28 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.35 (m, 3H), 3.45 – 3.26 (m, 4H), 3.04 – 2.67 (m, 3H), 2.52 – 2.14 (m, 3H), 1.58 (dq, J = 19.9, 7.5 Hz, 1H), 1.30 – 1.17 (m, 5H), 1.18 – 1.03 (m, 5H), 1.04 – 0.90 (m, 1H), 0.72 (dt, J = 7.1, 1.4 Hz, 6H). ppm; $C_{39}H_{42}N_8O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 750.3; 실측치 : 751.1 ($M + H^+$).

[0923] SDC-TRAP-0189

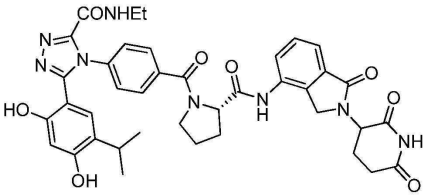
[0924] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0925] 

[0926] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -*d*) δ 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.95 – 7.77 (m, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 6.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (ddd, *J* = 13.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 5.01 – 4.78 (m, 1H), 4.59 – 4.26 (m, 2H), 3.47 – 3.25 (m, 4H), 2.98 – 2.79 (m, 3H), 2.53 – 2.11 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 3H), 1.24 (dt, *J* = 17.9, 7.2 Hz, 4H), 1.08 – 0.95 (m, 6H), 0.70 (ddd, *J* = 7.0, 4.2, 1.3 Hz, 6H). ppm; $C_{40}H_{44}N_8O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 764.3; 실측치 : 765.1 ($M + H^+$).

[0927] SDC-TRAP-0190

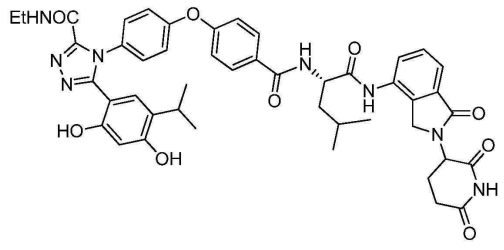
[0928] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-((2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0929] 

[0930] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.20 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 10.03 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.03 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 6.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.50 – 4.29 (m, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 22.5, 9.7, 5.7 Hz, 2H), 3.19 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (qt, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 3H), 2.61 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.35 (t, *J* = 11.7 Hz, 3H), 2.15 – 1.80 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 6H). ppm; $C_{39}H_{40}N_8O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 748.3; 실측치 : 749.1 ($M + H^+$).

[0931] SDC-TRAP-0191

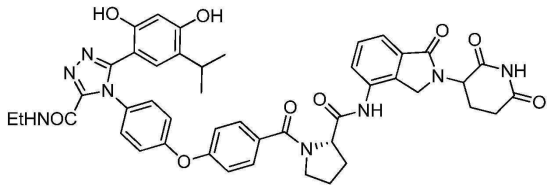
[0932] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)페녹시)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[0933] 

[0934] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올 -d_4) δ 7.98 – 7.80 (m, 4H), 7.68 (ddd, *J* = 7.7, 5.3, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.8, 3.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 13.3, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 4.86 (ddp, *J* = 8.7, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.23 (m, 2H), 3.49 – 3.27 (m, 3H), 3.04 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.85 (ddt, *J* = 9.4, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 2.51 – 2.29 (m, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 13.5, 6.9, 3.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.74 (m, 3H), 1.25 (dt, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 5H), 1.12 – 1.00 (m, 6H), 1.00 – 0.91 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{46}H_{48}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 856.4; 실측치 : 857.1 ($M + H^+$).

[0935] SDC-TRAP-0192

[0936] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(4-((2S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)페녹시)페닐)-N-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드



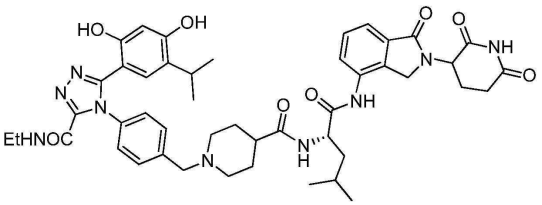
[0937]

^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올 -d_4) δ 7.94 (ddd, J = 25.0, 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 3H), 7.48 (td, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 6.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 4.56 – 4.33 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.52 – 3.29 (m, 4H), 3.03 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 10.6, 5.5, 2.8 Hz, 2H), 2.53 – 2.09 (m, 7H), 1.97 (dtd, J = 15.5, 8.2, 7.2, 4.7 Hz, 1H), 1.25 (dt, J = 13.5, 7.2 Hz, 4H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ppm; $C_{45}H_{44}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 840.3;

[0938] 실측치: 841.1 ($M + H^+$).

[0939] SDC-TRAP-0193

[0940] 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-((2S)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아미노)-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일)피페리딘-4-카복스아미드



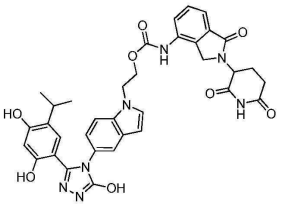
[0941]

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 6.51 – 6.45 (m, 1H), 6.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.16 (ddd, J = 13.9, 9.4, 5.1 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 1H), 4.53 – 4.20 (m, 2H), 3.68 – 3.49 (m, 2H), 3.46 – 3.28 (m, 3H), 3.07 – 2.72 (m, 6H), 2.35-2.25 (m, 4H), 2.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.53 (m, 6H), 1.34 – 1.14 (m, 6H), 1.05 – 0.92 (m, 6H), 0.71 (dt, J = 6.9, 2.9 Hz, 6H). ppm; $C_{46}H_{55}N_9O_8$ 에 대한 ESMS 계산치: 861.4;

[0942] 실측치: 862.2 ($M + H^+$).

[0943] SDC-TRAP-0122

[0944] 2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

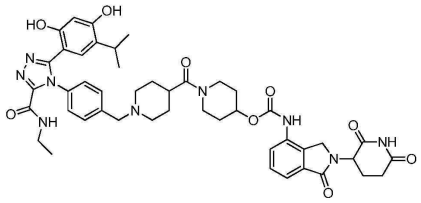


[0945]

[0946] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.56 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 9.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.44 – 4.25 (m, 4H), 2.84-2.85 (m, 2H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.33 (td, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 0.83 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{35}H_{33}N_7O_8$): 679.2; 실측치 : 680.2 (M+H).

[0947] SDC-TRAP-0123

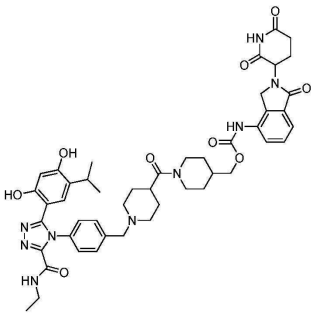
[0948] 1-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0949] 

[0950] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.86 (m, 1H), 4.40 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 5H), 2.96-2.83 (m, 4H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 5H), 1.90 (s, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{46}H_{53}N_9O_9$): 875.4; 실측치: 876.4 (M+H).

[0951] SDC-TRAP-0124

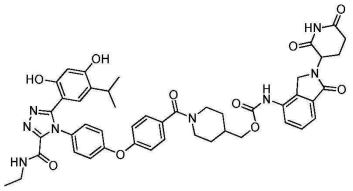
[0952] (1-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)메틸 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0953] 

[0954] ESMS 계산치 ($C_{47}H_{55}N_9O_9$): 889.4; 실측치: 890.3 (M+H).

[0955] SDC-TRAP-0125

[0956] (1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-일)메틸 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

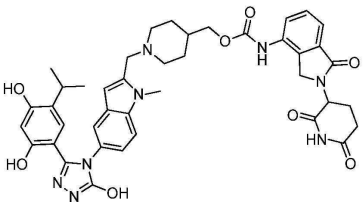
[0957] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.29 – 1.13 (m, 5H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H);

[0958] ESMS **계산치** ($C_{47}H_{48}N_8O_{10}$): 884.3; **실측치**: 885.3 (M+H).

[0959] SDC-TRAP-0155

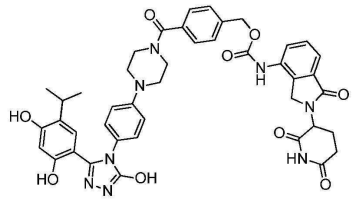
[0960] (1-((5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)피페리딘-4-일)메틸 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0961] 

[0962] ESMS 계산치 ($C_{41}H_{44}N_8O_8$): 776.3; 실측치: 777.3 (M+H).

[0963] SDC-TRAP-0156

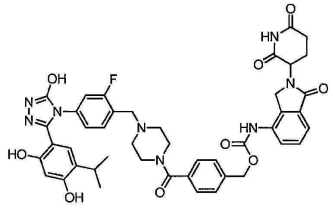
[0964] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카보닐)벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0965] 

[0966] ESMS 계산치 ($C_{43}H_{42}N_8O_9$): 814.3; 실측치: 815.0 (M+H).

[0967] SDC-TRAP-0157

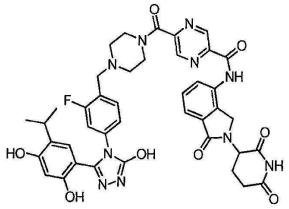
[0968] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0969] 

[0970] ESMS 계산치 ($C_{44}H_{43}N_8O_9$): 846.3; 실측치: 847.2 (M+H).

[0971] SDC-TRAP-0160

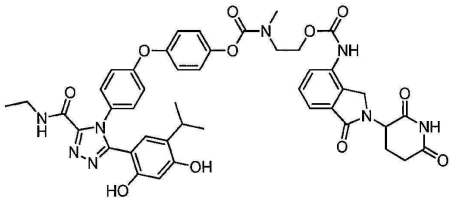
[0972] 5-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피라진-2-카복스아미드

[0973] 

[0974] ESMS 계산치 ($C_{41}H_{39}FN_{10}O_8$): 818.3; 실측치: 819.2 (M+H).

[0975] SDC-TRAP-0167

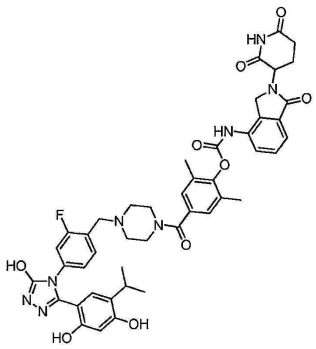
[0976] 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)페닐 (2-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)옥시)에틸)(메틸)카바메이트

[0977] 

[0978] ESMS 계산치 ($C_{44}H_{44}N_8O_{11}$): 860.3; 실측치: 861.1 (M+H).

[0979] SDC-TRAP-0168

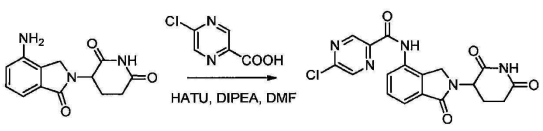
[0980] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)-2,6-디메틸페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[0981] 

[0982] ESMS 계산치 ($C_{45}H_{45}FN_8O_9$): 860.3; 실측치: 861.2 (M+H).

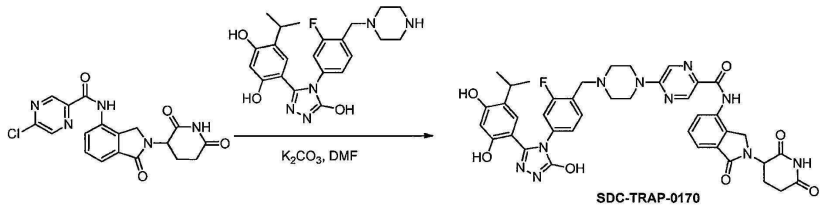
[0983] SDC-TRAP-0170

[0984] 5-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피라진-2-카복스아미드

[0985] 

[0986] DMF(4mL) 중의 레날리도마이드(0.2g, 0.77mmol)의 용액에 5-클로로피라진-2-카복실산(0.15g, 0.95mmol), HATU(0.29g, 0.77mmol) 및 DIPEA(0.27mL, 1.54mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 이를 포화 NH_4Cl(5mL)로 켄칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(10mL×3)로 추출하고, 상기 합한 유기 상을

$Na2SO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 5-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피라진-2-카복스아미드(0.1g, 33%)를 수득하였다.



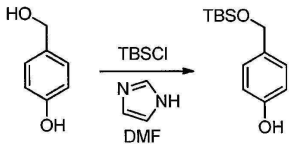
[0987]

[0988] DMF(3mL) 중의 5-클로로-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피라진-2-카복스아미드(0.05g, 0.13mmol), 4-(4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(0.06g, 0.13mmol), 및 K_2CO_3(0.07g, 0.51mmol)의 용액을 50℃에서 1시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 상기 용액을 포화 NH_4Cl(5mL)로 희석하고 EtOAc(10mL×3)로 추출하고, 상기 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0170(0.86g, 87%)을 수득하였다.

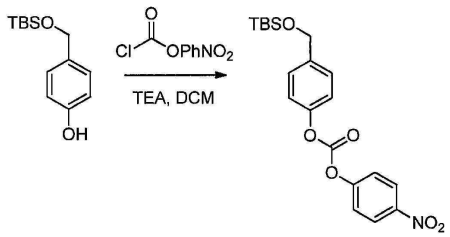
[0989] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.38 (m, 2H), 3.74 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.06 – 2.83 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.32 (m, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{40}H_{39}FN_{10}O_7$): 790.3; 실측치: 791.2 (M+H).

[0990] SDC-TRAP-0171

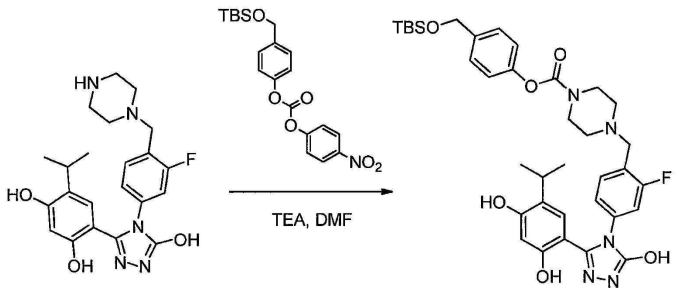
[0991] 4-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)옥시)메틸)페닐-4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트

[0992] 

[0993] DMF(20mL) 중의 4-(하이드록시메틸)페놀(2g, 16.1mmol)의 용액에 TBSCl(2.7g, 17.9mmol) 및 이미다졸(2.2g, 32.3mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 EtOAc(100mL)로 희석하고 0.1N HCl(50mL×3)로 세척하였다. 상기 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 4-(((3급-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페놀(2.6g, 68%)을 수득하였다.

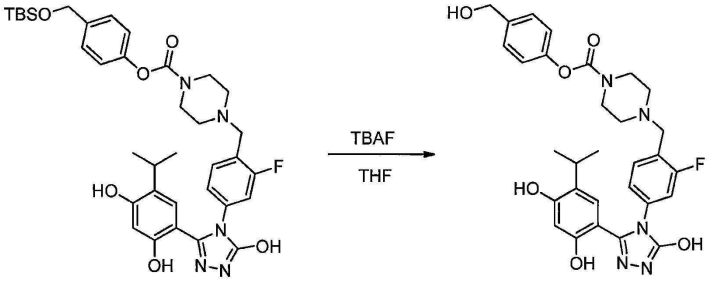
[0994] 

[0995] DCM(15mL) 중의 4-(((3급-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페놀(1.0g, 4.2mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(1.0g, 4.96mmol)를 첨가한 다음, TEA(1.8mL, 12.9mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 4-(((3급-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐(4-니트로페닐)카보네이트(1.44g, 85%)를 수득하였다.



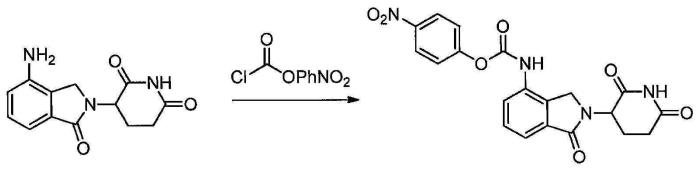
[0996]

[0997] DMF(5mL) 중의 4-(4-(3-플루오로-4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(0.32g, 0.75mmol)의 용액에 4-(((3급-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐(4-니트로페닐)카보네이트(0.36g, 0.89mmol) 및 TEA(0.31mL, 2.22mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl(10mL)로 켄칭하였다. 상기 혼합물을 EtOAc(20mL×2)로 추출하고, 상기 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 4-(((3급-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트(0.38g, 75%)를 수득하였다.



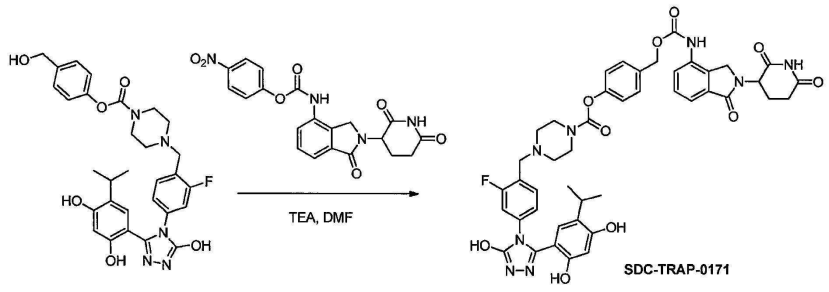
[0998]

[0999] 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트(0.38g, 0.55mmol) 및 TBAF(0.29g, 1.10mmol)의 용액을 40℃에서 30분 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 4-(하이드록시메틸)페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트(0.22g, 70%)를 수득하였다.



[1000]

[1001] 레날리도마이드(1.0g, 3.86mmol) 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트(1.15g, 5.70mmol)의 용액을 65℃에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 상기 고체를 건조시키고, 추가의 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다.



[1002]

[1003] DMF(4mL) 중의 4-(하이드록시메틸)페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트(0.23g, 0.39mmol)의 용액에 4-니트로페닐 (2-(2,6-디

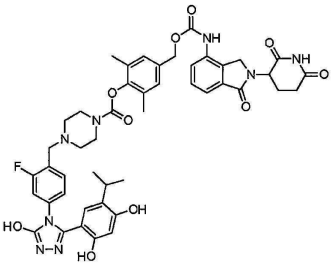
옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트(0.27g, 0.62mmol) 및 TEA(0.17mL, 1.17mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음 이를 NH_4Cl(5mL)로 켄칭시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc(20mL×2)로 추출하고, 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0171(0.21g, 65%)을 오프-화이트 고체로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 5H), 7.18 – 7.04 (m, 3H), 6.99 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 3H), 4.38 (q, J = 17.6 Hz, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.07 – 2.83 (m, 2H), 2.60 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H);

[1004] ESMS 계산치 ($C_{44}H_{43}FN_8O_{10}$): 862.3; 실측치: 863.2 (M+H).

[1005] SDC-TRAP-0182

[1006] 4-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)옥시)메틸)-2,6-디메틸페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트

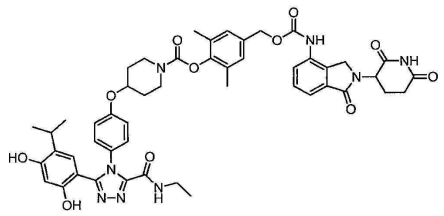
[1007] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.65 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 9.41 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.16 (s, 2H), 7.08 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 3H), 4.47 – 4.29 (m, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.44 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 – 2.84 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.38 – 2.23 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS

[1008] 계산치 ($C_{46}H_{47}FN_8O_{10}$): 890.3; 실측치: 891.2 (M+H).

[1009] SDC-TRAP-0187

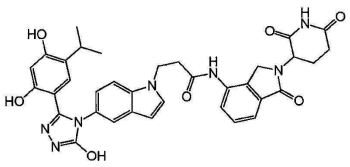
[1010] 4-((((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바모일)옥시)메틸)-2,6-디메틸페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카복실레이트

[1011] 

[1012] ESMS 계산치 ($C_{49}H_{52}N_8O_{11}$): 928.4; 실측치: 929.1 (M+H).

[1013] SDC-TRAP-0017

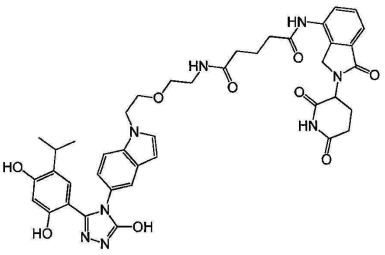
[1014] 3-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)프로판아미드

[1015] 

[1016] $C_{35}H_{33}N_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 663.24; 실측치: 664.2 $(M+H)^+$.

[1017] SDC-TRAP-0015

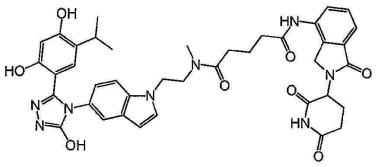
[1018] N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)글루타르아미드

[1019] 

[1020] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.97 -7.83 (m 2H), 7.55 – 7.38 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 26.6, 17.5 Hz, 4H), 3.70- 3.39 (m, 6H), 2.91 (q, J = 12.5, 11.7 Hz, 3H), 2.37 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 2.13 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 – 1.96 (m, 2H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.22 -0.90 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6H). $C_{41}H_{44}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 792.32; 실측치: 793.2 $(M+H)^+$.

[1021] SDC-TRAP-0018

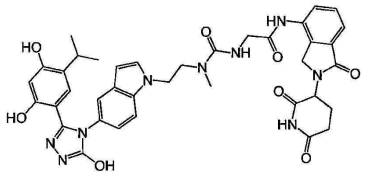
[1022] N1-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-N1-메틸글루타르아미드

[1023] 

[1024] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (bs, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 18.5, 7.1 Hz, 1H), 7.50 -7.38 (m, 5H), 6.94 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 4.49 – 4.24 (m, 4H), 3.65 – 3.54 (m, 4H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 12.7 Hz, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.45 – 2.24 (m, 4H), 2.13 – 1.97 (m, 4H), 1.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 0.82 (d, J = 7.9 Hz, 6H). $C_{40}H_{42}N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 762.31; 실측치: 763.2 $(M+H)^+$.

[1025] SDC-TRAP-0021

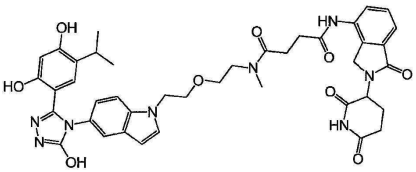
[1026] 2-(3-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-메틸우레이도)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[1027] 

[1028] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 – 4.26 (m, 4H), 3.91 – 3.84(m, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 6H). $C_{38}H_{39}N_9O_8$에 대한 ESMS 계산치: 749.29; 실측치: 750.2 $(M+H)^+$.

[1029] SDC-TRAP-0033

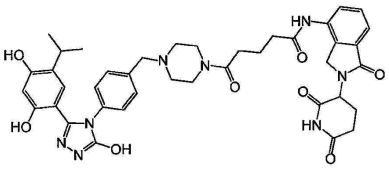
[1030] N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-N1-메틸석신아미드

[1031] 

[1032] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (m, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.74 – 7.30 (m, 7H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.15 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.51- 4.37 (m, 4H), 3.86 - 3.42 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 2.90 - 2.51 (m, 9H), 2.31 -2.04 (m, 4H), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 6H). $C_{41}H_{44}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치 : 792.32; 실측치 : 793.3 $(M+H)^+$.

[1033] SDC-TRAP-0041

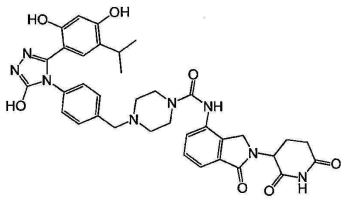
[1034] 5-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-5-옥소펜탄아미드

[1035] 

[1036] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 3.44 (dd, J = 14.8, 8.9 Hz, 8H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 22.9, 8.3 Hz, 2H), 2.49 – 2.25 (m, 10H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.82 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{40}H_{44}N_8O_8$에 대한 ESMS 계산치: 764.33; 실측치: 765.3 $(M+H)^+$.

[1037] SDC-TRAP-0109

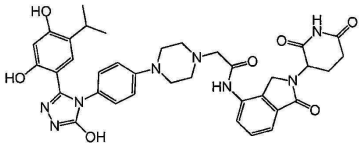
[1038] 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-카복스아미드

[1039] 

[1040] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.53 – 7.39 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 6H), 3.38 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 31.5, 15.9, 6.1 Hz, 2H), 2.64 · 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 5H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{36}H_{38}N_8O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 694.29; 실측치: 695.2 $(M+H)^+$.

[1041] SDC-TRAP-0110

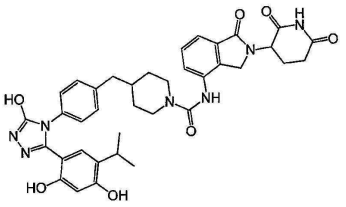
[1042] 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[1043] 

[1044] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 – 4.32 (m, 2H), 3.23 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 3.03 – 2.83 (m, 3H), 2.76 – 2.55 (m, 6H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.02 (td, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[1045] $C_{36}H_{38}N_8O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 694.29; 실측치: 695.2 $(M+H)^+$.

[1046] SDC-TRAP-0114

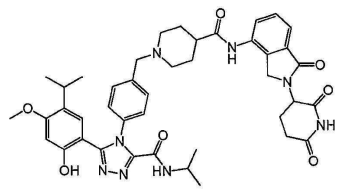


[1047] 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-1- 카복스아미드

[1048] $C_{37}H_{39}N_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 693.29; 실측치: 694.2 $(M+H)^+$.

[1049] SDC-TRAP-0115

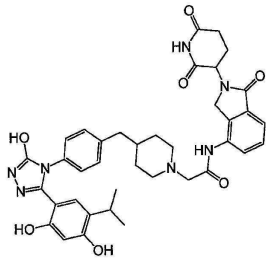
[1050] N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-1-(4-(3-(2-하이드록시-5-이소프로필-4-메톡시페닐)-5-(이소프로필카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카복스아미드

[1051] 

[1052] $C_{42}H_{48}N_8O_7$에 대한 ESMS 계산치: 776.36; 실측치: 777.3 $(M+H)^+$.

[1053] SDC-TRAP-0116

[1054] 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

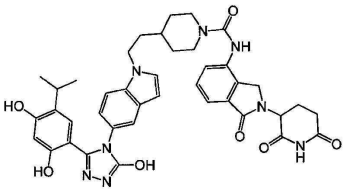
[1055] 

[1056] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 3H), 3.03 – 2.83 (m, 4H), 2.60 (ddd, J = 17.4, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 2.37 (qd, J = 12.5, 11.8, 5.9 Hz, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 3H), 1.60 – 1.44 (m, 3H), 1.38 – 1.24 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[1057] $C_{38}H_{41}N_7O_7$에 대한 ESMS 계산치: 707.31; 실측치: 708.2 $(M+H)^+$.

[1058] SDC-TRAP-0119

[1059] 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-1-카복스아미드

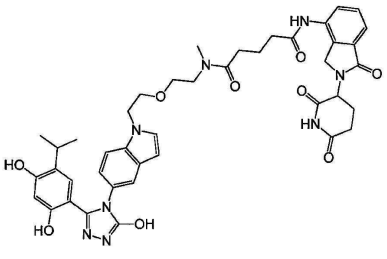
[1060] 

[1061] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.54 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 6H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.47 – 6.41 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 2H), 2.90 (td, J = 13.9, 6.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.60-2.55(m, 1H), (2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 1.43 (s, 1H), 1.21 – 1.07 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1062] $C_{40}H_{42}N_8O_7$에 대한 ESMS 계산치: 746.32; 실측치: 747.3 $(M+H)^+$.

[1063] SDC-TRAP-0120

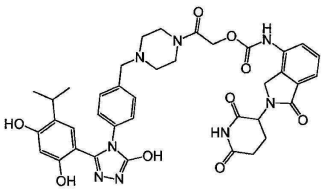
[1064] N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)-N1-메틸글루타르아미드

[1065] 

[1066] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 9.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.82 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.31 (m, 5H), 6.91 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 7.0, 3.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.19 – 5.09 (m, 1H), 4.45 – 4.26 (m, 4H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.49 – 3.33 (m, 4H), 2.98 – 2.80 (m, 4H), 2.75 (s, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.1, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 31.6, 15.2, 7.4 Hz, 5H), 1.80 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 0.83 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 6H). $C_{42}H_{46}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치 : 806.34; 실측치: 807.3 $(M+H)^+$.

[1067] SDC-TRAP-0121

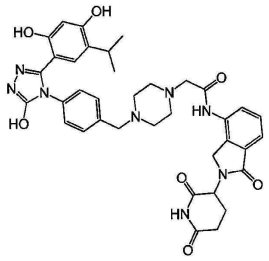
[1068] 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-2-옥소에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1069] 

[1070] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.03 – 2.84 (m, 2H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.42 – 2.26 (m, 6H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{38}H_{40}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 752.29; 실측치: 753.3 $(M+H)^+$.

[1071] SDC-TRAP-0128

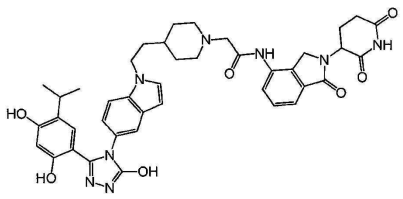
[1072] 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[1073] 

[1074] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.65 – 2.50 (m, 5H), 2.47 – 2.32 (m, 5H), 1.99 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
$C_{37}H_{40}N_8O_7$에 대한 ESMS 계산치 : 708.30; 실측치: 709.3 $(M+H)^+$.

[1075] SDC-TRAP-0129

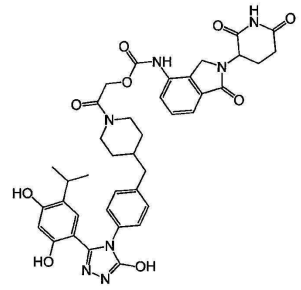
[1076] 2-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[1077] 

[1078] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 9.54 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (m, 5H), 6.94 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.87 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.09-2.04 (m, 5H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 1.36 – 1.25 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H). $C_{41}H_{44}N_8O_7$ 에 대한 ESMS 계산치: 760.33; 실측치: 761.2 $(M+H)^+$.

[1079] SDC-TRAP-0131

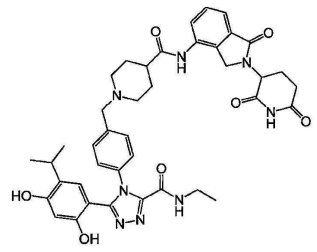
[1080] 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1081] 

[1082] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.75 (m, 2H), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.24 (m, 2H), 3.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.02 – 2.84 (m, 3H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 2.34 (td, J = 14.4, 9.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.26 – 1.08 (m, 2H), 1.01 (s, 1H), 0.94 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{39}H_{41}N_7O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 751.30; 실측치: 752.2 $(M+H)^+$.

[1083] SDC-TRAP-0149

[1084] 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드

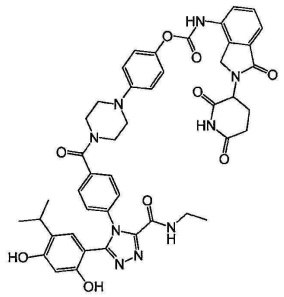
[1085] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.76 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 8.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 2H), 2.92 (dq, J = 13.4, 7.5, 6.4 Hz, 4H), 2.61 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.39 (dtt, J = 26.4, 13.3, 6.3 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.70 (q, J = 11.4 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{40}H_{44}N_8O_7$에 대한 ESMS 계산치: 748.33; 실측치: 749.3 $(M+H)^+$.

[1086]

[1087] SDC-TRAP-0152

[1088] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-1-일)페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

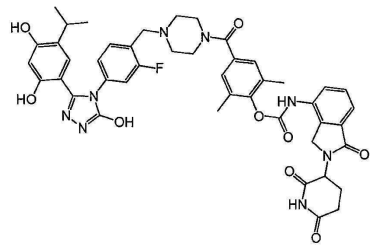


[1089]

[1090] $C_{45}H_{45}N_9O_9$에 대한 ESMS 계산치: 855.33; 실측치: 856.2 $(M+H)^+$.

[1091] SDC-TRAP-0168

[1092] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)-2,6-디메틸페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

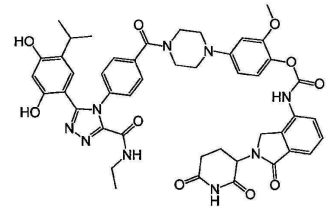


[1093]

[1094] $C_{45}H_{45}FN_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 860.33; 실측치: 861.2 $(M+H)^+$.

[1095] SDC-TRAP-0173

[1096] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

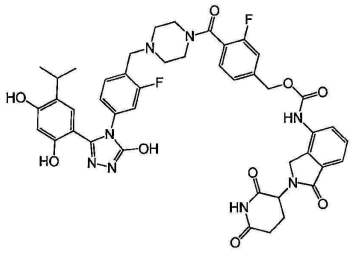


[1097]

[1098] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.03 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 6H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 6.56 – 6.49 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.29 – 3.13 (m, 8H), 2.95-2.55 (m ,2H), 2.36 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.11-2.02(m,1H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{46}H_{47}N_9O_{10}$ 에 대한 ESMS 계산치: 885.34; 실측치: 886.3 $(M+H)^+$.

[1099] SDC-TRAP-0174

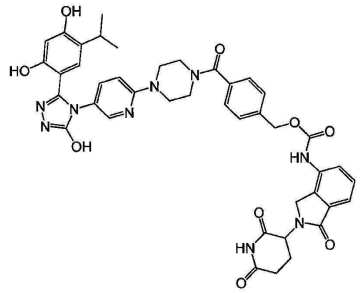
[1100] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)-3-플루오로벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1101] 

[1102] $C_{44}H_{42}FN_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 864.30; 실측치: 865.2 $(M+H)^+$.

[1103] SDC-TRAP-0175

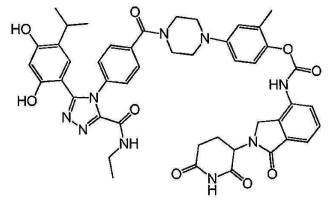
[1104] 4-(4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카보닐)벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1105] 

[1106] $C_{42}H_{41}N_9O_9$에 대한 ESMS 계산치: 815.30; 실측치: 816.1 $(M+H)^+$.

[1107] SDC-TRAP-0176

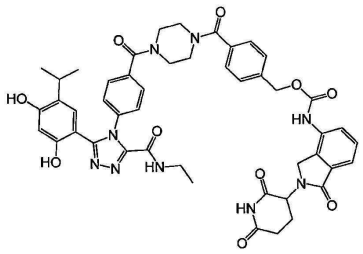
[1108] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-1-일)-2-메틸페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1109] 

[1110] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.02 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (p, J = 3.5 Hz, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.18 (dt, J = 20.9, 11.0 Hz, 6H), 2.94 (dp, J = 18.6, 6.2, 4.7 Hz, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 6H). $C_{46}H_{47}N_9O_9$에 대한 ESMS 계산치: 869.35; 실측치 : 870.1 $(M+H)^+$.

[1111] SDC-TRAP-0177

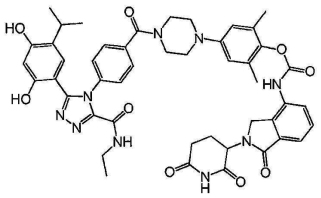
[1112] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-1-카보닐)벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1113] 

[1114] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.73 (s, 2H), 9.02 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.50 (dq, J = 11.4, 6.5 Hz, 8H), 7.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.33 – 6.28 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 24.7 Hz, 4H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.93 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2..30-2.25(m, 1H), 2.02 (dd, J = 15.0, 7.1 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.5 Hz, 6H). $C_{47}H_{47}N_9O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 897.34; 실측치: 898.1 $(M+H)^+$.

[1115] SDC-TRAP-0178

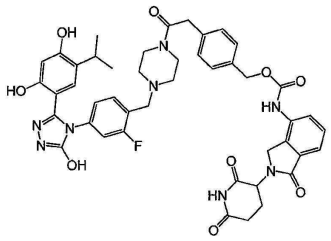
[1116] 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-1-일)-2,6-디메틸페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

[1117] 

[1118] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.73 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.25 – 3.13 (m, 4H), 3.02 – 2.85 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.31 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04-2.02(m, 1H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{47}H_{49}N_9O_9$에 대한 ESMS 계산치: 883.37; 실측치: 884.1 $(M+H)^+$.

[1119] SDC-TRAP-0194

[1120] 4-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)벤질 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트



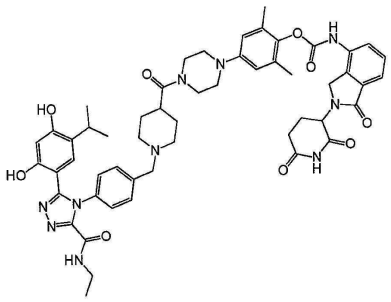
[1121]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 9.45 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 3H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 3.73 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 6H), 3.13 – 2.89 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.37 (h, J = 6.4, 5.4 Hz, 5H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{45}H_{45}FN_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 860.33; 실측치: 861.2 $(M+H)^+$.

[1122]

[1123] SDC-TRAP-0195

[1124] 4-(4-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)피페라진-1-일)-2,6-디메틸페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트

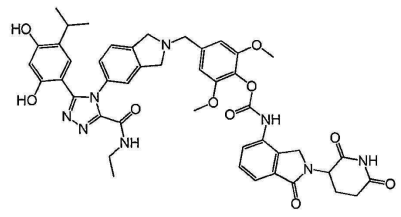


[1125]

[1126] $C_{53}H_{60}N_{10}O_9$에 대한 ESMS 계산치: 980.45; 실측치: 981.3 $(M+H)^+$.

[1127] SDC-TRAP-0196

[1128] 4-((5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)이소인돌린-2-일)메틸)-2,6-디메톡시페닐 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)카바메이트



[1129]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.7, 3.2 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 4.1, 3.4 Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 16.3 Hz, 5H), 3.79 (s, 6H), 3.17 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 2.92 (tt, J = 12.5, 6.2 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{45}H_{46}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 858.33; 실측치: 859.2 $(M+H)^+$.

[1130]

[1131] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

[1132]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0015	2347
SDC-TRAP-0017	>10,000
SDC-TRAP-0018	8205
SDC-TRAP-0021	>5000
SDC-TRAP-0033	>5000
SDC-TRAP-0041	>10000
SDC-TRAP-0109	>10000
SDC-TRAP-0110	>10000
SDC-TRAP-0114	4,311
SDC-TRAP-0115	1890
SDC-TRAP-0116	967
SDC-TRAP-0105	>10000
SDC-TRAP-0119	>10,000
SDC-TRAP-0108	>10,000
SDC-TRAP-0122	>10000
SDC-TRAP-0121	3,000
SDC-TRAP-0128	6,909
SDC-TRAP-0129	4,519
SDC-TRAP-0126	8,636

[1133]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0132	>5000
SDC-TRAP-0127	8,086
SDC-TRAP-0131	>5,000
SDC-TRAP-0123	657
SDC-TRAP-0135	9667
SDC-TRAP-0133	>10000
SDC-TRAP-0136	>5000
SDC-TRAP-0140	>5000
SDC-TRAP-0149	1692
SDC-TRAP-0231	696
SDC-TRAP-0152	254
SDC-TRAP-0124	358
SDC-TRAP-0125	312
SDC-TRAP-0156	3495
SDC-TRAP-0157	696
SDC-TRAP-0167	2861
SDC-TRAP-0168	276
SDC-TRAP-0173	323
SDC-TRAP-0174	693
SDC-TRAP-0160	239

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0170	296
SDC-TRAP-0171	199
SDC-TRAP-0162	>5,000
SDC-TRAP-0147	4329
SDC-TRAP-0175	2,629
SDC-TRAP-0178	170 91
SDC-TRAP-0176	178
SDC-TRAP-0177	4,352
SDC-TRAP-0182	359
SDC-TRAP-0194	2,121
SDC-TRAP-0166	>5,000
SDC-TRAP-0188	3,950
SDC-TRAP-0189	1,091
SDC-TRAP-0195	49
SDC-TRAP-0163	885
SDC-TRAP-0164	493
SDC-TRAP-0190	>5000
SDC-TRAP-0191	1,177
SDC-TRAP-0192	>5000
SDC-TRAP-0196	89

[1134]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0187	72
SDC-TRAP-0193	266
SDC-TRAP-0155	1190

[1135]

Hsp90$^{\alpha}$ 결합 검정 데이터

번호	STA	결합 EC_{50} (nM)
1	SDC-TRAP-0196	93.11
2	SDC-TRAP-0115	203.2
3	SDC-TRAP-0116	158.8
4	SDC-TRAP-0127	102.2

[1136]

마우스 혈장 안정성 데이터

화합물 ID	유지율 % (1h, 10μM)
SDC-TRAP-0187	102%
SDC-TRAP-0196	66.2%
SDC-TRAP-0147	98.1%
SDC-TRAP-0167	51.2%
SDC-TRAP-0163	93.0%
SDC-TRAP-0164	98.0%
SDC-TRAP-0171	17.7%
SDC-TRAP-0178	82.0%
SDC-TRAP-0195	98.4%
SDC-TRAP-0115	85.9%
SDC-TRAP-0116	91.1%
SDC-TRAP-0121	89.1%
SDC-TRAP-0127	87.3%
SDC-TRAP-0124	112%
SDC-TRAP-0125	99.4%
SDC-TRAP-0231	98.3%
SDC-TRAP-0156	90.3%
SDC-TRAP-0157	81.4%

[1137]

SDC-TRAP-0116에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)		종양 농도 (조직 1 g당 nmol)		종양/혈장 비	
	SDC-TRAP-0116	레날리도마이드	SDC-TRAP-0116	레날리도마이드	SDC-TRAP-0116	레날리도마이드
시간 (h)						
0.083	693	0.560	17.7	0.0856	0.03	0.15
1	65.2	1.76	13.7	0.736	0.21	0.42
6	0.595	0.113	6.09	0.120	10.2	1.07
24	0.0111	BQL	2.78	BQL	251	--
48	0.0315	BQL	1.46	BQL	46.5	--

[1138]

SDC-TRAP-0171에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			중양 농도 (조직 1 g당 nmol)			중양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	레날리도마이드	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	레날리도마이드	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	레날리도마이드
시간 (h)									
0.083	618	0.0312	3.23	0.083	618	0.0312	0.0164	3.80	0.613
1	32.2	0.258	2.03	1	32.2	0.258	0.249	0.636	1.06
6	1.21	0.153	0.252	6	1.21	0.153	3.10	2.09	1.16
24	0.00162	0.0574	BQL	24	0.00162	0.0574	407	6.91	--
48	BQL	0.0143	BQL	48	BQL	0.0143	--	26.8	--

[1139]

SDC-TRAP-0178에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	레날리도마이드
시간 (h)									
0.083	918	N/A	1.39	16.4	0.320	0.623	0.0179	--	0.449
1	217	N/A	0.963	12.8	0.316	0.629	0.0589	--	0.653
6	4.51	N/A	0.00447	7.17	0.418	0.0532	1.59	--	11.9
24	0.0280	N/A	BQL	2.81	0.556	BQL	100	--	--
48	0.241	N/A	BQL	1.01	0.508	BQL	--	--	--

[1140]

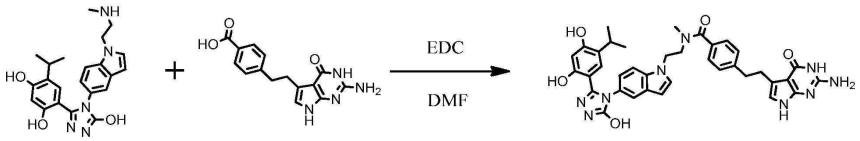
SDC-TRAP-0195에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장비		
	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	레날리도마이드	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	레날리도마이드	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	레날리도마이드
시간 (h)									
0.083	1220	N/A	0.923	17.1	0.206	0.477	0.0140	--	0.517
1	211	N/A	0.511	23.0	0.305	0.402	0.109	--	0.786
6	7.23	N/A	0.00316	17.1	0.662	0.0458	2.36	--	14.51
24	2.03	N/A	BQL	11.2	1.60	BQL	5.50	--	--
48	BQL	N/A	BQL	12.6	2.64	BQL	--	--	--

[1141]

[1142] **실시예 26: 페메트렉시드 분획을 포함하는 SDC-TRAP**

[1143] SDC-TRAP의 합성예:



HSP90 억제제 분획 1 + 페메트렉시드 분획 2 → SDC-TRAP-0019

[1144]

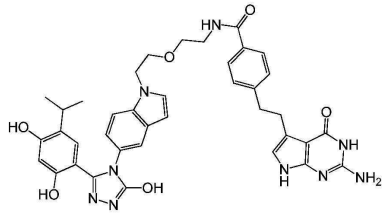
[1145] 무수 DMF(3mL) 중의 페메트렉시드-분획 2(60mg, 0.2mmol) 및 아민 SDC-TRAP-0004(82mg, 0.2mmol)의 용액에 EDC(60mg, 0.3mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 물(5mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100mL)로 추출하였다. 상기 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 증발시킨 다음, 섬광 크로마토그래피(헥산-에틸 아세테이트 1:1 및 에틸 아세테이트-메탄올 98:2)를 수행하여 SDC-TRAP-0019(95mg, 70%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1146] 4-(2-(2-아미노-4-옥소-4,7-디하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸벤즈아미드

[1147] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.86 (s, 1H); 10.61(s, 1H); 10.14(s,1H); 9.51 (s, 1H); 9.47 (s, 1H); 7.59-7.45 (m, 2H); 7.28-6.96 (m, 5H); 6.72 (m, 2H); 6.47(s,1H); 6.32 (s, 1H); 6.24 (s, 1H); 6.00(bs, 2H); 4.46-4.28 (m, 2H);3.75-3.49(m,2H); 2.96 -2.80(m, 5H); 2.61(s, 3H); 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{37}H_{37}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치 : 687.29; 실측치 : 688.2 $(M+H)^+$.

[1148] SDC-TRAP-0020

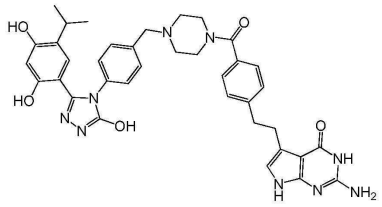
[1149] 4-(2-(2-아미노-4-옥소-4,7-디하이드로-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)벤즈아미드

[1150] 

[1151] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6), δ (ppm): 11.86 (s, 1H); 10.61(s, 1H); 10.14(s,1H); 9.51 (s, 1H); 9.47 (s, 1H); 7.59-7.45 (m, 2H); 7.28-6.96 (m, 5H); 6.72 (m, 2H); 6.47(s,1H); 6.32 (s, 1H); 6.24 (s, 1H); 6.01(s, 2H); 4.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H); 3.00 – 2.82 (m, 7H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{38}H_{39}N_9O_6$에 대한 ESMS 계산치: 717.30; 실측치 : 718.2 $(M+H)^+$.

[1152] SDC-TRAP-0068

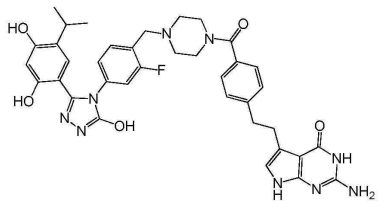
[1153] 2-아미노-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온

[1154] 

[1155] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 10.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.34 – 7.22 (m, 6H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 3H), 2.84 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{37}H_{39}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치: 689.31; 실측치 : 690.1 $(M+H)^+$.

[1156] SDC-TRAP-0078

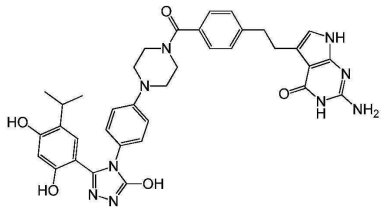
[1157] 2-아미노-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온

[1158] 

[1159] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.97 (s, 1H), 10.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.06 (dd, J = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.54 (bs, 4H), 3.07 – 2.80 (m, 3H), 2.74 (s, 2H), 2.40 (bs, 4H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H). $C_{37}H_{38}FN_9O_5$에 대한 ESMS 계산치 : 707.30; 실측치 : 708.2 $(M+H)^+$.

[1160] SDC-TRAP-0082

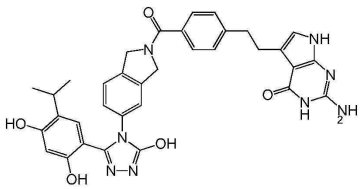
[1161] 2-아미노-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온

[1162] 

[1163] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 – 6.90 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.04 – 2.90 (m, 3H), 2.86 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H); $C_{36}H_{37}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치 : 675.29; 실측치 : 676.2 $(M+H)^+$.

[1164] SDC-TRAP-0093

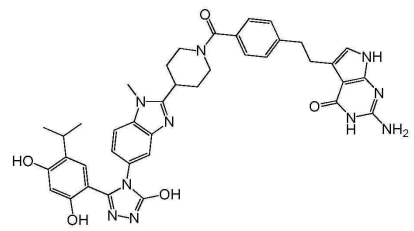
[1165] 2-아미노-5-(4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)이소인돌린-2-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온

[1166] 

[1167] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.17 (m, 4H), 7.07 – 6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.78 (dd, J = 31.3, 14.1 Hz, 4H), 3.07 – 2.93 (m, 3H), 2.87 (dd, J = 9.5, 5.8 Hz, 2H), 1.02 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 6H); $C_{34}H_{32}N_8O_5$에 대한 ESMS 계산치: 632.25; 실측치 : 633.1 $(M+H)^+$.

[1168] SDC-TRAP-0102

[1169] 2-아미노-5-(4-(4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온

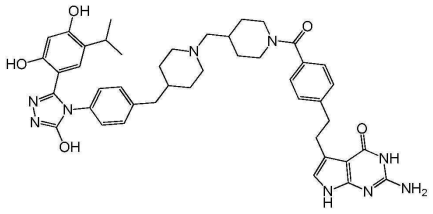
[1170] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 10.66 – 10.60 (m, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.02 – 2.81 (m, 5H), 1.95 (s, 2H), 1.76 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 6H); $C_{39}H_{40}N_{10}O_5$에 대한 ESMS 계산치: 728.32; 실측치: 729.2 $(M+H)^+$.

[1171]

[1172] SDC-TRAP-0103

[1173] 2-아미노-5-(4-(4-((4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온



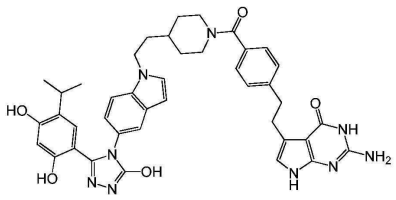
[1174]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.20 (d, J = 39.7 Hz, 6H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.31 (d, J = 19.5 Hz, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 2.95 (dt, J = 13.8, 7.4 Hz, 4H), 2.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.76– 1.59 (m, 6H), 1.51 - 1.43 (m, 3H), 1.12 – 0.89 (m, 6H); $C_{44}H_{51}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치: 785.40; 실측치: 786.3 $(M+H)^+$.

[1175]

[1176] SDC-TRAP-0130

[1177] 2-아미노-5-(4-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)페네틸)-3H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4(7H)-온



[1178]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 – 10.11 (m, 1H), 9.53 (dd, J = 20.0, 2.8 Hz, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.8 Hz, 4H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 6H), 1.76 – 1.66 (m, 4H), 1.47 (bs, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 3H), 0.78 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 6H); $C_{41}H_{43}N_9O_5$에 대한 ESMS 계산치: 741.34; 실측치: 742.3 $(M+H)^+$.

[1179]

[1180] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

[1181]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0020	>5000
SDC-TRAP-0019	4419
SDC-TRAP-0068	262
SDC-TRAP-0078	1005
SDC-TRAP-0082	1042
SDC-TRAP-0093	>5,000
SDC-TRAP-0102	>5,000
SDC-TRAP-0103	245
SDC-TRAP-0130	1829

마우스 혈장 안정성

[1182]

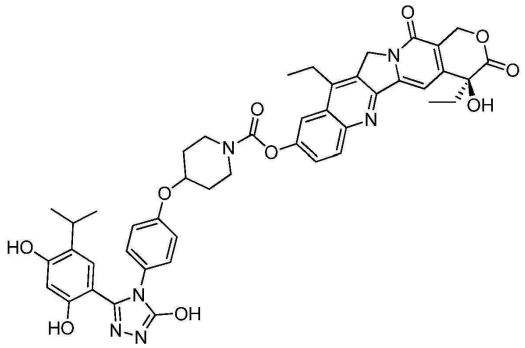
SDC-TRAP-#	유지율 %(1h)
SDC-TRAP-0068	96.5%
SDC-TRAP-0141	101%

[1183] **실시예 27: SN-38을 포함하는 SDC-TRAP**

[1184] SDC-TRAP-0011

[1185] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카복실레이트

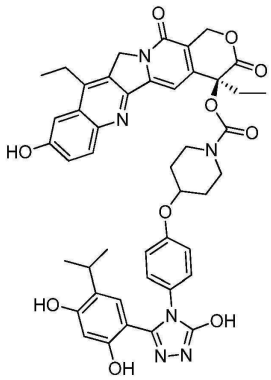
[1186]



[1187] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 3H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.92 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.21 – 1.96 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 – 0.81 (m, 9H) ppm; $C_{45}H_{44}N_6O_{10}$에 대한 ESMS 계산치 : 828.3; 실측치: 829.1 ($M + H^+$).

[1188] SDC-TRAP-0012

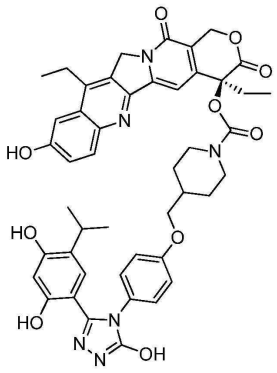
[1189] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일-4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카복실레이트 하이드로클로라이드

[1190] 

[1191] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.02 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.45 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.98 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.14 (q, J = 11.2, 9.3 Hz, 3H), 1.46 (s, 1H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.99 – 0.87 (m, 9H).ppm; $C_{45}H_{44}N_6O_{10}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 828.3; 실측치 : 829.0 (M + H$^+$).

[1192] SDC-TRAP-0014

[1193] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-((4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)메틸)피페리딘-1-카복실레이트

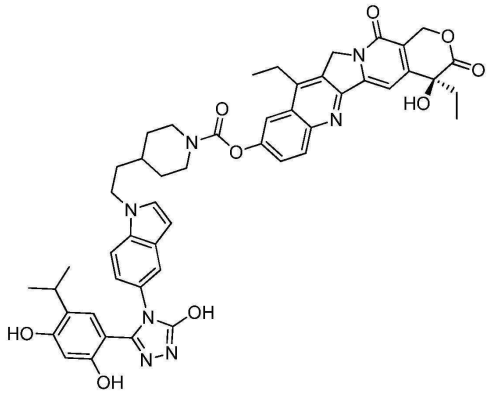
[1194] 

[1195] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.67 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 17.8, 7.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.14 (q, J = 10.3, 6.7 Hz, 2H), 2.99 (dt, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.37 – 1.96 (m, 5H), 1.86 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.62 (td, J = 27.9, 24.2, 13.8 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.91 – 0.73 (m, 6H). ppm; $C_{46}H_{46}N_6O_{10}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 842.3; 실측치 : 843.1 (M + H$^+$).

[1196] SDC-TRAP-0063

[1197] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인

돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트



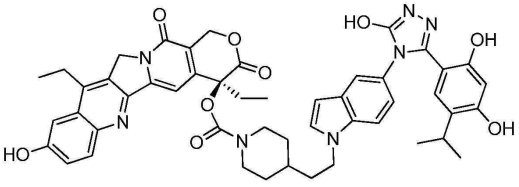
[1198]

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 2H), 6.55 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.73 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 3H), 4.41 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 3H), 3.17 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.96 – 2.77 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.90 (dq, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 6H), 1.45 – 1.33 (m, 5H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{49}H_{49}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치 : 879.4; 실측치: 880.2 ($M + H^+$).

[1199]

[1200] SDC-TRAP-0064

[1201] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트

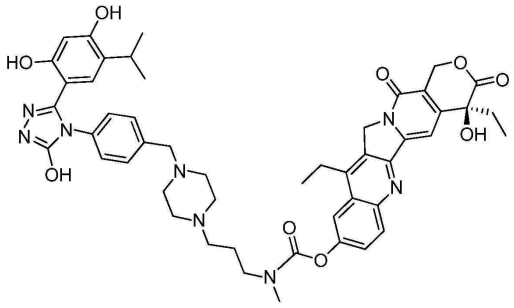


[1202]

[1203] $C_{49}H_{49}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 879.4; 실측치: 880.1 ($M+H^+$).

[1204] SDC-TRAP-0065

[1205] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (3-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로필)(메틸)카바메이트

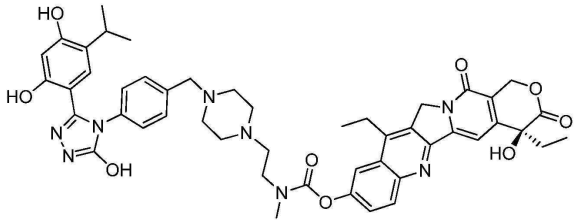


[1206]

[1207] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 4H), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.41 – 6.35 (m, 1H), 5.72 (dd, *J* = 16.2, 2.2 Hz, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 3.51 – 3.35 (m, 3H), 3.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 3.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.92 (dt, *J* = 19.0, 7.0 Hz, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 6H), 1.92 (dq, *J* = 15.4, 7.4 Hz, 5H), 1.41 (tt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 4H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.78 – 0.65 (m, 6H). ppm; $C_{49}H_{54}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 898.4; 실측치 : 899.2 ($M + H^+$).

[1208] SDC-TRAP-0066

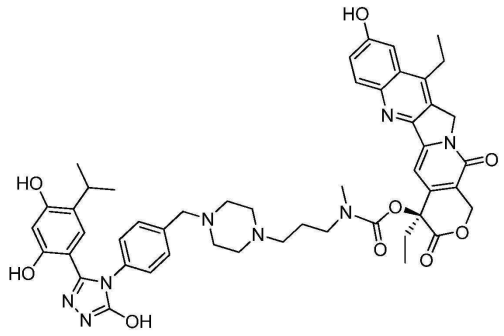
[1209] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)에틸)(메틸)카바메이트

[1210] 

[1211] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.22 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.7, 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.37 – 5.26 (m, 3H), 3.61 – 3.53 (m, 3H), 3.43 – 3.33 (m, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 2.77 – 2.60 (m, 5H), 2.55 (s, 4H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.77 – 0.65 (m, 6H). ppm; $C_{48}H_{52}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 884.4; 실측치 : 885.1 ($M + H^+$).

[1212] SDC-TRAP-0084

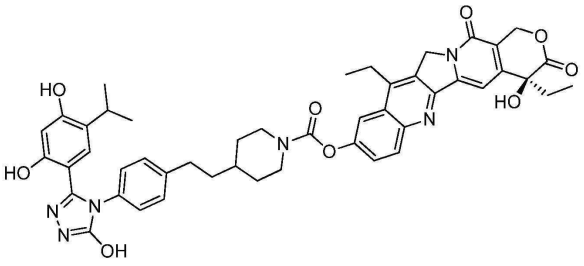
[1213] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (3-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)프로필)(메틸)카바메이트

[1214] 

[1215] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.17 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.12 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.18 (m, 7H), 3.09 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 2.98 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.84 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 1.27 (td, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 3H), 1.02 – 0.85 (m, 9H).ppm; $C_{49}H_{54}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치 : 898.4; 실측치 : 899.3 ($M + H^+$).

[1216] SDC-TRAP-0086

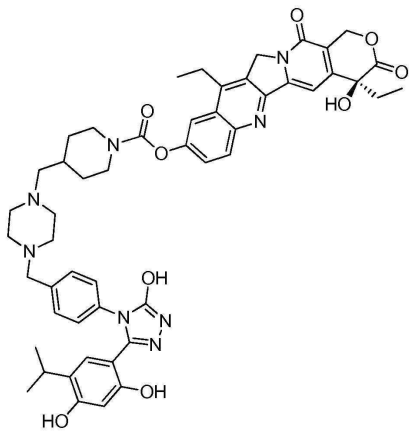
[1217] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페네틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1218] 

[1219] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 16.3, 1.2 Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 3H), 4.42 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.23 – 3.03 (m, 3H), 2.94 (dq, *J* = 14.0, 7.3 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 1.91 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 4H), 1.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (q, *J* = 9.8, 8.7 Hz, 5H), 1.08 – 0.89 (m, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{47}H_{48}N_6O_9$에 대한 ESMS 계산치: 840.4; 실측치: 841.2 ($M + H^+$).

[1220] SDC-TRAP-0088

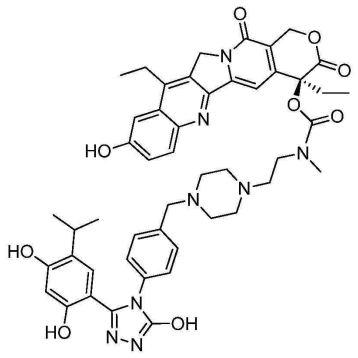
[1221] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-((4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1222] 

[1223] $C_{51}H_{56}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 924.4; 실측치: 925.4 ($M+H^+$).

[1224] SDC-TRAP-0087

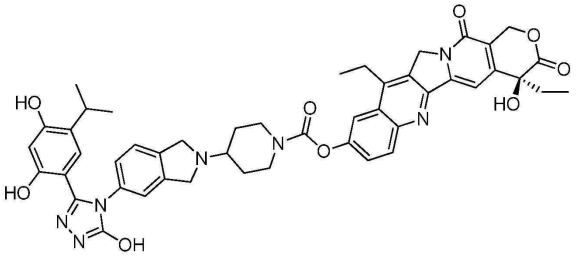
[1225] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)에틸)(메틸)카바메이트

[1226] 

[1227] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90-7.50 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.20 (m, 2H), 5.70-5.30 (m, 6H), 4.40-4.10 (m, 7H), 3.98 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.37 (d, J = 19.0 Hz, 5H), 3.05 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.05 (dd, J = 19.6, 6.6 Hz, 6H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ppm; $C_{48}H_{52}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 884.4; 실측치: 885.3 ($M + H^+$).

[1228] SDC-TRAP-0089

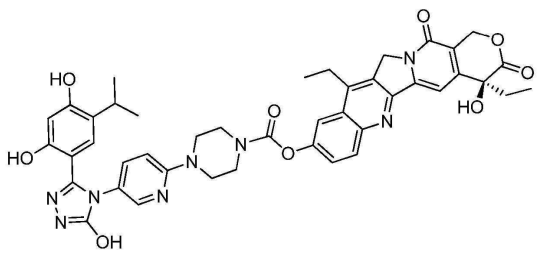
[1229] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

[1230] 

[1231] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.71 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 3H), 4.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.00 (h, J = 7.4, 6.9 Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 5H), 1.42 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.32 – 1.23 (m, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{47}H_{47}N_7O_9$에 ESMS 대한 계산치 : 853.3; 실측치: 854.3 ($M + H^+$).

[1232] SDC-TRAP-0090

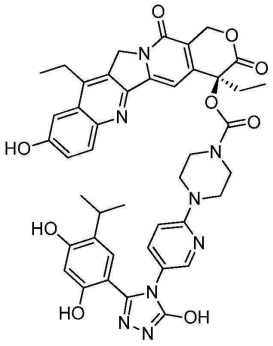
[1233] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[1234] 

[1235] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.25 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.39 – 5.22 (m, 4H), 4.07 (s, 1H), 3.98 – 3.68 (m, 4H), 3.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.12 – 2.95 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.61 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.44 (td, *J* = 7.7, 2.8 Hz, 4H), 1.26 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 1.05 (td, *J* = 7.3, 2.8 Hz, 3H), 0.94 – 0.80 (m, 6H). ppm; $C_{43}H_{42}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 814.3; 실측치: 815.2 (M + H$^+$).

[1236] SDC-TRAP-0091

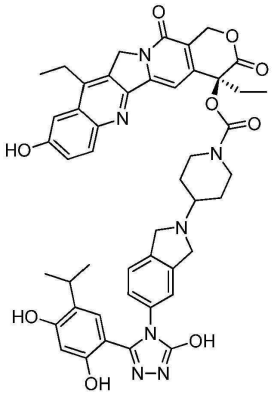
[1237] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[1238] 

[1239] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.53 – 5.38 (m, 2H), 5.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.78 – 3.60 (m, 4H), 3.51 – 3.34 (m, 4H), 3.14 – 2.95 (m, 3H), 2.14 (dd, *J* = 14.3, 7.0 Hz, 2H), 1.38 – 1.21 (m, 3H), 1.04 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ppm; $C_{43}H_{42}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치 : 814.3; 실측치: 815.2 (M + H$^+$).

[1240] SDC-TRAP-0092

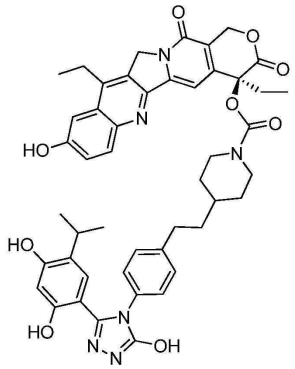
[1241] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

[1242] 

[1243] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 9.8, 2.6 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.18 – 4.87 (m, 2H), 4.41 – 4.19 (m, 1H), 4.10 – 3.81 (m, 4H), 3.76 – 3.60 (m, 1H), 3.48 – 3.36 (m, 1H), 3.09 – 2.85 (m, 6H), 2.72 (s, 1H), 2.28 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1H), 2.22 – 2.08 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.35 – 1.18 (m, 3H), 1.02 (dt, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 3H), 0.85 – 0.69 (m, 6H). ppm; $C_{47}H_{47}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 853.3; 실측치: 854.2 ($M + H^+$).

[1244] SDC-TRAP-0104

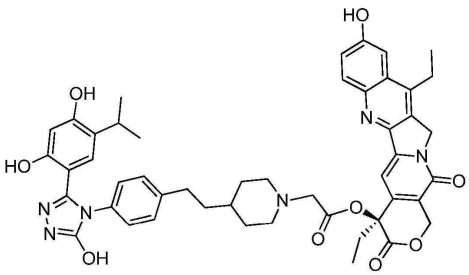
[1245] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페네틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1246] 

[1247] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.11 – 7.96 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 4H), 6.50 – 6.29 (m, 2H), 5.68 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, *J* = 24.8, 13.2 Hz, 1H), 4.05 – 3.89 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.84 – 2.60 (m, 4H), 2.44 – 2.10 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 5H), 1.61 (dd, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 3H), 1.36 (dt, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 3H), 1.05 (dq, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 3H), 0.78 – 0.61 (m, 6H). ppm; $C_{47}H_{48}N_6O_9$에 대한 ESMS 계산치: 840.4; 실측치: 841.2 ($M + H^+$).

[1248] SDC-TRAP-0106

[1249] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페네틸)피페리딘-1-일)아세테이트

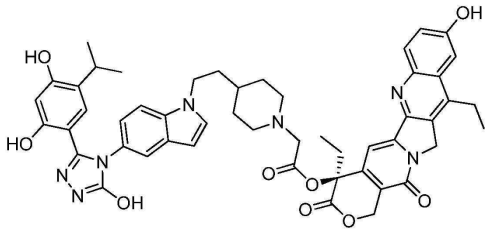
[1250] 

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 4H), 6.40 (d, *J* = 23.7 Hz, 2H), 5.68 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 17.0, 3.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.11 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 2H), 2.59 (dt, *J* = 10.3, 4.7 Hz, 2H), 2.45 – 2.08 (m, 6H), 1.80 – 1.44 (m, 4H), 1.44 – 1.19 (m, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.70 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 6H). ppm; $C_{48}H_{50}N_6O_9$에 대한 ESMS 계산치: 854.4; 실측치: 855.3 ($M + H^+$).

[1251]

[1252] SDC-TRAP-0107

[1253] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 2-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-일)아세테이트



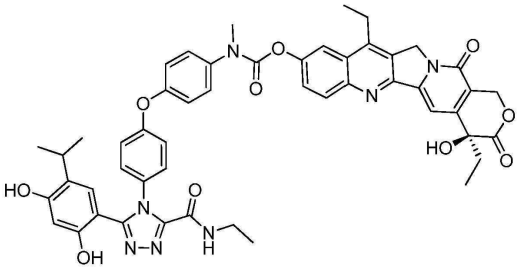
[1254]

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.07 – 7.92 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dq, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 5H), 7.30 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.41 – 6.27 (m, 2H), 5.75 – 5.59 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.26 – 3.94 (m, 2H), 3.51 – 3.24 (m, 5H), 3.11 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.80 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 36.9, 13.1, 7.3 Hz, 4H), 1.71 (td, *J* = 14.1, 13.5, 5.4 Hz, 4H), 1.48 – 1.15 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 3H), 0.52 – 0.32 (m, 6H).ppm; $C_{50}H_{51}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 893.4; 실측치: 894.3 ($M + H^+$).

[1255]

[1256] SDC-TRAP-0145

[1257] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)페닐)(메틸)카바메이트

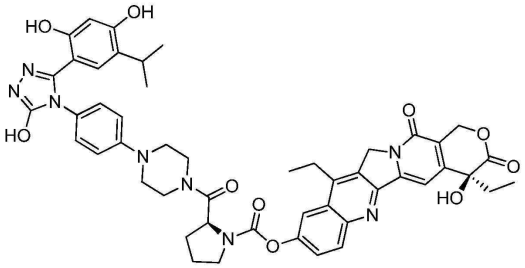


[1258]

[1259] $C_{50}H_{47}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 905.3; 실측치: 906.3 ($M+H^+$).

[1260] SDC-TRAP-0204

[1261] (S)-(S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일
2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트



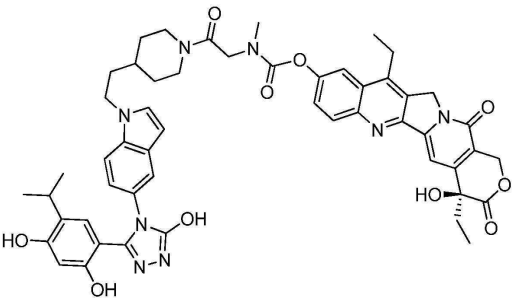
[1262]

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.20 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 42.0, 2.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.22 – 7.08 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 35.5, 8.8 Hz, 2H), 6.49 – 6.25 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 16.4, 4.4 Hz, 1H), 5.42 – 5.23 (m, 3H), 5.05 – 4.79 (m, 1H), 4.05 – 3.51 (m, 5H), 3.39 – 3.02 (m, 5H), 2.67 – 2.20 (m, 5H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.90 (h, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50 – 1.31 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (td, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 3H), 0.56 (ddd, *J* = 73.4, 8.4, 6.9 Hz, 6H). ppm;

[1263] $C_{49}H_{50}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치 : 910.4; 실측치 : 911.1 ($M + H^+$).

[1264] SDC-TRAP-0207

[1265] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카바메이트



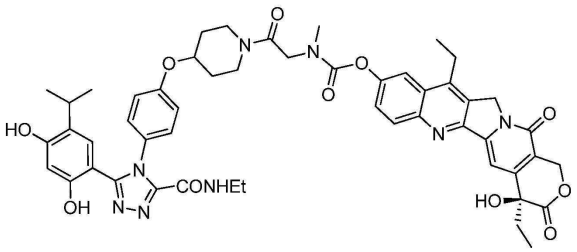
[1266]

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.19 (dd, *J* = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.95 – 7.78 (m, 1H), 7.71 – 7.49 (m, 3H), 7.38 (dd, *J* = 28.1, 8.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.50 (dd, *J* = 15.3, 3.4 Hz, 1H), 6.37 – 6.15 (m, 2H), 5.72 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.38 – 5.09 (m, 3H), 4.49 – 4.02 (m, 5H), 3.78 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.23 – 2.95 (m, 4H), 2.86 – 2.55 (m, 2H), 2.00 – 1.68 (m, 6H), 1.67 – 1.48 (m, 2H), 1.47 – 1.13 (m, 6H), 1.08 – 0.83 (m, 4H), 0.53 – 0.19 (m, 6H). ppm; $C_{52}H_{54}N_8O_{10}$에 대한

[1267] ESMS 계산치 : 950.4; 실측치 : 951.2 ($M + H^+$).

[1268] SDC-TRAP-0206

[1269] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카바메이트

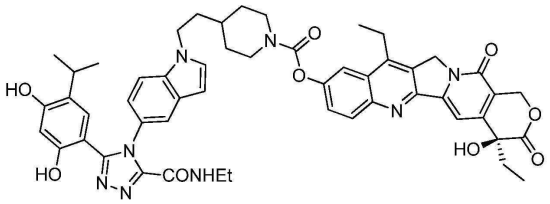


[1270]

[1271] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 16.2, 2.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.51 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 6.59 – 6.30 (m, 2H), 5.73 (dd, *J* = 16.3, 2.6 Hz, 1H), 5.41 – 5.13 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.45 – 4.16 (m, 2H), 4.00 – 3.77 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.01 – 2.84 (m, 1H), 2.03 – 1.79 (m, 4H), 1.76 – 1.51 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 3H), 1.30 – 1.14 (m, 3H), 1.02 (td, *J* = 7.4, 3.6 Hz, 3H), 0.98 – 0.89 (m, 1H), 0.76 (dd, *J* = 6.8, 4.1 Hz, 6H). ppm; $C_{51}H_{54}N_8O_{11}$에 대한 ESMS 계산치: 954.4; 실측치: 955.2 (M + H$^+$).

[1272] SDC-TRAP-0205

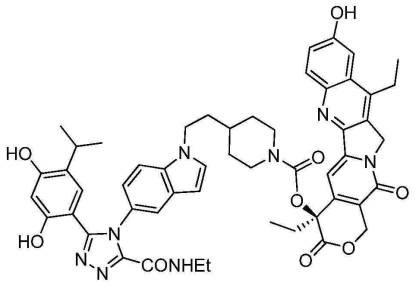
[1273] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1274] 

[1275] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.20 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.71 – 7.45 (m, 4H), 7.38 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.61 – 6.23 (m, 3H), 5.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.39 – 5.17 (m, 3H), 4.55 – 4.17 (m, 4H), 3.49 – 3.28 (m, 2H), 3.24 – 2.84 (m, 4H), 2.79 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.00 – 1.77 (m, 6H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.40 (q, *J* = 7.5 Hz, 5H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.48 (ddd, *J* = 58.3, 7.0, 4.0 Hz, 6H). ppm; $C_{52}H_{54}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 934.4; 실측치: 935.2 (M + H$^+$).

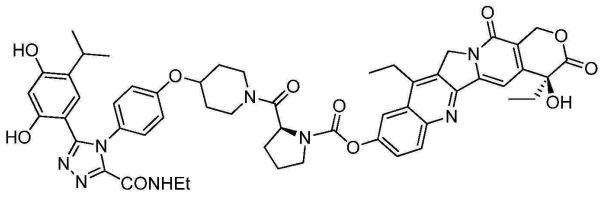
[1276] SDC-TRAP-0208

[1277] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트

[1278] 

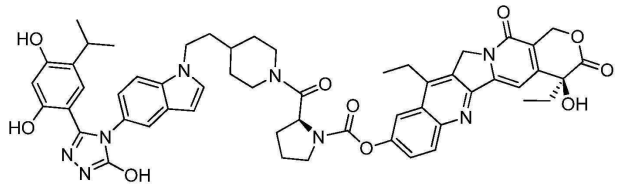
[1279] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 10.08 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 51.2, 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 4H), 7.13 – 6.64 (m, 3H), 6.40 – 6.02 (m, 3H), 5.35 – 4.86 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.05 – 2.71 (m, 5H), 2.69 – 2.39 (m, 2H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 84.1 Hz, 5H), 1.14 – 0.99 (m, 4H), 0.82 (td, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 3H), 0.71 (q, *J* = 10.2, 8.4 Hz, 4H), 0.32 (dd, *J* = 19.9, 8.4 Hz, 6H). ppm; $C_{52}H_{54}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 934.4; 실측치 : 935.1 (M + H$^+$).

[1280] SDC-TRAP-0209

[1281] 

[1282] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 11.34 (s, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 1H), 7.85 (dt, *J* = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.43 – 6.30 (m, 2H), 5.69 (tt, *J* = 14.8, 5.9 Hz, 1H), 5.35 – 5.14 (m, 3H), 4.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 3H), 3.83 (dt, *J* = 9.9, 7.1 Hz, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 3.12 (q, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.45 – 2.19 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.88 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.44 – 1.15 (m, 7H), 1.06 – 0.89 (m, 4H), 0.88 – 0.60 (m, 6H).; $C_{53}H_{56}N_8O_{11}$에 대한 ESMS 계산치: 980.4; 실측치: 980.1 ($M + H^+$).

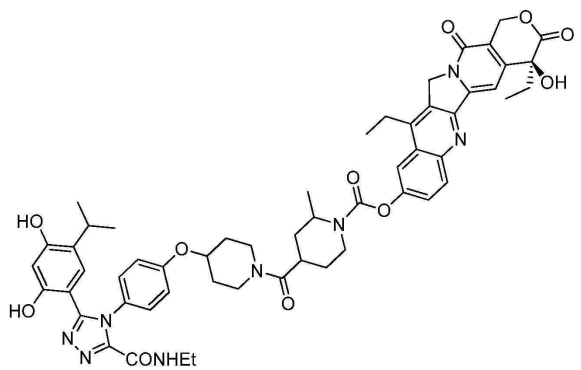
[1283] SDC-TRAP-0210

[1284] 

[1285] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 – 11.84 (m, 1H), 9.58 – 9.46 (m, 2H), 8.22 – 8.13 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.30 (m, 6H), 6.99 – 6.83 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (dt, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.19 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.31 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 5.02 (q, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.44 – 4.28 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.08 – 3.91 (m, 4H), 3.73 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.52 (dq, *J* = 11.4, 5.5, 4.8 Hz, 1H), 3.10 (ddt, *J* = 49.9, 25.2, 10.0 Hz, 2H), 2.84 (ddt, *J* = 32.9, 13.9, 6.6 Hz, 2H), 2.68 – 2.52 (m, 4H), 2.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.36 – 1.06 (m, 3H), 0.93 – 0.74 (m, 6H).; $C_{54}H_{56}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 976.4; 실측치: 977.2 ($M + H^+$).

[1286] SDC-TRAP-0213

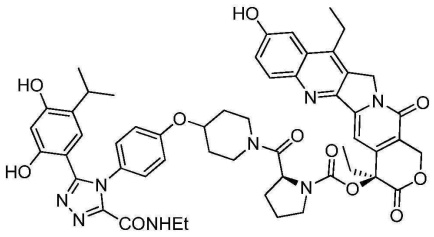
[1287] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카보닐)-2-메틸피페리딘-1-카복실레이트

[1288] 

[1289] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.17 – 4.02 (m, 2H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.16 (q, *J* = 7.8 Hz, 3H), 3.06 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.91 (p, *J* = 7.3, 6.9 Hz, 1H), , 1.90 (m, 5H), 1.72 (d, *J* = 12.6 Hz, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 1H), 1.39 (dt, *J* = 13.1, 7.4 Hz, 4H), 1.30 – 1.16 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.99 – 0.77 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 6H). ppm; $C_{55}H_{60}N_8O_{11}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 1008.4; 실측치 : 1009.4 (M + H+).

[1290] SDC-TRAP-0214

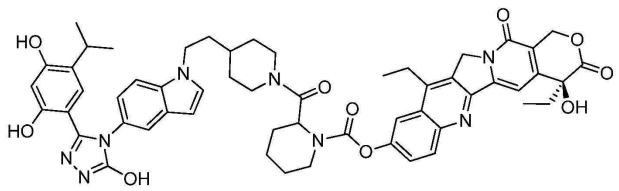
[1291] (S)-(S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트

[1292] 

[1293] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 10.23 (s, 2H), 9.78 (s, 1H), 8.92 (dt, *J* = 11.8, 5.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.41 (tq, *J* = 5.0, 2.6 Hz, 2H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 6.95 (m, 3H), 6.63 – 6.50 (m, 1H), 6.40 – 6.30 (m, 1H), 5.48 – 5.19 (m, 3H), 4.99 (dd, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 1H), 4.66 – 4.57 (m, 1H), 4.02 (tt, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.34 (m, 1H), 3.25 – 3.04 (m, 4H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.13 – 1.76 (m, 6H), 1.73 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.46 (m, 1H), 1.40 – 1.14 (m, 3H), 1.10 – 0.99 (m, 3H), 0.95 – 0.76 (m, 6H), 0.71 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 3H). ppm; $C_{53}H_{56}N_8O_{11}$에 대한 ESMS 계산치: 980.4; 실측치: 981.2 (M + H+).

[1294] SDC-TRAP-0215

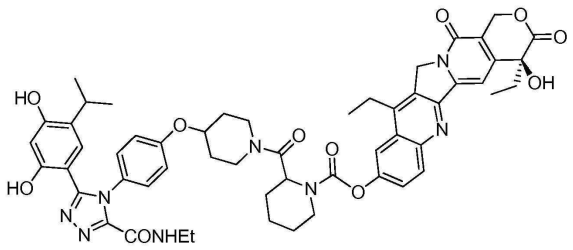
[1295] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 2-(4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트

[1296] 

[1297] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 – 7.48 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 31.7 Hz, 2H), 6.42 (d, *J* = 60.7 Hz, 2H), 5.71 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.42 – 5.03 (m, 3H), 4.25 (m, 4H), 3.77 (d, *J* = 14.9 Hz, 3H), 3.38 (dt, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.80-2.50 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 64.6 Hz, 11H), 1.61 (s, 4H), 1.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.45 (d, *J* = 21.7 Hz, 6H). ppm; $C_{55}H_{58}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 990.4; 실측치: 991.3 (M + H+).

[1298] SDC-TRAP-0216

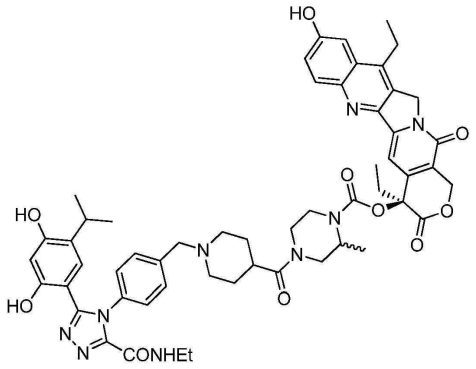
[1299] (S)-4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트

[1300] 

[1301] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.17 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.44 – 5.06 (m, 5H), 4.62 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 98.1 Hz, 4H), 3.38 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.03 – 1.49 (m, 11H), 1.46 – 1.33 (m, 4H), 1.25 – 1.14 (m, 6H), 1.01 (q, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.97 – 0.80 (m, 1H), 0.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). ppm; $C_{54}H_{58}N_8O_{11}$에 대한 ESMS 계산치: 994.4; 실측치 : 995.4 (M + H+).

[1302] SDC-TRAP-0217

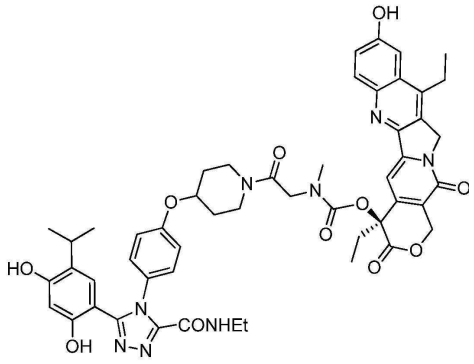
[1303] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트

[1304] 

[1305] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.32 (s, 3H), 7.19 (s, 3H), 6.45 (dd, *J* = 18.5, 11.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.07 (tt, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 4H), 2.97 (d, *J* = 56.0 Hz, 4H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 1.82 – 1.50 (m, 5H), 1.50 – 1.13 (m, 12H), 1.09 – 0.79 (m, 8H), 0.72 (s, 6H). ppm; $C_{55}H_{61}N_9O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 1007.5; 실측치: 1008.5 (M + H+).

[1306] SDC-TRAP-0218

[1307] (S)-4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)(메틸)카바메이트

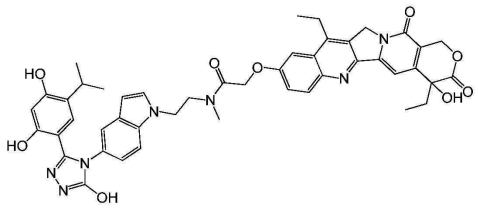
[1308] 

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.94 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 22.4, 7.6 Hz, 4H), 7.32 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 16.8, 3.4 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J* = 16.7, 2.7 Hz, 2H), 5.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.93 – 4.75 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.64 – 3.45 (m, 4H), 3.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 3.11 – 3.02 (m, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.24 – 2.09 (m, 4H), 1.34 (td, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 6H), 1.12 (td, *J* = 7.4, 4.3 Hz, 3H), 0.90 – 0.78 (m, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ppm;

[1309] $C_{51}H_{54}N_8O_{11}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 954.4; 실측치 : 955.4 (M + H+).

[1310] SDC-TRAP-0027

[1311] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-N-메틸아세트아미드

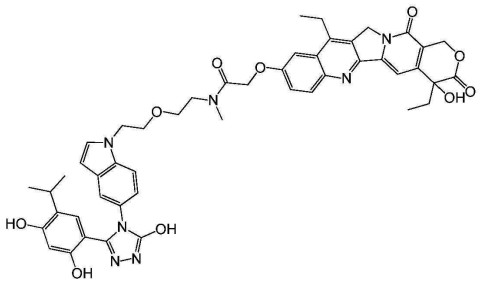
[1312] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.45 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 13.5, 9.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 5H), 7.33 (dd, *J* = 32.2, 3.0 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 8.7, 3.3, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.33 – 5.28 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.6, 8.3 Hz, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 1.88 (hept, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.93 – 0.78 (m, 9H).

[1313] $C_{46}H_{45}N_7O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 839.33; 실측치 : 840.1 $(M+H)^+$.

[1314] SDC-TRAP-0028

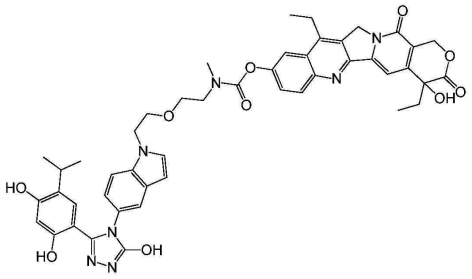
[1315] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)-N-메틸아세트아미드

[1316] 

[1317] $C_{48}H_{49}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 883.35; 실측치: 884.3 $(M+H)^+$.

[1318] SDC-TRAP-0029

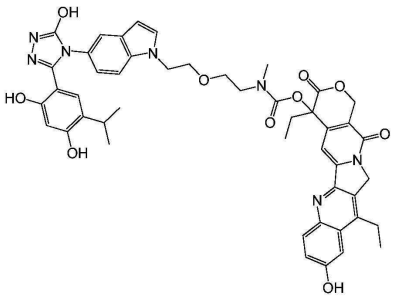
[1319] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트

[1320] 

[1321] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 9.50 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 8.21 – 8.14 (m, 1H), 7.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 15.2, 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.43 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.77 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.89 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.89 (dq, J = 17.0, 9.1, 8.1 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 0.85 - 0.74 (m, 9H). $C_{47}H_{47}N_7O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 869.34; 실측치: 870.2 $(M+H)^+$.

[1322] SDC-TRAP-0037

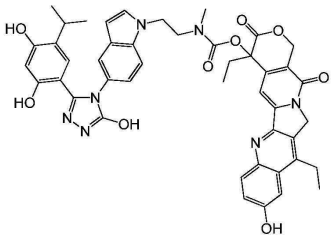
[1323] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)에틸)(메틸)카바메이트

[1324] 

[1325] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.97 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.25 (m, 4H), 7.00 (d, J = 23.6 Hz, 1H), 6.92 – 6.81 (m, 1H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 5.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.18– 2.97 (m, 6H), 2.88 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.27 (dt, J = 14.6, 7.3 Hz, 3H), 1.10 - 0.76 (m, 9H). $C_{47}H_{47}N_7O_{10}$ 에 대한 ESMS 계산치 : 869.34; 실측치 : 870.3 $(M+H)^+$.

[1326] SDC-TRAP-0038

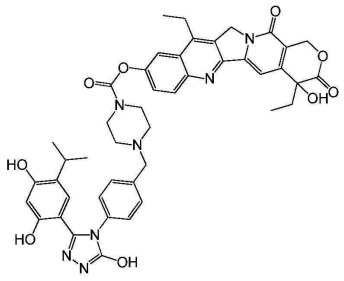
[1327] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)(메틸)카바메이트

[1328] 

[1329] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.01 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 -7.25(m, 4H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.97 – 2.83 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), , 2.31 (s, 1H), 2.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 9H). $C_{45}H_{43}N_7O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 825.31; 실측치 : 826.4 $(M+H)^+$.

[1330] SDC-TRAP-0046

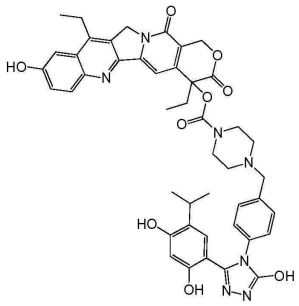
[1331] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

[1332] 

[1333] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.69 - 3.46 (m, 4H), 3.19 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.99 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88 (hept, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{45}H_{45}N_7O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 827.33; 실측치 : 828.2 $(M+H)^+$.

[1334] SDC-TRAP-0047

[1335] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트



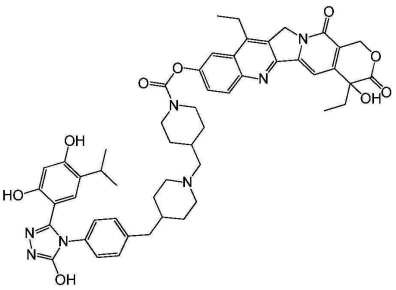
[1336]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.44 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 5.32 – 5.27 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 5H), 3.37 – 3.23 (m, 6H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.97 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.01 – 0.86 (m, 9H). $C_{45}H_{45}N_7O_9$

[1337] **에 대한 ESMS 계산치** : 827.33; **실측치** : 828.3 $(M+H)^+$.

[1338] SDC-TRAP-0067

[1339] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-((4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트

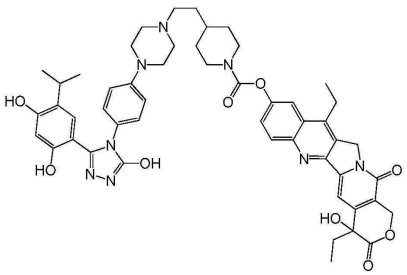


[1340]

[1341] $C_{52}H_{57}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 923.42; 실측치: 924.3 $(M+H)^+$.

[1342] SDC-TRAP-0070

[1343] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-카복실레이트

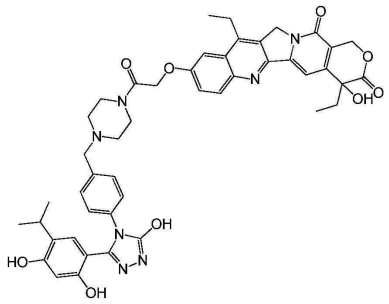


[1344]

[1345] $C_{51}H_{56}N_8O_9$에 대한 ESMS 계산치: 924.42; 실측치: 925.3 $(M+H)^+$.

[1346] SDC-TRAP-0077

[1347] 9-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)-4,11-디에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온

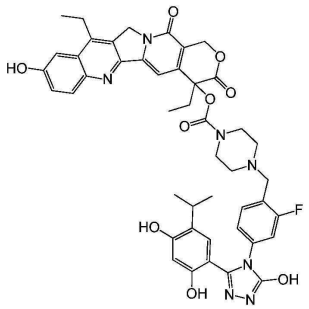
[1348] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.49 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 3.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.87 (hept, J = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{46}H_{47}N_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 841.34; 실측치: 842.1 $(M+H)^+$.

[1349]

[1350] SDC-TRAP-0079

[1351] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-플루오로벤질)피페라진-1-카복실레이트

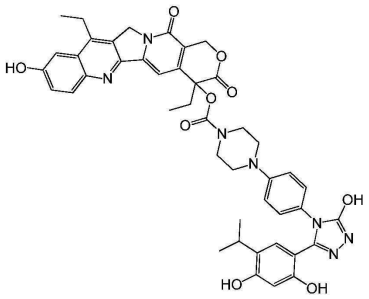
[1352] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 7.07 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.73 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.6 Hz, 3H), 3.32 – 3.23 (m, 4H), 3.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 13.0, 10.1 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{45}H_{44}FN_7O_9$에 대한 ESMS 계산치: 845.32; 실측치: 846.2 $(M+H)^+$.

[1353]

[1354] SDC-TRAP-0081

[1355] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일-4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트



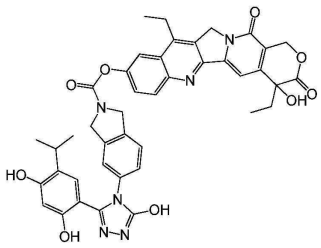
[1356]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.91 - 3.83 (m, 4H), 3.20 – 3.09 (m, 6H), 3.02 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 – 0.91 (m, 9H). $C_{44}H_{43}N_7O_9$ **에 대한** ESMS **계산치** : 813.31; **실측치** : 814.2 $(M+H)^+$.

[1357]

[1358] SDC-TRAP-0083

[1359] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)이소인돌린-2-카복실레이트



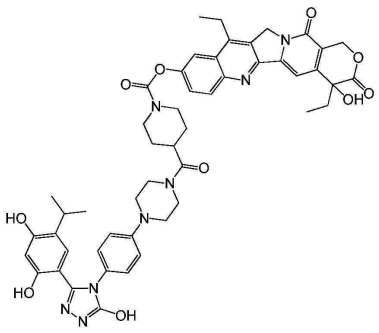
[1360]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.03 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.29 – 3.20 (m, 2H), 3.09 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 1.94 (hept, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{42}H_{38}N_6O_9$ **에 대한** ESMS **계산치** : 770.27; **실측치** : 771.2 $(M+H)^+$.

[1361]

[1362] SDC-TRAP-0094

[1363] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트

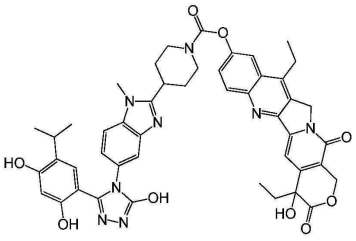


[1364]

[1365] $C_{50}H_{52}N_8O_{10}$에 대한 ESMS 계산치: 924.38; 실측치: 925.1 $(M+H)^+$.

[1366] SDC-TRAP-0095

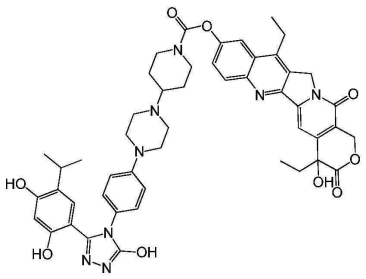
[1367] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

[1368] 

[1369] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.18 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 – 3.28 (m, 4H), 3.27 – 3.15 (m, 4H), 2.97 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.88 (hept, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{47}H_{46}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치: 866.34; 실측치: 867.2 $(M+H)^+$.

[1370] SDC-TRAP-0101

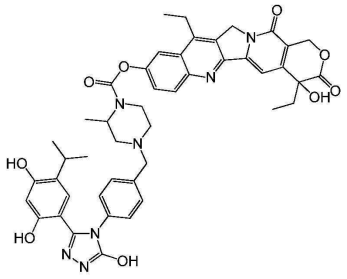
[1371] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

[1372] 

[1373] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 7H), 2.84 (dq, J = 12.6, 6.4, 5.9 Hz, 2H), 2.38 (p, J = 1.8 Hz, 12H), 1.87 (s, 1H), 1.75 (hept, J = 7.0, 6.5 Hz, 4H), 1.42 (s, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.11 (dt, J = 47.7, 7.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.76 (t, J = 7.2 Hz, 3H). $C_{49}H_{52}N_8O_9$ 에 대한 ESMS 계산치 : 896.39; 실측치 : 897.3 $(M+H)^+$.

[1374] SDC-TRAP-0220

[1375] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트



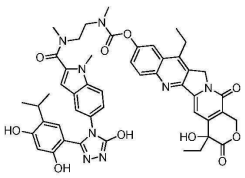
[1376]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.41 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 3.03 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.82 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.71 (hept, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 – 1.08 (m, 6H), 0.80 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $C_{46}H_{47}N_7O_9$ **에 대한** ESMS **계산치** : 841.34; **실측치** : 842.4 $(M+H)^+$.

[1377]

[1378] SDC-TRAP-0010

[1379] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-N,1-디메틸-1H-인돌-2-카복스아미도)에틸)(메틸)카바메이트

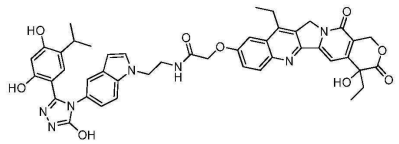


[1380]

[1381] ESMS 계산치 ($C_{48}H_{48}N_8O_{10}$): 896.4; 실측치: 897.2 (M+H).

[1382] SDC-TRAP-0023

[1383] 2-((4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)옥시)-N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)아세트아미드

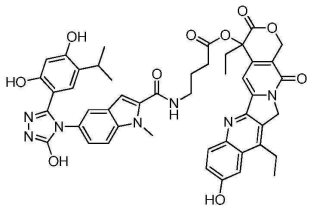


[1384]

[1385] ESMS 계산치 ($C_{45}H_{43}N_7O_9$): 825.3; 실측치: 826.2 (M+H).

[1386] SDC-TRAP-0024

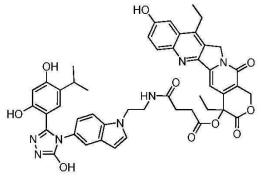
[1387] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일-4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카복스아미도)부타노에이트

[1388] 

[1389] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 4H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.62 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 1H), 3.10 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.73 (td, J = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 2.19 (ddt, J = 18.2, 14.3, 7.2 Hz, 2H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.74 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{47}H_{45}N_7O_{10}$) : 867.3; **실측치** : 868.3 (M+H).

[1390] SDC-TRAP-0026

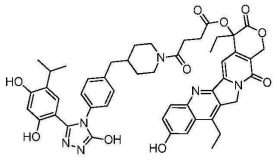
[1391] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일-4-((2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-인돌-1-일)에틸)아미노)-4-옥소부타노에이트

[1392] 

[1393] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 8.00 – 7.88 (m, 2H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.61 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.99-2.74 (m, 5H), 2.51 – 2.40 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.58 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{47}H_{45}N_7O_{10}$) : 867.3; **실측치** : 868.3 (M+H).

[1394] SDC-TRAP-0042

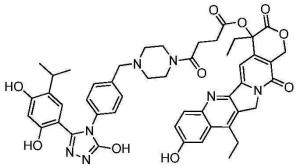
[1395] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)-4-옥소부타노에이트

[1396] 

[1397] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 3H), 7.27 – 7.05 (m, 4H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.60 (dd, J = 16.7, 3.0 Hz, 1H), 5.51 – 5.40 (m, 1H), 5.24 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 3H), 2.83 – 2.63 (m, 3H), 2.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.21 (dp, J = 21.6, 7.1 Hz, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.36 (td, J = 7.7, 3.6 Hz, 3H), 1.03 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 3H), 0.88 – 0.79 (m, 6H); ESMS **계산치** ($C_{49}H_{50}N_6O_{10}$) : 882.4; **실측치** : 883.3 (M+H).

[1398] SDC-TRAP-0043

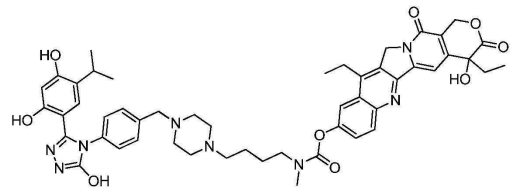
[1399] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트

[1400] 

[1401] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.54 – 3.31 (m, 4H), 3.13 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 2H), 2.81 – 2.62 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.30 – 2.10 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.84 (t, J = 6.7 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{48}H_{49}N_7O_{10}$) : 883.3; **실측치** : 884.3 (M+H).

[1402] SDC-TRAP-0044

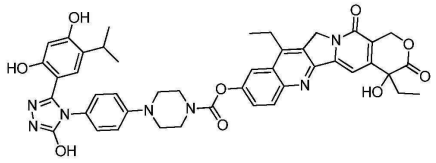
[1403] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트

[1404] 

[1405] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 8.13 (dd, J = 9.9, 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.66 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.27 – 6.19 (m, 1H), 5.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.64 – 3.52 (m, 3H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.01 – 2.87 (m, 2H), 2.70-2.49 (m, 9H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.37 (td, J = 7.3, 2.1 Hz, 3H), 1.00 (td, J = 7.3, 4.3 Hz, 3H), 0.95 – 0.77 (m, 6H); ESMS **계산치** ($C_{50}H_{56}N_8O_9$) : 912.4; **실측치** : 913.3 (M+H).

[1406] SDC-TRAP-0045

[1407] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트



[1408]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 4H), 3.48-3.19 (m, 4H), 2.99 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ESMS **계산치** : ($C_{44}H_{43}N_7O_9$) 813.3; **실측치** : 814.3 (M+H).

[1409]

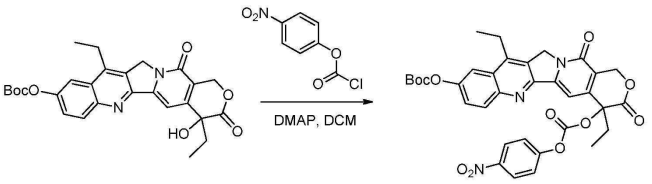
[1410] SDC-TRAP-0055

[1411] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트



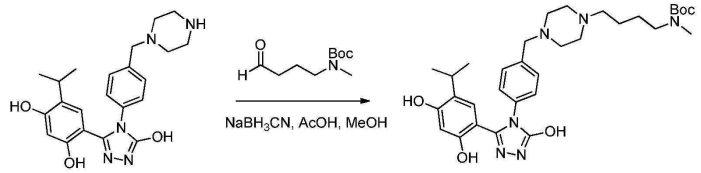
[1412]

[1413] DCM/THF(150mL/150mL) 중의 SN-38(3g, 7.65mmol)의 용액에 $(Boc)_2O$(2g, 9.16mmol) 및 피리딘(20mL)을 첨가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 상기 용액이 투명해질 때까지 교반하였다. 상기 용액을 DCM(100mL)으로 희석하고 2N HCl(100mL×3)로 세척하였다. 상기 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 상기 생성된 미정제 생성물을 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.



[1414]

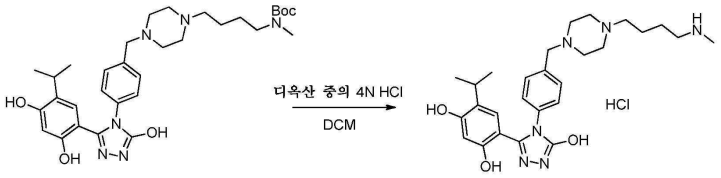
[1415] DCM(50mL) 중의 SN-38-^{10}OBoc(1g, 2.03mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(0.49g, 2.44mmol)를 첨가한 다음, DMAP(0.74g, 6.05mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 100mL의 DCM으로 희석하였다. 상기 반응 용액을 0.1N HCl(50mL×3)로 희석하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 Et_2O로 세척하여 과량의 4-니트로페닐 클로로포르메이트를 제거하였다. 상기 생성된 미정제 생성물을 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.



[1416]

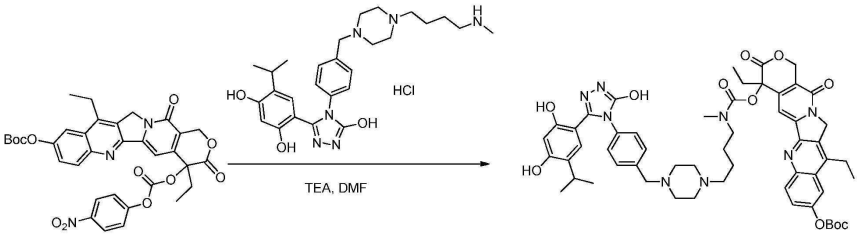
[1417] MeOH(10mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(0.46g, 1.12mmol)의 용액에 t-부틸 메틸(4-옥소부틸)카바메이트(0.45g, 2.23mmol) 및 아세트산(3방울)을 실온에서 첨가하였다. $NaBH_3CN$(0.28g, 4.44mmol)을 10분 내에 2분획으로서 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 이를 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 t-부틸-

(4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트(0.48g, 72%)를 수득하였다.



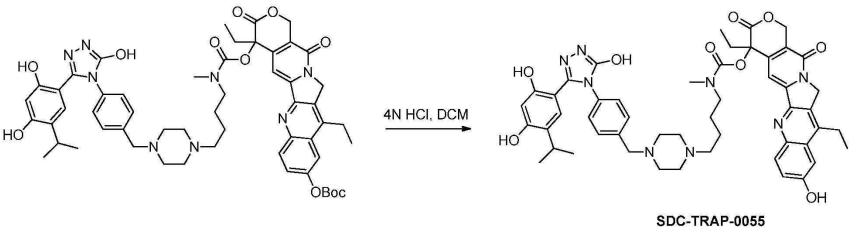
[1418]

[1419] DCM(15mL) 중의 t-부틸-(4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트(0.48g, 0.81mmol)의 용액에 디옥산(5mL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 이를 농축시켰다. 상기 생성된 미정제 생성물을 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.



[1420]

[1421] DMF(4mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(4-((4-(4-(메틸아미노)부틸)피페라진-1-일)메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(HCl 염, 0.1g, 0.19mmol)의 용액에 t-부틸 (4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4,9-디일)(4-니트로페닐)디카보네이트(0.16g, 0.24mmol) 및 TEA(0.09mL, 0.65mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 이를 H_2O(20mL) 및 EtOAc(20mL)로 희석하였다. 상기 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 9-((t-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트(0.15g, 75%)을 수득하였다.



SDC-TRAP-0055

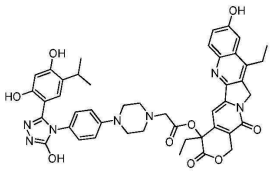
[1422]

[1423] DCM(5mL) 중의 9-((t-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 (4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바메이트(0.15g, 0.15mmol)의 용액에 디옥산(5mL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 이를 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0055(0.09g, 66%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1424] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.93 (dd, J = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 6.63 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.48 (dd, J = 16.7, 11.7 Hz, 1H), 5.41 – 5.27 (m, 1H), 5.17 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.25 (m, 5H), 3.15 – 3.00 (m, 8H), 2.92 (p, J = 6.9 Hz, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.10 (dp, J = 21.9, 7.3 Hz, 2H), 1.82-1.46 (m, 5H), 1.28 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 3H), 0.95 (dt, J = 13.8, 7.4 Hz, 3H), 0.81 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{50}H_{56}N_8O_9$): 912.4; **실측치**: 913.1 (M+H).

[1425] SDC-TRAP-0056

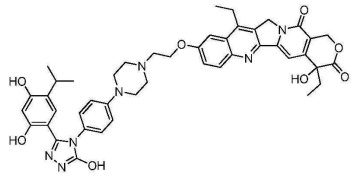
[1426] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)아세테이트

[1427] 

[1428] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 3H), 6.90 – 6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.30 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 6H), 2.95 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.15 (dt, J = 9.4, 6.5 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 9H); ESMS **계산치** ($C_{45}H_{45}N_7O_9$) : 827.3; **실측치** : 828.0 (M+H).

[1429] SDC-TRAP-0057

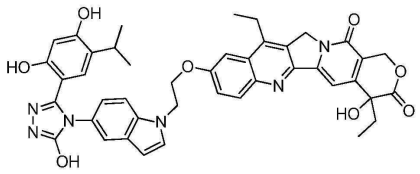
[1430] 9-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)-4,11-디에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온

[1431] 

[1432] ESMS 계산치 ($C_{45}H_{47}N_7O_8$): 813.3; 실측치: 814.1 (M+H).

[1433] SDC-TRAP-0058

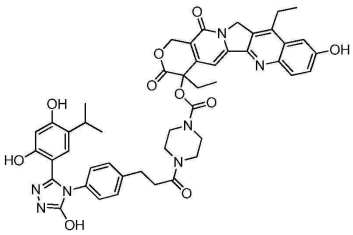
[1434] 9-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에톡시)-4,11-디에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온

[1435] 

[1436] ESMS 계산치 ($C_{43}H_{40}N_6O_8$): 768.3; 실측치: 769.1 (M+H).

[1437] SDC-TRAP-0060

[1438] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(3-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)프로파노일)피페라진-1-카복실레이트

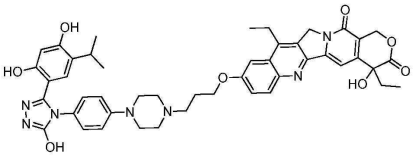


[1439]

[1440] ESMS 계산치 ($C_{47}H_{47}N_7O_{10}$): 869.3; 실측치: 870.0 (M+H).

[1441] SDC-TRAP-0061

[1442] 9-(3-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)-4,11-디에틸-4-하이드록시-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온

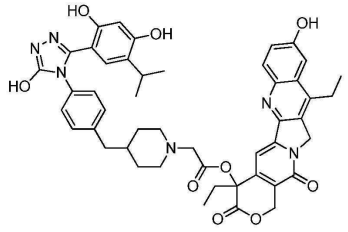


[1443]

[1444] ESMS 계산치 ($C_{46}H_{49}N_7O_8$): 827.3; 실측치: 828.1 (M+H).

[1445] SDC-TRAP-0071

[1446] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-1-일)아세테이트

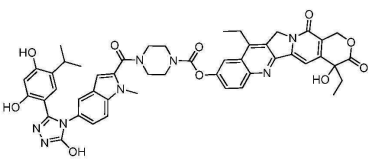


[1447]

[1448] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.52 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.49 – 3.31 (m, 2H), 2.99 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 – 2.66 (m, 3H), 2.42 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 – 2.00 (m, 4H), 1.54 – 1.33 (m, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{47}H_{48}N_6O_9$): 840.3; **실측치**: 841.2 (M+H).

[1449] SDC-TRAP-0072

[1450] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-카보닐)피페라진-1-카복실레이트

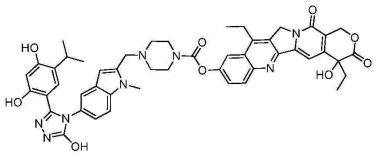


[1451]

[1452] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.79 (brs, 7H), 3.60 (s, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 3H), 2.95 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, 9H); ESMS **계산치** ($C_{48}H_{46}N_8O_{10}$) : 894.3; **실측치** : 895.0 (M+H).

[1453] SDC-TRAP-0073

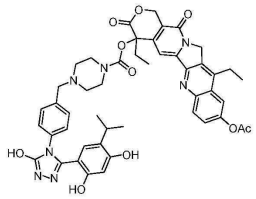
[1454] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-((5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1455] 

[1456] ESMS 계산치 ($C_{48}H_{48}N_8O_9$): 880.4; 실측치: 881.1 (M+H).

[1457] SDC-TRAP-0074

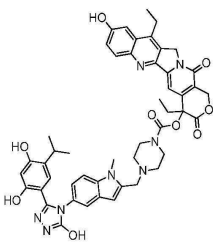
[1458] 9-아세톡시-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

[1459] 

[1460] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 3H), 3.28 – 3.13 (m, 4H), 2.97 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 19.9, 7.5 Hz, 9H); ESMS **계산치** ($C_{47}H_{47}N_7O_{10}$) : 880.4; **실측치** : 881.1 (M+H).

[1461] SDC-TRAP-0075

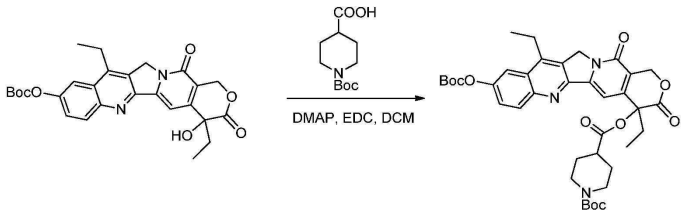
[1462] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 4-((5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-메틸-1H-인돌-2-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[1463] 

[1464] ESMS 계산치 ($C_{48}H_{48}N_8O_9$): 880.4; 실측치: 881.2 (M+H).

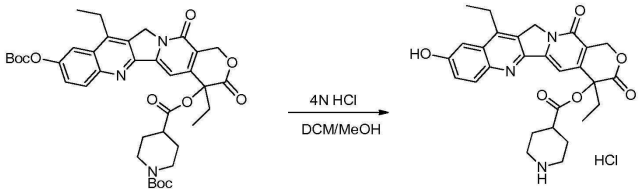
[1465] SDC-TRAP-0076

[1466] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 1-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



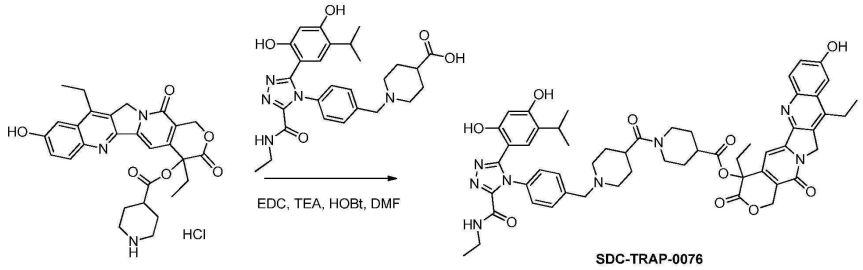
[1467]

[1468] DCM(50mL) 중의 SN-38-^{10}OBoc(0.85g, 1.73mmol)의 용액에 1-(t-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산(0.48g, 2.09mmol)을 첨가한 다음, DMAP(0.42g, 3.44mmol) 및 EDC(1g, 5.2mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 이를 DCM(100mL)으로 희석하였다. 상기 유기 상을 2N HCl(50mL×2)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 4-(9-((t-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일) 1-t-부틸피페리딘-1,4-디카복실레이트(1.03g, 85%)를 수득하였다.



[1469]

[1470] DCM(15mL) 중의 4-(9-((t-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일) 1-t-부틸피페리딘-1,4-디카복실레이트(1.03g, 1.46mmol)의 용액에 디옥산(10mL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 상기 반응물을 45℃에서 30분 동안 가열한 다음, 이를 농축시켰다. 상기 생성된 미정제 생성물을 정제 없이 후속 단계에서 바로 사용하였다.



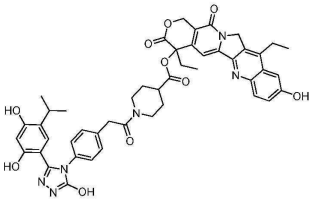
[1471]

[1472] DMF와 TEA(20mL/3mL) 중의 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 피페리딘-4-카복실레이트(HCl 염, 0.35g, 0.65mmol)의 현탁액을 투명해질 때까지 가열하였다. 상기 생성된 용액에 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카복실산(0.3g, 0.6mmol), EDC(0.35g, 1.82mmol), 및 HOBt(촉매)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음 이를 EtOAc(30mL) 및 NH_4Cl(20mL)로 희석하였다. 상기 유기 상을 수집하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0076을 담황색 고체(0.28g, 47%)로서 수득하였다.

[1473] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.29 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.25 – 3.05 (m, 4H), 2.92 – 2.82 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.56 (s, 5H), 1.27 (dd, J = 16.8, 9.1 Hz, 5H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 – 0.83 (m, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{55}H_{60}N_8O_{10}$) : 992.4; **실측치** : 993.5 (M+H).

[1474] SDC-TRAP-0097

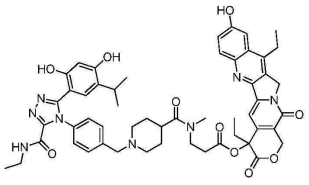
[1475] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일
1-(2-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)아세틸)피페리딘-4-카복실레이트

[1476] 

[1477] ^{1}H NMR (400 MHz, **메탄올**-d_4) δ 7.91 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 27.7, 8.1 Hz, 2H), 6.12 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.42 – 5.31 (m, 1H), 5.15 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.50 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.69 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.06 (d, J = 13.2 Hz, 5H), 2.81 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.27 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H), 0.92 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 – 0.68 (m, 7H); ESMS **계산치** ($C_{47}H_{46}N_6O_{10}$) : 854.3; **실측치** : 855.2 (M+H).

[1478] SDC-TRAP-0100

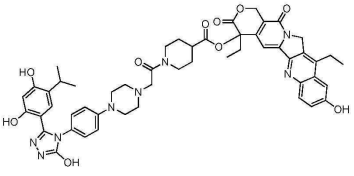
[1479] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 3-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)-N-메틸피페리딘-4-카복스아미도)프로파노에이트

[1480] 

[1481] ESMS 계산치 ($C_{53}H_{58}N_8O_{10}$): 966.4; 실측치: 967.4 (M+H).

[1482] SDC-TRAP-0111

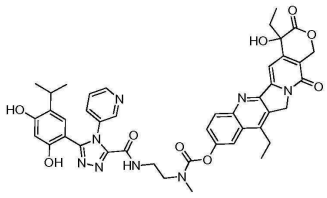
[1483] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 1-(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실레이트

[1484] 

[1485] ESMS 계산치 ($C_{51}H_{54}N_8O_{10}$): 938.4; 실측치: 939.4 (M+H).

[1486] SDC-TRAP-0112

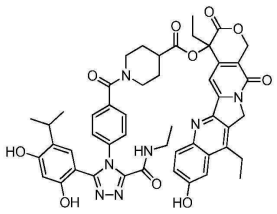
[1487] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (2-(5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(피리딘-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미도)에틸)(메틸)카바메이트

[1488] 

[1489] ESMS 계산치 ($C_{43}H_{42}N_8O_9$): 814.3; 실측치: 815.2 (M+H).

[1490] SDC-TRAP-0113

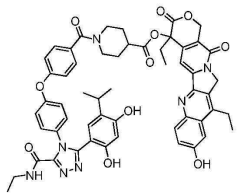
[1491] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트

[1492] 

[1493] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 2H), 9.73 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.29 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.42 - 2.90 (m, 10H), 2.15 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{49}H_{49}N_7O_{10}$): 895.4; **실측치** : 896.3 (M+H).

[1494] SDC-TRAP-0154

[1495] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트

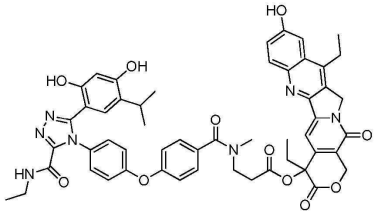
[1496] 

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 7.14 – 7.01 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.18 (p, J = 6.9 Hz, 4H), 3.08 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 15.7, 8.7 Hz, 3H), 2.16 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, J = 11.6, 7.0 Hz, 9H); ESMS **계산치** ($C_{55}H_{53}N_7O_{11}$) : 987.4; **실측치** : 988.4 (M+H).

[1497]

[1498] SDC-TRAP-0169

[1499] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일 3-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)-N-메틸벤즈아미도)프로파노에이트

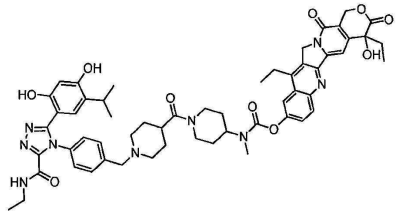


[1500]

[1501] ESMS 계산치 ($C_{53}H_{51}N_7O_{11}$): 961.4; 실측치: 962.3 (M+H).

[1502] SDC-TRAP-0172

[1503] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (1-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트



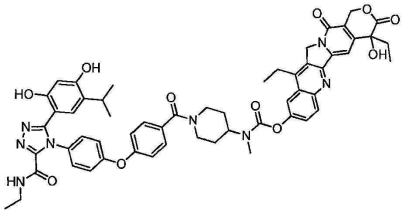
[1504]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 6.56 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.95 – 2.83 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (dt, J = 14.8, 7.1 Hz, 3H), 1.61 (s, 5H), 1.30 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 8.0 Hz, 6H); ESMS **계산치** ($C_{56}H_{63}N_9O_{10}$): 1021.5; **실측치**: 1022.5 (M+H).

[1505]

[1506] SDC-TRAP-0180

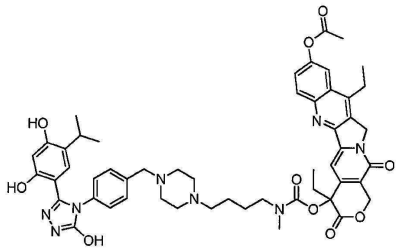
[1507] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일
(1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트

[1508] 

[1509] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.98 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.62-4.22 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.26 – 3.14 (m, 5H), 3.05 (s, 2H), 2.98 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.91-1.80 (m, 6H), 1.34 – 1.21 (m, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 15.2, 8.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3H); ESMS 계산치 ($C_{56}H_{56}N_8O_{11}$): 1016.4; 실측치 : 1017.5 (M+H).

[1510] SDC-TRAP-0181

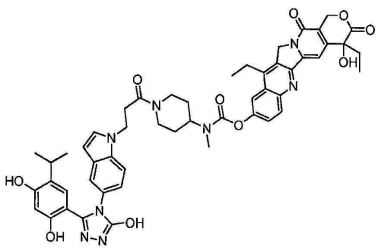
[1511] 4-(((4-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-일)부틸)(메틸)카바모일)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 아세테이트

[1512] 

[1513] ESMS 계산치 ($C_{52}H_{58}N_8O_{10}$): 954.4; 실측치: 955.3 (M+H).

[1514] SDC-TRAP-0184

[1515] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 (1-(3-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)프로파노일)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트

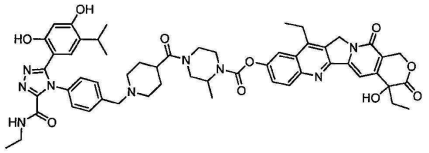
[1516] 

[1517] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 – 3.14 (m, 3H), 2.93-2.66 (s, 7H), 1.87 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.92 – 0.82 (m, 9H); ESMS 계산치 ($C_{51}H_{52}N_8O_{10}$): 936.4; 실측치 : 937.0 (M+H).

[1518] SDC-TRAP-0185

[1519] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴

놀린-9-일 4-(1-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페리딘-4-카보닐)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트



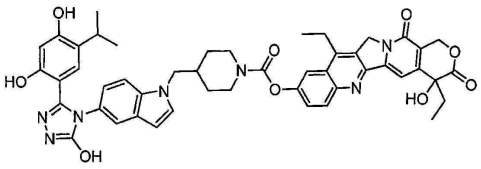
[1520]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.29 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 4.15 – 3.81 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 5H), 2.95-2.88 (m, 5H), 2.07 (s, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 5H), 1.37 – 1.13 (m, 6H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ESMS 계산치 ($C_{55}H_{61}N_9O_{10}$): 1007.5; 실측치 : 1008.3 (M+H).

[1521]

[1522] SDC-TRAP-0186

[1523] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-((5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)메틸)피페리딘-1-카복실레이트



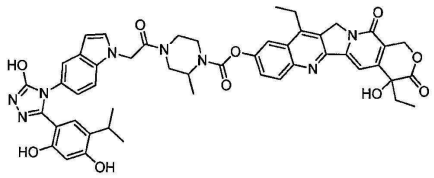
[1524]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 9.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.47 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.25-4.07 (m, 4H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.87 (dt, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 5H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{48}H_{47}N_7O_9$): 865.3; 실측치 : 866.0 (M+H).

[1525]

[1526] SDC-TRAP-0201

[1527] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일 4-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)아세틸)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트



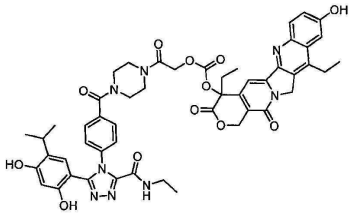
[1528]

[1529] ESMS 계산치 ($C_{49}H_{48}N_8O_{10}$): 908.3; 실측치: 909.0 (M+H).

[1530] SDC-TRAP-0202

[1531] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일
(2-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤조일)피페라진-

1-일)-2-옥소에틸) 카보네이트

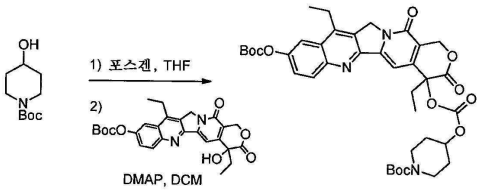


[1532]

[1533] ESMS 계산치 ($C_{50}H_{50}N_8O_{12}$): 954.4; 실측치: 955.1 (M+H).

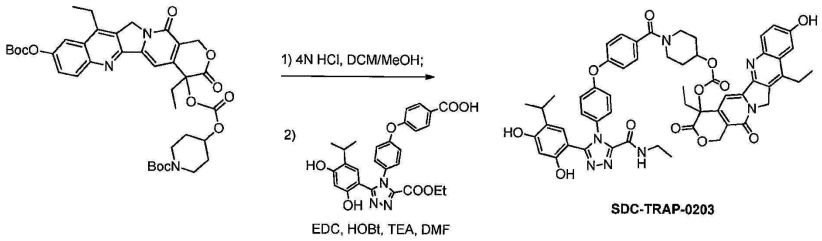
[1534] SDC-TRAP-0203

[1535] 4,11-디에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일
(1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-일)카보네이트



[1536]

[1537] THF(4mL) 중의 3급-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.2g, 1.0mmol)의 용액에 포스겐(톨루엔 중의 15 중량%, 0.66mL)을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. SN-38-^{10}OBoc(0.2g, 0.4mmol)를 상기 반응 용액에 첨가한 다음, DMAP(0.15g, 1.2mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH_4Cl(10mL)로 켄칭하고 EtOAc(15mL×3)로 추출하였다. 상기 유기 상을 합하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 3급-부틸 4-((((9-((3급-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일)옥시)카보닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(0.21g, 73%)를 수득하였다.



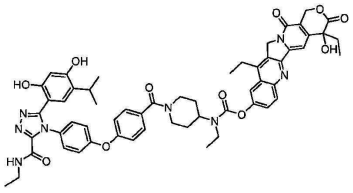
[1538]

[1539] DCM/MeOH(5mL/4mL) 중의 4-((((9-((3급-부톡시카보닐)옥시)-4,11-디에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일)옥시)카보닐)옥시)피페리딘-1-카복실레이트(0.2g, 0.28mmol)의 용액에 디옥산(5mL) 중의 4N HCl을 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 이를 농축시켰다. 상기 생성된 고체를 DMF(4mL) 중에 용해시키고, 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에톡시카보닐)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조산(0.14g, 0.28mmol), EDC(0.16g, 0.83mmol), TEA(1mL) 및 HOBt(촉매)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 포화 NH_4Cl(10mL)로 켄칭하고 EtOAc(15mL×3)로 추출하였다. 상기 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0203(0.15g, 54%)을 수득하였다. ESMS 계산치 ($C_{55}H_{53}N_7O_{12}$): 1003.4; 실측치: 1004.5(M+H).

[1540] SDC-TRAP-0221

[1541] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일

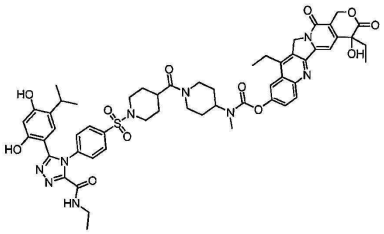
(1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-일)(에틸)카바메이트

[1542] 

[1543] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.16 – 7.05 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.52 – 3.35 (m, 4H), 3.20 (dt, J = 13.1, 6.8 Hz, 4H), 2.98 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.93-1.80 (m, 6H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.22 – 1.13 (m, 1H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.96 – 0.84 (m, 9H); ESMS 계산치 ($C_{57}H_{58}N_8O_{11}$): 1030.4; 실측치: 1031.5 (M+H).

[1544] SDC-TRAP-0222

[1545] 4,11-디에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일
(1-(1-((4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)설포닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)(메틸)카바메이트

[1546] 

[1547] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.05 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 6H), 3.02 – 2.93 (m, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.67-2.32 (m, 3H), 1.87 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.74-1.55 (m, 7H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 3H); ESMS 계산치 ($C_{55}H_{61}N_9O_{12}S$): 1071.4; 실측치: 1072.6 (M+H).

[1548] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0016	>5000
SDC-TRAP-0027	>5000
SDC-TRAP-0028	>5000
SDC-TRAP-0030	>5000
SDC-TRAP-0031	1270
SDC-TRAP-0022	>5000
SDC-TRAP-0023	4300
SDC-TRAP-0010	>5000
SDC-TRAP-0038	>5000
SDC-TRAP-0037	2112
SDC-TRAP-0026	1780
SDC-TRAP-0029	1373
SDC-TRAP-0046	246
SDC-TRAP-0042	1057
SDC-TRAP-0043	2135
SDC-TRAP-0047	875
SDC-TRAP-0044	602
SDC-TRAP-0045	464
SDC-TRAP-0054	1469

[1549]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0059	184
SDC-TRAP-0014	>5000
SDC-TRAP-0012	>5000
SDC-TRAP-0011	>5000
SDC-TRAP-0055	402
SDC-TRAP-0056	1271
SDC-TRAP-0057	449
SDC-TRAP-0058	2929
SDC-TRAP-0060	>5000
SDC-TRAP-0063	793
SDC-TRAP-0067	196
SDC-TRAP-0070	263
SDC-TRAP-0064	1129
SDC-TRAP-0065	661
SDC-TRAP-0071	307
SDC-TRAP-0072	>5000
SDC-TRAP-0073	478
SDC-TRAP-0077	2791
SDC-TRAP-0079	1430
SDC-TRAP-0081	622

[1550]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0083	1438
SDC-TRAP-0094	<78 953
SDC-TRAP-0086	>5,000
SDC-TRAP-0084	1132
SDC-TRAP-0095	>5000
SDC-TRAP-0101	280
SDC-TRAP-0087	535
SDC-TRAP-0090	4599
SDC-TRAP-0089	1466
SDC-TRAP-0088	221
SDC-TRAP-0074	4120
SDC-TRAP-0075	953
SDC-TRAP-0076	<78 227
SDC-TRAP-0097	>5,000
SDC-TRAP-0091	>5000
SDC-TRAP-0104	350
SDC-TRAP-0092	4706
SDC-TRAP-0100	80
SDC-TRAP-0111	>5000
SDC-TRAP-0112	>5000

[1551]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0154	191
SDC-TRAP-0145	183
SDC-TRAP-0146	1295
SDC-TRAP-0169	611
SDC-TRAP-0161	3694
SDC-TRAP-0172	<78 56
SDC-TRAP-0180	325
SDC-TRAP-0181	164
SDC-TRAP-0185	38
SDC-TRAP-0186	1,619
SDC-TRAP-0184	4,002
SDC-TRAP-0205	564
SDC-TRAP-0206	321
SDC-TRAP-0207	>5,000
SDC-TRAP-0204	>10,000
SDC-TRAP-0208	480
SDC-TRAP-0209	1,130
SDC-TRAP-0210	>10,000
SDC-TRAP-0213	248
SDC-TRAP-0212	2,294

[1552]

SDC-TRAP-#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0201	4,670
SDC-TRAP-0202	>5,000
SDC-TRAP-0214	>5,000
SDC-TRAP-0215	2,746
SDC-TRAP-0220	474 445
SDC-TRAP-0203	446

[1553]

Hsp90$^{\alpha}$ 결합 검정

번호	SDC-TRAP-#	결합 EC_{50} (nM)
1	SDC-TRAP-0045	96.6
2	SDC-TRAP-0046	101.8
3	SDC-TRAP-0063	157.5
4	SDC-TRAP-0064	122.2
5	SDC-TRAP-0184	86.62
6	SDC-TRAP-0204	82.59
7	SDC-TRAP-0209	54.59
8	SDC-TRAP-0210	91.03

[1554]

마우스 혈장 안정성 데이터

SDC-TRAP-#	유지율%(1h, 37 °C)
SDC-TRAP-0022	21%
SDC-TRAP-0028	41%
SDC-TRAP-0029	47%
SDC-TRAP-0037	95%
SDC-TRAP-0044	61%
SDC-TRAP-0045	45%
SDC-TRAP-0046	52%
SDC-TRAP-0054	41.0%
SDC-TRAP-0071	102%
SDC-TRAP-0076	96%
SDC-TRAP-0104	95.5%
SDC-TRAP-0063	11.1%
SDC-TRAP-0064	91.5%
SDC-TRAP-0172	74.7%
SDC-TRAP-0180	72.4%
SDC-TRAP-0184	18.0%
SDC-TRAP-0185	68.1%
SDC-TRAP-0186	57.9%
SDC-TRAP-0042	74%

[1555]

[1556]

SDC-TRAP-#	유지율%(1h, 37 °C)
SDC-TRAP-0047	89%
SDC-TRAP-0055	103%
SDC-TRAP-0056	78%
SDC-TRAP-0059	51%
SDC-TRAP-0145	14.1%
SDC-TRAP-0203	71.2%
SDC-TRAP-0215	77.2%
SDC-TRAP-0216	67.7%
SDC-TRAP-0220	78.3%
SDC-TRAP-0202	21.2%
SDC-TRAP-0205	58.4%
SDC-TRAP-0206	68.6%
SDC-TRAP-0208	86.1%
SDC-TRAP-0209	67.1%
SDC-TRAP-0213	74.7%

[1557]

SDC-TRAP-0045에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0045	SDC-TRAP-0053	SN-38	SDC-TRAP-0045	SDC-TRAP-0053	SN-38	SDC-TRAP-0045	SDC-TRAP-0053	SN-38
시간 (h)									
0.083	689	2.70	0.0716	4.30	0.0461	0.344	0.00624	0.0171	4.80
6	1.88	0.289	0.00471	2.55	0.590	0.473	1.35	2.04	101
12	0.141	0.0953	BQL	1.13	0.780	0.229	8.02	8.18	--
24	0.0113	0.0464	BQL	BQL	0.0622	0.0596	--	1.34	--
48	BQL	0.00618	BQL	BQL	0.764	BQL	--	124	--

SDC-TRAP-0046에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38
시간 (h)									
0.083	360	0.0782	2.29	6.94	BQL	0.298	0.0193	--	0.130
6	5.88	0.0917	0.0773	4.97	0.241	0.448	0.844	2.63	5.80
12	2.37	0.0612	0.0389	5.21	0.407	0.344	2.20	6.65	8.83
24	0.0542	0.0364	0.00955	2.19	1.71	1.01	40.3	46.9	105
48	BQL	0.0107	BQL	0.188	1.01	BQL	--	94.4	--

[1558]

[1559]

SDC-TRAP-0056에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38
시간 (h)									
0.083	1220	274	134	6.40	1.654	1.18	0.00525	0.00604	0.00881
6	2.06	0.510	0.483	2.65	0.726	0.490	1.28	1.42	1.02
12	0.382	0.151	0.176	0.746	0.252	0.152	1.95	1.67	0.86
24	0.0343	0.0130	0.0235	BQL	BQL	0.105	--	--	4.48
48	BQL	BQL	BQL	BQL	0.0581	0.0259	--	--	--

SDC-TRAP-0063에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
시간 (h)									
0.083	526	0.0662	20.4	6.43	0.00758	1.47	0.0122	0.114	0.0721
6	1.69	0.0397	0.0509	1.61	0.111	0.730	0.958	2.79	14.3
24	0.00675	0.0175	0.0240	0.203	0.404	0.618	30.1	23.1	25.8
48	BQL	0.00793	0.00524	0.0188	1.06	0.296	--	134	56.4

[1560]

[1561]

SDC-TRAP-0076에 대한 조직 분포 데이터

분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0076		SN-38	SDC-TRAP-0076		SN-38	SDC-TRAP-0076		SN-38
시간 (h)									
0.083	671	--	73.4	8.66	--	0.503	0.01	--	0.01
1	52.9	--	8.60	9.12	--	0.642	0.17	--	0.07
6	4.00	--	1.18	8.98	--	0.670	2.25	--	0.57
24	0.359	--	0.0755	7.32	--	0.572	20.4	--	7.58
48	1.11	--	0.160	7.60	--	0.489	6.85	--	3.06

SDC-TRAP-0154에 대한 조직 분포 데이터

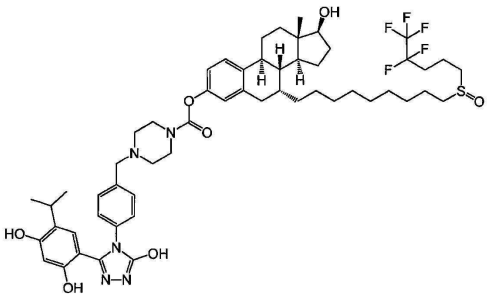
분석물 표적	혈장 농도 (μM)			종양 농도 (조직 1 g당 nmol)			종양/혈장 비		
	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38
시간 (h)									
0.083	928	84.3	34.5	11.8	0.350	0.241	0.01	0.004	0.007
1	251	14.6	4.34	14.1	0.732	0.463	0.06	0.05	0.11
6	5.08	1.50	1.12	9.46	0.656	0.293	1.86	0.44	0.26
24	0.198	0.0428	0.0198	2.35	0.115	0.0562	11.9	2.68	2.84
48	0.0218	0.00344	BQL	1.88	0.0921	0.0465	86.0	26.8	--

[1562]

[1563] **실시예 28: 폴베스트란트를 포함하는 SDC-TRAP**

[1564] SDC-TRAP-0148

[1565] (7R,8R,9S,13S,14S,17S)-17-하이드록시-13-메틸-7-(9-((4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸)설피닐)노닐)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-데카하이드로-6H-사이클로펜타[a]페난트렌-3-일 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

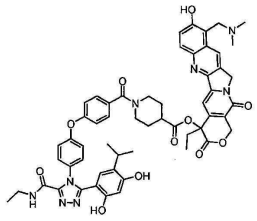
[1566] 

[1567] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 25.2, 8.6 Hz, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.75 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 16.6 Hz, 5H), 2.97 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.91 – 2.58 (m, 8H), 2.43 – 2.22 (m, 6H), 2.04 – 1.77 (m, 7H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.42 – 1.13 (m, 18H), 0.92 (dd, J = 22.4, 7.1 Hz, 6H), 0.67 (s, 3H); $C_{55}H_{72}F_5N_5O_7S$ 에 대한 ESMS 계산치: 1041.51; 실측치: 1042.9 $(M+H)^+$.

[1568] **실시예 29: 토포테칸을 포함하는 SDC-TRAP**

[1569] SDC-TRAP-0159

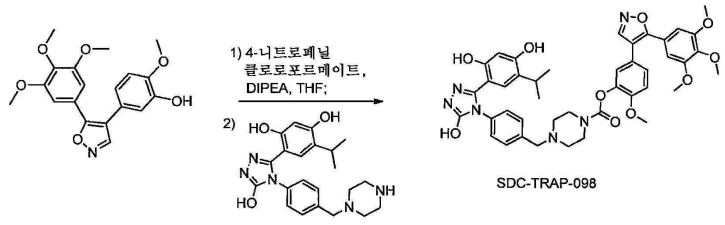
[1570] 10-((디메틸아미노)메틸)-4-에틸-9-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일-1-(4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-(에틸카바모일)-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페녹시)벤조일)피페리딘-4-카복실레이트

[1571] 

[1572] ESMS 계산치 ($C_{56}H_{56}N_8O_{11}$): 1016.4; 실측치: 1017.6 (M+H).

[1573] **실시예 30: VDA(Vascular Disrupting Agent: 혈관차단제)를 포함하는 SDC-TRAP**

[1574] 2-메톡시-5-(5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일)페닐-4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

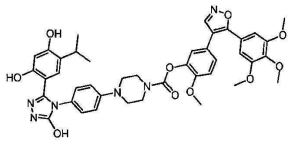
[1575] 

[1576] THF(4mL) 중의 2-메톡시-5-(5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일)페놀(0.1g, 0.28mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(0.07g, 0.35mmol) 및 DIPEA(0.1mL, 0.57mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, DMF(2mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(0.13g, 0.31mmol) 및 DIPEA(0.1mL, 0.57mmol)의 용액을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응물을 H_2O(10mL)로 희석하고 EtOAc(10mL×3)로 추출하고, 상기 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0098(0.13g, 59%)을 수득하였다.

[1577] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올 -d_4) δ 8.52 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.29 (td, J = 8.3, 2.0 Hz, 3H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 6H) 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.03 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{42}H_{44}N_6O_{10}$): 792.3; 실측치 : 793.2 (M+H).

[1578] SDC-TRAP-0099

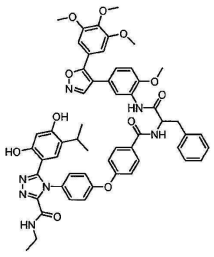
[1579] 2-메톡시-5-(5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일)페닐-4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1580] 

[1581] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, J = 1.1 Hz, 10H), 3.53 (s, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 5H), 2.98 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{41}H_{42}N_6O_{10}$): 778.3; 실측치 : 779.2 (M+H).

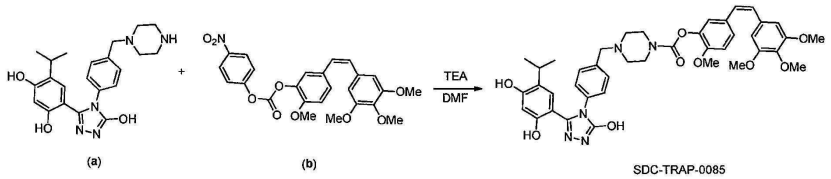
[1582] SDC-TRAP-0158

[1583] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-N-에틸-4-(4-(4-((1-((2-메톡시-5-(5-(3,4,5-트리메톡시페닐)이속사졸-4-일)페닐)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)카바모일)페녹시)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드. ESMS 계산치 ($C_{55}H_{53}N_7O_{11}$): 987.4; 실측치: 988.3 (M+H).

[1584] 

[1585] SDC-TRAP-0085

[1586] (Z)-2-메톡시-5-(3,4,5-트리메톡시스티릴)페닐 4-(4-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트

[1587] 

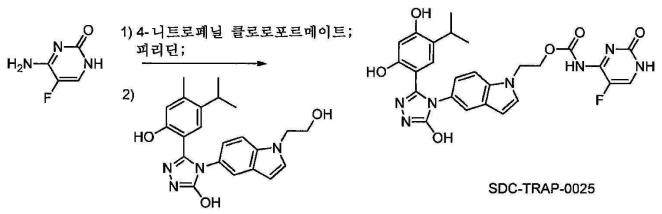
[1588] DMF(2mL) 중의 4-(5-하이드록시-4-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(a, 0.1mmol), (Z)-2-메톡시-5-(3,4,5-트리메톡시스티릴)페닐(4-니트로페닐) 카보네이트(b, 0.1mmol) 및 TEA(0.2mmol)의 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물(50mL)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 합하고 농축시키고 컬럼에 의해 정제하여 SDC-TRAP-0085를 백색 고체(13mg, 0.02mmol)로서 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz,클로로포름-*d*) δ 10.78 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 – 6.38 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 6H), 3.71 (s, 9H), 3.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 4H), 2.53 (s, 4H), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ppm; $C_{41}H_{45}N_5O_9$에 대한 ESMS 계산치: 751.3; 실측치 : 752.2 (M + H$^+$).

[1589]

[1590] SDC-TRAP-0025

[1591] 1-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-3-(5-플루오로-2-옥소-1,2-디하이드로피리미딘-4-일)우레아



[1592]

[1593] 피리딘(4mL) 중의 5-플루오로시토신(0.14g, 1.1mmol)의 용액에 4-니트로페닐 클로로포르메이트(0.22g, 1.1mmol)를 첨가하였다. 상기 반응물을 90℃에서 30분 동안 마이크로파로 가열하였다. 상기 생성된 용액에 4-(5-하이드록시-4-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-이소프로필벤젠-1,3-디올(0.15g, 0.38mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 100℃에서 1시간 동안 마이크로파로 가열하였다. 상기 용액을 농축시키고 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SDC-TRAP-0025(0.07g, 34%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.46 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.10 – 7.82 (m, 2H), 7.59 – 7.39 (m, 3H), 6.95 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 16.8, 3.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.31 (dt, *J* = 12.6, 6.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.90 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H); ESMS 계산치 ($C_{26}H_{25}FN_8O_5$): 548.2; 실측치 : 549.1 (M+H).

[1594]

[1595] 시험관내 활성은 본원에 나타낸 HER2 분해 검정을 사용하여 이들 화합물에 대해 측정하였다:

STA#	HER2 분해 IC_{50} (nM)
SDC-TRAP-0148	3037
SDC-TRAP-0159	>1000
SDC-TRAP-0098	232
SDC-TRAP-0099	677
SDC-TRAP-0158	>5000
SDC-TRAP-0085	889
SDC-TRAP-0025	403

[1596]

마우스 혈장 안정성 데이터

화합물 ID	유지율%(1h)
SDC-TRAP-0098	96.0%
SDC-TRAP-0099	95.2%
SDC-TRAP-0158	92.7%

[1597]

SDC-TRAP-0098에 대한 조직 분포 데이터

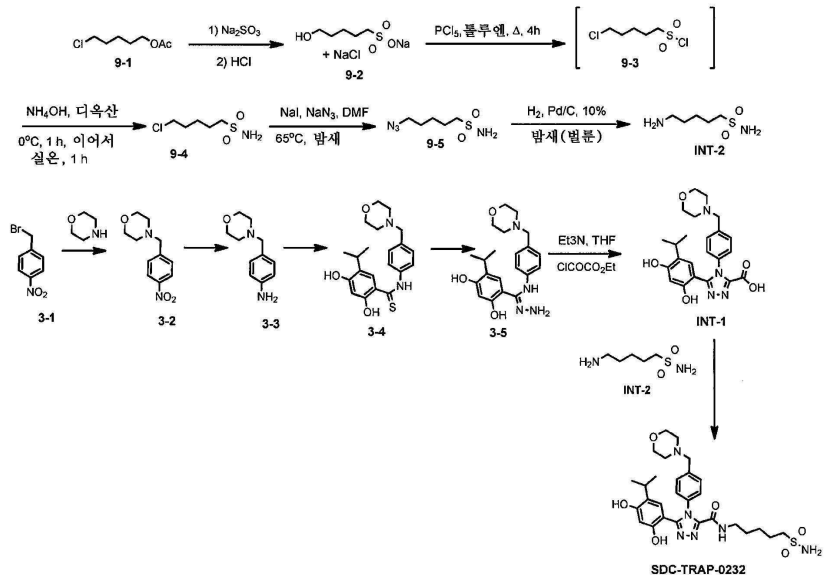
분석물 표적	혈장 농도 (μM)				종양 농도 (조직 1 g 당 nmol)			종양/혈장 비	
	.8	SDC-TRAP-0052	SDC-TRAP-0001	SDC-TRAP-0098	SDC-TRAP-0052	SDC-TRAP-0001	SDC-TRAP-0098	SDC-TRAP-0052	SDC-TRAP-0001
시간 (h)									
0.083	481	0.0833	0.700	5.02	0.0175	0.0360	0.01	0.21	0.05
1	7.48	0.437	0.250	4.62	0.111	0.161	0.62	0.25	0.65
6	0.387	0.131	0.0122	3.18	0.292	0.117	8.22	2.23	9.64
24	0.00306	0.0375	BQL	0.920	0.611	0.0614	300	16.3	--
48	BQL	0.0125	BQL	0.182	0.770	0.0211	--	61.8	--

[1598]

[1599] **실시예 31: SDC-TRAP -0232**

[1600] 5-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-N-(5-설파모일펜틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-카복스아미드

[1601] SDC-TRAP-0232의 합성은 하기 반응식으로 개략화하였다. 상기 최종 아미드 커플링은 환류 디옥산 중의 촉매로서 붕산을 사용하여 수행하였다. INT-2의 합성은 달리 문헌에도 기재되어 있다.



[1602]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (t, J = 6Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8Hz, 2H), 6.71 (bs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.59 (bs, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.31 (bs, 1H), 3.23-3.11 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.38 (bs, 4H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.78 (d, J = 7.2Hz, 6H). ESMS 계산치 (C28H38N6O6S): 586.26; 실측치: 587.2 (M+H).

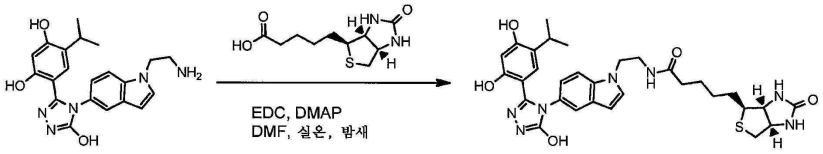
[1603]

[1604] **실시예 32: SDC-TRAP-233**

[1605] SDC-TRAP-0233

[1606] N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미드

[1607] SDC-TRAP-0233은 아미드 커플링 조건을 사용하여 상응하는 HSP90 억제제로부터 합성하였다.



SDC-TRAP-0233

[1608]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.44-6.37 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.32-4.10 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.60-1.26 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.8 Hz, 6H).

[1609]

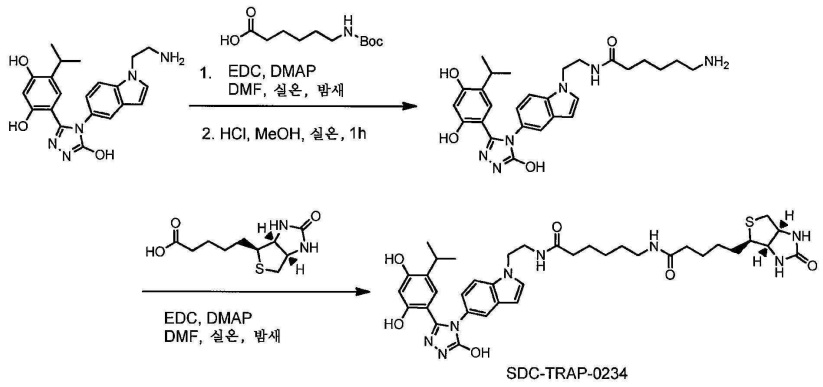
[1610] ESMS계산치(C31H37N7O5S): 619.2;실측치:620.2 (M+H).

[1611] **실시예 33: SDC-TRAP-234**

[1612] SDC-TRAP-0234

[1613] N-(2-(5-(3-(2,4-디하이드록시-5-이소프로필페닐)-5-하이드록시-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1H-인돌-1-일)에틸)-6-(5-((3aR,4R,6aS)-2-옥소헥사하이드로-1H-티에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)헥산아미드

[1614] SDC-TRAP-0234는 상기 상응하는 HSP90 억제제로부터 출발하여 Boc 보호된 아미노헥산산의 커플링으로 합성된다. 후속 탈보호에 이어서 표준 커플링 조건을 사용한 바이오틴의 커플링에 의해 상기 목적하는 생성물을 수득하였다.



SDC-TRAP-0234

[1615]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.43-6.41 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.31-4.10 (m, 4H), 3.09-2.79 (m, 8H), 2.05-2.01 (m, 4H), 1.61-1.12 (m, 12H), 0.86 (t, J = 7.8 Hz, 6H). ESMS 계산치 (C37H48N8O6S): 732.34; 실측치 : 733.3 (M+H).

[1616]

[1617] **실시예 34: 만성 기관지염 및 천식의 예방 및 치료를 위한 SDC-TRAP의 동정 및 용도**

[1618] 만성 기관지염은 폐 내의 기관지의 만성 염증이다. 이는 일반적으로 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 두 가지 형태 중의 하나로 여겨지며, 나머지 하나는 폐기종이다. 이는 임상적으로 연속해서 2년 동안 1년에 3달 이상 동안 가래(담) 및 콧물을 생성하는 지속적인 기침으로서 정의된다.

[1619] 천식은 폐의 기도가 팽윤하여 좁아지면서 천명, 숨참, 가슴 조임 및 기침을 유도하는 염증성 장애이다. 천식은 만성이거나 동물의 털 또는 비듬, 먼지, 기후 변화, 운동, 곰팡이 및 꽃가루를 포함하지만 이에 한정되지 않는 환경적 촉발인자(trigger)에 의해 촉발될 수 있다.

[1620] 만성 기관지염, COPD 및 천식의 치료에 사용되는 약물은 스무드 무스카린성 아세틸콜린 수용체 억제제(예를 들

면, 이프라트로퓸 브로마이드); 항콜린성 기관지확장제(예를 들면, 티오트로퓸); 장기 활성 β2-아드레날린작용성 수용체 효능제(예를 들면, 살메테롤, 포르모테롤 및 알부테롤); 소염제(예를 들면, 흡입용 스테로이드, 몬테루카스트, 류코트리엔 수용체 길항제(LTRA), 및 로플루밀라스트, 효소 포스포디에스테라제-4(PDE-4)의 선택적 장기 작용 억제제); 크산틴(예를 들면, 테오필린); 및 점액용해제(예를 들면, 브롬헥신 및 아세틸시스테인)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 만성 기관지염이 박테리아 감염에 의해 야기되거나 악화되는 경우, 항생제가 치료에 사용될 수 있다.

[1621] 만성 기관지염, COPD 및 천식의 치료에 사용되는 다수의 제제는 전신에 존재하는 수용체를 통해 작용하며, 이로써 잠재적으로 바람직하지 못한 부작용을 야기한다. 상기 약물들 중의 다수가 표적 위치에 대한 전달을 증가시키고 부작용을 감소시킬 수 있는 흡입에 의한 투여용으로 입수할 수 있음에도 불구하고, 상기 질환 군집에서의 폐기능의 감소는 부적절한 투여량 및 순응도(compliance) 감소를 일으킬 수 있다.

[1622] 로플루밀라스트(3-(사이클로프로필메톡시)-N-(3,5-디클로로피리딘-4-일)-4-(디플루오로메톡시)벤즈아미드), 즉, 효소 포스포디에스테라제-4(PDE-4)의 선택적 장기 작용 억제제는 경구 투여용 정제로서 제형화되고 만성 기관지염 및 COPD의 치료용으로 승인되었다. 로플루밀라스트는 만성 기관지염, COPD 또는 천식의 치료에 사용될 수 있는 SDC-TRAP를 제조하기 위한 하나 이상의 약물(예를 들면, 위에서 열거되고 본 명세서 전체에 걸쳐 열거된 것들)과 병용된 바인딩 모이어티로서 사용되어 기타 제제를 관심 부위, 즉, 폐로 표적화할 수 있으면서 경구 전달될 수 있다.

[1623] 로플루밀라스트-이펙터 분자 SDC-TRAP은, 예를 들면, 상기 바람직한 이펙터 분자와 함께 본원에서 제공된 것들과 같은 임의의 공지된 링커를 사용하여 형성될 수 있다. 상기 사용된 특정한 링커 및 접합 방법은, 예를 들면, 상기 이펙터 분자의 화학적 성질에 따라 좌우될 것이다.

[1624] 상기 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자 접합체의 세포독성을 측정하기 위한 검정은 실시예 4에 제공된 바와 유사한 방법을 사용하여 수행된다. 세포 활성도 검정은 허용 가능한 독성을 갖는 SDC-TRAP, 바람직하게는 모화합물에 비해 높지 않은 독성을 갖는 화합물을 확인하기 위해 비-변형된 세포, 바람직하게는 폐 세포 상에서 수행된다.

[1625] 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자는 또한 이들의 효능이 상기 복합체의 형성에 의해 억제되지 않는지를 확인하기 위해 시험된다. PDE-4 활성을 시험하는 검정은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있으며 시판 중이다(예를 들면, PerkinElmer LANCE® Ultra cAMP 키트). 상기 이펙터 분자의 활성은 적절한 방법을 사용하여 시험한다.

[1626] 제제의 약동학적 및 약력학적 특성을 평가하는 방법은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 조직 분포 연구를 수행하여 각각의 로플루밀라스트 및 이펙터 분자의 분포에 비해 상기 접합체의 분포를 평가한다. 상기 비접합 이펙터 분자에 비해 폐에서의 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자의 축적 증가가 관찰된다. 이러한 검정은 전형적으로 흡입에 의해 투여될 수 있는 활성 제제의 경구 전달된 SDC-TRAP를 사용하여 수행된다. 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자들은 또한 비교적 긴 혈청 안정성을 갖는 것으로 확인되었다.

[1627] 바람직한 활성, 세포독성, 약동학적 특성들 및 개선된 폐 전달을 갖는 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자를 동정하면서, 상기 SDC-TRAP는 만성 기관지염, COPD 및/또는 천식의 적합한 동물 모델의 효능에 대해 시험되었다. 만성 기관지염, COPD 및 천식의 동물 모델은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 상기 접합체의 활성은 각각의 로플루밀라스트 및 상기 이펙터 분자 단독의 활성과 비교한다. 모분자에 비해 하나 이상의 개선된 특성을 갖는 로플루밀라스트 SDC-TRAP 분자는 추가로 기타 동물 시스템 및 사람을 특징으로 한다.

[1628] 상기 SDC-TRAP는, 감소된 독성, 개선된 투여 스케쥴 또는 개선된 효능을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 사람 치료시의 하나 이상의 개선된 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1629] **실시예 32: 피부암 및 광선 각화증의 예방 및 치료를 위한 SDC-TRAP의 확인 및 용도**

[1630] 피부암(신생물)은 이들이 발생하는 피부 세포의 유형을 따라 명명한다. 피부암은 기저세포암종, 편평상피세포암종, 악성 흑색종 및 보웬병을 포함한다. 광선 각화증은 편평상피세포암종의 전조일 수 있지만 항상 그렇지는 않다.

[1631] 피부암의 치료에 사용되는 약물은 상기 피부암의 유형 및 중증도를 기준으로 하여 선택된다. 표피의 비-흑색종 피부암은 국부 제제 단독으로 또는 국부 제제와 외과적 또는 기타 치료적 시술과 병용하여 치료될 수 있다. 이러한 제제는 레티노이드, 5-플루오로우라실, 디클로페낙, 인게놀 메부테이트 및 이미퀴모드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 국부적인 전달은 화학요법제를 종양 또는 피부 병변 위치에 바로 투여할 수 있게 한다. 그러나, 피부 내로 활성제를 전달하는 것은 도전적일 수 있다. 더욱이, 다수의 국부적 치료제는 피부에 자극이

되어 상처가 생기게 할 수 있으며, 추가로 활성제가 상기 병변 위치에 전달되는 것을 억제할 수 있다.

[1632] 이미퀴모드 3-(2-메틸프로필)-3,5,8-트리아자트리사이클로[7.4.0.02,6]트리데카-1(9),2(6),4,7,10,12-헥사엔-7-아민)은 (기저세포암종, 보웬병, 표피상의 편평상피세포암종, 일부 표피상의 악성 흑색종, 및 광선 각화증) 뿐만 아니라 생식기 사마귀(첨규 콘딜롬)를 포함하는 피부의 특정 질환을 치료하기 위해 사용되는 환자-도포되는 크림이다. 이미퀴모드 및 이의 동족체는 통상 병원체 인지와 연관된 톨-유사 수용체 7(TLR7)를 통해 면역 세포를 활성화시킴으로써 면역 시스템을 활성화시킨다. 이미퀴모드는 피부 질환의 치료에 사용되는 하나 이상의 약물과 배합 사용되어 SDC-TRAP 분자를 만들 수 있다.

[1633] 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자는, 예를 들면, 바람직한 이펙터 분자와 함께 본원에서 제공된 것들과 같은 임의의 공지된 링커를 사용하여 형성될 수 있다. 사용되는 특정한 링커 및 접합 방법은, 예를 들면, 상기 이펙터 분자의 화학적 성질에 따라 좌우될 것이다.

[1634] 상기 이미퀴모드 SDC-TRAP의 세포독성을 측정하기 위한 검정은 실시예 4에 제공된 것들과 유사한 방법을 사용하여 수행된다. 세포 활성도 검정은 허용 가능한 독성을 갖는 SDC-TRAP, 바람직하게는 모화합물에 비해 높지 않은 독성을 갖는 화합물을 확인하기 위해 변형되지 않은 세포, 바람직하게는 피부 세포에 대해 수행된다. 세포 독성 및 피부 자극 검정은 또한, 예를 들면, 일반적인 방법을 사용하여 독성/자극 검정에서 사람 피부에 대한 모델로서 종종 사용되는 돼지 피부에 대해 수행된다.

[1635] 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자는 또한 이들의 효능이 상기 접합체의 형성에 의해 억제되지 않음을 확인하기 위해 시험된다. 다수의 피부암 세포주가 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 암세포를 사멸하는 데 있어서 이미퀴모드 SDC-TRAP의 효능을 나타내기 위해 투여량 반응 곡선이 생성된다. 바람직하게는 상기 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자는 이미퀴모드 또는 상기 이펙터 분자 단독에 비해 피부암 세로를 사멸하는데 있어서 보다 효과적이다.

[1636] 제제의 약동학적 및 약력학적 특성을 평가하는 방법이 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 상기 언급한 바와 같이, 돼지 피부는 독성/자극 검정 둘 다에서뿐만 아니라 피부층 및 세포 내로의 제제의 흡수 및 전달을 검정하는데 있어서도 사람 피부에 대한 모델로서 종종 사용된다. 이미퀴모드, 상기 이펙터 분자, 및 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자의 국부용 제형물은 일반적인 방법을 사용하여 상기 피부를 통한 흡수, 수송, 및 피부 내에서의 유지에 대해 검정되었다.

[1637] 바람직한 활성, 세포독성, 약동학적 특성, 및 개선된 조직 전달성을 갖는 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자를 확인하면서, 상기 SDC-TRAP는 피부암의 적절한 동물 모델에서의 효능에 대해 시험된다. 피부암의 동물 모델은 당해 기술분야에 익히 공지되어 있다. 예를 들면, 편평상피세포암종, 기저세포암종 또는 흑색종 세포주를 사용한 이종이식 종양 모델은 피하 이식된 종양과 함께 사용된다. 이미노퀴드, 상기 이펙터 분자, 및 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자의 국부용 제형물이 도포된다. 상기 접합체의 활성은 각각의 이미퀴모드 및 상기 이펙터 분자 단독의 활성과 비교된다. 모분자에 비해 하나 이상의 개선된 특성을 갖는 이미퀴모드 SDC-TRAP 분자는 기타 동물 시스템 및 사람을 추가의 특징으로 한다.

[1638] 상기 SDC-TRAP는 독성 감소, 개선된 투여 스케쥴 또는 또 다른 투여 경로를 포함하지만 이에 한정되지 않는 사람 치료시 하나 이상의 개선된 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[1639] **실시예 33: SDC-TRAP 분자의 투과성 측정**

[1640] 본 발명의 SDC-TRAP 분자를 세포에 유입시키는 능력을 시험하기 위해, 인공 멤브레인 투과성 검정("PAMPA": artificial membrane permeability assay)이 사용된다. PAMPA는 수동적 수송 메카니즘에 의해 세포에 유입되는 약물에 대한 체내 약물 투과성을 예측하기에 유용한 기구이다. LC/MS를 PAMPA 검정과 함께 사용하여 본 발명의 SDC-TRAP 분자가 세포를 투과하는 능력을 측정한다.

[1641] 미리-피복된 PAMPA 플레이트를 30분 이상 동안 실온으로 가온한 다음, 검정 성분들을 첨가하였다.

[1642] 스톡 용액은 시험될 SDC-TRAP 분자와 함께 제조하였다. 작용 용액을 제조하기 위해, DMSO + 950㎕의 PBS 중의 50㎕의 100μM 스톡, 또는 50㎕의 200μM 스톡을 96개의 딥 웰 플레이트에 첨가하여 각각 5μM 최종 농도 또는 10μM 최종 농도를 생성시켰다. 시험될 각각의 화합물을 함유하는 300㎕의 작용 용액을 도우너 PAMPA 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 200㎕의 PBS를 억셉터 PAMPA 플레이트의 상응하는 웰 내에 첨가하였다.

[1643] 상기 억셉터 플레이트를 상기 도우너 플레이트 상으로 낮추고 5시간 동안 항온배양하였다. 5시간 후, 50㎕의 분취량을 각각의 플레이트의 각각의 웰로부터 제거하고 새로운 96 딥 웰 플레이트 내로 첨가하였다.

[1644] 100㎕의 메탄올을 함유하는 내부 표준을 각각의 분취량에 첨가하고 LC/MS에 의해 분석하였다. 내부 표준은 150ng/㎖ SDC-TRAP-0002이었다.

[1645] 각각의 SDC-TRAP 분자 및 대조용 분자에 대한 투과성을 계산하기 위해, 하기 수학식을 사용하였다:

[1646] 투과성(cm/s):

$$P_e = \frac{-\ln[1-C_A(t) / C_{equilibrium}]}{A * (1/V_D + 1/V_A) * t}$$

[1647]
$$C_{equilibrium} = \frac{C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A}{V_D + V_A}$$

[1648] 질량 보유율:

[1649]
$$R = \frac{1 - [C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A]}{C_0 * V_D}$$

[1650] 위의 수학식에서,

[1651] C_0는 공여체 웰 중의 초기 화합물 농도(mM)이고,

[1652] $C_D(t)$는 시간 t에서 공여체 웰 중의 화합물 농도(mM)이고,

[1653] $C_A(t)$는 시간 t에서 수용체 웰 중의 화합물 농도(mM)이고,

[1654] V_D는 공여체 웰 용적 = 0.3mL이고,

[1655] V_A는 수용체 웰 용적 = 0.2mL이고,

[1656] A는 필터 면적 = 0.3㎠이고,

[1657] t는 항온배양 시간 = 18000초(5시간)이다.

[1658] 하기 표에 나타낸 데이터에 대해, 피크 면적은 상기 수학식의 농도 대신 사용되었다.

[1659]

SDC-TRAP-#	투과성 (cm/s)	투과성 (10^{-6} cm/s)	질량 보유율 (%)
SDC-TRAP-0018	2.68E-08	0.0268	14.7
SDC-TRAP-0048	2.83E-08	0.0283	10.8
SDC-TRAP-0049	1.24E-08	0.0124	14.1
SDC-TRAP-0052	7.69E-09	0.00769	7.02
SDC-TRAP-0062	2.50E-08	0.025	18.0
SDC-TRAP-0193	8.59E-09	0.00859	10.2
SDC-TRAP-0195	0.00E+00	0	27.1
SDC-TRAP-0196	0.00E+00	0	22.3
SDC-TRAP-0210	0.00E+00	0	34.8
SDC-TRAP-0232	6.89E-09	0.00689	21.0
SDC-TRAP-0233	2.10E-08	0.021	10.9
SDC-TRAP-0234	1.23E-08	0.0123	9.56
독소루비신	3.30E-09	0.0033	21.0
독세탁셀	5.00E-08	0.05	17.6
SN-38	6.43E-07	0.643	38.2
레날리도마이드	6.20E-08	0.062	26.0
푸로세마이드	1.47E-08	0.0147	7.53
카페인	1.17E-05	11.7	20.8

[1660] 동일한 프로토콜을 사용하여 하기 표에서 확인된 SDC-TRAP 분자의 투과성을 시험하였다.

SDC-TRAP-#	투과성 (cm/s)	투과성 (10^{-6} cm/s)	질량 보유율 (%)
SDC-TRAP-0029	6.46E-09	0.00646	84.0
SDC-TRAP-0046	1.22E-08	0.0122	88.1
SDC-TRAP-0063	0E+00	0	18.7
SDC-TRAP-0064	0E+00	0	48.4
SDC-TRAP-0154	0E+00	0	10.3
SDC-TRAP-0200	0E+00	0	10.6
SDC-TRAP-0205	0E+00	0	10.9
SDC-TRAP-0208	0E+00	0	25.0
SDC-TRAP-0210	8.99E-09	0.00899	72.2
SN-38	1.87E-06	1.87	46.6
푸로세마이드	2.50E-08	0.025	2.63
카페인	1.43E-05	14.3	-0.11

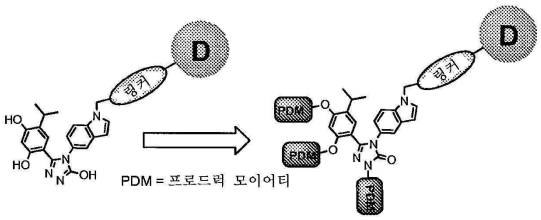
[1661]

[1662] 본원에서 언급된 모든 공보, 특허원, 특허 및 기타 문헌은 전문이 인용에 의해 포함된다. 상충시, 정의를 포함하는 본 명세서가 조정할 것이다.

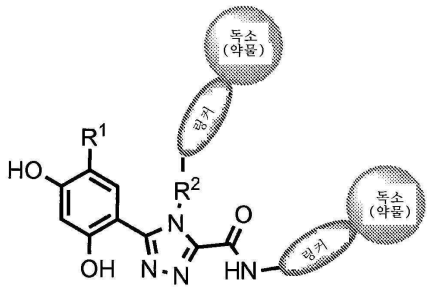
[1663] 본 명세서는 문맥상 달리 언급하지 않는 한 상기 기술된 측면, 양태 및 실시예의 모든 가능한 순열 및 조합을 기술 및 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 당해 기술분야에서 통상적인 기술을 가진 자라면, 본 발명이 상기 요약 및 기술된 측면, 양태 및 실시예(이들은 설명을 목적으로 하여 제공되었다) 이외의 것들에 의해 실시될 수 있다는 것과 본 발명이 하기 특허청구범위에 의해서만 제한된다는 것을 이해할 것이다.

도면

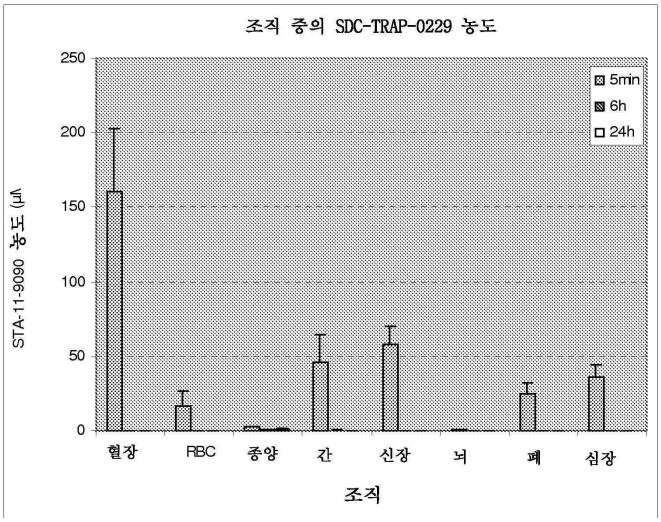
도면1



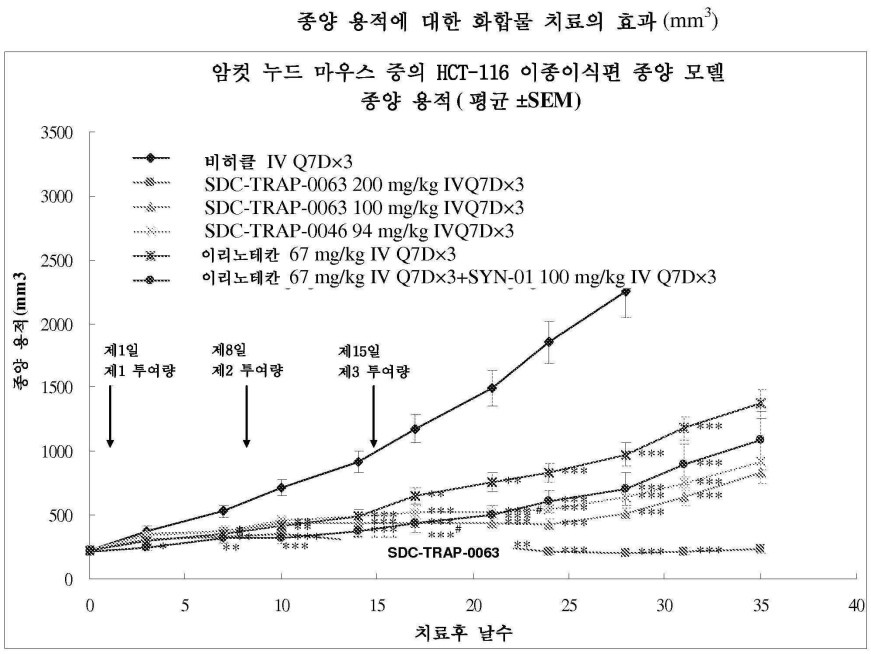
도면2



도면3



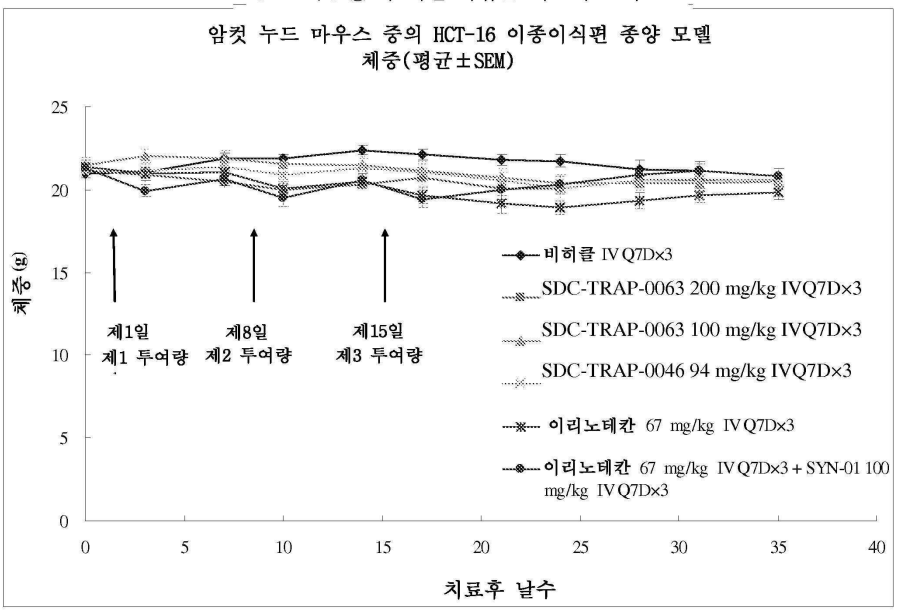
도면4



평균±SEM으로 나타낸 데이터, 비히클 그룹과 비교하여 *P < 0.05, ** P < 0.01 및 ***P < 0.001, 이리노테칸 단일 제제 그룹과 비교하여 # P < 0.05

도면5

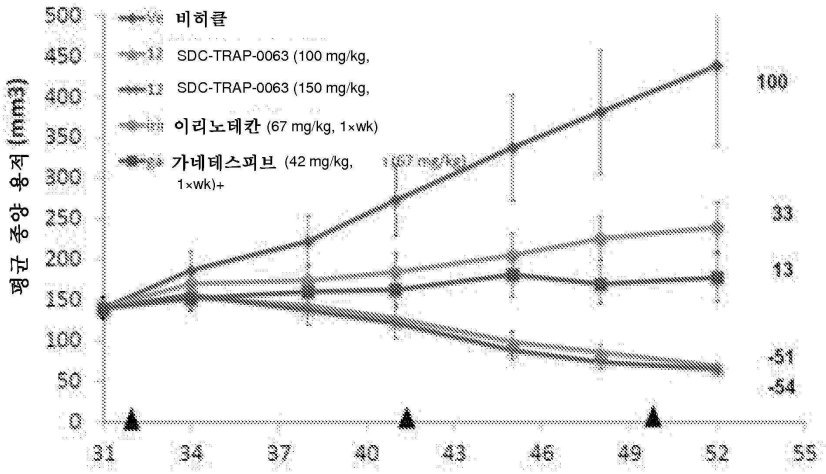
동물 체중(g)에 대한 화합물 치료의 효과



평균±SEM으로 나타낸 데이터

도면6

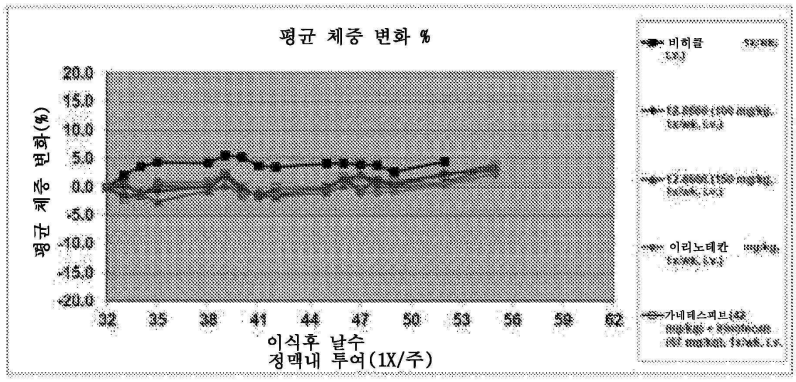
종양 용적(mm^3)에 대한 화합물 치료의 효과



종양 이식후 날수,
정맥내 투여(1X/주): ▲

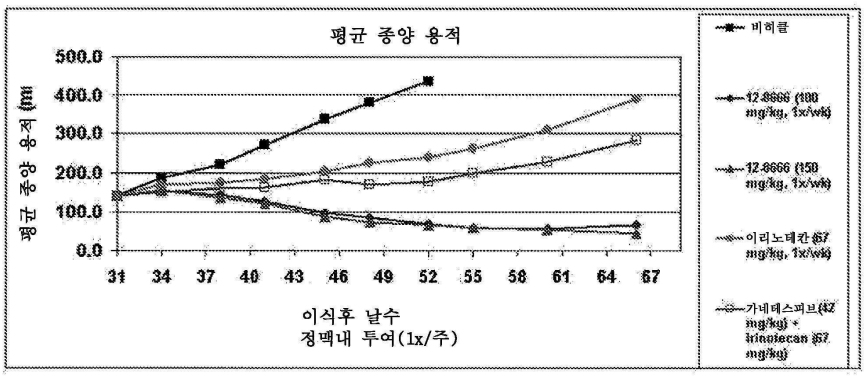
도면7

동물 체중(g)에 대한 화합물 치료의 효과



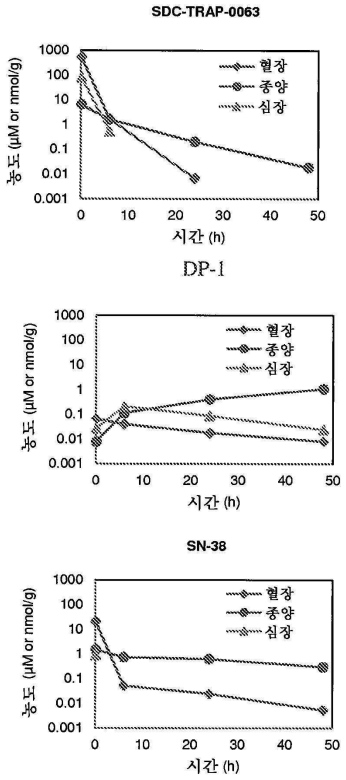
도면8

종양 용적(mm^3)에 대한 화합물 치료의 효과



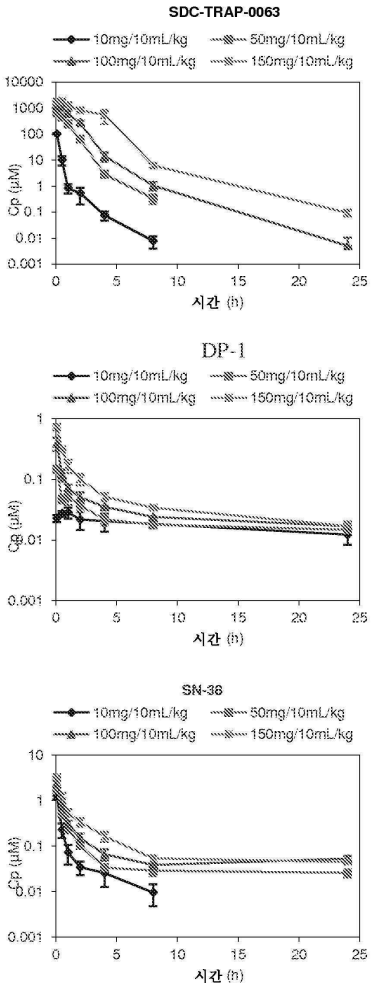
도면9

암컷 SCID 마우스에서의 SDC-TRAP-0063 조직 분포 연구



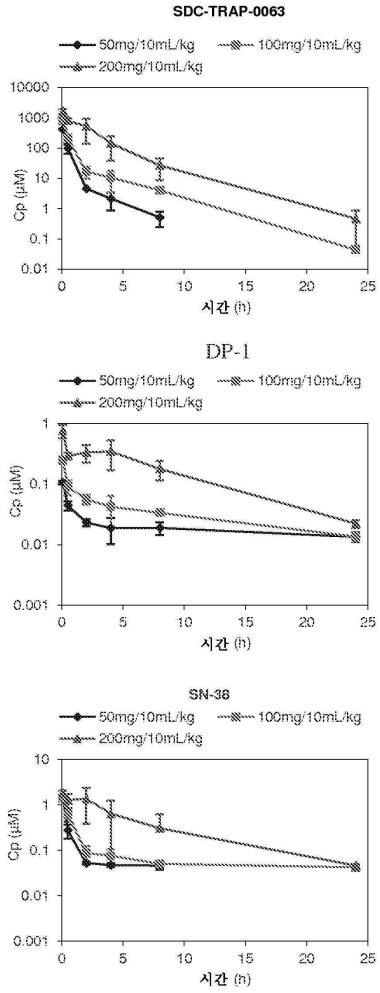
도면10

수컷 SD 마우스에서의 SDC-TRAP-0063 조직 분포 연구



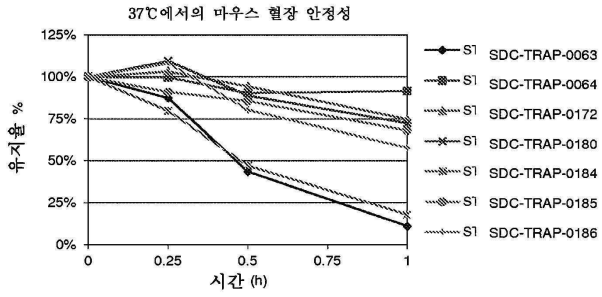
도면11

수컷 CD-1 마우스에서의 SDC-TRAP-0063 조직 분포 연구

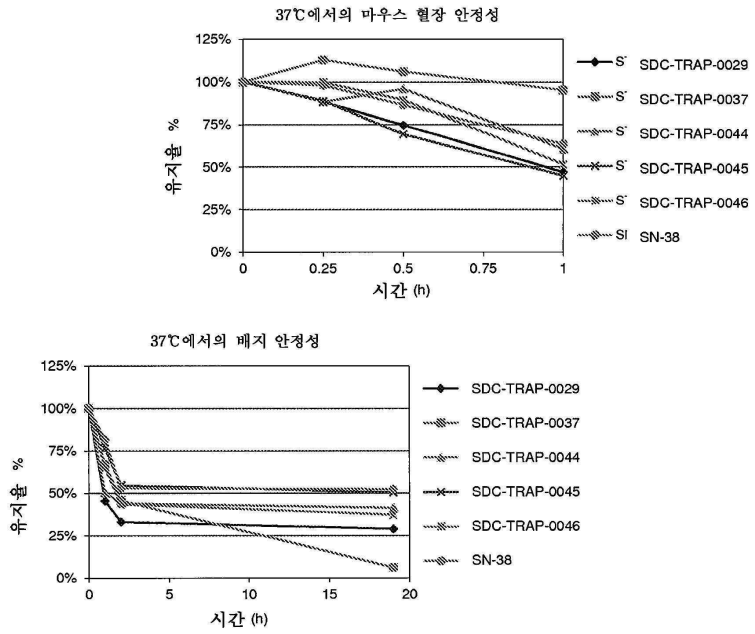


도면12

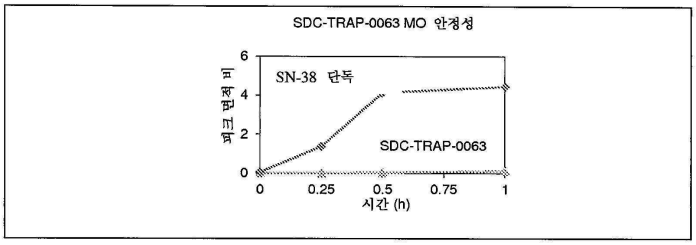
마우스 혈장에서의 SDC-TRAP 안정성



도면13



도면14



도면15

