

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6305981号  
(P6305981)

(45) 発行日 平成30年4月4日(2018.4.4)

(24) 登録日 平成30年3月16日(2018.3.16)

(51) Int.Cl.

F 1

**A 6 1 K 47/55 (2017.01)**  
**A 6 1 K 31/4745 (2006.01)**  
**C 0 7 D 491/22 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

A 6 1 K 47/55  
A 6 1 K 31/4745  
C 0 7 D 491/22  
A 6 1 P 35/00

請求項の数 3 (全 253 頁)

(21) 出願番号 特願2015-505991 (P2015-505991)  
(86) (22) 出願日 平成25年4月16日 (2013.4.16)  
(65) 公表番号 特表2015-512953 (P2015-512953A)  
(43) 公表日 平成27年4月30日 (2015.4.30)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2013/036783  
(87) 國際公開番号 WO2013/158644  
(87) 國際公開日 平成25年10月24日 (2013.10.24)  
審査請求日 平成28年4月13日 (2016.4.13)  
(31) 優先権主張番号 13/843,771  
(32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 61/624,639  
(32) 優先日 平成24年4月16日 (2012.4.16)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513121867  
マドリガル ファーマシューティカルズ,  
インコーポレーテッド  
アメリカ合衆国 19428 ペンシルベ  
ニア州 ウエスト コンショホッケン, ス  
イート 400, バー ハーバー ドライ  
ブ 200 フォー タワー ブリッジ  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔  
(74) 代理人 100118773  
弁理士 藤田 節  
(74) 代理人 100122389  
弁理士 新井 栄一  
(74) 代理人 100111741  
弁理士 田中 夏夫

最終頁に続く

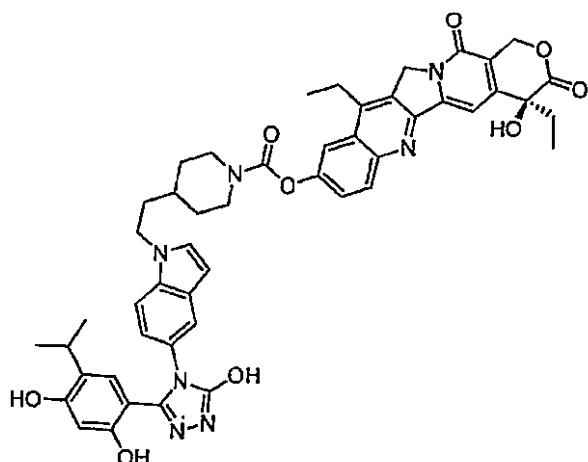
(54) 【発明の名称】標的化治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結合部分及びエフェクター部分を含む結合部分-薬物コンジュゲートであって、  
前記結合部分がHsp90に結合し、前記エフェクター部分が細胞毒性部分であり、  
前記細胞毒性部分が小分子であり、前記コンジュゲートが、以下の構造：

## 【化 1】



10

20

を有するSDC-TRAP-0063又はその互変異性体若しくは薬学的に許容される塩である、結合部分-薬物コンジュゲート。

**【請求項2】**

治療有効量の請求項1に記載のコンジュゲート及び少なくとも1つの医薬賦形剤を含む、医薬組成物。

**【請求項3】**

癌の治療用の医薬の製造における、請求項1に記載のコンジュゲートの使用。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

10

(関連出願)

本出願は、2012年4月16日出願の米国仮出願番号第61/624,639号及び2013年3月15日出願の米国非仮出願番号第13/843,771号に関する優先権を請求するものである。これら上記出願のそれぞれの内容を全体として参照により本明細書に組み込む。

**【0002】**

本発明は、エフェクター部分を目的の生物学的標的へ方向づける結合部分とコンジュゲートしたエフェクター部分を含む薬理化合物に関する。これらの化合物は、治療薬、診断薬及び画像化を含む広範な薬理学的用途を有する。例えば、これらの化合物は、癌などの状態の標的化された化学治療処置のために、治療エフェクター部分を、目的の標的細胞又は組織へ特異的に方向づけることができる。

20

**【背景技術】**

**【0003】**

化学治療において大幅な進歩がなされてきたが、現在利用できる治療薬及び治療法は依然として満足できるものではなく、化学治療的に処置される疾患(例えば、癌)と診断された患者の大部分についての予後は不十分なままである。しばしば、潜在的に毒性のある部分を使用する、化学治療並びに他の治療法及び診断の適用性及び/又は有効性は、望ましくない副作用によって限定される。

**【0004】**

多くの疾患及び障害は、特異的なタイプの細胞における特定のタンパク質の高レベルでの存在によって特徴付けられる。いくつかの場合、これらの高レベルのタンパク質の存在は過剰発現によって引き起こされる。歴史的に、これらのタンパク質の一部は、治療分子のための有用な標的であるか、又は疾患の検出のためのバイオマーカーとして使用されている。有用な治療標的として認められている過剰発現された細胞内タンパク質の1つの部類は、熱ショックタンパク質として公知である。

30

**【0005】**

熱ショックタンパク質(HSP)は、高温並びに紫外線、栄養枯渇及び酸素欠乏などの他の環境ストレスに応答して上方制御されるタンパク質の一部類である。HSPは、他の細胞タンパク質(クライアントタンパク質と称される)に対してシャペロンとして作用してそれらの適切な折り畳み及び修復を容易にして、異常に折り畳まれたクライアントタンパク質の再折り畳みにおける助けとなることを含む多くの既知の機能を有する。HSPには複数の公知のファミリーがあり、それぞれそれ自体の一連のクライアントタンパク質を有する。Hsp90は最も豊富にあるHSPファミリーの1つであり、ストレス下にない細胞中のタンパク質の約1~2%の割合を占め、ストレス下の細胞においては、それは約4~6%に増大する。

40

**【発明の概要】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0006】**

Hsp90の阻害は、ユビキチンプロテアソーム経路を介した、そのクライアントタンパク質の分解をもたらす。他のシャペロンタンパク質とは異なり、Hsp90のクライアントタンパク質は、大部分がシグナル変換に関するプロテインキナーゼ又は転写因子であり、そのクライアントタンパク質の多くは、癌の進行に関与することが示されている。Hsp90は

50

、変異解析によって、正常な真核細胞の生存に必要であることが示されている。しかし、Hsp90は、多くの腫瘍型において過剰発現される。これは、それが癌細胞の生存において重要な役割を果たしている可能性があり、癌細胞が正常細胞よりHsp90の阻害に対してより敏感である可能性があることを示している。例えば、癌細胞は一般に、折り畳みのためのHsp90に依存する、多くの変異し過剰発現した腫瘍性タンパク質を有している。さらに、低酸素、栄養枯渇、アシドーシス等のため、腫瘍の環境は一般に敵対的であるので、腫瘍細胞は、生存のためにHsp90に特に依存する可能性がある。さらに、Hsp90の阻害は、いくつかの腫瘍性タンパク質並びにホルモン受容体及び転写因子の同時阻害を引き起こし、それを、抗癌剤のための魅力的な標的としている。上記の観点から、Hsp90は、ガネスピブ、AUY-922及びIPI-504のようなそうしたHsp90阻害剤(Hsp90i)化合物を含む薬物開発の魅力的な標的である。同時に、初期に有望性を示した特定のこれらの化合物、例えばゲルダナマイシンの進歩は、それらの化合物の毒性プロファイルのために、遅くなっている。これまで開発されたHsp90i化合物は、癌用薬物として高い有望性を示していると考えられているが、癌細胞におけるHsp90の遍在性が活用される可能性のある他の方法は、これまで、探究されないままになっている。したがって、特定の疾患又は障害に付随する細胞中で過剰発現されるHsp90などのタンパク質を選択的に標的とする治療分子に対するニーズが存在する。

10

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0007】

本発明は、分子を標的細胞中で捕捉する方法で、エフェクター部分を目的の標的細胞へ方向づける結合部分とコンジュゲートしたエフェクター部分を含む薬理分子(「SDC-TRAP」)を提供する。特定の実施形態では、SDC-TRAPが標的細胞に進入した後、切断可能な結合又はリンカーが優先的に切断されるように、そのエフェクター部分を、切断可能な結合又はリンカーを介して結合部分とコンジュゲートさせる。本出願の発明者らは、他の細胞と比較して標的細胞中のエフェクター部分の細胞内レベルを増加させるために、本発明のSDC-TRAP分子を用いて、エフェクター部分を特定のタイプの細胞へ選択的に送達できることを発見した。本発明者らは、本発明の特定のSDC-TRAP分子が、受動拡散によって標的細胞に進入し、標的細胞中に選択的に留まることを実証した。具体的には、本発明者らは、本発明の特定のSDC-TRAP分子は、結合部分が結合するタンパク質を過剰発現する、又は他の形でそのタンパク質が高い細胞内レベルにある細胞内のみに選択的に留まることを示した。これらのSDC-TRAP分子、及び本明細書で説明するこれらの分子を用いる方法には多くの利点がある。

20

##### 【0008】

特に、本発明は、目的の細胞を標的とし、エフェクター部分が所望の生物学的效果をもつのに十分な期間細胞内に捕捉されるSDC-TRAP分子を提供する。一実施形態では、これらのSDC-TRAPは、特定の疾患又は障害に特徴的である細胞内タンパク質の過剰発現をもとにした、エフェクター部分の特定のタイプの細胞への標的化を可能にする。したがって、本発明は、これらの化合物を含む組成物、キット及び方法(例えば、治療、診断及び画像化)を提供する。

30

##### 【0009】

特定の実施形態では、本出願は、SDC-TRAPにおける結合部分としてのHsp90相互作用部分、例えば阻害剤の使用を例示する。しかし、本発明は、本明細書で考慮され、挙げられ例示されるものを含む他の結合部分を含むものとする。したがって、癌又は炎症の処置を対象とする特定の実施形態では、SDC-TRAPは、エフェクター部分にコンジュゲートされたHsp90阻害剤部分を含む。特定の実施形態では、そのエフェクター部分は細胞毒性エフェクター部分である。

40

##### 【0010】

他の実施形態では、SDC-TRAPは、結合部分と連結していても依然として効果的であるエフェクター部分を含む。こうした実施形態では、標的細胞中における結合又はリンカーの切断は、本発明の必要な特徴ではない。細胞毒性エフェクター部分などの他の場合、エフ

50

エクター部分はリンカー又は結合が切断された後だけ効果的であるはずであり、そのエフェクター部分は、標的細胞の内部でSDC-TRAP分子から放出される。どちらの場合でも、標的細胞に進入しないSDC-TRAPは迅速に取り除かれなければならない(例えば、血漿又は他の非標的細胞若しくは組織から)。

#### 【0011】

他の実施形態では、SDC-TRAPの結合部分は標的細胞内のタンパク質と結合する。これ自身は、所望の生物学的效果をもたらすことができる(例えば、標的細胞内のHsp90を阻害することなど)。一実施形態では、この結合部分は、標的細胞中に存在する細胞内タンパク質と結合することだけでなく、特定の所望の生物学的效果ももたらすことによって、SDC-TRAPの全体的な効能に寄与することができる。例えば、結合部分がHsp90阻害剤であり、標的細胞が癌細胞である場合、SDC-TRAPの全体的な活性は、エフェクター部分からだけでなく、Hsp90阻害剤の生物学的活性からももたらされる可能性がある。10

#### 【0012】

或いは、結合部分のそのタンパク質標的の相互作用は、生物学的效果を与えるのではなく、SDC-TRAPを標的細胞中へ引きつけ、保持するように働くだけである可能性がある。この実施形態では、その結合部分は、細胞内標的タンパク質と可逆的に結合し、遊離SDC-TRAP分子と結合SDC-TRAP分子との間の細胞内平衡を生み出すことができる。この平衡は、例えば酵素的切断、加水分解又は分解によって、SDC-TRAPの切断及びエフェクター部分のより効果的な送達、例えば結合部分からのエフェクター部分の放出を可能にすることができる。いくつかの場合、このエフェクター部分は、そうした放出が起こるまで不活性である可能性がある。20

#### 【0013】

種々の態様及び実施形態では、本発明は多くの利点を提供する。例えば、SDC-TRAPは、効能を最大化し且つ/又は望ましくない副作用を最少化する標的化治療法を提供することができる。SDC-TRAPは、毒性及び/又は望ましくない全身的作用のため、SDC-TRAPを用いなければ単独での投与に適さないエフェクター部分の標的化された使用を提供することができる。SDC-TRAPは、そうしたエフェクター部分を細胞内標的へ標的化するのを容易にすることができ(すなわち、そのサイズ及び化学的特性のため)、そのSDC-TRAPは、目的の細胞内標的を有する細胞中に受動的に拡散する(又は、場合によっては、能動的に輸送する)ことができる。或いは、SDC-TRAPは、選択的に、細胞毒性分子を送達して癌又は炎症細胞などの標的細胞を破壊することができる。30

#### 【0014】

さらなる利点を以下で詳細に論じることとする。

#### 【0015】

本発明の上記及び他の利点は、例えば、最近の著しい進歩にも関わらず現在利用可能な治療薬及び治療法が依然として満足できるものでなく、癌などの疾患と診断された患者の大部分についての予後が不十分なままである化学治療において、特に興味のあるものである。しかし、例示的な実施形態及び実施例の多くを癌の関連で示すが、当業者は、本発明が、エフェクター部分の標的化を必要とするか又はそれから利益が得られる、治療、診断及び画像化用途にわたる用途を有することを理解されよう。40

#### 【0016】

種々の態様において、本発明は、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

#### 【0017】

種々の態様において、本発明は、そのSDC-TRAPが能動輸送によって細胞に進入することができる、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

#### 【0018】

種々の態様において、本発明は、そのSDC-TRAPが約1600ダルトン未満の分子量を有する、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

#### 【0019】

10

20

30

40

50

種々の態様において、本発明は、その結合部分が約800ダルトン未満の分子量を有する、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0020】

種々の態様において、本発明は、そのエフェクター部分が800ダルトン未満の分子量を有する、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0021】

種々の態様において、本発明は、その結合部分とエフェクター部分がおおよそ等しいサイズである、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0022】

種々の態様において、本発明は、そのHsp90結合部分がHsp90のN末端ドメインと相互作用する、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。 10

【0023】

種々の態様において、本発明は、そのHsp90結合部分がHsp90のC-末端ドメインと相互作用する、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0024】

種々の態様において、本発明は、そのHsp90結合部分がHsp90の中間ドメインと相互作用する、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0025】

種々の態様において、本発明は、その結合部分が多ドメイン標的タンパク質分子の所定ドメインと相互作用する、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。 20

【0026】

種々の態様において、本発明は、その結合部分(例えば、Hsp90結合部分)が100nM以上のK<sub>d</sub>を有する(例えば、所定の標的分子、例えばHsp90について)、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0027】

種々の態様において、本発明は、対象に投与した場合、そのSDC-TRAPが標的(例えば、腫瘍)細胞中で血漿に対して2:1の比で存在する、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。他の実施形態では、本発明は、対象に投与した場合、そのSDC-TRAPが標的(例えば、腫瘍)細胞中で正常細胞に対して2:1の比で存在する、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。 30

【0028】

種々の態様において、本発明は、そのSDC-TRAPが標的(例えば、癌)細胞中に少なくとも24時間存在する、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0029】

種々の態様において、本発明は、そのエフェクター部分が、少なくとも6時間の期間(例えば、標的細胞及び/又は組織内で)にわたって放出される、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0030】

種々の態様において、本発明は、そのエフェクター部分が、標的(例えば、癌)細胞の内部で選択的に放出される、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。 40

【0031】

種々の態様において、本発明は、そのSDC-TRAPが、毒性である、又は他の点で対象への投与に不適であるエフェクター部分の使用を可能にする、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0032】

種々の態様において、本発明は、単独で投与した場合、そのHsp90が、治療剤としての効果がない阻害剤(例えば、Hsp90阻害剤)である、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及び 50

エフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0033】

種々の態様において、本発明は、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。

【0034】

種々の態様において、本発明は、治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAP及び少なくとも1つの医薬賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0035】

種々の態様において、本発明は、それを必要とする対象を処置するための方法であって、治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与し、それによってその対象を処置するステップを含む方法を提供する。 10

【0036】

種々の態様において、本発明は、対象を画像化、診断及び/又は選択するための方法であって、有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与し、それによって対象を画像化、診断及び/又は選択するステップを含む方法を提供する。

【0037】

種々の態様において、本発明は、それを必要とする対象を処置するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与し、それによって対象を処置するための取扱説明書を含むキットを提供する。 20

【0038】

種々の態様において、本発明は、対象を画像化、診断及び/又は選択するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与しそれによって対象を画像化、診断及び/又は選択するための取扱説明書を含むキットを提供する。

【0039】

種々の実施形態において、本発明は、本明細書で開示する特徴の任意の1つ以上を有する、本明細書で開示する態様の任意の1つ以上を含むことができる。

【0040】

種々の実施形態において、その結合部分は、正常細胞と比較して癌性細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する。 30

【0041】

種々の実施形態において、タンパク質はシャペロニンタンパク質である。シャペロニンは、例えばHsp90であってよい。

【0042】

種々の実施形態において、シャペロニンはHsp90結合部分である。

【0043】

種々の実施形態において、その結合部分はHsp90リガンド又はそのプロドラッグである。Hsp90リガンドは例えばHsp90阻害剤であってよい。Hsp90阻害剤は、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン、及びラディシコールからなる群から選択することができる。 40

【0044】

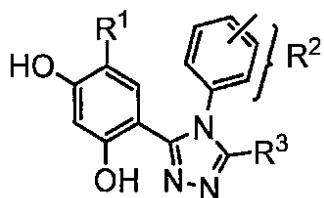
種々の実施形態において、その結合部分はHsp90標的部分、例えば、Hsp90と結合するトリアゾール/レゾルシノールベースの化合物、又はHsp90と結合するレゾルシノールアミドベースの化合物、例えばガネテスピブ、AUY-922又はAT-13387であってよい。

【0045】

種々の実施形態において、その結合部分は式(1):

【0046】

## 【化1】



のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

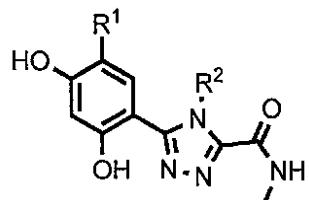
R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハライド、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>はアルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく、R<sup>2</sup>が6員のアリール又はヘテロアリールである場合、R<sup>2</sup>は、それを介してリンカーレイントリアゾール環上の結合点に対して3位及び4位で置換されており;R<sup>3</sup>はSH、OH、-CONHR<sup>4</sup>、アリール又はヘテロアリールであってよく、R<sup>3</sup>が6員のアリール又はヘテロアリールである場合、R<sup>3</sup>は3位又は4位で置換されている。

## 【0047】

種々の実施形態において、その結合部分は式(I):

## 【0048】

## 【化2】



のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

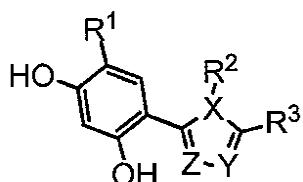
R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハロ、カルボキサミド、スルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>は、任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよい。そうした化合物の例には、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドが含まれる。

## 【0049】

種々の実施形態において、その結合部分は式(II):

## 【0050】

## 【化3】



のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

X、Y及びZは独立にCH、N、O又はS(適切な置換部(substitutions)を有し、対応する原子の原子価及び環の芳香族性を満足している)であってよく;R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハライド、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>は置換アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく、リンカーレイントリアゾール環上の延ばされた置換部と結合されており;R<sup>3</sup>は、それらにエフェクター部分が結合されていてよいSH、OH、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>及び-CONHR<sup>6</sup>であってよく;R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は独立にH、アルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく;R<sup>6</sup>は、それにエフェクター部分が結合されていてよ

10

20

30

40

50

い最少で1つの官能基を有するアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよい。

#### 【0051】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、1~10個の炭素原子を有する飽和直鎖状又は分枝状の非環状炭化水素を意味する。代表的な飽和直鎖アルキルには、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル及びn-デシルが含まれ;飽和分枝アルキルには、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシルなどが含まれる。「(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル」という用語は、1~6個の炭素原子を有する飽和直鎖状又は分枝状の非環状炭化水素を意味する。代表的な(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する上記に示したものである。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

10

#### 【0052】

本明細書で用いる「アルケニル」という用語は、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する飽和直鎖状又は分枝状の非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖状及び分枝状(C<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>)アルケニルには、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレン、1-ペントニル、2-ペントニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニルなどが含まれる。アルケニル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

20

#### 【0053】

本明細書で用いる「アルキニル」という用語は、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する飽和直鎖状又は分枝状の非環状炭化水素を意味する。代表的な直鎖状及び分枝状アルキニルには、アセチレン、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニルなどが含まれる。アルキニル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

30

#### 【0054】

本明細書で用いる「シクロアルキル」という用語は、3~20個の炭素原子を有する飽和した単環式又は多環式アルキル基を意味する。代表的なシクロアルキルには、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、-シクロデシル、オクタヒドロ-ペンタレンなどがあり。シクロアルキル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

40

#### 【0055】

本明細書で用いる「シクロアルケニル」という用語は、環系中に少なくとも1つの炭素-炭素二重結合、及び3~20個の炭素原子を有する単環式又は多環式非芳香族アルキル基を意味する。代表的なシクロアルケニルには、シクロペントニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、

50

シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、1,2,3,4,5,8-ヘキサヒドロナフタレニルなどが含まれる。シクロアルケニル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【0056】

本明細書で用いる「ハロアルキル」という用語は、1つ以上の(すべてを含む)水素基がハロ基で置き換えられており、各ハロ基が、-F、-Cl、-Br及び-Iから独立に選択されるアルキル基を意味する。「ハロメチル」という用語は、1~3個の水素基がハロ基で置き換えられているメチルを意味する。代表的なハロアルキル基には、トリフルオロメチル、ブロモメチル、1,2-ジクロロエチル、4-ヨードブチル、2-フルオロペンチルなどが含まれる。

10

## 【0057】

本明細書で用いる「アルコキシ」は、酸素リンカーを介して他の部分と結合しているアルキル基である。

## 【0058】

本明細書で用いる「ハロアルコキシ」は、酸素リンカーを介して他の部分と結合しているハロアルキル基である。

## 【0059】

本明細書で用いる「芳香環」又は「アリール」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族である単環式又は多環式の炭化水素基を意味する。適切なアリール基の例には、これらに限定されないが、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル及びナフチル、並びに5,6,7,8-テトラヒドロナフチルなどのベンゾ縮合炭素環部分が含まれる。アリール基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。一実施形態では、アリール基は、本明細書で「(C<sub>6</sub>)アリール」と称する、その環が6個の炭素原子を含む単環式環である。

20

## 【0060】

本明細書で用いる「アラルキル」という用語は、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキレン基によって他の基と結合しているアリール基を意味する。代表的なアラルキル基には、ベンジル、2-フェニル-エチル、ナフタ-3-イル-メチルなどが含まれる。アラルキル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【0061】

30

本明細書で用いる「アルキレン」という用語は、2つの結合点を有するアルキル基を指す。「(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキレン」という用語は、1~6個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。直鎖(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキレン基が好ましい。アルキレン基の非限定的な例には、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、n-プロピレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、イソプロピレン(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-)などが含まれる。アルキレン基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【0062】

本明細書で用いる「ヘテロシクリル」という用語は、飽和環か又は不飽和非芳香族環である単環式(一般に3~10員を有する)又は多環式(一般に7~20員を有する)の複素環式環系を意味する。3~10員複素環は最大で5個のヘテロ原子を含むことができ;7~20員複素環は最大で7個のヘテロ原子を含むことができる。一般に、複素環は、少なくとも1つの炭素原子環員を有する。各ヘテロ原子は、酸化されているか(例えば、N(O))又は四級化されていてよい窒素;酸素;並びにスルホキシド及びスルホンを含む硫黄から独立に選択される。複素環は、任意のヘテロ原子又は炭素原子を介して結合されていてよい。代表的な複素環には、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなどが含まれる。ヘテロ原子は当業者に公知の保護基で置換されていてよく、例えば窒素上の水素は、tert-ブトキシカルボニル基で置換されていてよい。さらに、ヘテロシクリルは、1つ以上の置換

40

50

基で任意選択で置換されていてよい。こうした置換複素環式基の安定な異性体だけが、この定義において考慮される。

#### 【0063】

本明細書で用いる「複素芳香族」、「ヘテロアリール」という用語、又は同様の用語は、炭素原子環員及び1つ以上のヘテロ原子環員を含む単環式又は多環式の複素芳香環を意味する。各ヘテロ原子は、酸化されているか(例えば、N(O))又は四級化されていてよい窒素;酸素;並びにスルホキシド及びスルホンを含む硫黄から独立に選択される。代表的なヘテロアリール基には、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、ブリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、及びベンゾチエニルが含まれる。一実施形態では、複素芳香環は5~8員単環式ヘテロアリール環から選択される。複素芳香族又はヘテロアリール環の他の基との結合点は、複素芳香族又はヘテロアリール環の炭素原子か又はヘテロ原子であってよい。ヘテロアリール基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。10

#### 【0064】

本明細書で用いる「(C<sub>5</sub>)ヘテロアリール」という用語は、その環の少なくとも1個の炭素原子が、例えば酸素、硫黄又は窒素などのヘテロ原子で置き換えられている5員の芳香族複素環式環を意味する。代表的な(C<sub>5</sub>)ヘテロアリールには、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリルなどが含まれる。

#### 【0065】

本明細書で用いる「(C<sub>6</sub>)ヘテロアリール」という用語は、その環の少なくとも1個の炭素原子が、例えば酸素、窒素又は硫黄などのヘテロ原子で置き換えられている6員の芳香族複素環式環を意味する。代表的な(C<sub>6</sub>)ヘテロアリールには、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニルなどが含まれる。30

#### 【0066】

本明細書で用いる「ヘテロアラルキル」という用語は、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキレンによって他の基と結合しているヘテロアリール基を意味する。代表的なヘテロアラルキルには、2-(ピリジン-4-イル)-プロピル、2-(チエン-3-イル)-エチル、イミダゾール-4-イル-メチルなどが含まれる。ヘテロアラルキル基は、1つ以上の置換基で任意選択で置換されていてよい。

#### 【0067】

本明細書で用いる「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Br又は-Iを意味する。40

#### 【0068】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール及びヘテロアラルキル基に適した置換基には、安定な本発明の化合物を形成する任意の置換基が含まれる。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルのための置換基の例には、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたシクロアルキル、任意選択で置換されたシクロアルケニル、任意選択で置換されたヘテロシクリル、任意選択で置換されたアリール、任意選択で置換されたヘテロアリール、任意選択で置換されたアラルキル、任意選50

択で置換されたヘテロアラルキル又はハロアルキルが含まれる。

**【0069】**

さらに、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、並びにアルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキル及びヘテロアラルキル基の任意の飽和部分も、=O又は=Sで置換されていてよい。

**【0070】**

ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基が窒素原子を含む場合、それは置換されていても置換されていてよい。ヘテロアリール基の芳香環中の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素は四級窒素であってよい。

**【0071】**

本明細書で用いる「低級(lower)」という用語は、最大で4個の原子を有する基を指す。例えば、「低級アルキル」は1~4個の炭素原子を有するアルキル基を指し、「低級アルコキシ」は「-O-(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルを指し、「低級アルケニル」又は「低級アルキニル」は、それぞれ2~4個の炭素原子を有するアルケニル又はアルキニル基を指す。

10

**【0072】**

別段の指定のない限り、反応性官能基((限定されないが)カルボキシ、ヒドロキシ、チオール及びアミノ部分など)を含む本発明の化合物は、保護されたその誘導体も含む。「保護された誘導体」は、反応部位(1つ以上)が1つ以上の保護基によって遮断されている化合物である。ヒドロキシリル基のための適切な保護基の例には、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセテートなどが含まれる。適切なアミン保護基の例には、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジル及びフルオレニルメチルオキシ-カルボニル(Fmoc)が含まれる。適切なチオール保護基の例には、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチルなどが含まれる。他の適切な保護基は当業者に周知であり、それらにはT. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981年に見られるものが含まれる。

20

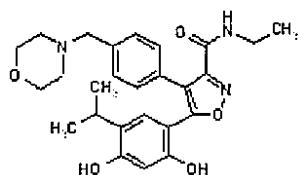
**【0073】**

例示的なHsp90阻害剤には、米国特許第8,362,055号及び同第7,825,148号に開示されているものが含まれる。こうした化合物の例には、AUY-922:

**【0074】**

30

**【化4】**



が含まれる。

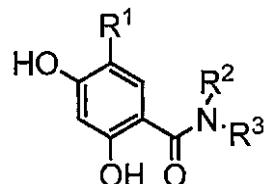
**【0075】**

種々の実施形態において、その結合部分は式(IV):

**【0076】**

40

**【化5】**



のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハロ、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく；

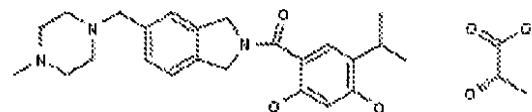
R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立に、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ、アミノ、モノ-及びジ-C<sub>1</sub>

50

～C<sub>2</sub>アルキルアミノの1つ以上で任意選択で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>ヒドロカルビル基;5～12員アリール又はヘテロアリール基であるか;或いは、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、最大で5つの環員がO、N及びSから選択される4～8員单環式複素環式基を形成している。そうした化合物の例には、AT-13387:

【0077】

【化6】



10

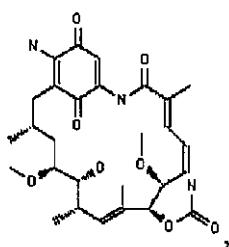
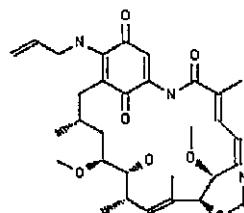
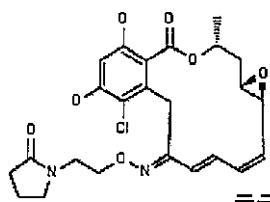
が含まれる。

【0078】

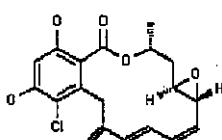
種々の実施形態において、その結合部分はHsp90標的部分、例えば1つ以上の

【0079】

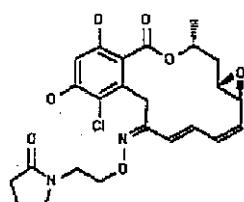
【化7】

ゲルダナマイシン、*e.g.*, IPI-493マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン、*e.g.*, 17-AAG

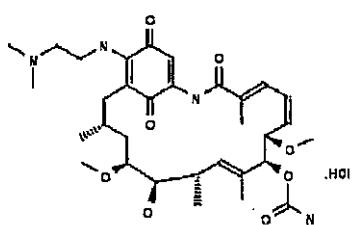
ラディシコール、KF-58333



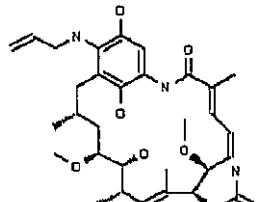
, KF-58332



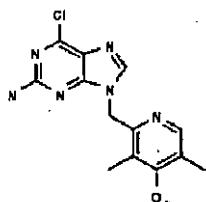
, 17-DMAG



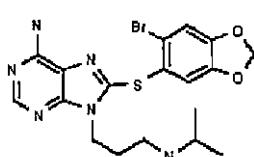
, IPI-504



, BIIB-021

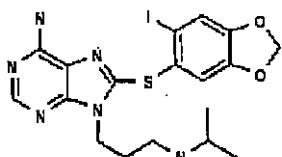


, BIIB-028, PU-H64



O-P(=O)(O)O

, PU-H71



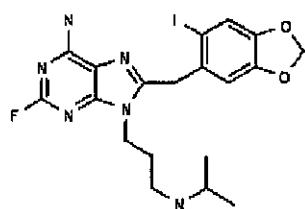
, PU-DZ8

10

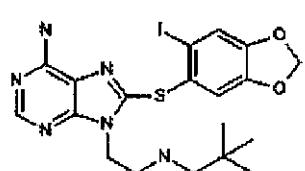
20

30

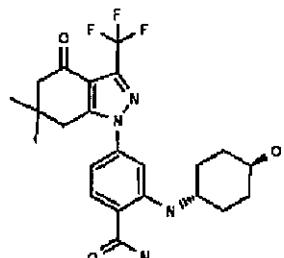
40



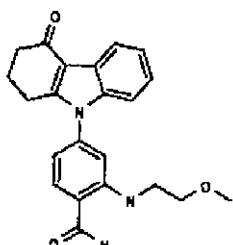
, PU-HZ151



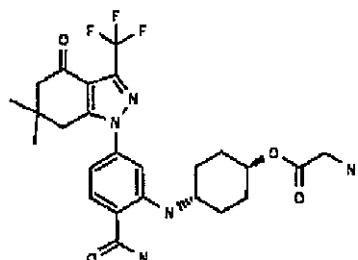
, SNX-2112



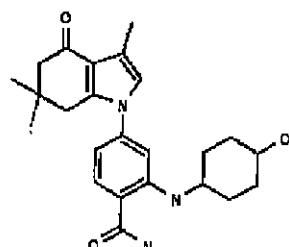
, SNX-2321



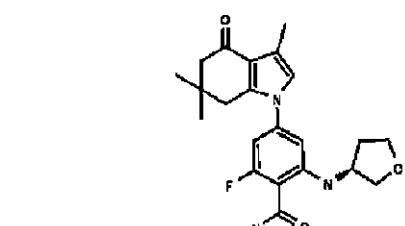
, SNX-5422



, SNX-7081



, SNX-8891,



SNX-0723

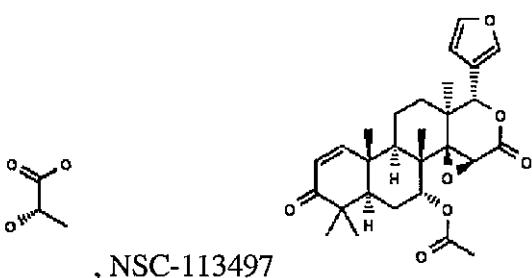
, SAR-567530, ABI-287, ABI-328, AT-13387

10

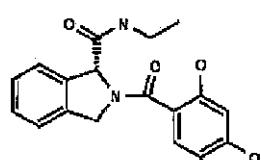
20

30

40

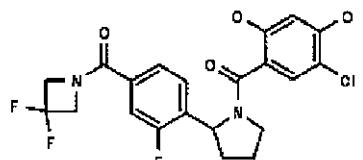


, NSC-113497

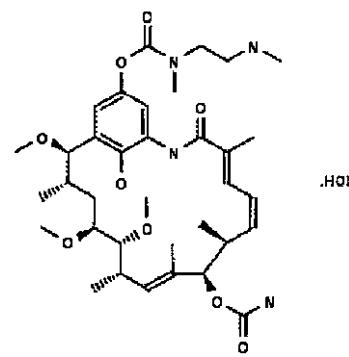


PF-3823863

, PF-4470296

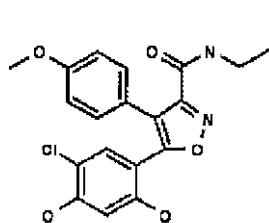


,

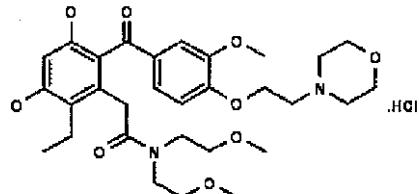


EC-102, EC-154, ARQ-250-RP, BC-274 , VER-50589

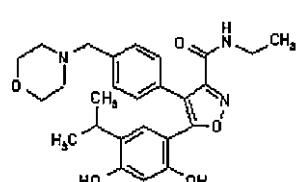
10



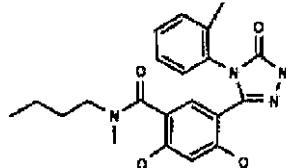
, KW-2478



, BHI-001,

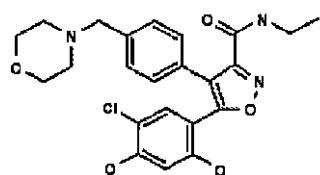


AUY-922 , EMD-614684



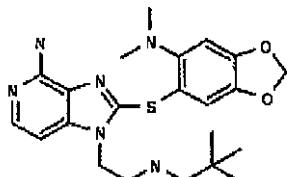
EMD-683671, XL-888, VER-51047 , KOS-2484,

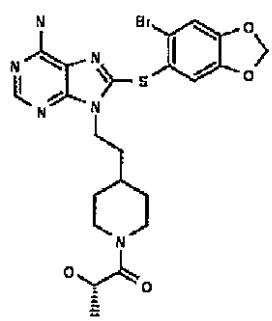
20



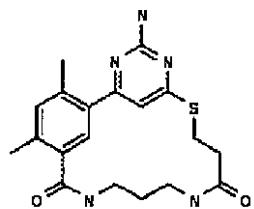
KOS-2539, CUDC-305 , MPC-3100

30



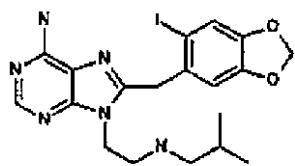


, CH-5164840



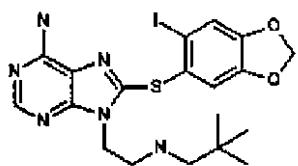
, PU-DZ13

10

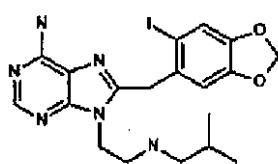


HCl

, PU-HZ151

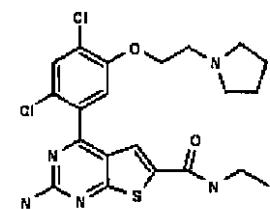


, PU-DZ13



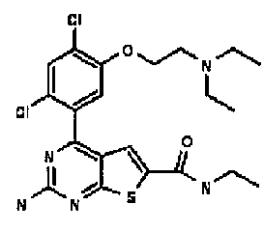
HCl

, VER-82576

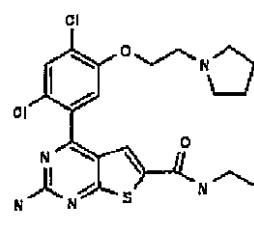


, VER-82160

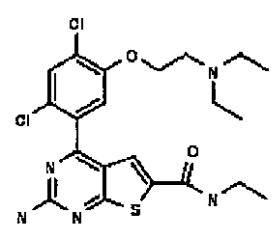
20



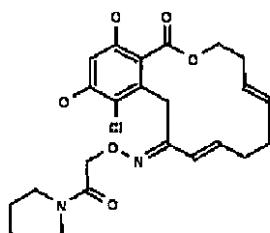
, VER-82576



, VER-82160

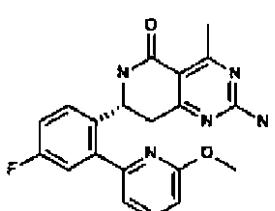


, NXD-30001

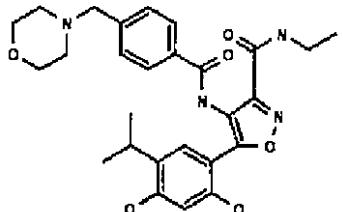


, NVP-HSP990

30

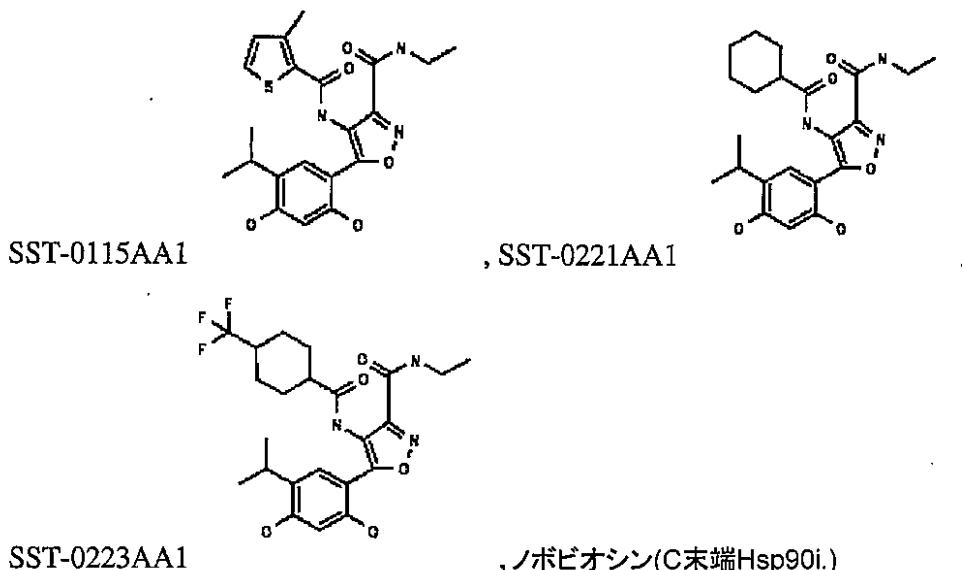


, SST-0201CL1



,

40



を含む。

**【 0 0 8 0 】**

種々の実施形態において、エフェクター部分は治療部分である。治療部分は、例えば細胞毒性部分であってよい。細胞毒性部分はSN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノstatt、レナリドミド、イリノテカン、ガネスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ、KW-2189、BUMB2、DC1、CC-1065、アドゼレシン又はその断片であってよい。

**【 0 0 8 1 】**

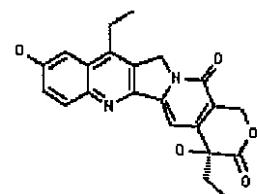
種々の実施形態において、エフェクター部分は抗葉酸剤又はその断片(例えば、テモゾラミド、ミトゾラミド、ナイトロジエンマスター、エストラムスチン又はクロロメチン)である。

**【 0 0 8 2 】**

種々の実施形態において、エフェクター部分には、1つ以上の:ペプチジル-プロリルイソメラーゼリガンド、例えばFK506(タクロリムス);ラパマイシン、シクロスボリンA;ステロイドホルモン受容体リガンド、例えばエストロゲン、プロゲスチン、テストステロンなどの天然由来のステロイドホルモン並びにその合成誘導体及び模倣剤;細胞骨格タンパク質と結合する小分子、例えば抗分裂剤、例えばタキサン、コルヒチン、コルセミド、ノカドゾール(nocadazole)、ピンプラスチン及びビンクリスチン、アクチン結合剤、例えばサイトカラシン、ラトランクリン、ファロイジン;レナリドミド、ポマリドミド、SN-38

**【 0 0 8 3 】**

**【 化 8 】**



を含むカンプトテシン、トポテカン、コンブレタスタチン、カペシタシン、ゲムシタシン、ピンカルカルイド、白金含有化合物、メトホルミン、HDAC阻害剤(例えば、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA))、チミジル酸シルターゼ阻害剤、例えばメトトレキサート、ペメトレキセド及びラルチトレキセド;ナイトロジエンマスター、例えばベンダムスチン及びメルファラン;5-フルオロウラシル(5-FU)及びその誘導体;並びにADC薬物において使用される薬剤、例えばベドチン及びDM1が含まれる。

**【 0 0 8 4 】**

10

20

30

40

50

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：中枢神経抑制剤、例えば全身麻醉剤(バルビツレート、ベンゾジアゼピン、ステロイド、シクロヘキサノン誘導体及び種々雑多な薬剤)、催眠鎮静剤(ベンゾジアゼピン、バルビツレート、ピペリジンジオン及びトリオン、キナゾリン誘導体、カルバメート、アルデヒド及び誘導体、アミド、非環式ウレイド、ベンザゼピン及び関連薬物、フェノチアジン)、中枢随意筋緊張改変薬(central voluntary muscle tone modifying drug)(抗けいれん剤、例えばヒダントイン、バルビツレート、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、アシルウレイド、グルタルイミド、ベンゾジアゼピン、第二及び第三アルコール、ジベンザゼピン誘導体、バルプロ酸及び誘導体、GABA類似体)、鎮痛剤(モルヒネ及び誘導体、オリパビン誘導体、モルフィナン誘導体、フェニルピペリジン、2,6-メタン-3-ベンズアゾカイン(benzazocaine)誘導体、ジフェニルプロピルアミン及びアイソスター、サリシレート、p-アミノフェノール誘導体、5-ピラゾロン誘導体、アリール酢酸誘導体、フェナメート及びアイソスター)及び制吐剤(抗コリン作用薬、抗ヒスタミン剤、抗ドーパミン作用薬)；中枢神経系刺激剤、例えば中枢神経興奮剤(呼吸興奮剤、けいれん刺激剤(convulsant stimulant)、精神運動興奮剤)、麻薬アンタゴニスト(モルヒネ誘導体、オリパビン誘導体、2,6-メタン-3-ベンゾキサン誘導体、モルフィナン誘導体)向知性剤；精神薬理学的(psychopharmacological)/向精神剤、例えば抗不安鎮静剤(ベンゾジアゼピン、プロパンジオールカルバメート)、抗精神病剤(フェノチアジン誘導体、チオキサンチン誘導体、他の三環式化合物、ブチロフェノン誘導体及びアイソスター、ジフェニルブチルアミン誘導体、置換ベンズアミド、アリールピペラジン誘導体、インドール誘導体)、抗うつ剤(三環式化合物、MAO阻害剤)から誘導される。

【 0 0 8 5 】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：呼吸管用薬物、例えば中枢性鎮咳剤(アヘンアルカロイド及びそれらの誘導体)；免疫抑制剤；薬力学的薬剤(pharmacodynamic agent)、例えば末梢神経系薬物、例えば局部麻酔剤(エステル誘導体、アミド誘導体)；シナプス又は神経効果器コンジュゲート部位で作用する薬物、例えばコリン作動剤、抗コリン剤(cholinergic blocking agent)、神経筋遮断剤、アドレナリン作動剤、抗アドレナリン作動剤；平滑筋活性薬物、例えば鎮痙剤(抗コリン作用剤、筋向性鎮痙剤)、血管拡張剤、平滑筋刺激剤；ヒスタミン及び抗ヒスタミン剤、例えばヒスタミン及びその誘導体(ベタゾール)、抗ヒスタミン剤(H<sub>1</sub>-アンタゴニスト、H<sub>2</sub>-アンタゴニスト)、ヒスタミン代謝薬物；心臓脈管薬、例えば強心剤(植物抽出物、ブテノライド、ペントジエノリド、エリスロフレウム(erythrophleum)種からのアルカロイド、イオノフォア、-アドレナリン受容体刺激剤)、不整脈治療薬、降圧剤、抗高脂血剤(クロフィブリン酸誘導体、ニコチン酸誘導体、ホルモン及び類似体、抗生物質、サリチル酸及び誘導体)、抗静脈瘤性薬物、止血剤；化学治療剤、例えば抗感染症剤、例えば殺外部寄生生物剤(塩素化炭化水素、ピレチン(pyrethrin)、硫化化合物)、駆虫剤、抗原虫剤、抗マラリア剤、抗アメーバ剤、抗リーシュマニア薬、抗トリコモナス剤、抗トリバノソーマ剤、スルホンアミド、抗マイコバクテリア剤、抗ウイルス化学治療薬及び細胞増殖抑制剤、すなわち抗悪性腫瘍剤又は細胞毒性薬、例えばアルキル化剤、例えばメクロレタミン塩酸塩(ナイトロジエンマスターD、mustargen、HN2)、シクロホスファミド(Cytovan、エンドキサン)、イホスファミド(IFEX)、クロラムブシリル(Leukeran)、メルファラン(フェニルアラニンマスターD、L-サルコリシン、Alkeran、L-PAM)、ブスルファン(Myleran)、チオテパ(トリエチレンチオホスホルアミド)、カルムスチン(BiCNU、BCNU)、ロムスチン(CeeNU、CCNU)、ストレプトゾシン(Zanosar)；植物性アルカロイド、例えばビンクリスチン(Oncovin)、ビンプラスチン(Velban、Velbe)、パクリタキセル(Taxol)；代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート(MTX)、メルカブトプリン(Purinethol、6-MP)、チオグアニン(6-TG)、フルオロウラシル(5-FU)、シタラビン(Cytosar-U、Ara-C)、アザシチジン(Mylosar、5-AZA)；抗生物質、例えばダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ダウノルビシン(デュアノマイシン(duanomycin)、Cerubidine)、イダルビシン(Idamycin)、ブレオマイシン(Blenoxane)、ピカマイシン(picamycin)(ミトラマイシン、Mithracin)、マイトマイシン(Mutamycin)、及び他の抗細胞増殖剤、例えばヒドロキシウレア(Hydrea)、プロカ

ルバジン(Mutalane)、ダカルバジン(DTIC-Dome)、シスプラチン(Platinol)、カルボプラチン(Paraplatin)、アスパラギナーゼ(Elspar)、エトポシド(VePesid、VP-16-213)、アムサルクリン(amsacrine)(AMSA、m-AMSA)、ミトタン(Lysodren)又はミトキサントロン(ノバトロン(Novatrone))から誘導される。

#### 【0086】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：抗炎症剤；抗生物質、例えば：アミノグリコシド、例えばアミカシン、アブロマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン(micromycin)、ネオマイシン、ネチルミシン、パロマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブロマイシン、トロスペクトマイシン；アンフェニコール、  
10 例えばアジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール及びティマフェニコール(theimaphenicol)；アンサマイシン、例えばリファミド、リファンピン、リファマイシン、リファベンチン、リファキシミン； - ラクタム、例えばカルバセフェム、カルバペネム、セファロスボリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサフェム(oxaphem)、ペニシリン；リンコサミド、例えばクリナマイシン(clinamycin)、リンコマイシン；マクロライド、例えばクラリスロマイシン、ダースロマイシン(dirthromycin)、エリスロマイシン；ポリペプチド、例えばアンホマイシン、バシトラシン、カブレオマイシン；テトラサイクリン、例えばアピサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン；合成抗菌剤、例えば2,4-ジアミノピリミジン、ニトロフラン、キノロン及びその類似体、スルホンアミド又はスルホンから誘導される。  
20

#### 【0087】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：抗真菌剤、例えば：ポリエン、例えばアンフォテリシンB、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、ファンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メバルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン；合成抗真菌剤、例えばアリルアミン、例えばブテナфин、ナフチфин、テルビナфин；イミダゾール、例えばビホナゾール、ブトコナゾール、クロルダントイン、クロルミダゾール、チオカルバメート、例えばトルシクラート、トリアゾール、例えばフルコナゾール、イトラコナゾール又はテルコナゾールから誘導される。  
30

#### 【0088】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：駆虫剤、例えば：アレコリン、アスピジン、アスピジノール、ジクロロフェン、エンベリン、コシン、ナフタレン、ニクロサミド、ペレチエリン、キナクリン、アラントラクトン、アモカルジン、アモスカネート、アスカリドール、ベフェニウム、ビトスカネート、四塩化炭素、カルバクロール、シクロベンダゾール又はジエチルカルバマジンから誘導される。

#### 【0089】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：抗マラリア剤、例えば：アセダプソン、アモジアキン、アルテテル、アルテメテル、アルテミシニン、アルテスナート、アトバクオン、ベベリン、ベルベリン、チラタ、クロルグアニド、クロロキン、クロルプロガウニル(chlorprogaunil)、キナ、シンコニジン、シンコニン、シクログアニル、ゲンチオピクリン、ハロファントリン、ヒドロキシクロロキン、メフロキン塩酸塩、3-メチルアルサセチン、パマキン、プラスモシド、プリマキン、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、キニーネ、キノシド、キノリン又はひ酸水素二ナトリウムから誘導される。  
40

#### 【0090】

種々の実施形態において、エフェクター部分は1つ以上の：抗原虫剤、例えば：アクラニル、チニダゾール、イプロニダゾール、エチルスチバミン、ペンタミジン、アセタルゾン、アミニトロゾール、アニソマイシン、ニフラテル、チニダゾール、ベンジダゾール又はスラミンから誘導される。

#### 【0091】

10

20

30

40

50

種々の実施形態において、エフェクター部分は：ドセタキセル又はパクリタキセル；BEZ235；テムシロリムス；PLX4032；シスプラチニ；AZD8055；及びクリゾチニブの1つ以上を含む。

【0092】

種々の実施形態において、エフェクター部分はトポテカン又はイリノテカンを含む。

【0093】

種々の実施形態において、細胞毒性部分は単独での投与に適していない。細胞毒性部分は毒性のため単独での投与に不適当である。細胞毒性部分は、望ましくない標的化又は標的化の欠如のため、単独での投与に不適当である可能性がある。

【0094】

種々の実施形態において、結合部分とエフェクター部分は共有結合している。結合部分とエフェクター部分は、例えばリンカーによって共有結合されていてよい。そのリンカーは切断可能なリンカーを含むことができる。切断可能なリンカーは、酵素的に切断可能なリンカーを含むことができる。リンカーは、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択することができる。

【0095】

種々の実施形態において、SDC-TRAPは約1600ダルトン未満の分子量を有する。例えば、SDC-TRAPの分子量は、約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又は200ダルトン未満であってよい。

【0096】

種々の実施形態において、結合部分は約800ダルトン未満の分子量を有する。例えば、結合部分の分子量は、約800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150又は100ダルトン未満であってよい。

【0097】

種々の実施形態において、エフェクター部分は約800ダルトン未満の分子量を有する。例えば、エフェクター部分の分子量は、約800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150又は100ダルトン未満であってよい。

【0098】

種々の実施形態において、結合部分とエフェクター部分はおおよそ等しいサイズである。例えば、結合部分とエフェクター部分は、約25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375又は400ダルトン未満の分子量差を有することができる。

【0099】

種々の実施形態において、結合部分は分子標的に対して高い親和性を有する。例えば、結合部分は、分子標的に対して50、100、150、200、250、300、350、400nM又はそれ以上のK<sub>d</sub>の高い親和性を有する。

【0100】

種々の実施形態において、対象に投与した場合、SDC-TRAPは、約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又はそれ以上の比で存在する。その比は、投与から、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72時間又はそれ以上の時間であってよい。

【0101】

種々の実施形態において、SDC-TRAPは、標的細胞及び/又は組織の中に少なくとも24時間存在する。SDC-TRAPはより長く、例えば少なくとも48、72、96又は120時間癌細胞中に存在することができる。

【0102】

種々の実施形態において、エフェクター部分は少なくとも6時間の期間にわたって放出される。エフェクター部分はより長く、例えば少なくとも12、24、48、72、96又は120時間放出させることができる。

【0103】

10

20

30

40

50

種々の実施形態において、エフェクター部分は、標的細胞及び/又は組織の内部で選択的に放出される。

**【0104】**

種々の実施形態において、本発明は、標的タンパク質の阻害剤であるが、単独で投与した場合、治療剤としての効果がない結合部分を含むSDC-TRAP分子を提供する。上記及び他の実施形態において、SDC-TRAPは、結合部分とエフェクター部分の間の相加効果又は相乗効果を促進することができる。

**【0105】**

本発明を、以下の図面及び実施例によってさらに詳細に説明するが、これらは、例示の目的で用いられるだけであり、限定的なものではない。

10

**【図面の簡単な説明】**

**【0106】**

【図1】コンジュゲートの物理的、薬物動態学的又は薬力学的特性を増進させるために、例示的なHsp90標的的部分を、1つ以上の位置でいかに適切に修飾することができるかを示す図である。

【図2】2つのエフェクター部分を有する医薬コンジュゲートの実施形態を例示する図である。

【図3】5minの時点で、血漿中のガネテスピブの平均濃度が、RBCにおけるそれより約10倍高い例を示すグラフである。

【図4】HCT-116結腸癌モデルにおいて、エフェクター部分イリノテカン及びビヒクリル対照と比較して、SDC-TRAP-0063での処置に続く、腫瘍容積の変化を示すグラフである。

20

【図5】HCT-116結腸癌モデルにおいて、エフェクター部分イリノテカン及びビヒクリル対照と比較して、SDC-TRAP-0063での処置に続く、動物の体重の変化を示すグラフである。

【図6】MCF-7乳癌モデルにおいて、エフェクター部分イリノテカン及びビヒクリル対照と比較して、SDC-TRAP-0063での処置に続く、腫瘍容積の変化を示すグラフである。

【図7】MCF-7乳癌モデルにおいて、エフェクター部分イリノテカン及びビヒクリル対照と比較して、SDC-TRAP-0063での処置に続く、動物の体重の変化を示すグラフである。

【図8】結合部分又はエフェクター部分単独と比較して、腫瘍容積の用量依存的な減少を例示するグラフである。

【図9】3つのマウス系統において、SDC-TRAP静脈注射の後、結合部分及びエフェクター部分は、腫瘍中では蓄積し存続するが、血漿及び心臓中では急速に減少することを示すグラフである。

30

【図10】3つのマウス系統において、SDC-TRAP静脈注射の後、結合部分及びエフェクター部分は、腫瘍中では蓄積し存続するが、血漿及び心臓中では急速に減少することを示すグラフである。

【図11】3つのマウス系統において、SDC-TRAP静脈注射の後、結合部分及びエフェクター部分は、腫瘍中では蓄積し存続するが、血漿及び心臓中では急速に減少することを示すグラフである。

**【図12】マウス血漿における7つのSDC-TRAP種の安定性を例示するグラフである。**

【図13】マウス血漿及び細胞培養培地における、5つの追加のSDC-TRAP種+エフェクター部分SN-38の安定性を例示するグラフである。

40

**【図14】SDC-TRAP-0063及びSN-38単独の安定性を表すグラフである。**

【図15】それぞれ、血漿、腫瘍及び心臓における、SDC-TRAP-0063並びにその分解生成物DP-1及びSN-38の組織分布を表すグラフである。

**【発明を実施するための形態】**

**【0107】**

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。

**【0108】**

本発明は、エフェクター部分を目的の生物学的標的へ方向づける結合部分とコンジュゲ

50

ートしたエフェクター部分を含む分子を提供する。本発明の分子は、所望細胞、例えば癌細胞中に本発明の分子を捕捉することによって、エフェクター部分を選択的に標的化するのを可能にする。それが高濃度の細胞内タンパク質と選択的に結合するため、その分子を、細胞内にTRAPされている小分子薬物コンジュゲート(Small molecule Drug Conjugate)(SDC-TRAP)と記すことができる。本発明の分子が目的の細胞内に捕捉されるように、SDC-TRAP分子の一部である結合部分は、標的細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する。例示的な実施形態では、過剰発現されているタンパク質は、特定の疾患又は障害の特徴である。したがって、本発明は、本発明の分子を含む組成物、キット及び方法(例えば、治療、診断及び画像化)を提供する。

【0109】

10

本発明の1つの実施形態では、SDC-TRAPは、そうでない場合毒性及び/又は望ましくない全身的作用のため単独での投与には適さないエフェクター分子の送達を可能にする。本明細書で説明する標的化された送達分子(SDC-TRAP)を使用すると、毒性が強過ぎて現行の方法では投与することができないエフェクター部分を、より低いレベルで投与し、それによつて、その毒性のあるエフェクターを、特定の異常細胞(diseased cell)に下位の毒性レベルで標的化できるようになる。

【0110】

種々の例示的な態様及び実施形態において、本発明は、癌を処置するための化合物を提供する。例えば、SDC-TRAPは、Hsp90結合部分(すなわち、正常細胞と比較して癌細胞中で過剰発現されているHsp90を標的とする)及びエフェクター部分を含むことができる(例えば、Hsp90結合部分は細胞毒性剤とコンジュゲートしているHsp90阻害剤であつてよい)。上記した通り、本発明を、Hsp90標的化結合部分及び細胞毒性剤に関して本明細書で例示する。本明細書で考慮され、言及される、又は説明される他の結合部分は、本発明の範囲内に包含されるものとする。

20

【0111】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、SDC-TRAP分子が、受動輸送によって細胞に進入することができる、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。受動輸送によって細胞へ進入するSDC-TRAPの能力は、SDC-TRAPの1つ以上の独特的の化学的特性(例えば、サイズ、重量、電荷、極性、疎水性等)の結果である可能性があり、SDC-TRAPの送達及び/又は作用を促進させることができる。受動輸送によって細胞へ进入するSDC-TRAPの能力は機能的特性であり、これは、その物理化学的特性と一緒に、SDC-TRAPを、抗体-薬物コンジュゲートなどの他の標的分子と差別化する。

30

【0112】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、そのSDC-TRAP分子が能動輸送によって細胞に進入することができる、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。能動輸送によって細胞へ进入するSDC-TRAPの能力は、SDC-TRAPの1つ以上の独特的の化学的特性の結果である可能性があり、SDC-TRAPの送達及び/又は作用を促進させることができる。SDC-TRAP能動輸送の例は、例えばエンドサイトーシス、食作用、飲作用及びエクソサイトーシスを含むことができる。

【0113】

40

種々の態様及び実施形態では、本発明は、約1600ダルトン未満(例えば、約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、200未満等)の分子量を有するSDC-TRAPを提供する。同様に、種々の態様及び実施形態では、本発明は、約800ダルトン未満(例えば、約800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100未満等)の分子量を有する結合部分、及び/又は約800ダルトン未満(例えば、約800、750、700、650、600、550、500、450、400、350、300、250、200、150、100未満等)の分子量を有するエフェクター部分を提供する。SDC-TRAPの全分子量並びに結合部分、エフェクター部分及び任意の連結部分の個々の重量は、SDC-TRAPの輸送に影響を及ぼし得る。種々の例では、より小さい分子量が、SDC-TRAPの送達及び/又は活性を促進さ

50

せることができることが観察されている。

【0114】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、そのHsp90結合部分とエフェクター部分がおよそ等しいサイズである(例えば、Hsp90結合部分とエフェクター部分が約25、50、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400ダルトン未満等の分子量差を有する)、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。種々の例では、より小さい分子量の差は、SDC-TRAPの送達及び/又は活性を促進させることができることが観察されている。

【0115】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、標的タンパク質相互作用性結合部分を含むSDC-TRAPを提供する。標的タンパク質相互作用性結合部分は、標的タンパク質の1つ以上の任意のドメインと選択的に相互作用することができる。例えば、標的タンパク質がHsp90である場合、結合部分は、Hsp90のN末端ドメイン、Hsp90のC-末端ドメイン及び/又はHsp90の中間ドメインと相互作用するHsp90結合部分であってよい。標的タンパク質の1つ以上の任意のドメインとの選択的相互作用は、有利なことに、特異性を増大させ、且つ/又は標的組織及び/又は細胞内での分子標的の濃度を増大させることができる。

10

【0116】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、分子標的に対して高い親和性(例えば、50、100、150、200、250、300、350、400nM又はそれ以上の $K_d$ )を有する結合部分を含むSDC-TRAPを提供する。例えば、結合部分がHsp90結合部分である場合、Hsp90結合部分は、50、100、150、200、250、300、350、400nM又はそれ以上の $K_d$ を有することができる。分子標的に対して高い親和性を有する結合部分は、有利なことに、標的化を改善し、且つ/又は標的細胞及び/又は組織におけるSDC-TRAPの共鳴時間を増大させることができる。

20

【0117】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、対象に投与された場合、そのSDC-TRAPが腫瘍細胞中に、血漿に対して約2:1の比で存在する結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。その比は、より高くてもよく、例えば約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又はそれ以上であってよい。種々の態様及び実施形態では、その比は、投与から1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72又はそれ以上の時間においてである。標的化の有効性は、標的細胞及び/又は組織中での、血漿に対するSDC-TRAPの比に反映させることができる。

30

【0118】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、そのSDC-TRAPが少なくとも24時間、標的(例えば、癌)細胞中に存在する結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。SDC-TRAPは、癌細胞中に、より長く、例えば少なくとも48、72、96又は120時間存在することができる。所与の用量のSDC-TRAPの治療効果を増大させ、且つ/又はSDC-TRAPの投与間の間隔を長くするために、SDC-TRAPが標的細胞中により長期間存在することは有利である可能性がある。

40

【0119】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、エフェクター部分が少なくとも6時間の期間にわたって放出される結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。エフェクター部分を、より長い期間、例えば少なくとも12、24、48、72、96又は120時間放出させることができる。選択的放出を用いて、エフェクター部分の放出の期間を制御、遅延及び/又は延長させることができ、したがって、所与の用量のSDC-TRAPの治療効果を増大させ、所与用量のSDC-TRAPの望ましくない副作用を減少させ、且つ/又はSDC-TRAPの投与間の間隔を長くすることができる。

【0120】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、そのエフェクター部分が標的(例えば、癌)細胞の内部で選択的に放出されるHsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提

50

供する。選択的放出は、例えば切断可能なリンカー(例えば、酵素的に切断可能なリンカー)によって遂行することができる。選択的放出を用いて、望ましくない毒性及び/又は望まない副作用を低下させることができる。例えば、エフェクター部分自体はコンジュゲート形態で不活性(又は比較的不活性)であるが、それが、標的(例えば、癌)細胞の内部で選択的に放出された後は活性(又はより活性)であるSDC-TRAPを設計することができる。

#### 【0121】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、そのSDC-TRAPが、そうでない場合、毒性であるか対象への投与に不適であるエフェクター部分の使用を可能にする、結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。エフェクター部分は、望ましくない毒性のため、対象への投与に不適である可能性がある。そうした場合、選択的放出などのストラテジーを用いて、望ましくない毒性に対処することができる。エフェクター部分は、望ましくない標的化又は標的化の欠如のため、対象への投与に不適である可能性がある。例えば全身毒性を最少化させ、同時に標的(例えば腫瘍)での局所毒性を最大化させることによって、標的化はそうした問題に対処することができる。10

#### 【0122】

種々の態様及び実施形態では、本発明は、その結合部分が、単独で投与した場合、治療剤としての効果がない阻害剤(例えば、Hsp90阻害剤)である結合部分(例えば、Hsp90結合部分)及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPを提供する。そうした場合、SDC-TRAPは、結合部分とエフェクター部分の間の相加効果又は相乗効果を促進させ、それによって、有利なことに、効能を改善し、且つ/又は治療の副作用を低減させることができる。20

#### 【0123】

本発明をより容易に理解できるようにするために、まず特定の用語を定義する。さらに、パラメーターの値又は値の範囲が挙げられている場合は常に、挙げられた値の間にある値及び範囲も本発明の一部であると意図されていることに留意すべきである。別段の定義のない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。使用される専門用語は特定の実施形態を説明するためのものであり、限定しようとするものではないことも理解すべきである。

#### 定義

冠詞の「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、それに反する別段の明白な指定のない限り、本明細書では、その冠詞の文法的対象の1つ又は2つ以上(すなわち、少なくとも1つ)を指すために使用される。例を挙げると、「1つの要素(an element)」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。30

#### 【0124】

「含む(including)」という用語は、本明細書では、語句「～を含むが、これらに限定されない」ことを意味するために使用され、これと互換的に使用される。

#### 【0125】

「又は(or)」という用語は、本明細書では文脈による別段の明白な指定のない限り、用語「及び/又は(and/or)」を意味するために使用され、これと互換的に使用される。

#### 【0126】

「など(such as)」という用語は、本明細書では、語句「～など、これらに限定されないが(such as but not limited to)」を意味するために使用され、それと互換的に使用される。

#### 【0127】

具体的に記述されているか又は文脈から明らかでない限り、本明細書で用いる「約(about)」という用語は、当業界での標準的な許容の範囲内、例えば平均の2標準偏差以内にあると理解されるものとする。約(about)は、記述された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%又は0.01%以内であると理解することができる。文脈から別段明白でない限り、本明細書で提供するすべての数値は、約(about)という用語で修飾することができる。40

**【 0 1 2 8 】**

本明細書で提供する範囲は、その範囲内のすべての値についての省略表現であると理解されるべきである。例えば、1~50の範囲は、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又は50からなる群からの任意の数、数の組合せ又は下位範囲を含むと理解されるものとする。

**【 0 1 2 9 】**

本明細書の変数の任意の定義における化学基のリストの列挙は、挙げられている基の任意の単一基又はその組合せとしてのその変数の定義を含む。本明細書での変数又は態様のための実施形態の列挙は、任意の単一の実施形態又は他の任意の実施形態若しくはその一部と組合せとしてその実施形態を含む。10

**【 0 1 3 0 】**

本明細書で提供する任意の組成物又は方法は、本明細書で提供する他の組成物及び方法のいずれか1つ以上と組み合わせることができる。

**【 0 1 3 1 】**

本明細書で用いる「対象」という用語は、ヒト及び獣医学的対象を含む非ヒト動物を指す。「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば哺乳動物及び非哺乳動物、例えば非人類靈長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ(cow)、ニワトリ、両生動物及び虫類を含む。好ましい実施形態では、対象はヒトであり、患者と称することができる。20

**【 0 1 3 2 】**

本明細書で用いる「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」又は「処置(treatment)」は、好ましくは、検出可能であってもなくても、これらに限定されないが、疾患又は状態の1つ以上の兆候又は症状の緩和又は改善、疾患の程度の低減、疾患の安定な(すなわち、悪化していない)状態、病態の改善又は寛解、無増悪期間(time to progression)の速度の低減及び鎮静(部分的か又は全体的に)を含む有益な又は所望の臨床結果を得るための作用を指す。「処置」は、処置がなされない場合の予想生存期間(expected survival)と比較して、生存期間を延長することも意味することができる。処置は治癒的でなくともよい。

**【 0 1 3 3 】**

「治療有効量」は対象の疾患を処置するのに十分な量である。治癒的有効量は、1つ以上の投与で投与することができる。30

**【 0 1 3 4 】**

本明細書で用いる「診断すること(diagnosing)」などは、その疾患、障害又は状態の兆候又は症状などの少なくとも1つの指標の存在にもとづく、疾患、障害又は状態を有する対象を特定するための観察、テスト又は状況をもとにした、対象の状態の臨床評価又は他の評価を指す。一般に、本発明の方法を用いた診断は、本明細書で提供される方法と併せた、疾患、障害又は状態の複数の指標についての対象の観察を含む。診断方法は、疾患があるか又はないかの指標を提供する。単一の診断テストは、一般に、テストを受ける対象の病態に関する確定的な結論を提供しない。40

**【 0 1 3 5 】**

「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」又は「投与(administration)」という用語は、対象の系内、又は対象中若しくは対象上の特定の領域への医薬組成物又は薬剤の送達の任意の方法を含む。本発明の特定の実施形態では、薬剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口、経皮又は経粘膜で投与される。好ましい実施形態では、薬剤は静脈内で投与される。薬剤の投与は、協同して作業している複数の人によつて実施されてよい。薬剤の投与は、例えば、投与する薬剤を対象に処方する、且つ/又は、例えば経口送達、皮下送達、中心ラインを介した静脈内送達等のような自己送達によるか;又は訓練を受けた専門家による送達、例えば静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等のために、特定の薬剤を取り込むための取扱説明書を、直接に又はその他を介して、提供50

することを含む。

【0136】

本明細書で用いる「生存」という用語は、疾患又は状態、例えば癌のための処置をなされた対象の生命の存続を指す。生存の時間は、任意の点、例えば臨床試験に入った時間、早期処置レジメンの完了若しくは失敗からの時間、診断からの時間等から定義することができる。

【0137】

本明細書で用いる「再発する(recur)」という用語は、その腫瘍のための一次処置が施された対象における、腫瘍又は癌性細胞の再成長を指す。腫瘍は、最初に発生した部位で再発することも、身体の別の部分で再発することもある。一実施形態では、再発する腫瘍は、そのために対象が処置を受けている元の腫瘍と同じタイプのものである。例えば、対象が卵巣癌腫瘍を有しており、処置を受け、続いて別の卵巣癌腫瘍を発現した場合、その腫瘍は再発している。さらに、癌は、最初に発生したのとは異なる臓器又は組織において再発するか、又はそこへ転移する可能性がある。

10

【0138】

本明細書で用いる「特定する(identify)」又は「選択する(select)」という用語は、別のものに優先して選ぶことを指す。言い換えれば、対象を特定するか又は対象を選択するということは、ある群からその特定の対象を見つけ出す能動的ステップを実行し、名称又は他の識別可能な特徴によって対象の同一性を確認することである。

【0139】

20

本明細書で用いる「利益(benefit)」という用語は、何らかの有利な又は良好なこと、又は利点を指す。同様に、本明細書で用いる「利益をもたらすこと(benefiting)」という用語は、何らかの改善又は利益をもたらすことを指す。例えば、対象が、疾患又は状態の少なくとも1つの兆候又は症状の減少(例えば、腫瘍の縮小、腫瘍負荷の減少、転移の阻止又は減少、生活の質('QOL')の改善を示す場合、無増悪期間('TTP')の遅延がある場合、全生存期間('OS')の延長がある場合など)、或いは疾患の増悪の減速又は停止(例えば、腫瘍の成長若しくは転移を止める、又は腫瘍の成長若しくは転移の速度を低下させること)がある場合、彼らは処置によって利益を受けていることになる。利益は、生活の質の改善、又は生存時間若しくは無増悪生存率の増大も含むことができる。

【0140】

30

「癌」又は「腫瘍」という用語は当業界で公知であり、これは、対象における無制限増殖、不死性、転移能、急速な成長及び増殖速度、細胞死/アポトーシスの減少及び特定の特徴的な形態学的特性などの、癌を誘発する細胞に特有の特徴を有する細胞の存在を指す。癌細胞はしばしば固体腫瘍の形態である。しかし、癌は、非固体腫瘍、例えば血腫、例えばその癌細胞が骨髄に由来する白血病も含む。本明細書で用いる「癌」という用語は前悪性並びに悪性癌を含む。癌には、これらに限定されないが、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病(単球性、骨髄芽球性、腺癌腫、血管肉腫、星状細胞腫、骨髄单球性及び前骨髄球性)、急性T細胞白血病、基底細胞癌腫、胆管癌腫、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、気管支癌腫、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性(myelocytic)(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性(myelogenous)白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、囊胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、増殖異常変化(異形成及び化生)、胚性癌腫、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、精巣胚細胞性癌(germ cell testicular cancer)、神経膠腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝細胞腫、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫(lymphangiointerstitial carcinoma)、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫(ホジキン及び非ホジキン)、膀胱、胸部、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚及び子宮の悪性腫瘍及び過剰増殖性障害、T細胞又はB細胞由来のリンパ球悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、髓様癌腫、髓芽腫、黑色腫、髓膜腫、中皮腫、多発性骨髓腫、骨髓性白血病、骨髓腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、非

40

50

小細胞肺癌、乏突起膠腫、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腺癌腫、乳頭癌腫、松果体腫、真性赤血球增加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、肉腫、皮脂腺癌腫、セミノーマ、皮膚癌、小細胞肺癌腫、固形腫瘍(癌腫及び肉腫)、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑液腫瘍、汗腺癌腫、甲状腺癌、ワルデンシュトーレムマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌及びウィルムス腫瘍が含まれる。他の癌には、原発性癌、転移性癌、口腔咽頭癌、下咽頭癌、肝臓癌、胆嚢癌、胆管癌、小腸癌、尿道癌、腎臓癌、尿路上皮癌、女性生殖管癌、子宮癌、妊娠性絨毛性疾患、男性生殖管癌、精囊癌、精巣癌、胚細胞腫瘍、内分泌腺腫瘍、甲状腺癌、副腎癌、下垂体癌、血管腫、骨及び軟組織から起こる肉腫、カポジ肉腫、神経癌、眼癌、髄膜癌、グリア芽腫、神経腫、神経芽細胞腫、神経鞘腫、造血性悪性腫瘍に由来する固形腫瘍、例えば白血病、転移性黒色腫、再発性又は持続性の上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌、消化管間質腫瘍、結腸直腸癌、胃癌(gastric cancer)、黒色腫、多形性膠芽腫、非扁平上皮非小細胞肺癌、悪性神経膠腫、上皮卵巣癌、原発性腹膜漿液癌(primary peritoneal serous cancer)、転移性肝臓癌、神経内分泌癌腫、難治性悪性腫瘍、三種陰性乳癌、HER2增幅乳癌、鼻咽頭癌、口腔癌、胆道(biliary tract)、肝細胞癌腫、頭頸部の扁平上皮細胞癌腫(SCCHN)、非甲状腺髄様癌腫、再発性多形性膠芽腫、神経線維腫症1型、CNS癌、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、唾液腺癌、粘膜黒色腫、末端/黒子型黒色腫、傍神経節腫、褐色細胞腫、進行転移性癌、固形腫瘍、三種陰性乳癌、結腸直腸癌、肉腫、黒色腫、腎臓癌腫、子宮内膜癌、甲状腺癌、横紋筋肉腫、多発性骨髄腫、卵巣癌、グリア芽腫、消化管間葉性腫瘍、マントル細胞リンパ腫及び難治性悪性腫瘍が含まれる。

10

20

## 【0141】

本明細書で用いる「固形腫瘍」は、触診するか、又は画像化法を用いて三次元を有する異常成長として検出することができる任意の病原性腫瘍と理解されるものとする。固形腫瘍は、白血病などの血腫と区別される。しかし、血腫の細胞は骨髄から生じる。したがって、癌細胞を産生する組織は、低酸素性であってよい固形組織である。

## 【0142】

「腫瘍組織」は、固形腫瘍に付随する細胞、細胞外マトリックス及び他の天然由来の成分と理解される。

## 【0143】

本明細書で用いる「単離された(もの)(isolated)」という用語は、それから調製物が得られる組織に付随する、他のタンパク質、核酸又は化合物が実質的に存在しない(例えば、50%、60%、70%、80%、90%(重量)又はそれ以上)である調製物を指す。

30

## 【0144】

本明細書で用いる「サンプル」という用語は、対象から単離された、類似した流体、細胞又は組織の一群を指す。「サンプル」という用語は、対象から、任意の体液(例えば、尿、血清、血液流体(blood fluid)、リンパ液、婦人科学的流体、囊胞液、腹水(ascetic fluid)、眼液及び気管支洗浄及び/又は腹膜リシング(peritoneal rinsing)によって採取された流体)、腹水(ascite)、組織サンプル(例えば、腫瘍サンプル)又は細胞を含む。他の対象サンプルには、涙滴、血清、脳脊髄液、糞便、唾液及び細胞抽出物が含まれる。一実施形態では、サンプルを対象から取り出す。特定の実施形態では、サンプルは尿又は血清である。他の実施形態では、サンプルは腹水を含まないか、又はそれは腹水サンプルではない。他の実施形態では、サンプルは腹膜流体(peritoneal fluid)を含まないか、又はそれは腹膜流体ではない。一実施形態では、サンプルは細胞を含む。他の実施形態では、サンプルは細胞を含まない。サンプルは通常、分析する前に、対象から取り出される。しかし、腫瘍サンプルは、例えば画像化又は他の検出方法を用いて、対象中で分析することができる。

40

## 【0145】

本明細書で用いる「対照サンプル」という用語は、例えば、癌に罹患していない健常者からのサンプル、評価される対象より重篤でない又はより遅い進行性癌を有する対象からのサンプル、ある他のタイプの癌又は疾患を有する対象からのサンプル、処置前の対象か

50

らのサンプル、非罹患組織(例えば、非腫瘍組織)のサンプル、腫瘍部位と同じ由来で且つその近傍でのサンプルなどを含む臨床的に関連する任意の比較サンプルを指す。対照サンプルは、精製されたサンプル、キットで提供されるタンパク質及び/又は核酸であってよい。こうした対照サンプルは、テストサンプル中の検体の定量的測定を可能にするために、例えば希釈系列で希釈することができる。対照サンプルは、1つ以上の対象に由来するサンプルを含むことができる。対照サンプルは、早期の時点で、評価される対象から作製されたサンプルであってもよい。例えば、対照サンプルは、癌の発現前、疾患の早期段階、又は処置又は処置の一部分の投与の前に、評価される対象から取ったサンプルであってもよい。対照サンプルは、癌の動物モデルから、又は動物モデルに由来する組織又は細胞系からのサンプルであってもよい。一群の測定値からなる対照サンプルにおけるレベルを、例えば、平均値、中央値又は最頻値(modal value)を含む中心傾向の尺度などの適切な任意の統計的尺度をもとにして決定することができる。

## 【0146】

本明細書で用いる「～を得ること(obtaining)」という用語は、製造する、購入する、或いは所有するようになることと理解される。

## 【0147】

本明細書で用いる「同一である(identical)」又は「同一性(identity)」という用語は、本明細書ではアミノ酸又は核酸の配列に関して使用され、比較配列の長さにわたって、既知の遺伝子又はタンパク質配列に対して、少なくとも30%の同一性、より好ましくは40%、50%、60%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、最も好ましくは95%、96%、97%、98%、99%又はそれ以上の同一性を有する任意の遺伝子又はタンパク質配列を指す。配列全体を通して高いレベルの同一性を有するタンパク質又は核酸配列は、相同性があることができる。「相同性」タンパク質は、比較タンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を有することもできる。一般に、タンパク質については、比較配列の長さは、少なくとも10個のアミノ酸、好ましくは10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、175、200、250又は少なくとも300個のアミノ酸若しくはそれ以上となる。核酸については、比較配列の長さは、一般に、少なくとも25、50、100、125、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、800又は少なくとも850個のヌクレオチド若しくはそれ以上となる。

## 【0148】

本明細書で用いる「検出すること(detecting)」、「検出(detection)」などは、アッセイを、サンプルにおける特定の検体の同定のために実施することと理解される。サンプルにおいて検出される検体の量又は活性は、存在しなくても、又、そのアッセイ若しくは方法の検出レベルより低くてもよい。

## 【0149】

「調節する(modulate)」又は「調節(modulation)」という用語は、あるレベルの上方制御(すなわち、活性化又は刺激)、下方制御(すなわち、阻害又は抑制)、又は、一組か若しくは別個でのその2つを指す。「調節因子」は調節する化合物又は分子であり、例えばアゴニスト、アンタゴニスト、活性化因子、刺激因子、抑制因子又は阻害剤であってよい。

## 【0150】

「発現」という用語は、本明細書では、それよってDNAからポリペプチドが産生される過程を意味するために使用される。この過程は、mRNA中の遺伝子の転写及びポリペプチド中のこのmRNAの翻訳を含む。用いられる文脈に応じて、「発現」は、RNA若しくはタンパク質又はその両方の产生を指すことができる。

## 【0151】

「遺伝子の発現のレベル」又は「遺伝子発現レベル」という用語は、mRNA並びにプレmRNA新生転写物、転写プロセシング中間体、成熟mRNA及び分解生成物のレベル、又は細胞中で遺伝子によってコードされたタンパク質のレベルを指す。

## 【0152】

本明細書で用いる「活性のレベル」は、定量的、半定量的又は定性的なアッセイによっ

10

20

30

40

50

て決定されるようなタンパク質活性、一般に酵素活性の量と理解される。活性は一般に、容易に検出可能な生成物、例えば着色生成物、蛍光生成物又は放射性生成物を生成する基質を用いて、アッセイにおいて生成する生成物の量をモニターすることによって決定される。

#### 【0153】

本明細書で用いる「対照」サンプル又は対象「と比較して変化している」(changed as compared to a control)とは、検出しようとする検体又は診断若しくは治療指標(例えば、マーカー)のレベルを、例えば培地中の細胞、1匹以上の実験室用テスト動物又は1人以上のヒト対象を含む正常な、未処置の又は対照のサンプル(1つ以上)からのサンプルとは統計的に異なるレベルで有することと理解される。テスト対照サンプルを選択しテストするための方法は、当業者の能力の範囲内である。検体は、細胞又は有機体(例えば、抗体、タンパク質)によって特徴的に発現若しくは産生される天然由来の物質、又はレポーターコンストラクト(例えば、-ガラクトシダーゼ又はルシフェラーゼ)によって産生される物質であってよい。検出のために使用される方法に応じて、その変化の量及び測定値は変動する可能性がある。対照基準サンプルと比較して変化しているということは、疾患、例えば癌に伴う、又はその診断に伴う1つ以上の兆候又は症状の変化も含むことができる。統計的有意性、例えば肯定的な結果を構成する平均値からの標準偏差の数字の決定は当業者の能力の範囲内である。

10

#### 【0154】

「高い(elevated)」又は「より低い(lower)」は、歴史的な正常対照サンプルをもとにした正常上限(「ULN」)又は正常下限(「LLN」)に対する、患者のマーカー値を指す。対象中に存在するマーカーのレベルはその疾患の結果ということであり、処置の結果ではないため、一般に、その疾患の発現前に患者から得られる対照サンプルは、入手できない可能性が高い。異なる研究室は異なる絶対的結果をもつ可能性があるので、値は、その研究室の正常値上限(ULN)に対して示される。

20

#### 【0155】

マーカーの発現の「正常」レベルは、癌に罹患していない対象又は患者の細胞中のマーカーの発現のレベルである。一実施形態では、発現の「正常」レベルは、正常酸素圧条件下でのマーカーの発現のレベルを指す。

#### 【0156】

30

マーカーの「過剰発現」又は「高レベルの発現」は、発現を評価するために用いられるアッセイの標準誤差より大きく、対照サンプル(例えば、疾患、すなわち癌に関連したマーカーをもたない健常者からのサンプル)中のマーカーの発現レベルの、好ましくは少なくとも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又は10倍であるテストサンプルにおける発現レベルを指す。一実施形態では、マーカーの発現を、複数の対照サンプルにおけるマーカーの平均発現レベルと比較する。

#### 【0157】

マーカーの「低レベルの発現」又は「過小発現」は、対照サンプル(例えば、疾患、すなわち癌に関連したマーカーをもたない健常者からのサンプル)のマーカーの発現レベルの少なくとも0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2又は0.1倍未満であるテストサンプルにおける発現レベルを指す。一実施形態では、マーカーの発現を、複数の対照サンプルにおけるマーカーの平均発現レベルと比較する。

40

#### 【0158】

本明細書で用いる「結合すること(binding)」は、非特異的結合パートナーと比較して、少なくとも $10^2$ 以上、 $10^3$ 以上、好ましくは $10^4$ 以上、好ましくは $10^5$ 以上、好ましくは $10^6$ 倍以上、特異的結合パートナーとの結合(例えば、抗原を、同族抗体を含むことが公知のサンプルと結合させること)に対して優先傾向を有することと理解される。

#### 【0159】

本明細書で用いる「測定すること(determining)」は、あるヒト又はあるものの状態、

50

例えば特定の状態、バイオマーカー、病態又は生理学的状態の存在、非存在、レベル又は度合いを確認するために、アッセイを実行する又は診断方法を用いることと理解される。

#### 【0160】

本明細書で用いる「処方すること(prescribing)」は、対象への投与のために特定の1つ以上の薬剤を指示することと理解される。

#### 【0161】

本明細書で用いる「応答する(respond)」又は「応答(response)」という用語は、治療剤での処置に対して肯定的応答を有することと理解され、ここで、肯定的応答は、疾患又は状態(例えば、腫瘍の縮小、腫瘍負荷の低下、転移の阻止又は減少、生活の質('QOL')の改善、無増悪期間('TTP')の遅延、全生存期間('OS')の増大等)の少なくとも1つの兆候又は症状の減少が見られること、又は疾患の増悪を減速又は停止させる(例えば、腫瘍の成長若しくは転移を止める、又は腫瘍成長若しくは転移の速度を低下させる)ことと理解される。応答は、生活の質の改善又は生存時間若しくは無増悪生存率の増大も含むことができる。

10

#### 【0162】

「投与する(administer)」、「投与すること(administering)」又は「投与((administration))」という用語は、対象の系内、又は対象中若しくは対象上の特定の領域への医薬組成物又は薬剤の任意の送達方法を含むことができる。本発明の特定の実施形態では、Hs p90阻害剤は、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、鼻腔内、経口、経皮又は経粘膜で投与される。好みの実施形態では、薬剤は静脈内で投与される。投与は、協同して作業している複数の人によって実施されてよい。薬剤の投与は、例えば、投与する薬剤を対象に処方する、且つ/又は、例えば経口送達、皮下送達、中心ラインを介した静脈内送達等のような自己送達によるか;又は訓練を受けた専門家による送達、例えば静脈内送達、筋肉内送達、腫瘍内送達等のために、特定の薬剤を取り込むための取扱説明書を、直接に又はその他を介して、提供することを含む。

20

#### 【0163】

本明細書で用いる「高濃度」という用語は、SDC-TRAPの結合部分の標的タンパク質への選択的結合のため、本発明の標的細胞中に蓄積するSDC-TRAPの濃度を指す。一実施形態では、その濃度は、非癌性肺細胞と比較して標的タンパク質、例えば肺癌細胞を過剰発現していない類似の細胞より高い。他の実施形態では、その濃度は、標的タンパク質を発現していない、又は過剰発現していない細胞と比較して、標的細胞において、より高い。例示的な実施形態では、その高濃度は、本発明のSDC-TRAP分子によって標的とされない細胞の1.5、2、3、4、5、10、15、20、50、100、1000倍以上である。

30

#### 【0164】

「部分」という用語は一般に、分子の特徴的な化学的、生物学的及び/又は医薬的特性に関する分子内の官能基、一連の官能基、及び/又は特定のグループの原子であってよい分子の一部分を指す。

#### 【0165】

「結合部分」という用語は、治療又は生物学的過程の制御因子として働くことができる低分子量(例えば、約800、700、600、500、400、300、200又は100ダルトン未満等)の有機化合物を指す。結合部分は、タンパク質、核酸又は多糖などの生体高分子と結合することができ、生体高分子の活性又は機能を変えるエフェクターとして作用する分子を含む。結合部分は、細胞シグナリング分子として、分子生物学におけるツールとして、医薬における薬物として、農業における殺虫剤として、及び他の多くの役割において役目を果たす様々な生物学機能を有することができる。これらの化合物は、天然のもの(二次代謝産物など)であっても人工的なもの(抗ウイルス薬など)であってもよく;これらは、疾患に対して有益な効果をもつことができ(薬物など)、又、有害なもの(催奇形物質及び発癌物質など)である可能性もある。核酸、タンパク質及び多糖(デンプン又はセルロースなど)などの生体高分子は結合部分ではないが、それらの構成要素のモノマー(それぞれ、リボ-又はデオキシリボ-ヌクレオチド、アミノ酸及び单糖)はしばしば結合部分とみなされる。ジヌクレ

40

50

オチド、抗酸化性のグルタチオンなどのペプチド及びスクロースなどの二糖などの小さいオリゴマーも通常、結合部分とみなされる。

#### 【0166】

本明細書で用いる「タンパク質相互作用性結合部分」又は「結合部分」は、所定の標的と相互作用する結合部分又はその一部分を指す。相互作用は、標的に対するある程度の特異性及び/又は親和性によって達成される。特異性と親和性はどちらも一般に望ましいものであるが、特定の場合には、より高い特異性はより低い親和性を相殺し、より高い親和性はより低い特異性を相殺する可能性がある。親和性及び特異性の要件は、これらに限定されないが、標的の絶対濃度、標的の相対濃度(例えば、癌細胞vs.正常細胞での)、効力及び毒性、投与経路及び/又は標的細胞中への拡散又は輸送を含む種々の因子によって変動することになる。標的は、目的の分子であっても且つ/又は目的の領域に局在する分子であってもよい。例えば、標的は、治療標的であっても、且つ/又は治療のために標的化される領域(例えば、正常細胞と比較して癌性細胞中に過剰発現されているタンパク質)に局在してもよい。1つの特定の例では、標的はHsp90などのシャペロニンタンパク質であってよく、その結合部分はHsp90結合部分(例えば、治療、細胞毒性又は画像化部分)であってよい。優先的には、その結合部分は、結合部分を含むコンジュゲートの、細胞、例えば標的タンパク質を含む細胞中への受動輸送を増進させる、それと適合する、又はそれを実質的に低下させないことになる。

10

#### 【0167】

「エフェクター部分」という用語は、標的及び/又は標的近傍に対して影響を及ぼす分子又はその一部分を指す。種々の好ましい実施形態では、そのエフェクター部分は結合部分又はその一部分である。効果は、これらに限定されないが、治療効果、画像化効果及び/又は細胞毒性効果を含むことができる。分子又は細胞のレベルで、効果は、これらに限定されないが、標的の活性の促進又は阻害、標的の標識及び/又は細胞死を含むことができる。優先的には、そのエフェクター部分は、エフェクター部分を含むコンジュゲートの、標的を含む細胞中への受動輸送を増進させる、それと適合する、又はそれを実質的に低下させないことになる。異なるエフェクター部分と一緒に使用することができ、本発明による治療薬は、2つ以上のエフェクター部分(例えば、本発明による単一の治療剤中の2つ以上の異なる(又は同じ)エフェクター部分、異なるエフェクター部分を含む本発明による2つ以上の異なる治療薬)を含むことができる。

20

#### 【0168】

いくつかの実施形態では、そのエフェクター部分は、ペプチジル-プロリルイソメラーゼリガンド;ラパマイシン、シクロスボリンA;ステロイドホルモン受容体リガンド、抗分裂剤、アクチン結合剤、カンプトテシン、トポテカン、コンブレタスタチン、カペシタビン、ゲムシタビン、ピンカアルカロイド、白金含有化合物、メトホルミン、HDAC阻害剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤;ナイトロジエンマスターD;5-フルオロウラシル(5-FU)及びその誘導体又はその組合せからなる群から選択される。

30

#### 【0169】

いくつかの実施形態では、エフェクター部分は、FK506;ラパマイシン、シクロスボリンA、エストロゲン、プロゲスチン、テストステロン、タキサン、コルヒチン、コルセミド、ノカドゾール、ピンプラスチン、ピンクリスチン、サイトカラシン、ラトランクリン、ファロイジン、レナリドミド、ポマリドミド、SN-38、トポテカン、コンブレタスタチン、カペシタビン、ゲムシタビン、ピンカアルカロイド、メトホルミン、スペロイルアニドヒドロキサム酸(SAHA)、メトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ベンダムスチン、メルファラン;5-フルオロウラシル(5-FU)、ベドチン及びDM1又はその組合せからなる群から選択される。

40

#### 【0170】

「細胞内に捕捉されている小分子薬物コンジュゲート」又は「細胞内に捕捉されている結合部分薬物コンジュゲート」又は「SDC-TRAP」という用語は、互いに結合しているか又はあたかも互いに結合しているように作用する結合部分及びエフェクター部分を指す。結

50

合部分とエフェクター部分は、直接か(例えば、同一分子上の2つの部分とみなされる結合部分及びエフェクター部分、又は両方の機能を有する単一部分)、又は中間体(例えば、リンカー)を介して、本質的に任意の化学的又は物理的力によって結合することができる。例えば、結合部分とエフェクター部分は、1つ以上の共有結合、イオン結合、水素結合、疎水性効果、双極子-双極子力、イオン-双極子力、双極子誘起双極子力、瞬時双極子誘起双極子力及び/又はその組合せによって結合させることができる。優先的には、SDC-TRAPを、標的を含む細胞中へ受動及び/又は能動輸送させることができることになる。さらに、本発明のSDC-TRAP分子は、結合部分とコンジュゲートした複数のエフェクター分子を含むことができる。

## 【0171】

10

結合部分、エフェクター部分及び/又はSDC-TRAPの関連で、本明細書で用いる「リンカー」又は「連結部分」という用語は、2つの他の部分(例えば、結合部分とエフェクター部分)を結合させる化学的部分を指す。リンカーは、結合部分及びエフェクター部分と共有結合することができる。リンカーは、切断可能なリンカー、例えば酵素的に切断可能なリンカーを含むことができる。リンカーは、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及び/又はエーテルリンカーを含むことができる。

## 【0172】

本明細書で用いる「リガンド」は、生体分子と複合体を形成することができる物質(例えば、結合部分)である。リガンド及び/又はリガンド-生体分子複合体の形成は、治療効果、細胞毒性効果及び/又は画像化効果などの生物学的又は化学的效果を有することができる。

20

## 【0173】

本明細書で用いる「プロドラッグ」は、不活性であるか又は十分に活性ではない(*less than fully active*)形態で投与され、続いて代謝過程を経て活性な薬理学的作用剤(すなわち、薬物)に変換される薬理学的物質である。プロドラッグを用いて、意図される薬物をいかに吸収、分配、代謝及び/又は排出させるかを改善することができる。プロドラッグを用いて、意図される薬物をいかに、その意図される標的でない細胞又はプロセスと選択的に相互作用させるかを改善する(例えば、意図される薬物、例えば化学治療薬物の悪影響又は望まない影響を低減させる)こともできる。

## 【0174】

30

「Hsp90リガンド又はそのプロドラッグ」という語句は、一般に、Hsp90と結合し、いくつかの場合、それを有効にする(effect)分子及びその不活性形態(すなわち、プロドラッグ)を指す。Hsp90リガンドは、Hsp90と直接相互作用するか、又は、例えばHsp90/CDC37複合体の生成を防止し、それによってHsp90の少なくとも1つのクライアントタンパク質の発現及び適切な折り畳みを阻害することによって、Hsp90の活性を低下させる治療剤と理解される「Hsp90阻害剤」であってよい。「Hsp90」は、約90キロダルトンの質量を有する熱ショックタンパク質のファミリーの各メンバーを含む。例えば、ヒトにおいては、高度に保存されたHsp90ファミリーには、細胞質Hsp90 及びHsp90 アイソフォーム並びに小胞体中に見られるGRP94及び糸粒体基質に見られるHSP75/TRAP1が含まれる。本明細書で用いるようなHsp90阻害剤には、これらに限定されないが、ガネテスピブ、ゲルダナマイシン(タネスピマイシン)、例えばIPI-493、マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン、例えば17-AAG(アルベスピマイシン)、KF-55823、ラディシコール、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、ノボビオシン(C末端Hsp90i、ハービンマイシン(herbinmycin)A、ラディシコール、CCT018059、PU-H71又はセラストロールが含まれ

40

50

る。

**【 0 1 7 5 】**

「治療部分」という用語は、疾患の処置のため又は生命体の幸福(well-being)を向上させるために使用される、或いは、癒しの力を示す分子、化合物又はその断片(例えば、調合剤(pharmaceuticals)、薬物など)を指す。治療部分は、疾患、例えば癌に対するその特異的な作用のために使用される、天然又は合成由来の化学物質又はその断片であってよい。癌を処置するために用いる治療剤は化学治療剤と称することができる。本明細書で説明するように、治療部分は優先的には、小分子である。小分子治療薬の例には、800ダルトン、700ダルトン、600ダルトン、500ダルトン、400ダルトン又は300ダルトン未満ものが含まれる。

10

**【 0 1 7 6 】**

「細胞毒性部分」という用語は、細胞に対して毒性若しくは有毒作用を有するか、又は細胞を死滅させる分子、化合物又はその断片を指す。化学治療及び放射線治療は細胞毒性治療の形態である。細胞を細胞毒性部分で処置すると、様々な結果をもたらす可能性があり、細胞を壊死に至らせる(undergo)、活発に成長又は分裂するのを停止させる、或いは制御された細胞死(すなわち、アポトーシス)の遺伝的プログラムを活性化させる可能性がある。細胞毒性部分の例には、これらに限定されないが、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ、KW-2189、BUMB2、DC1、CC-1065、アドゼレシン又はその断片が含まれる。

20

**【 0 1 7 7 】**

「画像化部分」という用語は、臨床及び/又は研究目的のため細胞、組織及び/又は生命体(又はその一部若しくは機能)の画像を生み出す、又はそれらの測定を行うのに使用される技術及び/又はプロセスを容易にする分子、化合物又はその断片を指す。画像化部分は、例えば電磁気、核及び/又は機械(例えば、超音波のような音響)エネルギーでの放出及び/又は相互作用によってシグナルを発生することができる。画像化部分は、例えば、様々な放射線医学、核医学、内視鏡検査、サーモグラフィー、写真撮影法、分光法及び顕微鏡観察法において使用することができる。

**【 0 1 7 8 】**

「医薬コンジュゲート」は、エフェクター部分と会合した結合部分(例えば、Hsp90標的部分)を含む非天然由来の分子を指す。これらの2つの成分は互いに直接か、又は連結基を介して共有結合していてもよい。

30

**【 0 1 7 9 】**

「薬物」という用語は、任意の生物学的過程に影響を及ぼす任意の活性薬剤を指す。本出願のために考慮される薬物である活性薬剤は、薬理学的活性を示す薬剤である。薬物の例には、病態の防止、診断、緩和、処置又は治癒において使用される活性薬剤が含まれる。

**【 0 1 8 0 】**

「薬理学的活性」は、表現型の変化、例えば細胞死、細胞増殖等をもたらすように、生物学的過程を調節又は変更する活性を意味する。

40

**【 0 1 8 1 】**

「薬物動態学的特性」は、生命体又は宿主における活性薬剤の体内動態(disposition)を説明するパラメーターを意味する。

**【 0 1 8 2 】**

「半減期」は、投与された薬物の2分の1が、生物学的過程、例えば代謝、排出等によって排除される時間を意味する。

**【 0 1 8 3 】**

「効能」という用語は、その意図される目的のための特定の活性薬剤の有効性、すなわち、所与の活性薬剤が、その所望の薬理学的效果を引き起こす能力を指す。

**【 0 1 8 4 】**

50

細胞内に捕捉されている結合部分-エフェクター部分の薬物コンジュゲート( SDC-TRAP) 本発明は、 SDC-TRAP並びにSDC-TRAP組成物、 キット及びその使用方法を提供する。 SDC-TRAPは、 エフェクター部分( 例えば、 薬物などの薬剤又は画像化剤) にコンジュゲートされた結合部分( 例えば、 リガンドなどの結合部分) を含む。 これら2つの部分は、 リンカー、 例えば共有結合した連結基によって結合させることができる。 SDC-TRAPは、 様々な治療、 画像化、 診断及び/又は研究用途において有用である。 癌治療の1つの例において、 SDC-TRAPは、 治療剤又は細胞毒性剤などのエフェクター部分と会合したHsp90リガンド又は阻害剤などのHsp90-結合部分の医薬コンジュゲートであってよい。

【 0185】

種々の実施形態において、 SDC-TRAPを、 結合部分( 例えば、 標的部分) とエフェクター部分が異なり、 その結果医薬コンジュゲートを2つの異なる部分の結合によって生成したヘテロ二量体化合物とみなすことができるという点でさらに特徴付けることができる。 機能に関して、 SDC-TRAP分子は標的機能性及びエフェクター機能性( 例えば、 治療、 画像化、 診断) を有する。 これらの機能は、 異なっていてよい( 又は、 場合によって同じでよい) 対応する化学的部分によって提供される。 SDC-TRAPは、 1つ以上の任意のエフェクター部分にコンジュゲートされた1つ以上の任意の結合部分を含むことができる。 いくつかの実施形態では、 組成物又は方法は、 1つ以上の異なるタイプのSDC-TRAPにおいて具現化される2つ以上の結合部分及び/又は2つ以上のエフェクター部分の組合せ( 例えば、 併用治療及び/又は複数標的治療) を含むことができる。

【 0186】

種々の実施形態において、 SDC-TRAPは、 目的の標的細胞中へ受動的に拡散する且つ/又は能動的に輸送されるその能力によってさらに特徴付けられる。 SDC-TRAPの拡散及び/又は輸送特性は、 少なくとも部分的に、 SDC-TRAPのイオン性、 極性及び/又は疎水性の特性から誘導することができる。 好ましい実施形態では、 SDC-TRAPは、 主に受動拡散によって細胞に進入する。 SDC-TRAPの拡散及び/又は輸送特性は、 少なくとも部分的に、 SDC-TRAPの分子量、 結合部分、 エフェクター部分及び/又は結合部分とエフェクター部分の間の重量の類似性から誘導することができる。 SDC-TRAPは、 例えば抗体-薬物コンジュゲート( 「ADC」 )と比較して小さいことが望ましい。 例えば、 SDC-TRAPの分子量は、 約1600、 1500、 1400、 1300、 1200、 1100、 1000、 900、 800、 700、 600、 500又は400ダルトン未満であってよい。 結合部分及びエフェクター部分はそれぞれ、 約1000、 900、 800、 700、 600、 500、 400、 300又は200ダルトン未満であってよい。 結合部分とエフェクター部分はおおよそ等しいサイズであってよい( 例えば、 400、 350、 300、 250、 200、 150、 100又は50ダルトン未満の重量差)。

【 0187】

例えばSDC-TRAPは、 結合部分とその標的の会合によって長期間、 所望の標的に局在することができるので、 SDC-TRAPによるエフェクター分子の送達は、 同じエフェクター部分を含む非標的化薬物を投与することと比較して、 より大きい効力をもたらすことができる。 そうした局在は、 エフェクター部分が、 標的細胞及び/又は組織において、 長期間にわたって活性である且つ/又は放出されるようにすることができる。 この共鳴時間は、 リンカーパー部分の入念な設計によって選択することができる。 対照的に、 インピボでの薬物自体の投与は、 細胞内で「アンカー」 が欠如しているため、 所与の標的細胞及び/又は組織において、 より短い共鳴時間をもつ傾向がより高い可能性がある( 薬物が細胞中を横断したとしても)。

【 0188】

一部、 それらが標的部分を含んでおりそのサイズが比較的小さいので、 SDC-TRAPは、 標的細胞によって効率的に取り込まれる、 又は内在化され得る。 逆に、 その分子の抗体部分について、 限定された抗原発現及び比較的非能率的な内在化機序に対処しなければならないADCについては、 取り込み又は内在化は比較的非能率的である。 Hsp90は、 SDC-TRAPと従来のADCとの差の良好な例を提供する。 比較として、 患者の腫瘍での放射性標識モノクローナル抗体の局在化率は低く、 注入用量/g腫瘍の0.003~0.08%のオーダーである。 対照的

10

20

30

40

50

に、マウス腫瘍異種移植片におけるSDC-TRAPについて、ずっと高い蓄積率(15~20%注入用量/g腫瘍)が測定されている。

【0189】

本発明によるSDC-TRAP医薬コンジュゲートは、標的化薬物における現行技術を凌駕する著しい進歩を示すことができる。SDC-TRAPは、多くの治療、画像化及び診断応用分野において幅広い用途を有している。上記で論じたように、SDC-TRAPは有利なことにADCと比べて小さく、これは、固体腫瘍のより良い浸透、及び正常組織からのより迅速なクリアランス(例えば、低い毒性)を可能にする。SDC-TRAPの設計(例えば、構造-特性関係)は、当業者の理解の範囲内の方法及び論理的根拠を用いて確立することができ、標的化治療のためのコンパニオン画像化診断薬も、関係するより簡単なケミストリーを考慮すれば、容易に提供することができる。

10

【0190】

本発明のSDC-TRAPは、その中で標的タンパク質が過剰発現する標的細胞へのSDC-TRAPの選択的標的化によって特徴付けられる。これは、非標的細胞に比べて、標的細胞中でのSDC-TRAP分子の高い細胞内濃度をもたらす。同様に、本発明のSDC-TRAPは、非標的細胞中のSDC-TRAPの低い濃度によって特徴付けられる。

【0191】

1つの例示的な実施形態は、キレーター(すなわち、そのコンジュゲートが、コンジュゲートによって標的化された細胞/組織のための画像化剤として機能できる、In又はGdなどの金属のためのエフェクター部分)に連結されたHsp90結合部分のコンジュゲートを含む。もう一つ、例示的な実施形態は、化学治療剤(すなわち、エフェクター部分、例えばSN-38)に連結されたHsp90結合部分のコンジュゲートを含む。或いは、放射性標識ハロゲン(例えば、ヨウ素同位体など)を担持するHsp90標的部分がそのコンジュゲートによって標的化された細胞/組織を画像化するように働くことができ、そのエフェクター部分が標的細胞/組織を処置する薬物となることができる例示的なSDC-TRAPが考えられる。したがって、処置の進行は、処置を受けている組織を画像化し、標識付きコンジュゲートの有無についてその画像を精査することによって判定することができる。こうした実施形態は、基本的に任意の癌、又は他の化学治療標的に容易に適合させることができる。特定の細胞又は組織を標的化するために使用される分子標的(例えば、結合部分と相互作用する)は、標的細胞又は組織中におけるそれらの存在及び/又は標的細胞又は組織中のそれらの相対存在量(例えば、疾患関連細胞対正常細胞)をもとにして選択することができる。

20

【0192】

本発明のSDC-TRAP分子は新規な部類の薬物を表す。SDC-TRAの1つの具体的な利点は、細胞中での結合部分の分子標的の相対的過剰発現又は存在のため、エフェクター部分(例えば、化学治療薬物)を標的細胞中へ選択的に送達するように設計できるという点である。結合部分が分子標的と結合した後、エフェクター部分を細胞に対して作用するようにその後で利用することができる(例えば、結合部分とエフェクター部分を結合するリンカー部分の切断によって)。したがって、SDC-TRAPは、例えばHPMAコポリマー-Hsp90iコンジュゲート、Hsp90iプロドラッグ、ナノ粒子-Hsp90iコンジュゲート又はミセル手法を用いて、Hsp90阻害剤を細胞へ送達する、当業界で現在用いられているストラテジーと異なる機序を使用する。

30

【0193】

SDC-TRAPは式:

結合部分-L-E

と記述することもできる。

【0194】

ここで、「結合部分」はタンパク質相互作用性結合部分であり;Lはコンジュゲート又は連結部分(例えば、結合又は連結基)であり;Eはエフェクター部分である。これらの要素は、以下の追加的な例示に関連して論じられる。しかし、各要素の特徴は別個に論じるが、SDC-TRAPの設計及び選択は、各要素の特徴の相互作用及び/又は蓄積効果(例えば、拡散、

40

50

結合及び効果)を関与させることができる。

#### 【0195】

本発明のSDC-TRAP分子が標的細胞に進入すると、エフェクター分子がSDC-TRAPから放出される。一実施形態では、このエフェクター分子は、それがSDC-TRAPから放出されるまで活性をもたない。したがって、SDC-TRAP分子が標的細胞に進入すると、遊離SDC-TRAP分子と結合SDC-TRAP分子との間に平衡が存在する。一実施形態では、SDC-TRAPが標的タンパク質と会合していない場合に、エフェクター部分がSDC-TRAPから放出されるにすぎない。例えば、SDC-TRAP分子が結合していない場合、細胞内酵素はリンカー領域にアクセスし、それによってエフェクター部分を遊離させることができる。或いは、例えば、結合部分とエフェクター部分を結合させる結合又はリンカーの加水分解によって、遊離SDC-TRAP分子はエフェクター分子を放出することができる。10

#### 【0196】

したがって、エフェクター分子放出の速度及び放出されるエフェクター分子の量は、異なる親和性で標的タンパク質と結合する結合部分を用いて制御することができる。例えば、より低い親和性で標的タンパク質と結合する結合部分は遊離しており、より高い濃度の非結合細胞内SDC-TRAPをもたらし、それによってより高い濃度の遊離エフェクター分子をもたらすことになる。したがって、少なくとも1つの実施形態において、不可逆的に結合している結合部分は、本発明の特定の態様、例えば、エフェクター分子放出が遊離細胞内SDC-TRAP分子にもとづいているような実施形態には適合しない。20

#### 【0197】

一実施形態では、例えば結合部分又はエフェクター分子単独と比較した場合、SDC-TRAPは好都合な安全性プロファイルを有している。高い安全性プロファイルの1つの理由は、標的細胞中に進入していないSDC-TRAP分子の急速なクリアランスである。20

#### 【0198】

いくつかの例示的なSDC-TRAP分子を例で示す。具体的には、いくつかのHsp90特異性SDC-TRAP分子を説明し、SDC-TRAP分子の効能を実証するために用いる。

#### 【0199】

##### 結合部分

結合部分の主な役割は、標的細胞又は組織の中又はその上の分子標的と結合することによって、SDC-TRAPが、そのペイロード(エフェクター部分)をその標的に確実に送達するようになることである。この態様では、標的に対して結合部分も効果を有する必要はないが(例えば、Hsp90標的部分の場合、Hsp90iが行う、すなわち薬理学的活性を示すか又はその機能を妨害する、公知である方法でHsp90を阻害する)、いくつかの実施形態では、結合部分は標的に対してまさに影響を及ぼす。したがって、種々の実施形態において、SDC-TRAPの活性は、標的細胞を標的とする医薬コンジュゲートによってより促進されている、標的細胞に対する薬理学的効果を発揮するエフェクター部分のみに起因している。他の実施形態では、SDC-TRAPの活性は部分的に結合部分に起因している、すなわち、結合部分は標的化を超える効果を有することができる。30

#### 【0200】

結合部分の分子標的是、その複合体又は構造体がリボタンパク質、脂質二重層などを含むことができる複数の生物学的分子、例えば脂質の複合体又は構造体の一部であってもなくてもよい。しかし、多くの実施形態では、それに結合部分が結合する分子標的は遊離している(例えば、細胞質球状タンパク質、及び/又は巨大分子集合体又は凝集の一部でない)。本発明は、高い生理学的活性の部位における選択的に高い分子標的の存在を利用することができる(例えば、腫瘍学的過程におけるHsp90)。例えば、薬物標的が細胞内薬物標的である場合、対応する分子標的(例えば、Hsp90)は細胞中に存在していてよい。同様に、薬物標的が細胞外薬物標的である場合、対応する分子標的(例えば、Hsp90)は、標的細胞又は組織の細胞外か、標的細胞又は組織の細胞外細胞膜に近接しているか又はそれと会合していてよい。40

#### 【0201】

種々の実施形態において、結合部分は標的細胞又は組織に影響を及ぼすことができる(例えば、Hsp90を実際に阻害するHsp90標的的部分、例えばHsp90iの場合)。こうした実施形態では、結合部分の薬理学的活性は、エフェクター部分の薬理学的活性に、寄与する、それを補足する又は増大させる。こうした実施形態は、併用治療と標的化の両方の利益を具現化する単一のSDC-TRAPの投与によって行うことができる治療を提供することによって、併用治療(例えば、Hsp90iとガネテスピブ又はクリゾチニブなどの第2の薬物との癌の併用治療)の利点を凌駕する。こうしたSDC-TRAPの他の例には、Hsp90i(ガネテスピブなど)と、第2の癌用薬物、例えばドセタキセル又はパクリタキセル(例えば、NSCLCにおける);BEZ 10 235(例えば、黒色腫、前立腺癌及び/又はNSCLCにおける);テムシロリムス(例えば、腎細胞癌腫(RCC)、結腸癌、乳癌及び/又はNSCLC);PLX4032(例えば、黒色腫における);シスプラチン(例えば、結腸癌、乳癌);AZD8055(例えば、NSCLCにおける);並びにクリゾチニブ(例えば、ALK<sup>+</sup> NSCLC)のコンジュゲートが含まれる。

#### 【0202】

ある範囲の薬学的活性を、結合部分及びエフェクター部分の思慮深い選択によって達成することができる。例えば、固体腫瘍、例えば結腸癌を処置するために、カベシタビン又はゲムシタビンなどの代謝拮抗物質の高い連続した用量は、他の薬物との併用が必要とされる傾向がある。例えばHER2分解アッセイで判定して、Hsp90に対して低い結合親和性又は阻害活性を有するHsp90標的的部分をもつコンジュゲートを、このニーズに適合するように設計することができる。こうしたコンジュゲートは、5-FUなどの強くて効能のある代謝拮抗物質であるエフェクター部分を含んで、比較的頻繁に投薬することができる高用量のコンジュゲートを提供することができる。こうしたアプローチは、高用量の代謝拮抗物質断片を腫瘍に提供する目的を達成するだけでなく、本発明のSDC-TRAPの血漿安定性、及び代謝拮抗物質を所望細胞又は組織へ送達するHsp90標的的部分の能力のため、薬物を投与することによる毒性も自ずと低下させる。

#### 【0203】

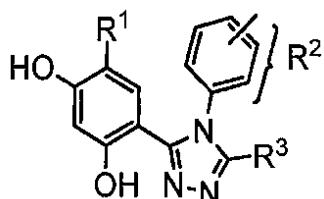
SCLC又は結腸直腸癌などの固体腫瘍をトポテカン又はイリノテカンなどの薬物で処置しようとする実施形態では、低用量の薬物を投薬するだけよい。これらの薬物の非常に高い固有の活性のため、SDC-TRAPは、標的組織においてこうした薬物が低用量で提供されるように設計すべきである。このシナリオにおいて、例えばHsp90に対して高い結合親和性又は阻害活性(例えば、HER2分解アッセイによって判定して)を有するHsp90標的的部分は、非常に高いレベルで組織中の薬物の存在を十分に維持し、低い用量のため、十分な薬物を到達させ、所望の標的組織によって保持されるように確実にすることができる。

#### 【0204】

結合部分の分子標的がHsp90である種々の例示的な実施形態において、結合部分はHsp90標的的部分、例えばHsp90と結合するトリアゾール/レゾルシノールベースの化合物、又はHsp90と結合するレゾルシノールアミドベースの化合物、例えばガネテスピブ、AUY-922若しくはAT-13387であってよい。他の実施形態では、その結合部分は、有利には、式(I):

#### 【0205】

#### 【化9】



のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハライド、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>はアルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく、R<sup>2</sup>が6員アリール又はヘテロアリールである場合、R<sup>2</sup>は、それを介してリンカーリング結合しているトリアゾール環上の結合点に対して3位及び4位で置換されており;R<sup>3</sup>はSH、OH、-CONHR<sup>4</sup>、ア 40 50

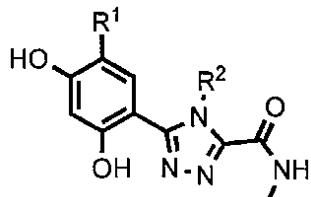
リール又はヘテロアリールであってよく、R<sup>3</sup>が6員アリール又はヘテロアリールである場合、R<sup>3</sup>は3位又は4位で置換されている。

## 【0206】

他の実施形態では、結合部分は、有利には、式(II):

## 【0207】

## 【化10】



10

のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハロ、カルボキサミド、スルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>は任意選択で置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよい。こうした化合物の例には、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-(2-モルホリノエチル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドが含まれる。

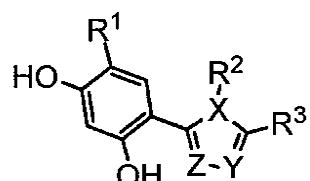
20

## 【0208】

他の実施形態では、結合部分は、有利には、式(III):

## 【0209】

## 【化11】



30

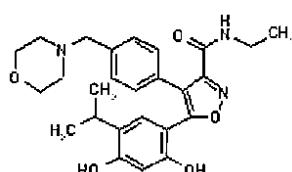
のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

X、Y及びZは独立にCH、N、O又はS(適切な置換を有し、対応する原子の原子価及び環の芳香族性を満足している)であってよく;R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハライド、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>は置換アルキル、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく、リンクーLは直接に、又はこれらの環上の延ばされた置換部と結合されており;R<sup>3</sup>は、それらにエフェクター部分が結合されていてよいSH、OH、N R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>及び-CONHR<sup>6</sup>であってよく;R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は独立にH、アルキル、アリール又はヘテロアリールであってよく;R<sup>6</sup>は、それにエフェクター部分が結合されていてよい最少で1つの官能基を有するアルキル、アリール又はヘテロアリールであってよい。こうした化合物の例には、AUY-922:

40

## 【0210】

## 【化12】



が含まれる。

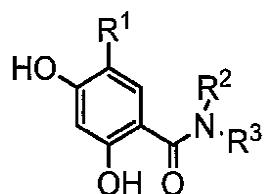
## 【0211】

他の実施形態では、その結合部分は、有利には、式(IV):

50

【0212】

【化13】

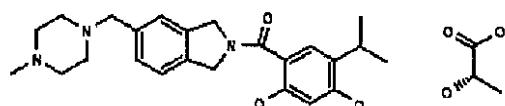


のHsp90結合化合物であってよい。ここで、

R<sup>1</sup>はアルキル、アリール、ハロ、カルボキサミド又はスルホンアミドであってよく;R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立に、ヒドロキシ、ハロゲン、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ、アミノ、モノ-及びジ-C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルキルアミノの1つ以上で任意選択で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>ヒドロカルビル基;5~12員アリール又はヘテロアリール基である;或いは、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、そのうちの最大で5つの環員がO、N及びSから選択される4~8員单環式複素環式基を形成している。そうした化合物の例には、AT-13387:

【0213】

【化14】



が含まれる。

【0214】

特定の実施形態では、医薬コンジュゲートの生物学的利用能又は送達を増進させるために、その結合部分は、Hsp90結合化合物のプロドラッグであってよい。図1は、コンジュゲートの物理的、薬物動態学的又は薬力学的特性を増進させるために、例示したHsp90標的部分を、1つ以上の位置においていかに適切に修飾することができるかを示す。

【0215】

適切なHsp90標的部分の具体的な例には、

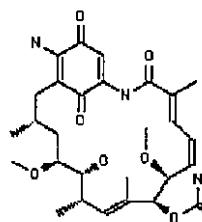
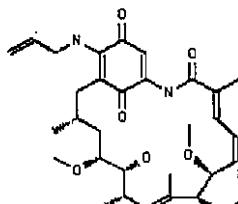
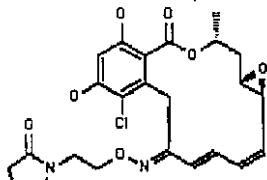
【0216】

10

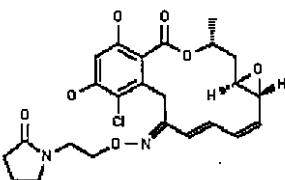
20

30

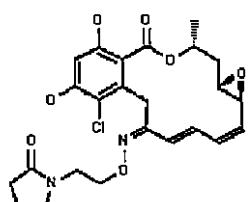
【化15】

ゲルダナマイシン、*e.g.*, IPI-493, マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン、*e.g.*, 17-AAG, KF-55823

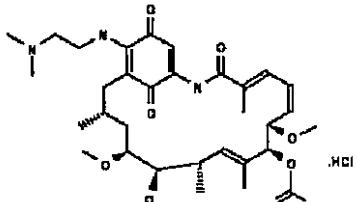
ラディシコール、KF-58333



, KF-58332



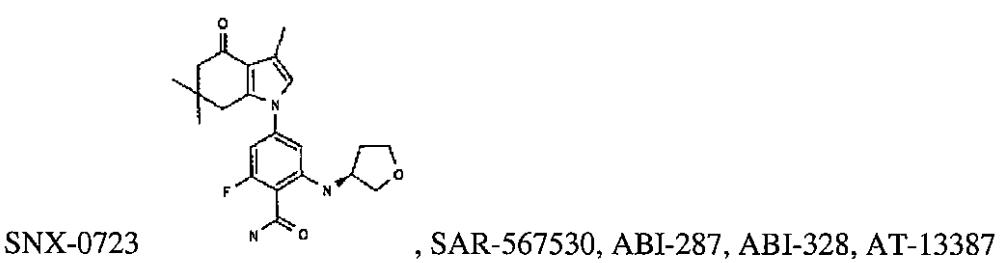
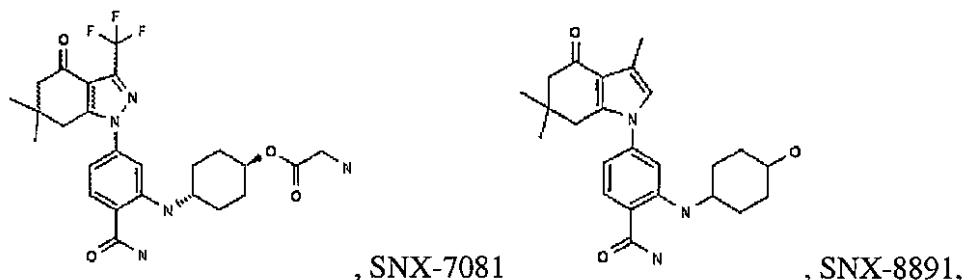
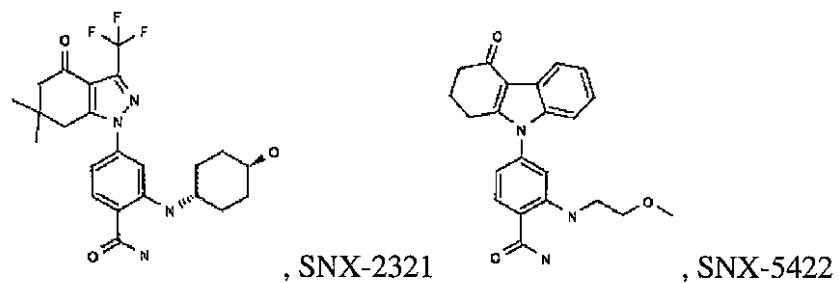
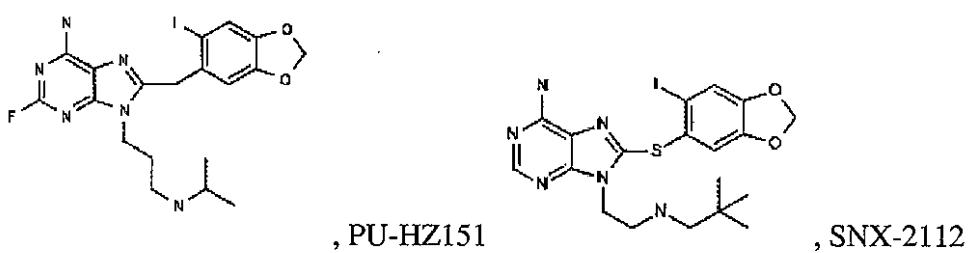
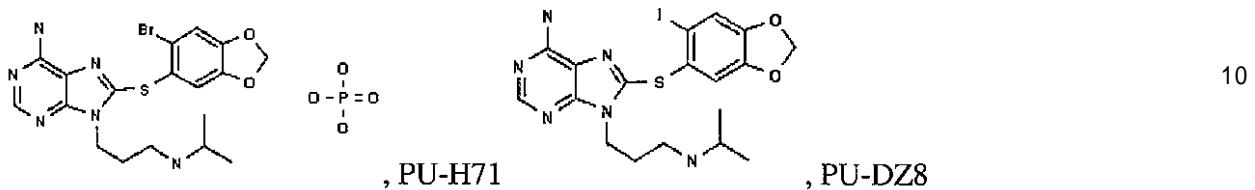
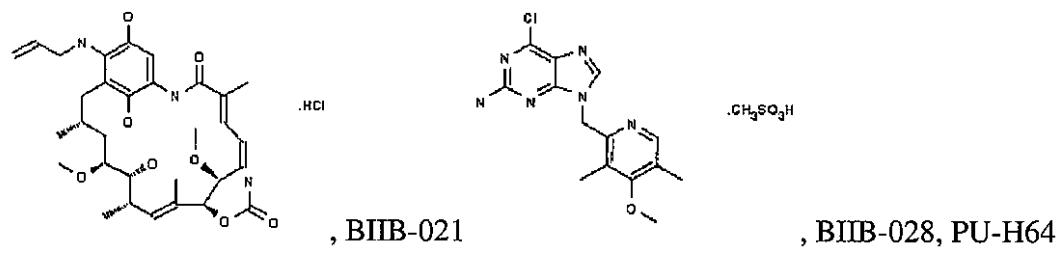
, 17-DMAG

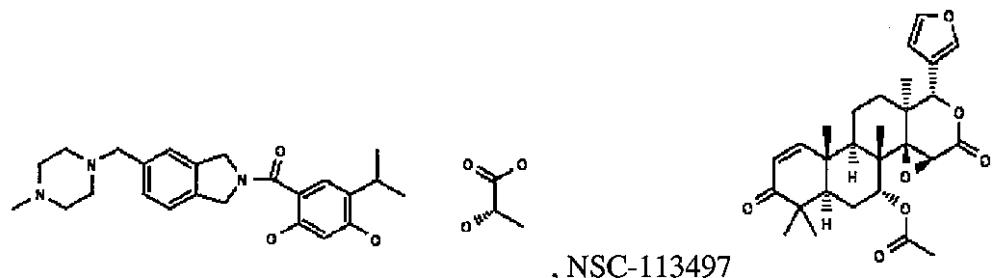


, IPI-504 · HCl

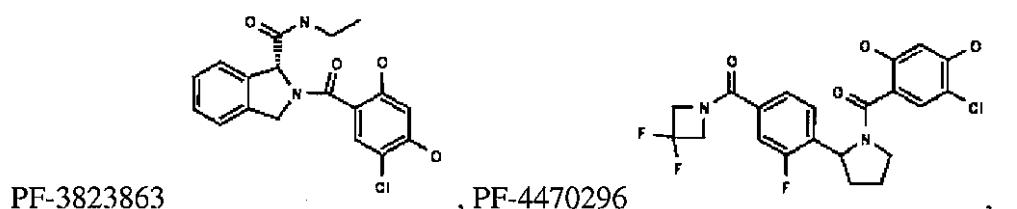
10

20

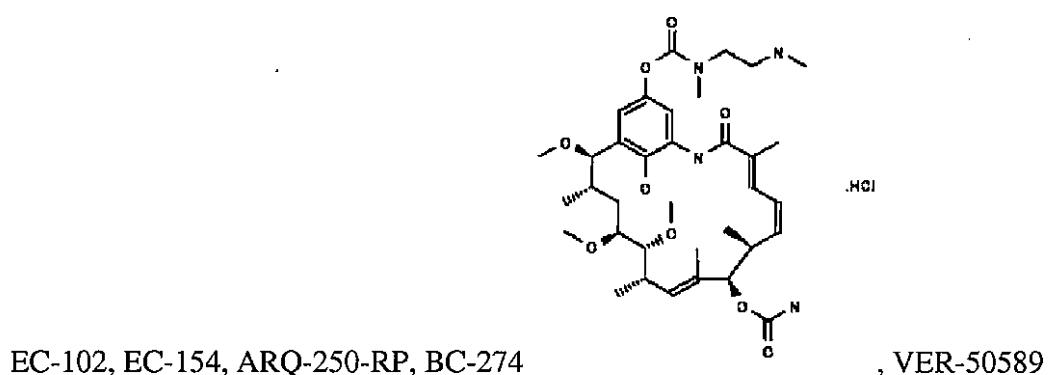




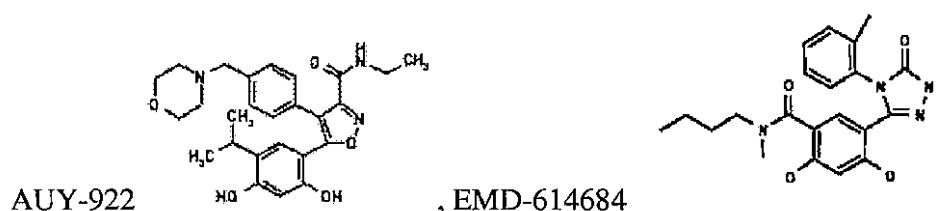
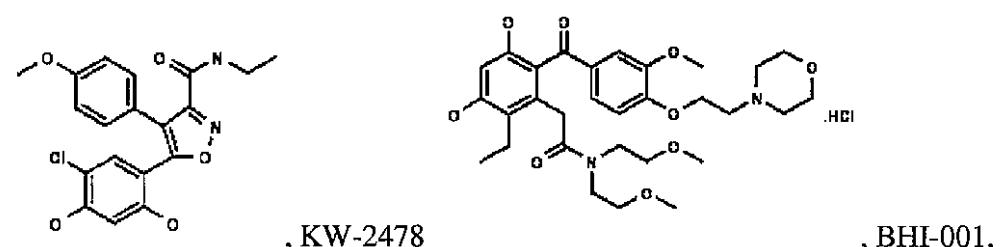
10



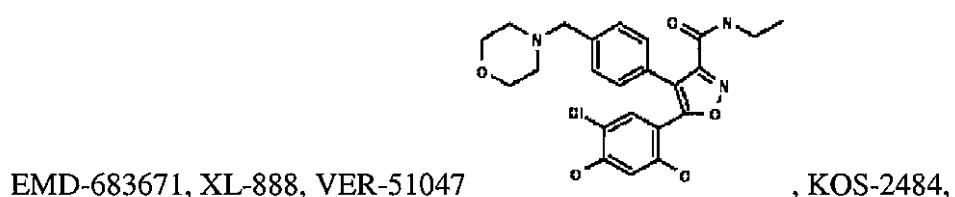
20

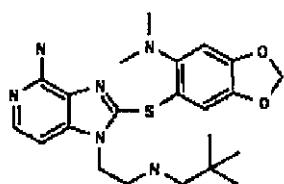


30



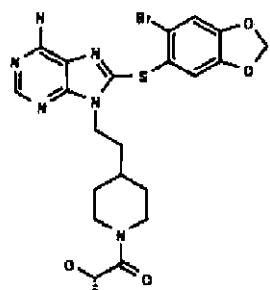
40



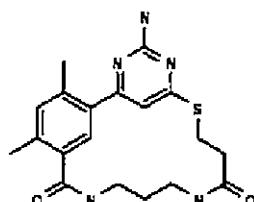


KOS-2539, CUDC-305

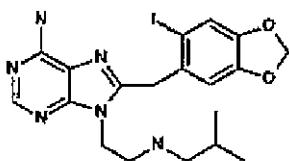
, MPC-3100



, CH-5164840

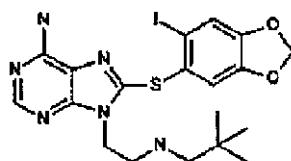


, PU-DZ13

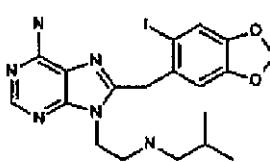


HCl

, PU-HZ151

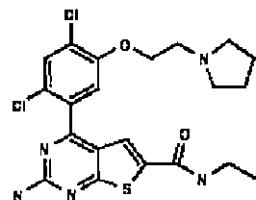


, PU-DZ13

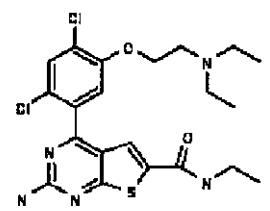


HCl

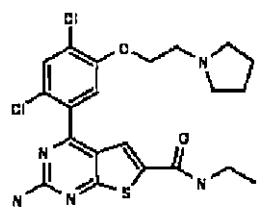
, VER-82576



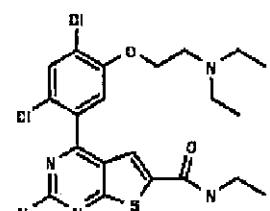
, VER-82160



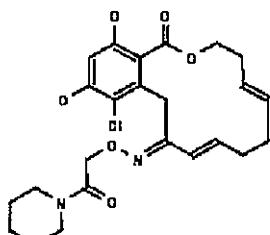
, VER-82576



, VER-82160



, NXD-30001



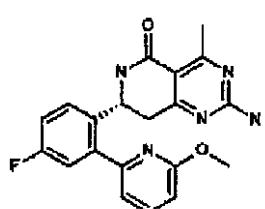
, NVP-HSP990

10

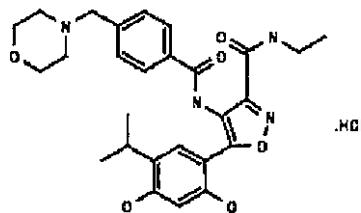
20

30

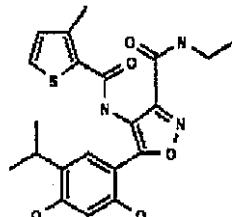
40



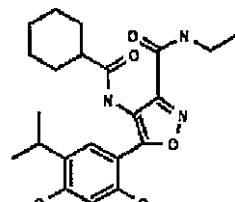
, SST-0201CL1



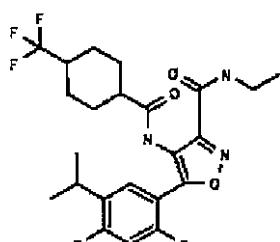
,



SST-0115AA1



, SST-0221AA1



SST-0223AA1

, ノボビオシン(C末端Hsp90i.)

が含まれる。他のHsp90標的部の選択は、当業者の理解の範囲内であろう。同様に、他の分子標的及び/又は他の用途に適した結合部の選択は、当業者の能力の範囲内であろう。

#### 【0217】

さらに、Hsp90標的部を、SDC-TRAP分子を炎症の処置のために構築するのに用いることができる。例えば、米国特許出願第2010/0280032号(これを全体として参照により本明細書に組み込む)の表5、6及び7に示されている化合物、或いはその中の任意の式の化合物又は互変異性体、薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多形体若しくはプロドラッグを含む結合部は、Hsp90の活性を阻害し、それによって、Hsp90クライアントタンパク質の分解を引き起こさせる。これらの化合物のどれも、エフェクター分子とカップリングしてSDC-TRAPを形成することができる。グルココルチコイド受容体はHsp90のクライアントタンパク質であり、コルチゾールなどのグルココルチコイドリガンドと結合できる配座にある場合、それはHsp90と結合する。グルココルチコイドがGRと結合すると、受容体はHsp90と引き離され、そこで遺伝子発現を調節する細胞核へ転座して、炎症誘発性サイトカイン産生などの炎症応答を減少させる。したがって、グルココルチコイドを、免疫抑制を必要とする患者並びに炎症性及び自己免疫性障害を有する患者に与えることができる。残念なことに、グルココルチコイドが炎症を軽減させるという点で有効であるが、これらは、骨粗しょう症、筋肉疲労、高血圧症、インスリン耐性、体幹の肥満及び脂肪再分布並びに創傷修復の阻害を含む多くの重度の副作用を有する。Hsp90の阻害はGR活性の変化を引き起こし、これは、グルココルチコイドに見られるのと同様の炎症応答の減少をもたらす。しかし、炎症を減少させるための機序が、グルココルチコイドのそれとは異なるので、グルココルチコイド処置の副作用の一部又は全部が減少するか又は排除されることが期待される。

#### 【0218】

##### エフェクター部分

エフェクター部分は、結合部とコンジュゲートし、そのようにコンジュゲートした状態で、結合部の分子標的へ送達され得る任意の治療剤又は画像化剤であつてよい。いく

10

20

30

40

50

つかの場合、エフェクター分子は、コンジュゲートのための連結部分を必要とする(例えば、結合部分へ直接コンジュゲートすることができない)可能性がある。同様に、いくつのかの場合、SDC-TRAPが標的を依然として有効とすることができる限り、エフェクター分子は、結合部分及び/又はSDC-TRAPが標的に到達する能力を妨げる又は低下させることができる。しかし、好ましい実施形態では、エフェクター部分は容易にコンジュゲート可能であり、標的への送達及び標的の有効化に利益をもたらすことができる。

#### 【0219】

種々の実施形態において、SDC-TRAPは、エフェクター部分によって、単純な受動拡散とは別の方法の細胞浸透をもたらすことができる。その一例は、エフェクター部分として、抗葉酸剤又はその断片(例えば、テモゾラミド、ミトゾラミド、ナイトロジエンマスター<sup>10</sup>ド、エストラムスチン又はクロロメチン)を含むSDC-TRAPである。この場合、結合部分(例えば、Hsp90阻害剤)とペメトレキセド(又はその葉酸認識(folate-recognizing)断片)のコンジュゲートに、受動拡散よりむしろ、葉酸受容体媒介エンドサイトーシスを施すことができる。標的細胞中に入ったら、SDC-TRAPは、その結合部分(例えば、Hsp90阻害剤)を介して分子標的(例えば、Hsp90タンパク質)と結合することができる。

#### 【0220】

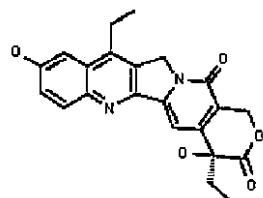
以下で、ずっと詳細に説明するように、エフェクター部分は、結合部分がその標的と結合する能力に実質的に悪影響を及ぼすことなく改変され得る、且つ/又は結合部分との共有結合に関与できる領域を含むことができる。エフェクター部分は、結合部分とコンジュゲートしている間、活性を本質的に保持する医薬分子又はその誘導体であってよい。そうでない場合に良好で望ましい活性をもつ薬物が、従来通り投与するとチャレンジングなものであると分かることがある(例えば、低い生物学的利用能、又はその標的に到達する前のインビボでの望ましくない副作用に起因する)、そうした薬物を、本発明のSDC-TRAにおけるエフェクター部分として使用するために「再生利用する(reclaim)」ことができるこ<sup>20</sup>とを理解されよう。

#### 【0221】

エフェクター部分の例には:ペプチジル-プロリルイソメラーゼリガンド、例えばFK506;ラパマイシン、シクロスボリンAなど;ステロイドホルモン受容体リガンド、例えば天然由來のステロイドホルモン、例えばエストロゲン、プロゲスチン、テストステロンなど、並びにその合成誘導体及び模倣剤;細胞骨格タンパク質と結合する結合部分、例えば抗分裂剤、例えばタキサン、コルヒチン、コルセミド、ノカドゾール、ピンプラスチン及びピンクリスチン、アクチン結合剤、例えばサイトカラシン、ラトランクリン、ファロイジンなど;レナリドミド、ポマリドミド、SN-38<sup>30</sup>

#### 【0222】

#### 【化16】



を含むカンプトテシン、トポテカン、コンブレタスタチン、カペシタピン、ゲムシタピン、ピンカルカルイド、白金含有化合物、メトホルミン、HDAC阻害剤(例えば、スペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA))、チミジル酸シントーゼ阻害剤、例えばメトトレキサート、ペメトレキセド及びラルチトレキセド;ナイトロジエンマスター<sup>40</sup>ド、例えばベンダムスチン及びメルファラン;5-フルオロウラシル(5-FU)及びその誘導体;並びにADC薬物において使用される薬剤、例えばベドチン及びDM1が含まれる。

#### 【0223】

エフェクター部分は、コンビナトリアルな手段よって生成された化合物のライブラリー、すなわち化合物多様性コンビナトリアルライブラリーを含む天然由来又は合成分子のラ<sup>50</sup>

イブラリーから得ることができる。こうしたライブラリーから得られた場合、使用されるエフェクター部分は、活性のための適切なスクリーニングアッセイでいくつかの望ましい活性を実証することになる。他の実施形態では、その医薬コンジュゲートが2つ以上のエフェクター部分を含み、医薬品化学者により柔軟性もたらすことができると考えられる。結合部分(例えば、Hsp90標的部)と連結されるエフェクター部分の数は、一般に、結合部分(例えば、Hsp90標的部)及び/又はエフェクター部分との連結に利用できる任意の連結部分の部位の数;立体的な考慮、例えば、実際に結合部分(例えば、Hsp90標的部)と連結できるエフェクター部分の数;及び医薬コンジュゲートが分子標的(例えば、Hsp90タンパク質)と結合する能力が保たれること、によってのみ限定され。2つのエフェクター部分の医薬コンジュゲートの一例は図2に見ることができる。

10

## 【0224】

エフェクター部分を誘導できる具体的な薬物には:精神薬理学的薬剤、例えば中枢神経抑制剤、例えば全身麻酔剤(バルビツレート、ベンゾジアゼピン、ステロイド、シクロヘキサン誘導体及び種々雑多な薬剤)、催眠鎮静剤(ベンゾジアゼピン、バルビツレート、ピペリジンジオン及びトリオノン、キナゾリン誘導体、カルバメート、アルデヒド及び誘導体、アミド、非環式ウレイド、ベンザゼピン及び関連薬物、フェノチアジン等)、中枢随意筋緊張改変薬(抗けいれん剤、例えばヒダントイン、バルビツレート、オキサゾリジンジオン、スクシンイミド、アシルウレイド、グルタルイミド、ベンゾジアゼピン、第二及び第三アルコール、ジベンザゼピン誘導体、バルプロ酸及び誘導体、GABA類似体等)、鎮痛剤(モルヒネ及び誘導体、オリパビン誘導体、モルフィナン誘導体、フェニルピペリジン、2,6-メタン-3-ベンズアゾカイン誘導体、ジフェニルプロピルアミン及びアイソスター、サリシレート、p-アミノフェノール誘導体、5-ピラゾロン誘導体、アリール酢酸誘導体、フェナメート及びアイソスター等)及び制吐剤(抗コリン作用薬、抗ヒスタミン剤、抗ドーパミン作用薬等);中枢神経系刺激剤、例えば中枢神経興奮剤(呼吸興奮剤、けいれん刺激剤、精神運動興奮剤)、麻薬アンタゴニスト(モルヒネ誘導体、オリパビン誘導体、2,6-メタン-3-ベンゾキサン誘導体、モルフィナン誘導体)向知性剤;精神薬理学的/向精神剤、例えば抗不安鎮静剤(ベンゾジアゼピン、プロパンジオールカルバメート)、抗精神病剤(フェノチアジン誘導体、チオキサンチン誘導体、他の三環式化合物、ブチロフェノン誘導体及びアイソスター、ジフェニルブチルアミン誘導体、置換ベンズアミド、アリールピペラジン誘導体、インドール誘導体等)、抗うつ剤(三環式化合物、MAO阻害剤等);

20

呼吸管用薬物、例えば中枢性鎮咳剤(アヘンアルカロイド及びそれらの誘導体);免疫抑制剤;薬力学的薬剤、例えば末梢神経系薬物、例えば局部麻酔剤(エステル誘導体、アミド誘導体);シナプス又は神経効果器コンジュゲート部位で作用する薬物、例えばコリン作動剤、抗コリン剤、神経筋遮断剤、アドレナリン作動剤、抗アドレナリン作動剤;平滑筋活性薬物、例えば鎮痙攣剤(抗コリン作用剤、筋向性鎮痙攣剤)、血管拡張剤、平滑筋刺激剤;ヒスタミン及び抗ヒスタミン剤、例えばヒスタミン及びその誘導体(ベタゾール)、抗ヒスタミン剤(H<sub>1</sub>-アンタゴニスト、H<sub>2</sub>-アンタゴニスト)、ヒスタミン代謝薬物;心臓脈管薬、例えば強心剤(植物抽出物、ブテノラlide、ペンタジエノリド、エリスロフレウム種からのアルカロイド、イオノフォア、-アドレナリン受容体刺激剤等)、不整脈治療薬、降圧剤、抗高脂血剤(クロフィブリン酸誘導体、ニコチン酸誘導体、ホルモン及び類似体、抗生物質、サリチル酸及び誘導体)、抗静脈瘤性薬物、止血剤;化学治療剤、例えば抗感染症剤、例えば殺外部寄生生物剤(塩素化炭化水素、ピレチン(pyrethrin)、硫化化合物)、駆虫剤、抗原虫剤、抗マラリア剤、抗アメーバ剤、抗リーシュマニア薬、抗トリコモナス剤、抗トリパノソーマ剤、スルホンアミド、抗抗酸菌薬、抗ウイルス性化学治療薬等、及び細胞増殖抑制剤、すなわち抗悪性腫瘍剤又は細胞毒性薬、例えばアルキル化剤、例えばメクロレタミン塩酸塩(ナイトロジエンマスターード、Mustargen、HN2)、シクロホスファミド(シトバン(Cytovan)、エンドキサン)、イホスファミド(IFEX)、クロラムブシル(Leukeran)、メルファラン(フェニルアラニンマスターード、L-サルコリシン、Alkeran、L-PAM)、ブスルファン(Myleran)、チオテバ(トリエチレンチオホスホルアミド)、カルムスチン(BiCNU、BCNU)、ロムスチン(CeeNU、CCNU)、ストレプトゾシン(Zanosar)など;植物性アルカロイド、

40

50

例えばピンクリスチン(Oncovin)、ピンプラスチン(Velban、Velbe)、パクリタキセル(Taxol)など;代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート(MTX)、メルカプトプリン(Purinethol、6-MP)、チオグアニン(6-TG)、フルオロウラシル(5-FU)、シタラビン(Cytosar-U、Ara-C)、アザシチジン(Mylosar、5-AZA)など;抗生物質、例えばダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ダウノルビシン(デュアノマイシン(dunomycin)、Cerubidine)、イダルビシン(Idamycin)、プレオマイシン(Blenoxane)、ピカマイシン(ミトラマイシン、Mithracin)、マイトイマイシン(Mutamycin)など並びに他の抗細胞増殖剤、例えばヒドロキシウレア(Hydrea)、プロカルバジン(Mutalane)、ダカルバジン(DTIC-Dome)、シスプラチン(Platinol)カルボプラチン(Paraplatin)、アスピラギナーゼ(Elspar)エトポシド(VePesid、VP-16-213)、アムサクリン(AMSA、m-AMSA)、ミトタン(Lyso dren)、ミトキサンtron(ノバトロン)など;

抗炎症剤;抗生物質、例えば:アミノグリコシド、例えばアミカシン、アグラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、フォーチミシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ネチルミシン、パロマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン;アンフェニコール、例えばアジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフェニコール及びティマフェニコール;アンサマイシン、例えばリファミド、リファンピン、リファマイシン、リファベンチン、リファキシミン; -ラクタム、例えばカルバセフェム、カルバペネム、セファロスボリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサフェム(oxaphem)、ペニシリン;リンコサミド、例えばクリナマイシン(clinamycin)、リンコマイシン;マクロライド、例えばクラリスロマイシン、ダースロマイシン、エリスロマイシン等;ポリペチド、例えばアンホマイシン、バシトラシン、カブレオマイシン等;テトラサイクリン、例えばアピサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロモサイクリン等;合成抗菌剤、例えば2,4-ジアミノピリミジン、ニトロフラン、キノロン及びその類似体、スルホニアミド、スルホン;

抗真菌剤、例えば:ポリエン、例えばアンフォテリシンB、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、ファンギクロミン、ハチマイシン、ハマイシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ナイスタチン、ペチロシン、ペリマイシン;合成抗真菌剤、例えばアリルアミン、例えばブテナфин、ナフチфин、テルビナфин;イミダゾール、例えばビホナゾール、ブトコナゾール、クロルダントイン、クロルミダゾール等、チオカルバメート、例えばトルシクラート、トリアゾール、例えばフルコナゾール、イトラコナゾール、テルコナゾール;

駆虫剤、例えば:アレコリン、アスピジン、アスピジノール、ジクロロフェン、エンベリン、コシン、ナフタレン、ニクロサミド、ペレチエリン、キナクリン、アラントラクトン、アモカルジン、アモスカネート、アスカリドール、ベフェニウム、ビトスカネート、四塩化炭素、カルバクロール、シクロベンダゾール、ジエチルカルバマジン等;

抗マラリア剤、例えば:アセダプソン、アモジアキン、アルテテル、アルテメテル、アルテミシニン、アルテスナート、アトバクオン、ベベリン、ベルベリン、チラタ、クロルグアニド、クロロキン、クロルプロガウニル、キナ、シンコニジン、シンコニン、シクログアニル、ゲンチオピクリン、ハロファントリン、ヒドロキシクロロキン、メフロキン塩酸塩、3-メチルアルサセチン、パマキン、プラスモシド、プリマキン、ピリメタミン、キナクリン、キニジン、キニーネ、キノシド、キノリン、ひ酸水素二ナトリウム;並びに

抗原虫剤、例えば:アクラニル、チニダゾール、イプロニダゾール、エチルスチバミン、ペンタミジン、アセタルゾン、アミニトロゾール、アニソマイシン、ニフラテル、チニダゾール、ベンジダゾール、スラミンなどが含まれる。

#### 【 0 2 2 5 】

##### コンジュゲート及び連結部分

本発明の結合部分及びエフェクター部分は、例えばリンカー又は連結部分Lによってコンジュゲートすることができ、Lは結合であっても連結基であってもよい。例えば、種々

の実施形態において、結合部分及びエフェクター部分は、直接結合しているか、又は単一分子の一部である。或いは、連結部分は、結合部分とエフェクター部分の間の共有結合を提供することができる。直接結合と同じように、連結部分は、結合部分とエフェクター部分の間又はSDC-TRAPとその分子標的の間の所望の構造関係を達成することができる。連結部分は、例えば結合部分の標的化及びエフェクター部分の生物学的活性に関して、不活性であってよい。

#### 【0226】

適切な連結部分は、本明細書で説明する親和性、特異性及び/又は選択性アッセイを用いて特定することができる。連結部分を、サイズをもとに選択して、例えば上述したようなサイズの特徴を有するSDC-TRAPを提供することができる。種々の実施形態において、連結部分は、公知の化学的リンクから選択又は誘導することができる。連結部分は、薬物又はリガンド部分と共有結合できる反応性官能基で片側が終端となっているスペーサー基を含むことができる。目的のスペーサー基には、脂肪族及び不飽和炭化水素鎖、酸素(ポリエチレンギリコールなどのエーテル)又は窒素(ポリアミン)などのヘテロ原子を含むスペーサー、ペプチド、炭水化物、ヘテロ原子を含んでもよい環状系若しくは非環状系が含まれる。スペーサー基は、金属イオンの存在が2つ以上のリガンドと配位して複合体を形成するような金属と結合するリガンドも含むことができる。特定のスペーサー要素には:1,4-ジアミノヘキサン、キシリレンジアミン、テレフタル酸、3,6-ジオキサオクタン二酸、エチレンジアミン-N,N-二酢酸、1,1'-エチレンビス(5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸)、4,4'-エチレンジピペリジンが含まれる。可能性のある反応性官能基には、求核性官能基(アミン、アルコール、チオール、ヒドラジド)、求電子性官能基(アルデヒド、エステル、ビニルケトン、エポキシド、イソシアネート、マレイミド)、ジスルフィド結合を形成する又は金属と結合する付加環化反応が可能な官能基が含まれる。具体的な例には、第一及び第二アミン、ヒドロキサム酸、N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミジルカーボネート、オキシカルボニルイミダゾール、ニトロフェニルエステル、トリフルオロエチルエステル、グリシジルエーテル、ビニルスルホン及びマレイミドが含まれる。SDC-TRAPにおいて用途が見出される具体的な連結部分には、ジスルフィド及び安定なチオエーテル部分が含まれる。

#### 【0227】

種々の実施形態において、連結部分は、切断可能、例えば酵素的に切断可能である。切断可能なリンクを用いて、SDC-TRAPが内在化された後、標的細胞の内部でエフェクター部分を放出させることができる。連結部分の切断への感受性を用いて、エフェクター分子の送達を制御することができる。例えば、連結部分を、標的細胞中のエフェクター部分の延長された放出又は持続的な放出を長期にわたって提供するように選択することができる(例えば、カベシタピン又はイリノテカンのような他のカルバメートプロドラッグを切断するのに用いられるのと同じ細胞過程によって、カルバメート連結部分に、カルボキシルエステラーゼによる酵素的切断を施すことができる)。上記及び種々の他の実施形態において、連結部分は、良好な標的特異性及び低い全身性毒性を確実にするのに十分な安定性であるが、SDC-TRAPの効力及び效能の低下をもたらすほど高くはない安定性を示すことができる。

#### 【0228】

リンクの例は、米国特許第6,214,345号(Bristol-MyersSquibb)、米国特許出願第2003/0096743号及び同第2003/0130189号(どちらもSeattleGenetics), de Grootら、J.Med. Chem. 42, 5277(1999);de Grootら、J.Org. Chem. 43, 3093(2000);de Grootら、J.Med. Chem. 66, 8815,(2001);WO 02/083180(Syntarga);Carlら、J.Med. Chem. Lett. 24, 479,(1981);Dubowchikら、Bioorg& Med. Chem. Lett. 8, 3347(1998)及びDoroninaら、BioConjugChem. 2006;Doroninaら、NatBiotech 2003に記載されている。

#### 【0229】

標的及び対応するSDC-TRAPの特定及び選択

本発明は、エフェクター部分を目的の生物学的標的へ方向づける結合部分にコンジュゲ

10

20

30

40

50

ートされたエフェクター部分を含む広い部類の薬理化合物を提供する。細胞毒性剤エフェクター部分にコンジュゲートされたHsp90阻害剤結合部分を用いて癌を処置することは本発明の1つの例であるが、SDC-TRAPは、その組成物及び用途に関して、根本的に、より広範なものである。

【0230】

種々の実施形態において、生物学的標的を対象とする広い部類のSDC-TRAP薬理化合物は以下の特性を有する：

生物学的標的(目的の細胞及び/又は組織標的、例えば腫瘍)は、エフェクター部分によって効果が得られるべきであり、そのエフェクター部分は、生物学的標的用に公知であるか又は開発されているべきであり(例えば、腫瘍のための化学治療剤);生物学的標的は、結合部分と特異的に相互作用する分子標的(例えば、生物学的標的においてユニークに表される、特異的に結合することができる生体分子)と関連すべきであり、結合部分は、分子標的用に公知であるか又は開発されているべきである(例えば、生体分子のためのリガンド);エフェクター部分と結合部分はカップリングし易いものでなければならず、カップリングした後、それらのそれぞれの活性は本質的に保持されていなければならない。さらに、コンジュゲートは、分子標的に到達し、それと相互作用できなければならず、臨床応用において、対象への投与に適していなければならない(例えば、対象が、治療有効用量に耐えることができる)。

10

【0231】

種々の状態/病態のための治療分子標的(すなわち、結合部分の結合パートナー)の例を、以下の表に示す。適切な結合部分は所与の分子標的にもとづいて選択することができ、且つ/又は適切なエフェクター部分は、所与の状態/疾患にもとづいて選択することができる。いくつかの場合、FDA承認の治療剤を、エフェクター部分として使用することができる(すなわち、FDA承認の治療剤が本明細書で説明するようなエフェクター部分、例えば抗体ではなく、結合部分である場合)。

20

【0232】

【表 1】

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
急性の同種移植拒絶反応(腎移植)	CD3E	ムロモナブ
末端肥大症	ソマトスタチン受容体 1	オクトレオチド
光線性角化症	トール様受容体 7	イミキモド
急性冠動脈症候群	P2Y12 ADP 受容体	ブリリンタ
急性心筋梗塞症	プラスミノーゲン	レテプラーゼ
$\alpha_1$ -プロテイナーゼ阻害物質(A <sub>1</sub> -PI)欠乏症	エラスターーゼ、好中球が発現	$\alpha_1$ プロテイナーゼ阻害剤
アルツハイマー病	BACE1	
アルツハイマー病	可溶性 APP $\alpha$ 及び APP $\beta$	
貧血	エリスロポエチン受容体	エポエチンアルファ
アンギナ、慢性不安定	カルシウムチャネル、電位依存性、L型、 $\alpha 1C$ サブユニット	ニカルジピン
アンギナ、不安定	P2Y12 ADP 受容体	ブリリンタ
血管性浮腫、遺伝性	カリクレイン 1	エカランチド
血管性浮腫、急性遺伝性	プラジキニン B2 受容体	フィラジル
強直性脊椎炎	腫瘍壞死因子	インフリキシマブ
抗凝血剤	セルピンペプチダーゼ阻害剤、クレード D(ヘパリン副因子)、メンバー 1	アルデパリン(撤退)
不整脈(心室性)	カリウム電位依存チャネル、サブファミリー H(eag 関連)、メンバー 2	プロパフェノン
不整脈	カルシウムチャネル、電位依存性、P/Q 型、 $\alpha 1A$ サブユニット	ベプリジル
関節炎/リウマチ障害	ジヒドロオロト酸デヒドログナーゼ(キノン)	レフルノミド
関節炎/リウマチ障害	インターロイキン 1 受容体、I 型	アナキンラ
喘息	システニルロイコトリエン受容体 1	ネドクロミル
喘息	IgE 抗体	オマリズマブ
非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)	補体成分 5	エクリズマブ
脱毛症	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド 1(3-オキソ-5 $\alpha$ -ステロイド $\delta$ 4-デヒドログナーゼ $\alpha$ 1)	フィナステライド
良性前立腺過形成	ステロイド-5- $\alpha$ -レダクターゼ、 $\alpha$ ポリペプチド 1(	フィナステライ

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
	3-オキソ-5 $\alpha$ -ステロイド δ4-デヒドログナーゼ α1)	ド
骨/脊椎骨折防止	TGF-β 活性化キナーゼ 1/MAP3K7 結合タンパク質 2	-
乳癌	ER(エストロゲン受容体)	
乳癌	HER-2/neu	トラスツズマブ (HER-2)
乳癌	チューブリン、 β1 クラス VI	パクリタキセル
乳癌	クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 1	エピルビシン
乳癌	チューブリン	ハラヴェン
乳癌/卵巣癌	BRCA 遺伝子	
気管支炎、慢性	ホスホジエステラーゼ 4(PDE4)阻害剤	ダリレスプ
心臓虚血状態	インテグリン、 β3(血小板糖タンパク質 IIIa、 抗原 CD61)	アブシキシマブ
癌	CD74;Trop-2;CEACAM6	
癌	EGFR	
心臓血管疾患	マトリックスマタロプロティナーゼ	
心臓血管疾患	VKORC1	
心臓血管疾患	LDL	
頸部ジストニア	小胞会合膜タンパク質 1(シナプトブレビン 1)	ボツリヌス毒素 B 型
化学的防護剤	アルカリホスファターゼ、 胎盤様 2	アミホスチン
慢性骨髓性白血病	インターフェロン(α、 β 及び ω)受容体 1	インターフェロン α-2a
慢性閉塞性肺障害	ホスホジエステラーゼ 4(PDE4)阻害剤	ダリレスプ
上位運動障害に起因する慢性痙攣	リアノジン受容体 1(骨格の)	ダントロレン
結腸癌	グアニル酸シクラーゼ 2C	
結腸直腸癌	EGFR	
結腸直腸癌	KRAS	
結腸直腸癌	CEA	
うつ血性心不全	B 型ナトリウム利尿ペプチド	
うつ血性心不全	プラスミノーゲン	レテプラーゼ
クローン病	インテグリン、 α4(抗原 CD49D、 VLA-4 受容体の α4 サブユニット)	ナタリズマブ

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
クリオピリン関連周期性症候群	インターロイキン 1、 $\beta$	カナキヌマブ
クリオピリン関連周期性症候群	インターロイキン 1、 $\alpha$	リロナセプト
うつ病	5HT1A 受容体(セロトニン再取り込み阻害剤)	ヴィーブリッド
糖尿病	ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)酵素	トラゼンタ
糖尿病	プロテインキナーゼ、AMP 活性化、 $\beta$ 1 非触媒サブユニット	メトホルミン
糖尿病	アミラーゼ、 $\alpha$ 2A(膵臓)	アカルボース
糖尿病	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\gamma$	トログリタゾン(撤退)
糖尿病	グルカゴン様ペプチド 1 受容体	エキセナチド
糖尿病	受容体(G タンパク質共役)活性修飾タンパク質 1	プラムリンチド
糖尿病	ジペプチジルペプチダーゼ 4	シタグリブチン
浮腫	カリウム電位依存チャネル、Isk 関連ファミリー、メンバー1	インダパミド
浮腫	溶質輸送体ファミリー12(ナトリウム/カリウム/クロライド輸送体)、メンバー2	ブメタニド
第 XIII(FXIII)因子欠損症、先天性	酵素補充療法(第 XIII 因子)	コリファクト
家族性感冒自己炎症性症候群	インターロイキン 1、 $\beta$	カナキヌマブ
家族性感冒自己炎症性症候群	インターロイキン 1、 $\alpha$	リロナセプト
ゴーシェ病、I型	UDP-グルコースセラミドグルコシルトランスフェラーゼ	ミグルスタット
消化管間質腫瘍(GIST)、転移性悪性	Bcr-Abl チロシンキナーゼ(異常チロシンキナーゼ)	
緑内障	プロスタグランジン F 受容体(FP)	ラタノプロスト
肉芽腫性疾患、慢性	インターフェロン $\gamma$ 受容体 1	インターフェロン $\gamma$ -1b
成長障害	インスリン様成長因子 1 受容体	メカセルミン
成長ホルモン欠乏症	成長ホルモン放出ホルモン受容体	セルモレリン
ヘアリー細胞白血病	インターフェロン( $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\omega$ )受容体 1	インターフェロン $\alpha$ -2a
ヘアリー細胞白血病	アデノシンデアミナーゼ	ペントスタチン

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
胸焼け(胃逆流)	5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体 4、G タンパク質共役型	シサプリド(撤退)
血友病(出血防止)	プラスミノーゲン活性化因子、組織	トラネキサム酸
C 型肝炎	インターフェロン(α、β 及びω)受容体 1	インターフェロン α-2a
C 型肝炎(遺伝子 1 型)	C 型肝炎ウイルス非構造タンパク質 3(NS3)セリンプロテアーゼ	ビクトリス
C 型肝炎(遺伝子 1 型)	C 型肝炎ウイルス非構造タンパク質 3(NS3)/4A セリンプロテアーゼ	インシベック
肝細胞癌腫	α-フェトプロテイン	
HIV	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 5(遺伝子/偽遺伝子)	マラビロク
HIV	HIV-1 逆転写酵素	エジュラント
高アンモニア血症	カルバモイルリン酸シンターゼ 1、ミトコンドリア	カルグルミン酸
副甲状腺癌腫を有する患者における高カルシウム血症	カルシウム感知受容体	シナカルセト
高コレステロール血症	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルリル-CoA レダクターゼ	ロバスタチン
脂質異常症	NPC1(ニーマンピック病、C1 型、遺伝子)-様 1	エゼチミブ
過形成	ステロイド-5-α-レダクターゼ、α ポリペプチド 1(3-オキソ-5 α-ステロイド δ 4-デヒドログナーゼ α 1)	フィナステライド
高血圧症	アドレナリン受容体 α 1D	テラゾシン
高血圧症	カルシウムチャネル、電位依存性、P/Q 型、1A サブユニット	ペプリジル
高血圧症	カルシウムチャネル、電位依存性、N 型、α 1B サブユニット	アムロジピン
高血圧症	アンジオテンシン II 受容体、型	ロサルタン
高血圧症	レニン	アリスキレン
高血圧症	AT1 サブタイプ アンジオテンシン II 受容体	イダービ
高血圧症	膜メタロ-エンドペプチダーゼ	カンドキサトリル
骨密度を増加させる、骨折を防止する	副甲状腺ホルモン 1 受容体	テリパラチド
感染症、急性皮膚及び皮膚構造	ペニシリン-結合タンパク質	テフラロ
感染症、細菌性	ジペプチダーゼ 1(腎臓)	シラスタチン(ア

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
		ジュバント)
感染症(骨髄移植等)	コロニー刺激因子 3 受容体(顆粒球)	フィルグラスマチム
感染症、免疫調節剤	コロニー刺激因子 2 受容体、 $\alpha$ 、低親和性(顆粒球-マクロファージ)	サルグラモスマチム
不妊症	卵胞刺激ホルモン受容体	ウロフォリトロピン
炎症	C 反応性タンパク質	
間質性膀胱炎、それに起因する膀胱痛/不快感	線維芽細胞増殖因子 1(酸性)	ペントサンポリサルフェート
過敏性腸症候群過敏性腸症候群	クロライドチャネル、電位感受性 2	ルビプロストン
カポジ肉腫、AIDS 関連	インターフェロン( $\alpha$ 、 $\beta$ 及び $\omega$ )受容体 1	インターフェロン $\alpha$ -2a
白血病/リンパ腫	CD20 抗原	
白血病/リンパ腫	CD30	
白血病/リンパ腫	PML/RAR $\alpha$	
白血病、慢性骨髓性	癌原遺伝子チロシン-プロテインキナーゼ Src	ダサチニブ
白血病、骨髓性	CD33、骨髄細胞表面抗原 CD33	ゲムツズマブオゾガマイシン(撤退)
リポジストロフィ	ヒト GRF 受容体	エグリフタ
肺癌	ALK	
肺癌	CD98; ファスシン; 14-3-3 $\eta$	
リンパ性白血病、B 細胞慢性	ポリメラーゼ(DNA 誘導)、 $\alpha$ 1、触媒サブユニット	フルダラビン
リンパ性白血病、B 細胞慢性	CD52(CAMPATH-1 抗原前駆体)	アレムツズマブ
リンパ性白血病、慢性	膜貫通 4-ドメイン、サブファミリー A、メンバー I	リツキシマブ
リンパ腫、ホジキン	ケモカイン(C-X-C モチーフ)受容体 4	プレリキサホル
リンパ腫、ホジキン	CD30	アドセトリス
リンパ腫、外套細胞	プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)サブユニット、 $\beta$ 型、1	ボルテゾミブ
リンパ腫、全身性未分化大細胞	CD30	アドセトリス
リンパ性白血病、T 細胞	ヒストンデアセチラーゼ 1	ボリノスタット

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
黒色腫	S100 タンパク質	
黒色腫、転移性(BRAFV600E 変異を有する)	細胞成長を容易にする BRAf の変異型	ゼルボラフ
黒色腫、転移性	CTLA-4	エルボイ
移動性頭痛	カルボニックアンヒドライゼ II	トピラマート
マックル・ウェルズ症候群	インターロイキン 1、 $\beta$	カナキヌマブ
マックル・ウェルズ症候群	インターロイキン 1、 $\alpha$	リロナセプト
多発性硬化症	スフィンゴシン-1-リン酸受容体 1	フィンゴリモド
骨髄腫、多発性	ケモカイン(C-X-C モチーフ)受容体 4	プレリキサホル
骨髄腫、多発性	プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)サブユニット、 $\beta$ 型、1	ボルテゾミブ
心筋梗塞症	トロポニン I	
心筋梗塞症、非 ST 上昇型	P2Y12 ADP 受容体	ブリリンタ
心筋梗塞症、ST 上昇型	P2Y12 ADP 受容体	ブリリンタ
N-アセチルグルタミネートシンターゼ(NAGS)欠乏症	カルバモイルリン酸シンターゼ 1、ミトコンドリア	カルグルミン酸
吐き気/嘔吐	5-ヒドロキシトリプタミン(セロトニン)受容体 3A、イオンチャネル型	オンドンセトロン
吐き気/嘔吐	タキキニン受容体 1	アプレビタント
吐き気/嘔吐(重度)	カンナビノイド受容体 1(脳)	マリノール
非ホジキンリンパ腫	膜貫通 4-ドメイン、サブファミリー A、メンバー 1	リツキシマブ
非小細胞肺癌	ホスホリボシリグリシンアミドホルミルトランスフェラーゼ、ホスホリボシリグリシンアミドシンテターゼ、ホスホリボシリアルアミノイミダゾールシンテターゼ	ペメトレキセド
非小細胞肺癌	上皮細胞成長因子受容体	ゲフィチニブ
非小細胞肺癌(これは ALK 陽性)	標的プロテインキナーゼの ATP 結合ポケット	ザーコリ
肥満	リバーゼ、胃/膵リバーゼ	オルリストット
卵巣癌	IGF-II; レプチン; オステオポンチン; プロラクチン	
口腔粘膜炎	線維芽細胞増殖因子受容体 2	パリフェルミン
臓器拒絶反応予防	FK506 結合タンパク質 1A、12kDa	タクロリムス

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
臓器拒絶反応予防	IMP(イノシンーリン酸)デヒドロゲナーゼ 2	ミコフェノール酸モフェチル
臓器拒絶反応予防	インターロイキン 2 受容体、 $\alpha$	ダクリズマブ
臓器拒絶反応予防	FK506 結合タンパク質 12-ラパマイシン関連タンパク質 1	シロリムス
臓器拒絶反応予防	プロテインホスファターゼ 3、制御サブユニット B、 $\beta$	シクロスボリン
臓器拒絶反応予防	CD80 及び CD86、T リンパ球の CD28 媒介共刺激をブロックする	ヌロジクス
骨粗しょう症	インターフェロン $\gamma$ 受容体 1	インターフェロン $\gamma$ -1b
骨粗しょう症(予防)	TGF- $\beta$ 活性化キナーゼ 1/MAP3K7 結合タンパク質 2	デノスマブ
パジェット病	ファルネシル二リン酸シンターゼ	パミドロネット
膵臓癌	CA19-9	
パーキンソン病	カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ	トルカポン(撤退)
パーキンソン病	モノアミンオキシダーゼ B	セレギリン
発作性夜間血色素尿症	補体成分 5	エクリズマブ
肺炎、感受性細菌 地域感染型	ペニシリン-結合タンパク質	テフラロ
中毒症、エチレンギリコール又はメタノール	アルコールデヒドロゲナーゼ 1B(クラス I)、 $\beta$ ポリペプチド	フォメピゾール
乾癬、尋常性	インターロイキン 12B(ナチュラルキラー細胞刺激因子 2、細胞毒性リンパ球成熟因子 2、p40)	ウステキヌマブ
乾癬、尋常性	インテグリン、 $\alpha$ L(抗原 CD11A(p180)、リンパ球機能関連抗原 1; $\alpha$ ポリペプチド)	エファリズマブ(撤退)
乾癬、慢性尋常性	T 細胞表面抗原 CD2 前駆体	アレファセプト
乾癬性関節炎	腫瘍壞死因子	インフリキシマブ
前立腺癌	PSA(前立腺特異抗原)	
前立腺過形成、良性	アドレナリン受容体 $\alpha$ 1D	テラゾシン
肺塞栓症	Xa 因子	イグザレルト
肺高血圧症	エンドセリン受容体 B 型	ボセンタン
腎細胞癌腫	v-raf-1 ネズミ白血病ウイルス性癌遺伝子同族体 1	ソラフェニブ
腎細胞癌腫	fms 関連チロシンキナーゼ 1(血管内皮成長因子受容体/血管透過性因子受容体)	スニチニブ

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
腎細胞癌腫	血管内皮成長因子 A	ベバシズマブ
関節リウマチ	TNF- $\alpha$	
関節リウマチ	IL-6	
関節リウマチ	B 細胞中の $\kappa$ 軽鎖(light)ポリペプチド遺伝子エンハンサーの阻害剤、キナーゼ $\beta$	オーラノフィン
関節リウマチ	腫瘍壞死因子	インフリキシマブ
関節リウマチ	CD80(T リンパ球活性化抗原 CD80)	アバセプト
関節リウマチ	インターロイキン 6 受容体	トリシリズマブ
関節リウマチ	CEP-1	
統合失調症	CYP2D6	
サソリ刺傷	毒液毒	アナスコープ
発作	カルボニックアンヒドライゼ II	トピラマート
発作	溶質輸送体ファミリー6(神経伝達物質輸送体、GABA)、メンバー1	チアガビン
発作	4-アミノブチラートアミノトランスフェラーゼ	ジバルプロエクスナトリウム
発作	$\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)	
敗血症、重度	凝固因子 VIII(Va 及び VIIIa 因子)、凝血促進剤成分	ドロトレコギン $\alpha$
小細胞肺癌	トポイソメラーゼ(DNA)II $\alpha$ 170kDa	エトポシド
小細胞肺癌	トポイソメラーゼ(DNA)I	トポテカン
脳梗塞	トロンビン	プラザキサ
脳梗塞	Xa 因子	イグザレルト
脳梗塞、血栓性	プリン作動性受容体 P2Y、G タンパク質共役型、12	チクロビジン
全身性塞栓症	Xa 因子	イグザレルト
非弁膜症性心房細動での全身性塞栓症	トロンビン	プラザキサ
全身性エリテマトーデス	ヒト B リンパ球刺激因子タンパク質(BLyS)	ベンリストラ
睾丸癌	LDH	
甲状腺癌転移	チログロブリン	
血小板血症	ホスホジエステラーゼ 4B、cAMP 特異性	アムリノン

10

20

30

40

状態/病態	分子標的	FDA 承認の治療剤
血小板減少症	骨髓増殖性白血病ウイルス癌遺伝子発現産物	ロミプロスチム
血小板減少症	インターロイキン 11 受容体、 $\alpha$	オプレルベキン
血栓症、深部静脈	Xa 因子	イグザレルト
甲状腺癌	VEGF、EGFR 及び/又は RET 経路のプロテインキナーゼ	カプレルサ
チロシン血症 I 型、遺伝性	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ	ニチシノン
潰瘍(抗潰瘍剤)	ATP アーゼ、H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 交換、 $\alpha$ ポリペプチド	オメプラゾール
潰瘍、糖尿病性神経症性	血小板由来の成長因子受容体、 $\beta$ ポリペプチド	ベカプレルミン
尿路上皮細胞癌腫	膀胱腫瘍抗原	

## 【 0 2 3 3 】

種々の状態/病態のための画像化/診断分子標的(すなわち、結合部分結合パートナー)の例を以下の表に示す。所与の分子標的をもとにして適切な結合部分を選択することができる、且つ/又は所与の状態/疾患をもとにして適切なエフェクター部分を選択することができる。いくつかの場合、FDA承認の画像化/診断剤を、エフェクター部分として使用することができる(すなわち、FDA承認の画像化/診断剤が本明細書で説明するようなエフェクター部分、例えば抗体ではなく結合部分である場合)。

## 【 0 2 3 4 】

10

20

【表2】

<u>状態/病態</u>	<u>分子標的</u>	<u>FDA 承認の画像化/診断</u>
アルツハイマー病、脳梗塞、統合失調症	脳血流(ヘモグロビン)	
アルツハイマー病	βアミロイドタンパク質(疾患の進行をモニターするのに使用できる)	
診断(腺外分泌機能不全のためのスクリーニングテスト及び腺補充療法の妥当性をモニターすること)	腺リバーゼ	ベンチロミド
骨密度についての診断	副甲状腺ホルモン1受容体	テリパラチド
診断/画像化	プロテアソーム(プロソーム、マクロペイン)サブユニット、α型、6偽遺伝子1	カプロマブ
CNSの血液脳関門/異常血管増生を可視化するためのMRIについての診断(脳及び脊椎の障害を診断する)	常磁性大環状造影剤	ガダビスト
全般的認知衰退(認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病等)	大脳皮質の菲薄化	
炎症/腫瘍進行	(放射性標識)18F-フルデオキシグルコース	
骨関節炎	軟骨(コラーゲン及びプロテオグリカン)変性	
パーキンソン症候群	ドーパミン受容体(ドーパミン受容体を検出する診断)	ダットスキヤン
甲状腺癌	甲状腺刺激ホルモン受容体	サイロトロピンα

## 【0235】

## 画像化部分並びに診断及び研究用途

種々の実施形態において、エフェクター部分は画像化部分、すなわち、臨床及び/又は研究目的のため細胞、組織及び/又は生命体(又はその一部若しくは機能)の画像を生み出すか、又はそれらの測定を行うのに使用される技術及び/又はプロセスを容易にする分子、化合物又はその断片である。画像化部分は、例えば電磁気、核及び/又は機械(例えば、超音波のような音響)エネルギーでの放出及び/又は相互作用によってシグナルを発生することができる。画像化部分は、例えば、様々な放射線医学、核医学、内視鏡検査、サーモグラフィー、写真撮影法、分光法及び顕微鏡観察法において使用することができる。

## 【0236】

画像化試験は、例えば対象を診断し、治療する対象を選択し、臨床試験の参加対象を選択し、疾患の進行をモニターし、治療の効果をモニターして、対象が治療を中断すべきか続行すべきかを判断し、対象が臨床的エンドポイントに達しているかどうかを判断し、疾患の再発を判定するための、臨床又は研究の設定において用いることができる。画像化試験は、例えば効果的な相互作用部分及び/又はエフェクター部分及び/又はその組合せを特定し、効果的な投薬及び用量スケジューリングを特定し、効果的な投与経路を特定して、適切な標的(例えば、特定の処置の影響を受けやすい疾患)を特定する研究を実施するため用いることができる。

10

20

30

40

50

**【0237】****医薬コンジュゲートの作製方法**

本発明の医薬コンジュゲート、すなわちSDC-TRAPは、好都合な任意の手法を用いて調製することができる。合理的なアプローチでは、医薬コンジュゲートは、それらの個々の成分、結合部分、いくつかの場合リンカー及びエフェクター部分から構築される。その成分を、当業界で公知の官能基を介して互いに共有結合させることができる。ここで、こうした官能基はその成分上に存在していても、又、例えば酸化反応、還元反応、開裂反応などの1つ以上のステップを用いてその成分上に導入することもできる。その成分を一緒に共有結合させて医薬コンジュゲートを生成させるのに使用できる官能基には:ヒドロキシ、スルフヒドリル、アミノなどが含まれる。共有結合を提供するために改変される異なる成分の具体的な割合は、例えばエフェクター部分のためのその成分の所望結合活性を実質的に不利な形で妨害しないように選ばれ、標的結合活性に影響を及ぼさない領域は、十分な量の所望薬物活性が保持されるように改変されることになる。必要であり且つ/又は望ましい場合、その成分上の特定の部分は、当業界で公知であり、例えばGreen & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis(John Wiley & Sons)(1991)に見られるような封鎖基を用いて保護することができる。

10

**【0238】**

或いは、医薬コンジュゲートは、薬物動態学的プロファイルを有する二官能性分子を特定するためにその後スクリーニングにかけられる、潜在的な医薬コンジュゲートの大きなライブラリーを生成するための公知のコンビナトリアル法を用いて生成することができる。或いは、医薬コンジュゲートは、標的部分及び薬物についての医薬品化学及び公知の構造-活性関係を用いて生成することができる。特に、このアプローチは、2つ部分をリンカーと結合させることに関して知見を提供することになる。

20

**【0239】**

SDC-TRAP分子を調製するためのいくつかの例示的方法を実施例で示す。当業者は理解されるように、これらの実施例において示す例示的方法は、他のSDC-TRAP分子を作製するために改変することができる。

**【0240】****使用方法、医薬調製物及びキット**

この医薬コンジュゲートは、宿主の状態、例えば病態の処置において用途が見出される。これらの方法において、有効量の医薬コンジュゲートを宿主に投与する。ここで、「有効量」は、所望の結果、例えば病態又はそれに伴う症状の改善をもたらすのに十分な投薬量を意味する。多くの実施形態では、有効量であるために宿主に投与する必要のある医薬コンジュゲートの形態の薬物の量は、遊離の薬物形態で投与すべき量とは異なることになる。その量の差は変動し、いくつかの実施形態では、2倍から10倍の範囲となる可能性がある。特定の実施形態では、例えば、得られる調節された薬物動態学的な1つ以上の特性が、遊離薬物対照と比較して高い活性をもたらす場合、有効量である薬物の量は投与される必要のある対応遊離薬物の量より少なく、その量は投与される遊離薬物の量より2倍、通常約4倍、より一般的に約10倍少なくてよい。

30

**【0241】**

医薬コンジュゲートは、所望の結果をもたらすことができる好都合な任意の手段を用いて宿主に投与することができる。したがって、医薬コンジュゲートを、治療投与のための様々な製剤中に混ぜ込むことができる。より具体的には、本発明の医薬コンジュゲートは、適切な薬学的に許容される担体又は希釈剤との組合せで医薬組成物中に処方することができ、固体、半固体、液体又は気体状の形態、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注入剤、吸入剤及びエアゾール剤で製剤に処方することができる。したがって、医薬コンジュゲートの投与は、経口、頸側、経直腸、非経口、腹腔内、皮内、経皮、気管内等での投与を含む様々な方法で遂行することができる。医薬剤形では、医薬コンジュゲートは単独に投与するか、又は他の薬学的に活性な化合物と併用して投与することができる。

40

50

**【 0 2 4 2 】**

対象方法は、様々な異なる病態の処置において用途が見出される。特定の実施形態では、特に興味のあるものは、所望の活性を有する活性薬剤又は薬物が予め特定されているが、その活性薬剤又は薬物が所望の親和性及び/又は特異性でその標的と結合しない病態における対象方法の使用である。こうした活性薬剤又は薬物を用いて、対象方法を、その標的にに対する薬剤の結合親和性及び/又は特異性を増進させるのに使用することができる。

**【 0 2 4 3 】**

対象とする二官能性化合物で処置可能な具体的な病態は、医薬コンジュゲート中に存在し得る薬物部分のタイプに応じて様々である。したがって、病態には、細胞増殖性疾患、例えば腫瘍性疾患、自己免疫疾患、中枢神経系又は神経変性疾患、心臓血管疾患、ホルモン異常疾患、感染性疾患などが含まれる。10

**【 0 2 4 4 】**

処置とは、少なくとも、宿主を苦しめる病態に伴う症状の改善を意味し、ここで改善は、広い意味で、パラメーター、例えばそれに伴う炎症及び疼痛などの処置される病的状態に伴う症状の大きさの少なくとも減少を指す。したがって、処置は、その病的状態又は少なくともそれに伴う症状が完全に阻害される、例えば発生が防がれる、又は停止される、例えば終息し、その結果宿主がもはやその病的状態又は少なくとも病的状態を特徴付ける症状に苦しまない状況も含む。

**【 0 2 4 5 】**

本発明の使用方法は、疾患の厳密な(意味での)処置を超えて拡大する。例えば、本発明は対象を診断し、治療する対象を選択し、臨床試験の参加対象を選択し、疾患の進行をモニターし、治療の効果をモニターして、対象が治療を中断すべきか続行すべきかを判断し、対象が臨床的エンドポイントに達しているかどうかを判断し、疾患の再発を判定するための、臨床又は研究の設定における使用を含む。本発明は、効果的な相互作用部分及び/又はエフェクター部分及び/又はその組合せを特定し、効果的な投薬及び用量スケジューリングを特定し、効果的な投与経路を特定して、適切な標的(例えば、特定の処置の影響を受けやすい疾患)を特定する研究の実施における使用も含む。20

**【 0 2 4 6 】**

様々な宿主を、対象方法によって処置することができる。一般に、こうした宿主は「哺乳動物」すなわち「哺乳類の動物(mammalian)」であり、肉食動物目(例えば、イヌ及びネコ)、齧歯目(例えば、マウス、テンジクネズミ及びラット)及び靈長類(例えば、ヒト、チンパンジー及びサル)を含む哺乳綱(class mammalia)内にある生命体を記述するために幅広く使用される。多くの実施形態では、宿主はヒトであろう。30

**【 0 2 4 7 】**

本発明は、それを必要とする対象を処置するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与しそれによってその対象を処置するための取扱説明書を含むキットを提供する。本発明は、対象を画像化、診断及び/又は選択するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを対象に投与しそれによってその対象を画像化、診断及び/又は選択するための取扱説明書を含むキットを提供する。40

**【 0 2 4 8 】**

通常経口又は注射投薬で、しばしば貯蔵安定性のある製剤で単位用量の医薬コンジュゲートを備えたキットが提供される。こうしたキットでは、単位用量を含む容器に加えて、目的の病的状態の処置における薬物の使用及びそれに伴う利益を説明する情報の添付文書が含まれることになる。好みしい化合物及び単位用量は、本明細書で上記に説明したようなものである。

**【 0 2 4 9 】**

本発明は、疾患又は障害の処置のための方法であって、特定のタンパク質の存在又はその過剰発現をもとにして、処置を受ける対象が処置のために選択される方法も提供する。例えば、対象を、Hsp90の正常レベルより多い存在をもとにして、癌の処置のために選択50

することができる。この場合、対象は、Hsp90と選択的に結合する結合部分を含むSDC-TRAPを投与されることになる。

#### 【0250】

本発明は、対象における炎症性障害を処置又は防止する方法であって、その対象に有効量の、式(I)～(LXXII)のいずれか1つで表される化合物若しくはその任意の実施形態、或いは米国特許公開第2010/0280032号に開示の表5、6又は7に示されている化合物を投与するステップを含む方法を提供する。一実施形態では、その化合物又は結合部分若しくはSDC-TRAPを、炎症性疾患を処置又は防止するためにヒトに投与することができる。他の実施形態では、その炎症性疾患は、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、骨の再吸收の増大に伴う骨関節炎及び骨疾患；炎症性大腸炎、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群、クローン病；喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オノコセルカ症、ブドウ膜炎、交感性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ハンセン病；尿毒症性合併症、糸球体腎炎、ネフローゼ；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髓疾患、多発性硬化症、AIDS関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性又は自己免疫性脳炎；自己免疫性障害、免疫複合体血管炎、全身性の狼瘡及びエリテマトーデス；全身性エリテマトーデス(SLE)；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、子癇前症；慢性肝不全、脳及び脊髄の損傷からなる群から選択される。他の実施形態では、SDC-TRAP、又は米国特許公開第2010/0280032号に開示の表5、6又は7に示されている化合物を、追加の治療剤とともに投与する。他の実施形態では、追加の治療剤は抗炎症剤であってよい。10

#### 【0251】

一実施形態では、対象に投与されるが、標的細胞には進入しないSDC-TRAPは、身体から急速に除かれる。この実施形態では、標的細胞に進入しないSDC-TRAPは、SDC-TRAPの成分、SDC-TRAP又はSDC-TRAP分子の分解生成物に起因する毒性を低下させるために、急速に除かれる。クリアランス速度は、SDC-TRAP分子の血漿濃度を時間の関数として測定することによって決定することができる。20

#### 【0252】

同様に、受動拡散によって非標的細胞に進入するSDC-TRAP分子は、急速に非標的細胞又は組織の外に出、対象から排除されるか、又は標的細胞若しくは組織へ進入し続け、そこに保持される。例えば、腫瘍細胞の処置を目的とし、例えばHsp90を過剰発現する腫瘍細胞を標的とするSDC-TRAPは、Hsp90を過剰発現する腫瘍細胞中に選択的に蓄積することになる。したがって、非常に低いレベルのこの例示的なSDC-TRAPが、非腫瘍組織、例えば正常な肺組織、心臓、腎臓などの中に存在することになる。一実施形態では、本発明のSDC-TRAP分子の安全性は、非標的化組織中でそれらの蓄積がないことによって判定することができる。逆に、本発明のSDC-TRAP分子の安全性は、標的細胞及び/又は組織中のそれらの選択的蓄積によって判定することができる。30

#### 【実施例】

#### 【0253】

以下で簡潔にまとめられ、次いで考察される以下の実施例を例として提示するが、これらは限定しようとするものではない。40

#### 【0254】

実施例1は、例示的なSDC-TRAPの合成を示す。

#### 【0255】

実施例2は、例示的なSDC-TRAPの標的化された送達を示す。

#### 【0256】

実施例3は、結合部分を選択するための例示的なアッセイを示す。

#### 【0257】

実施例4は、例示的なSDC-TRAPの細胞毒性を示す。

#### 【0258】

50

20

30

40

50

実施例5は、血漿中における例示的なSDC-TRAPの安定性を示す。

【0259】

実施例6は、例示的なSDC-TRAPの合成のための詳細な図式を示す。

【0260】

実施例7は、実施例6のSDC-TRAPを用いたテスト結果を示す。

【0261】

実施例8は、レナリドミドベースのSDC-TRAPの合成及びテストを示す。

【0262】

実施例9及び10は、IC<sub>50</sub>値の決定の例を示す。

【0263】

実施例11は、例示的なHsp90 結合アッセイを示す。

10

【0264】

実施例12は、例示的なHER2分解アッセイを示す。

【0265】

実施例13は、例示的な細胞毒性アッセイを示す。

【0266】

実施例14は、例示的な血漿安定性プロトコルを示す。

【0267】

実施例15は、例示的な組織分布抽出手順を示す。

【0268】

20

実施例16は、例示的な組織分布試験を示す。

【0269】

実施例17及び18は、マウス血漿及び細胞培養培地におけるSDC-TRAP安定性の例を示す。

【0270】

実施例19～29は、異なる例示的なSDC-TRAPについての合成及びIC<sub>50</sub>データを示す。実施例19～29の中で、例示的な合成スキームを示す。追加的な例示化合物を、例示的な合成スキームのために説明した方法にしたがって合成したこと理解されたい。

【0271】

実施例30は、慢性気管支炎及び喘息の防止及び処置のためのSDC-TRAPの特定及び使用を示す。

30

【0272】

実施例31は、皮膚癌及び日光性角化症の防止及び処置のためのSDC-TRAPの特定及び使用を示す。

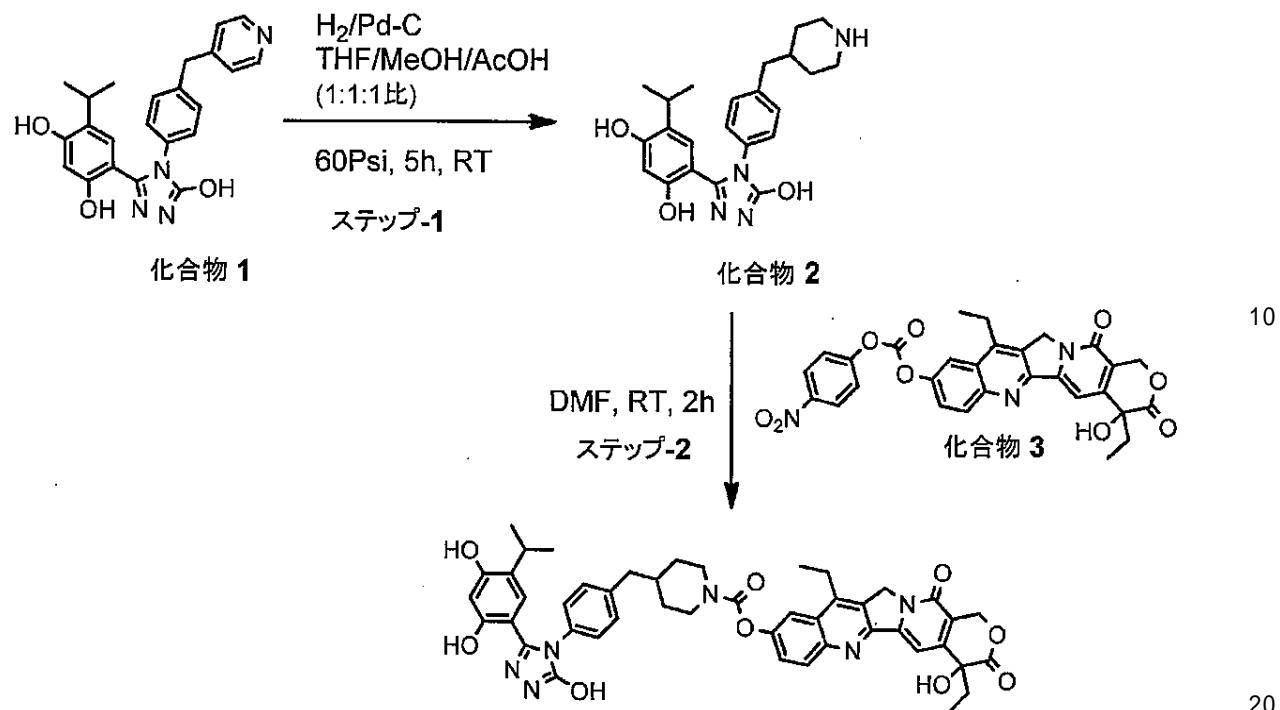
【0273】

[実施例1]

例示実施形態のSDC-TRAPは以下の方法で調製することができる：

【0274】

【化 1 7】



化合物1及び化合物3の合成は、それぞれWO2007/139968及びWO2004/012661において論じられている。

[ 0 2 7 5 ]

化合物2(STEP-1)の合成: 60mLの1:1:1-メタノール: テトラヒドロフラン: 酢酸中の1.0g(2.48mmol)の化合物1の溶液に75mgの10%パラジウム担持活性炭(湿潤デグッサ型)を加え、 フラスコの内容物を、 真空と水素バージにより酸素を除去した。 次いでこれを水素で60Psiに加圧し、 室温で5h攪拌した。 次いでフラスコをアルゴンで十分にフラッシュし、 固体をセライトイ(celite)の短い充填物でろ過した。 粗生成物に蒸発、 再結晶化を施して純粋な形態の900mg(88%)の化合物2を灰白色固体として得た。 ESMS; 計算値 $C_{23}H_{28}N_4O_3$ : 408.22; 実験値: 409.1(M<sup>+</sup>)。

【 0 2 7 6 】

合成: 5mLの無水N,N-ジメチルホルムアミド中の0.1g(0.245mmol)の化合物2の攪拌溶液に、0.13g(0.245mmol)の化合物3(4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(4-ニトロフェニル)カーボネート)を少しづつ加え、混合物を室温で2h攪拌した。LC-MSで反応の完了を確認した後、30mLの水をフラスコに加え、5min攪拌した。得られた沈殿物をろ過し、水(10mL × 3)で十分に洗浄し、乾燥した。固体を25mLの95:5-ジクロロメタン:メタノールに溶解し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。蒸発させ、続いてカラムクロマトグラフィーにかけてコンジュゲート1を得た。これをメタノール中での結晶化によりさらに精製して少量の不純物(大部分がSN-38)を除去し、その手順により130mg(65%)の純粋なコンジュゲート1を得た。

【 0 2 7 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), (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). ESMS C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 826.33; 実測値: 827.3 (M<sup>+</sup>)。

## 【0278】

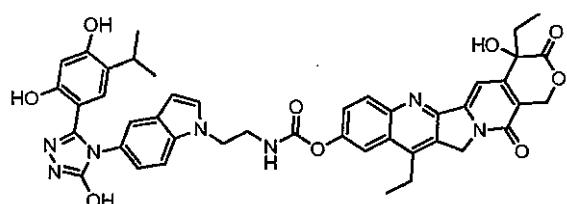
上述した一般スキームにしたがって作製した追加のSDC-TRAPは以下のものを含む:

化合物SDC-TRAP-0008:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)カルバメート:

## 【0279】

## 【化18】



10

ESMS C<sub>44</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 811.30; 実測値: 812.3 (M<sup>+</sup>)。

## 【0280】

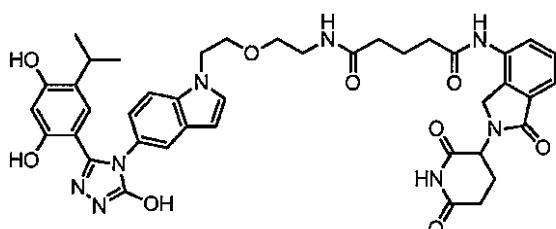
SDC-TRAP-0015

N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)グルタルアミド:

20

## 【0281】

## 【化19】



30

ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 792.32; 実測値: 793.3 (M<sup>+</sup>)。

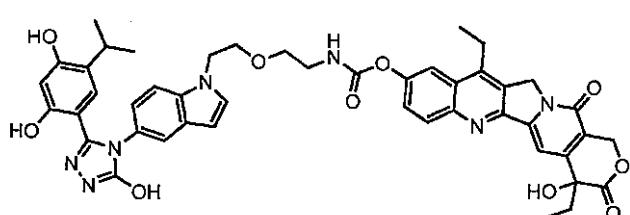
## 【0282】

SDC-TRAP-0016

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)カルバメート:

## 【0283】

## 【化20】



40

ESMS C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 855.32; 実測値: 856.3 (M<sup>+</sup>)。

## 【0284】

SDC-TRAP-0017

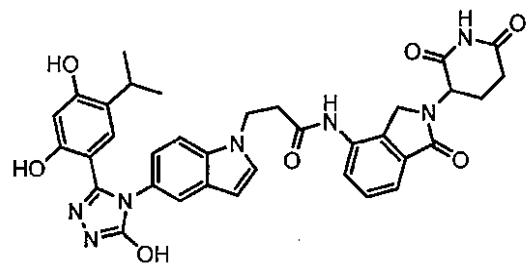
3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリア

50

ゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド:

【0285】

【化21】



10

ESMS C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 663.24; 実測値: 664.3 (M<sup>+</sup>)。

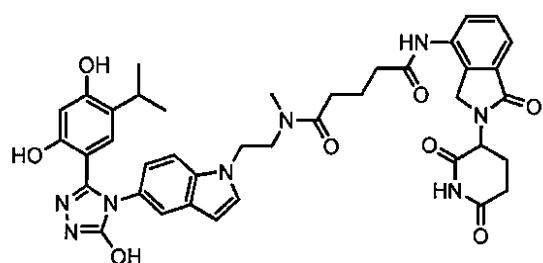
【0286】

SDC-TRAP-0018:

N1-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-N1-メチルグルタルアミド:

【0287】

【化22】



20

ESMS C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 762.31; 実測値: 763.3 (M<sup>+</sup>)。

【0288】

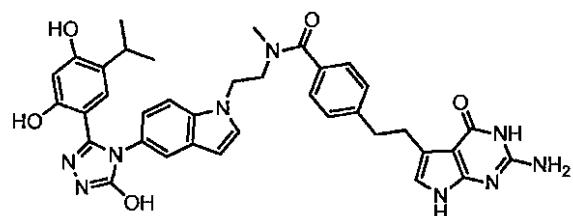
30

SDC-TRAP-0019:

4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルベンズアミド:

【0289】

【化23】



40

<sup>1</sup>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). ESMS C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>: 687.29の計算値; 実測値: 688.2 (M<sup>+</sup>)。

【0290】

SDC-TRAP-0020:

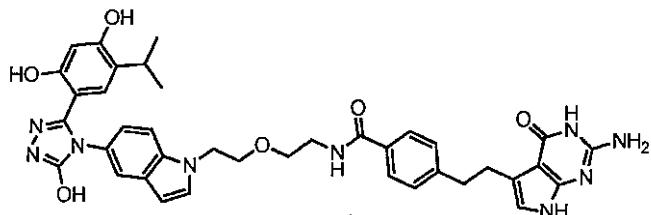
4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)

50

-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)ベンズアミド:

【0291】

【化24】



10

ESMS C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 717.3; 実測値: 718.3 (M<sup>+</sup>)。

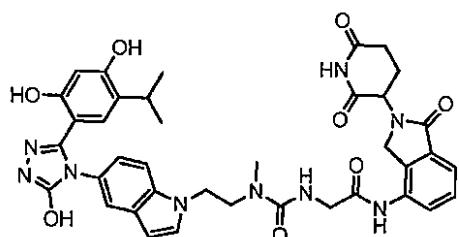
【0292】

SDC-TRAP-0021:

2-(3-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-メチルウレイド)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド:

【0293】

【化25】



20

ESMS C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 749.29; 実測値: 750.3 (M<sup>+</sup>)。

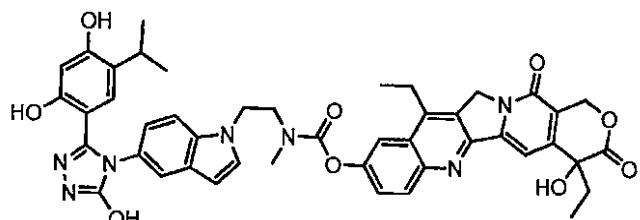
【0294】

SDC-TRAP-0022:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート:

【0295】

【化26】



40

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 825.31; 実測値: 826.3 (M<sup>+</sup>)。

【0296】

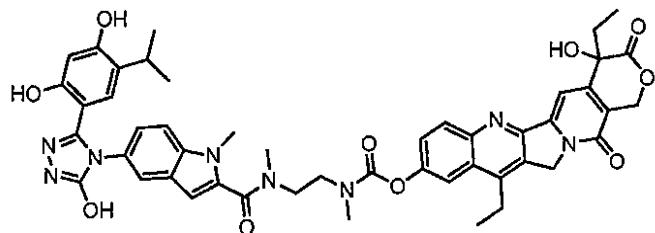
SDC-TRAP-0010:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N,1-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)エチル)(メチル)カルバメート:

【0297】

50

【化27】

ESMS C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 896.35; 実測値: 897.4 (M<sup>+</sup>)。

【0298】

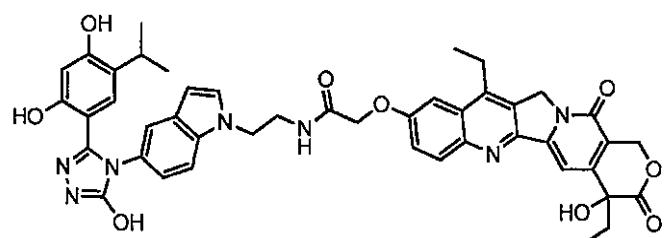
10

SDC-TRAP-0023:

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)アセトアミド:

【0299】

【化28】



20

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 825.31; 実測値: 826.3 (M<sup>+</sup>)。

【0300】

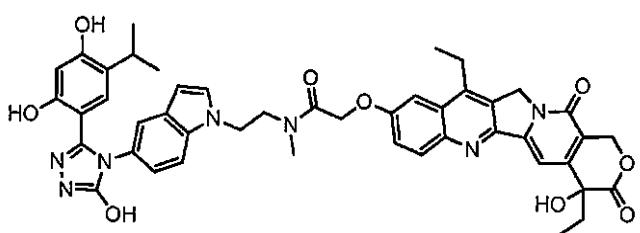
SDC-TRAP-0027:

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド:

30

【0301】

【化29】



40

ESMS C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 839.33; 実測値: 840.4 (M<sup>+</sup>)。

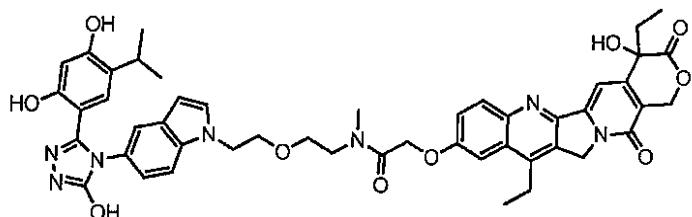
【0302】

SDC-TRAP-0028:

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N-メチルアセトアミド:

【0303】

## 【化30】



ESMS C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 883.35; 実測値: 884.4 (M<sup>+</sup>)。

## 【0304】

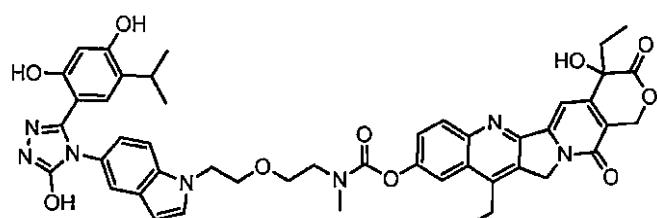
10

SDC-TRAP-0029:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート:

## 【0305】

## 【化31】



20

ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 869.34; 実測値: 870.4 (M<sup>+</sup>)。

## 【0306】

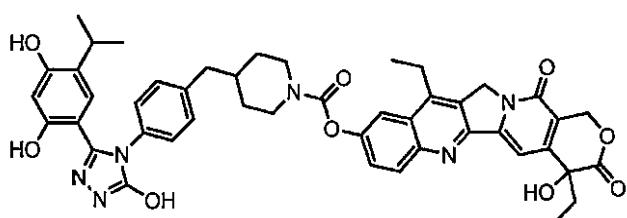
SDC-TRAP-0031:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート:

30

## 【0307】

## 【化32】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 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). ESMS C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 826.33; 実測値: 827.3 (M<sup>+</sup>)。

40

## 【0308】

SDC-TRAP-0024

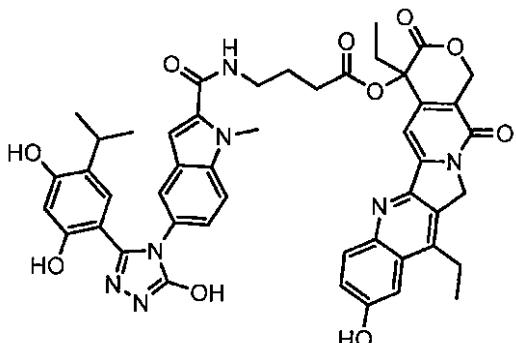
4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル

50

フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ブタノエート:

【0309】

【化33】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CH<sub>3</sub>OD) 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 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); ESMS C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 867.3; 実測値: 868.3 (M+H)。 20

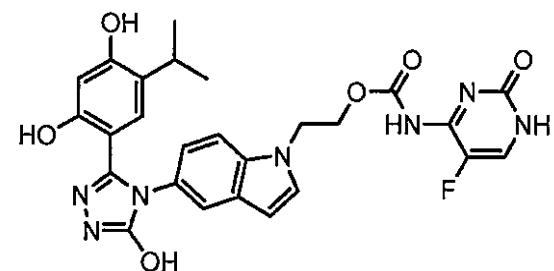
【0310】

SDC-TRAP-0025:

2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバメート:

【0311】

【化34】



30

ESMS C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 549.18; 実測値: 550.1 (M+H)。

【0312】

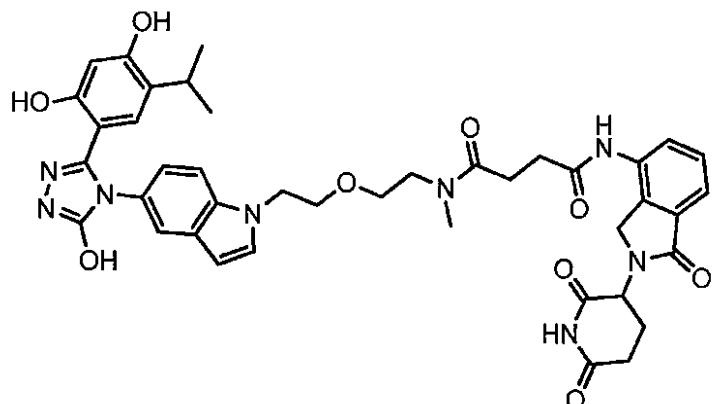
SDC-TRAP-0033:

N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-N1-メチルスクシンアミド:

40

【0313】

【化35】

ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 792.32; 実測値: 793.3 (M+H)。

【0314】

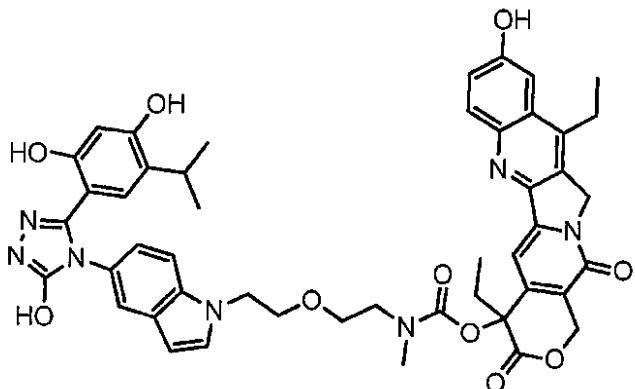
SDC-TRAP-0037:

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート:

20

【0315】

【化36】

ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 869.34; 実測値: 870.3 (M+H)。

【0316】

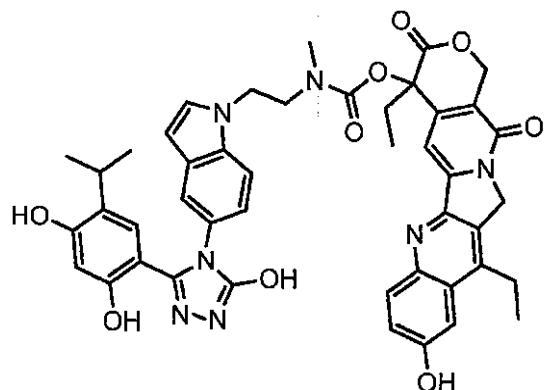
SDC-TRAP-0038:

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート:

40

【0317】

【化37】



10

ESMS  $C_{45}H_{43}N_7O_9$  の計算値: 825.31; 実測値: 826.3 ( $M+H$ )。

【0318】

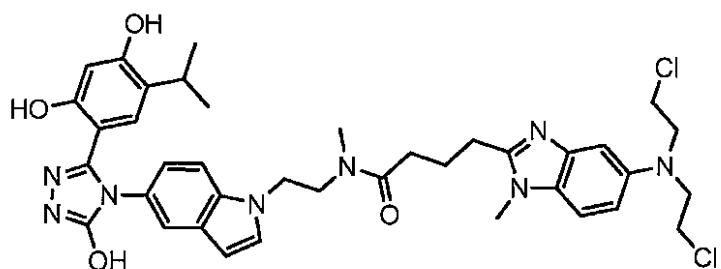
SDC-TRAP-0039:

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルブタノアミド:

【0319】

【化38】

20

ESMS  $C_{38}H_{44}Cl_2N_8O_4$  の計算値: 746.29; 実測値: 747.3 ( $M+H$ )。

【0320】

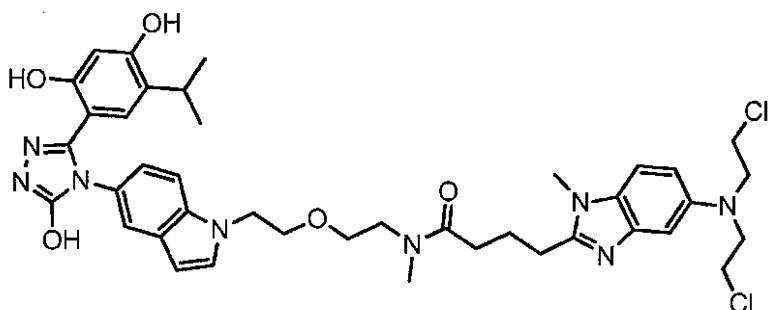
30

SDC-TRAP-0040:

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N-メチルブタノアミド:

【0321】

【化39】



40

ESMS  $C_{40}H_{48}Cl_2N_8O_5$  の計算値: 790.31; 実測値: 791.3 ( $M+H$ )。

【0322】

SDC-TRAP-0041:

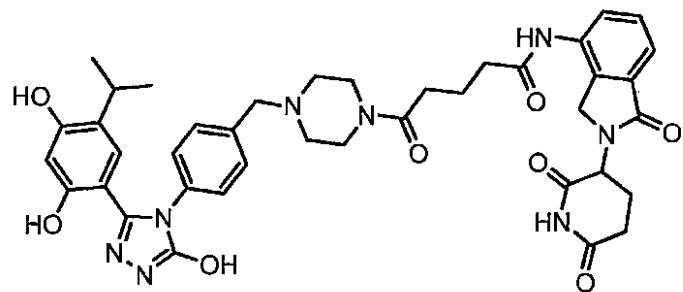
5-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イ

50

ル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-5-オキソペンタンアミド:

【0323】

【化40】



10

ESMS C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 764.33; 実測値: 765.3 (M+H)。

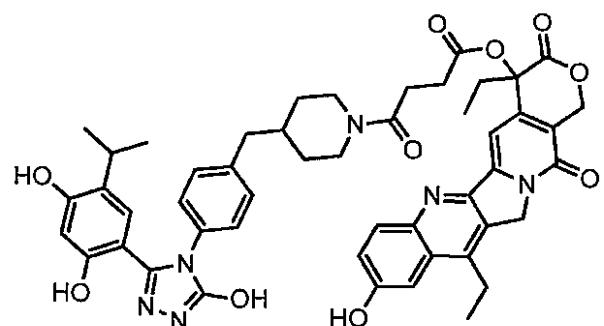
【0324】

SDC-TRAP-0042:

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノエート:

【0325】

【化41】



20

30

ESMS C<sub>49</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 882.36; 実測値: 883.3 (M+H)。

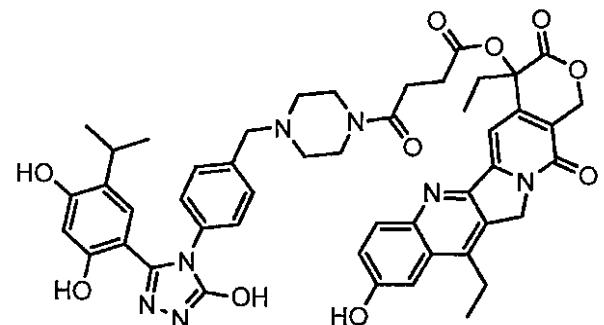
【0326】

SDC-TRAP-0043:

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタノエート:

【0327】

【化42】



40

50

ESMS C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値：883.35；実測値：884.3 (M+H)。

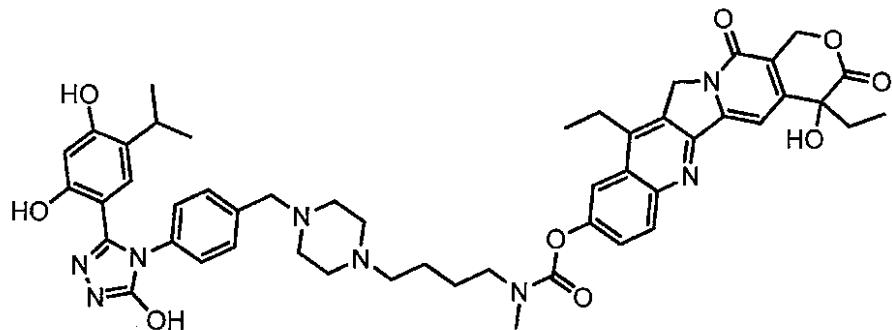
【0328】

SDC-TRAP-0044:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート：

【0329】

【化43】



10

ESMS C<sub>50</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値：912.42；実測値：913.4 (M+H)。

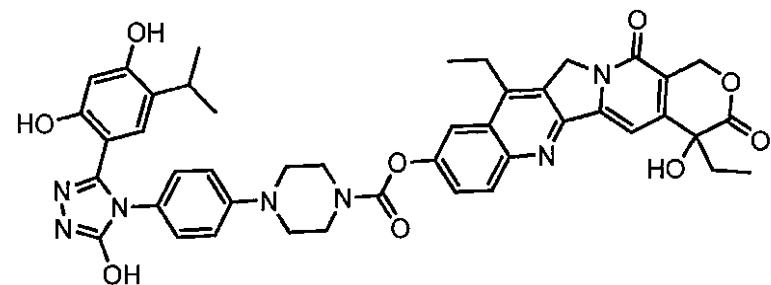
【0330】

SDC-TRAP-0045:

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート：

【0331】

【化44】



20

ESMS C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値：813.31；実測値：814.3 (M+H)。

【0332】

SDC-TRAP-0046:

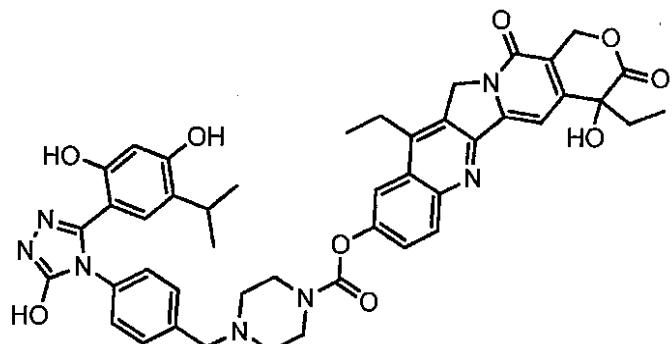
4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート：

【0333】

30

40

【化45】



10

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 827.33; 実測値: 828.3 (M+H)。

【0334】

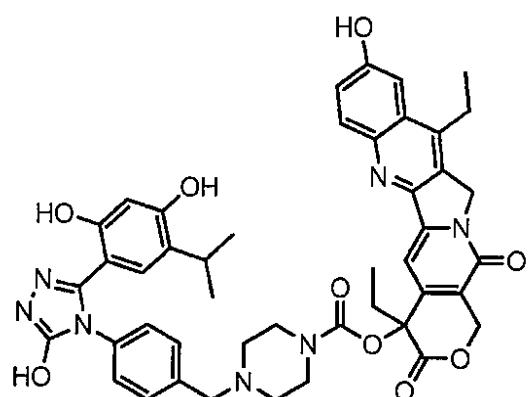
SDC-TRAP-0047:

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート:

【0335】

【化46】

20



30

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 827.33; 実測値: 828.3 (M+H)。

【0336】

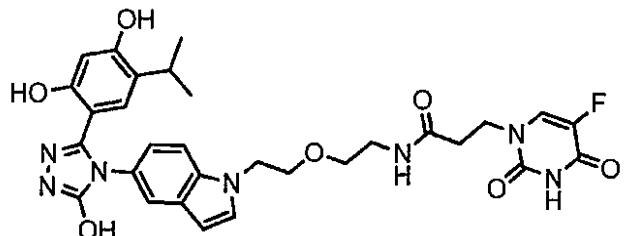
SDC-TRAP-0048:

N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド:

【0337】

【化47】

40

ESMS C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 621.23; 実測値: 622.2 (M+H)。

【0338】

SDC-TRAP-0049:

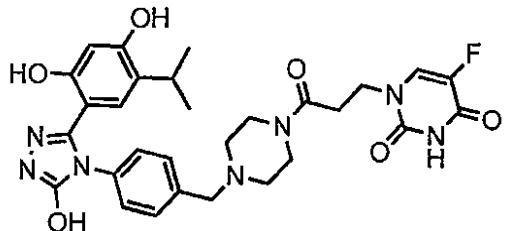
1-(3-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-

50

トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラシン-1-イル)-3-オキソプロピル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン:

【 0 3 3 9 】

【化 4 8】



10

ESMS C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 593.24; 実測値: 594.2 (M+H)。

【 0 3 4 0 】

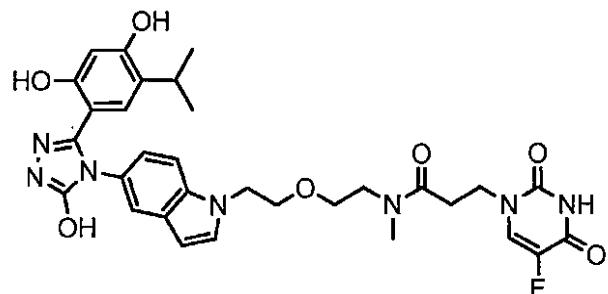
SDC-TRAP-0050:

N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-メチルプロパンアミド:

【 0 3 4 1 】

【化 4 9】

20



ESMS C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 635.64; 実測値: 636.6 (M+H)。

【 0 3 4 2 】

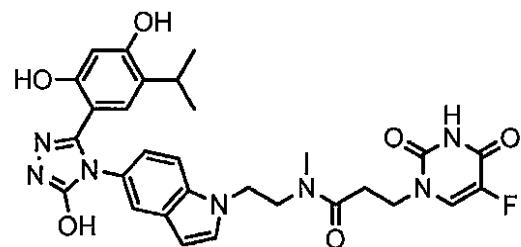
30

SDC-TRAP-0051:

N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-メチルプロパンアミド:

〔 0 3 4 3 〕

【化 5 0 】



40

ESMS C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 591.22; 実測値: 592.2 (M+H)。

【 0 3 4 4 】

[実施例2]

Hsp90標的部が、固体腫瘍に浸透し、毒性を低下させるために正常組織からの迅速なクリアランスを示す能力を、Hsp90結合部として使用できる化合物ガネテスピブを用いた以下の組織分布試験で例示する。

50

## 【0345】

RERFヒトNSCLC異種移植片を担持する雌のCD-1nu/nuマウスにおけるガネスピブの組織分布

## 目的:

RERFヒトNSCLC異種移植片を担持する雌のCD-1nu/nuマウスへのガネスピブのIV投与後の血液、肝臓、腎臓、脳、心臓、肺及び腫瘍中のガネスピブの分布を確認し、血漿、赤血球及び上記組織中のガネスピブの代謝プロファイルを試験するため。

## 【0346】

## 試験概要:

テスト品目:ガネスピブ

10

動物:RERFヒトNSCLC異種移植片を担持する雌のCD-1nu/nuマウス(N=3/群)

経路:IV

投薬量:50mg/kg

用量レベル:10mL/kg

製剤:10%DMSO、18%Cremophor RH40、3.6%デキストロース溶液(DRD)

出血時間点:5min、6、24hr

採取した組織:血液(血漿及び赤血球(RBC))、肝臓、腎臓、脳、心臓、肺、腫瘍

## 方法

サンプル調製

血漿及びRBC

20

タンパク質沈殿:50 μLの10倍希釈血漿又はRBC+150 μLのACN(10mM NH<sub>4</sub>OAc)、渦巻き攪拌し、10000rpmで8min遠心分離にかける;150 μLの上澄み+150 μLの水(10mM NH<sub>4</sub>OAc)

## 他の組織

タンパク質沈殿:100 μLのホモジナイズした組織(1:3組織:PBS緩衝液)+100 μLのACN(10mM NH<sub>4</sub>OAc)、渦巻き攪拌し、10000rpmで8min遠心分離にかける

## バイオ分析

HPLC(ChemStation)

カラム:Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18、4.6 × 150mm、5 μm

移動相:A:10mM NH<sub>4</sub>OAcを含む水;B:10mM NH<sub>4</sub>OAcを含む95%ACN

勾配:10minで95/5A/Bから5/95A/Bへ、合計稼働時間15min

30

流量:1mL/min

カラム温度:40

波長:254nm

注入量:100 μL

## 較正曲線範囲:

血漿:1 ~ 50 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=0.9901); LLOQ=1 μM

RBC:1 ~ 50 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=0.9987); LLOQ=1 μM

腎臓:1 ~ 100 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=1.0000); LLOQ=1 μM

肺:1 ~ 100 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=1.0000); LLOQ=1 μM

心臓:1 ~ 100 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=0.9998); LLOQ=1 μM

肝臓:1 ~ 100 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=1.0000); LLOQ=1 μM

腫瘍:0.1 ~ 10 μM(線形回帰; R<sup>2</sup>=1.0000); LLOQ=0.1 μM

40

LC-MS/MS(Q-Trap4000)

極性:ポジティブ(ESI)

カラム:Phenomenex Synergi、2.1 × 50mm、4 μm

移動相:A:0.1%HCOOHを含む水;B:0.1%HCOOHを含むACN

勾配:0.5minで60/40A/Bから5/95A/Bへ、合計稼働時間4min

流量:0.5mL/min

カラム温度:室温

注入量:20 μL

50

## 較正曲線範囲:

血漿:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9994);LLQ=2.5nM

RBC:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9998);LLQ=2.5nM

腎臓:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9993);LLQ=2.5nM

肺:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9993);LLQ=2.5nM

心臓:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9997);LLQ=2.5nM

肝臓:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=1.0000);LLQ=2.5nM

\*0.5 ~ 5 μM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9970);LLQ=0.5 μM

脳:2.5 ~ 500nM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9998);LLQ=2.5nM

\*0.5 ~ 5 μM(線形回帰;R<sup>2</sup>=0.9992);LLQ=0.5 μM

10

## 結果

## 製剤(Formulation)

投与溶液は、HPLCで98.1%の精度を有することが確認された。

## 【0347】

## 組織分布

各時点での血漿、RBC及び組織におけるガネスピブの濃度を、表1及び図1にまとめる

。

## 【0348】

IV注射後5minでのガネスピブの平均血漿濃度は160 μMであった。すべての組織のうち最も高いものを試験した。続いて、血漿ガネスピブ濃度は急激に低下し、6hr後、それは0.12 μMであった。24hrでそれは定量下限(LLQ、<2.5nM)より低かった。

20

## 【0349】

IV注射後、ガネスピブは、分析した正常組織に広く分布した。5minで、組織の中でガネスピブの最高濃度が腎臓(57.8 μM)において観察され、肝臓(46.3 μM)及び心臓(36.2 μM)がそれに続いた。脳では、0.53 μMのガネスピブが5minで検出され、これは組織の中で最低であった。すべての正常組織において、ガネスピブの濃度は急速に低下した。

## 【0350】

5minでの腫瘍中のガネスピブの濃度(2.35M)は、血漿及び試験した他の組織の大部分における濃度より低かったが、それは24hrまで比較的一定に保持された(24hrで0.85 μM)。しかし、インビトロでのガネスピブのIC<sub>50</sub>値は小さく、24hrでのガネスピブの腫瘍濃度はインビトロでのHER2アッセイのIC<sub>50</sub>より著しく高かった(約30nM)。したがって、血流からガネスピブが除去された後でも、長期にわたる効能が期待される。

30

## 【0351】

血漿中のガネスピブの平均濃度は、RBCにおける5minの時点でのそれより約10倍高かった。これは、ガネスピブがRBC中より、むしろ血漿中に留まる傾向があることを示している。図3を参照されたい。

## 【0352】

## 結論

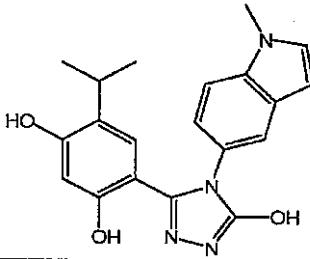
ガネスピブは、血漿又は試験した他のどの組織の中より、腫瘍中により長く存続するようである。この試験による結果は、ガネスピブも、正常細胞からのHsp90より腫瘍細胞からのHsp90に対してより高い結合親和性を有しており、ガネスピブが、腫瘍中におけるHsp90とそのクライアントタンパク質の相対的タンパク質濃度を選択的に調節できることを示唆している。ガネスピブの血漿濃度は腫瘍中の濃度と相關しなかった。

40

## 【0353】

【表3】

表1.組織中のガネスピブの濃度

テスト項目	ガネスピブ							
								
構造								
種	CD-1-nu/nu雌マウス							
腫瘍	RERFヒトNSCLC							
経路	IV							
投葉量	50mg/kg							
製剤	DRD							
時間	血漿 ( $\mu$ g/mL)	RBC ( $\mu$ g/mL)	腫瘍 ( $\mu$ g/g)	肝臓 ( $\mu$ g/g)	腎臓 ( $\mu$ g/g)	脳 ( $\mu$ g/g)	心臓 ( $\mu$ g/g)	肺 ( $\mu$ g/g)
5min	58.4	6.00	0.86	16.9	21.1	0.19	13.2	9.24
6hr	0.04	No data	0.29	0.14	0.06	0.07	0.05	0.05
24hr	<LLQO	0.003	0.31	0.005	0.01	0.04	0.00	0.00

時間	血漿 ( $\mu$ M)	RBC ( $\mu$ M)	腫瘍 ( $\mu$ M)	肝臓 ( $\mu$ M)	腎臓 ( $\mu$ M)	脳 ( $\mu$ M)	心臓 ( $\mu$ M)	肺 ( $\mu$ M)
5min	160	16.5	2.35	46.3	57.8	0.53	36.2	25.4
6hr	0.12	N/A	0.80	0.39	0.16	0.18	0.13	0.14
24hr	<LLQO	0.007	0.85	0.01	0.02	0.12	0.00	0.005

## 【0354】

## 要約

ガネスピブは、種々の組織に広く分配されていた。この化合物は、血漿及び他の組織と比較して腫瘍中に蓄積していた。これは、他の組織中のHsp90より、腫瘍中のHsp90に対するより高い、この化合物の結合親和性を示している。ヒト特異的であるこれまで考えられてきた代謝産物M2がマウスの肝臓、腎臓、心臓及び肺の中でも検出されたが、血漿の中では検出されなかった。M2はマウスの血流中へ排出されていないようであり、他の種においても多分同様であろう。

## 【0355】

## [実施例3]

この実施例は、本発明のSDC-TRAPにおいて使用するのに適したHsp90標的的部分を判定し選択するためのテストとして、HER2分解アッセイをいかに使用できるかを例示し、Hsp90を発現する細胞を優先的に標的とするSDC-TRAPの能力をさらに例示する。こうしたテストはさらに、当業界で公知の競合的結合アッセイ及び細胞ベースのHsp90クライアントタンパク質分解アッセイによるのと同様に、本発明のSDC-TRAPのHsp90結合能力を判定するためにさらには用いることができる。

## 【0356】

## 本発明のSDC-TRAPでの処置後の細胞におけるHER2の分解

方法1: BT-474細胞を、DMEM培地中、0.5  $\mu$ M、2  $\mu$ M若しくは5  $\mu$ Mの17-AAG(陽性対照)或いは0.5  $\mu$ M、2  $\mu$ M若しくは5  $\mu$ Mの本発明のHsp90標的的部分又はコンジュゲートで終夜処理した。処理後、各細胞質サンプルを、氷上で10分間、細胞培地緩衝液(#9803、Cell Signaling Technology)のインキュベーションによって $1 \times 10^6$ 個の細胞から調製した。サイトツル画分として使用される得られた上澄みをSDS-PAGE用のサンプル緩衝液で溶解し、SDS-PAGEゲル上で進行させ(run on)、半乾燥転送法を用いてニトロセルロース膜上にプロットした。ニトロセルロースに対する非特異的結合を、0.5%Tweenを含むTBS中の5%スキムミルクで

10

20

30

40

50

、室温で1時間プロックし、次いで抗HER2/ErbB2 mAb(ウサギIgG、#2242、Cell Signaling)及びハウスキーピング制御タンパク質としての抗チューブリン(T9026、Sigma)でプローブした。HRPコンジュゲートヤギ抗ウサギIgG(H+L)及びHRPコンジュゲートウマ抗マウスIgG(H+L)を二次Ab(#7074、#7076、Cell Signaling)として使用し、LumiGLO試薬、20×Peroxidase(#7003、Cell Signaling)を、可視化のために使用した。細胞を本発明のHsp90標的的部分又はSDC-TRAPで処理した場合、Hsp90クライアントタンパク質HER2は分解している。陽性対照として使用される公知のHsp90阻害剤である0.5 μMの17-AAGは、HER2の部分分解を引き起こす。

#### 【0357】

方法2:BT-474細胞を、96ウェル黒色透明底プレートの内側の60ウェル(20,000細胞/ウェル)中でDMEM培地に蒔き、周りの36ウェル中にDMEM培地を用い、37℃、5%CO<sub>2</sub>で終夜インキュベートする。翌日、濃度応答曲線ソースプレートを作製し(10点、DMSO中で化合物の3倍希釈)、次いでDMEMを含む中間希釈プレート中に1:30希釈させる。化合物を1:10の希釈で、中間プレートから細胞プレートへ移す。次いで細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>で24時間インキュベートする。

10

#### 【0358】

次いで、細胞を4%リン酸緩衝パラホルムアルデヒド中、室温で30分間固定し、次いで、振とう機上で、PBS中の0.1%Triton X-100を用いて室温で5分間、5回洗浄して透過させる。細胞を、振とう機上で、室温で1.5時間、Odysseyプロッキング緩衝液(LI-COR、#927-4000)を用いてプロックし、続いて、振とう機上で、プロッキング緩衝液中に1:400希釈されたHER2抗体(CST、#2165)で、4℃で終夜インキュベートする。細胞を、振とう機上で、PBS中の0.1%Tween-20を用いて、室温で5分間、5回洗浄し、振とう機上で、プロッキング緩衝液中に1:1000希釈の蛍光標識された二次抗体(LI-COR、#926-32211)及び1:10,000希釈のDRAQ5核染色(Biostatus Limited、#DRAQ5)で、室温で1時間インキュベートする。細胞を、振とう機上で、PBS中の0.1%Tween-20を用いて、室温で5分間、5回洗浄し、LI-COR Odyssey画像化ステーション上で画像化させる。生データをDRAQ5に対して正規化し、HER2 EC<sub>50</sub>を、XLfit(商標)を用いて計算する。

20

#### 【0359】

上記手順を用いて以下のHER2分解データを得た。これは、これらの例示的なSDC-TRAPが、Hsp90を発現する細胞を優先的に標的とする能力を示している：

30

#### 【0360】

【表4】

HER2 (IC <sub>50</sub> , nM)	SDC-TRAP	
2347	SDC-TRAP-0015	10
>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	20
>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	30
>5000	SDC-TRAP-0038	
2935	SDC-TRAP-0039	
4741	SDC-TRAP-0040	
>5000	SDC-TRAP-0041	
1057	SDC-TRAP-0042	
2135	SDC-TRAP-0043	
602	SDC-TRAP-0044	40
464	SDC-TRAP-0045	
246	SDC-TRAP-0046	
875	SDC-TRAP-0047	

【0361】

[実施例4]

この実施例は、本発明のSDC-TRAPの細胞毒性を評価する方法を例示する。

【0362】

細胞系。ヒトH3122 NSCLC細胞を入手し、ウシ胎仔血清(10%)、2mM L-グルタミン並びに抗生素質(100IU/mlペニシリン及び100 μg/mlストレプトマイシン、Sigma Aldrich)の存在下、RPMI中で成長させた。細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気で保持した。

#### 【0363】

細胞生存率アッセイ。細胞生存率を、CellTiter-Glo(登録商標)アッセイ(Promega)を用いて測定した。手短に述べると、細胞を、最適播種密度(経験的に決定される)で、3連で96ウェルプレートに蒔き、37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気で24hrインキュベートし、続いて薬物又はビヒクル(0.3%DMSO)を培養培地に加えた。アッセイの終わりに、CellTiter-Gloを製造業者の推奨にしたがってウェルに加え、2分間振とうし、室温で10分間インキュベートした。ルミネセンス(0.1秒)をVictor IIマイクロプレートリーダー(Perkin Elmer)で測定し、得られたデータを用いて細胞生存率を計算し、ビヒクル対照に対して正規化した。

10

#### 【0364】

上記した通りの細胞を例示的なSDC-TRAPで処理し、それらの生存率を上記と同様にして決定した。以下の表はその結果を例示する。

#### 【0365】

#### 【表5】

SDC-TRAP番号	IC <sub>50</sub> (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

20

30

40

#### 【0366】

#### [実施例5]

この実施例は、ヒト及びマウスの血漿における本発明のSDC-TRAPの安定性を評価する方法を例示する。

#### 【0367】

50

SDC-TRAP-0022及びSDC-TRAP-0028をヒト及びマウスの血漿に37℃で2hインキュベートし、完全性について0.25、0.5、1及び2hでアッセイした。以下に報告する値は、2hのインキュベーション期間の最後での親化合物の残留率である。

## 【0368】

【表6】

コンジュゲートID	濃度	残留率% 2h(37°C)	
		HU	MO
SDC-TRAP-0022	1 μM	29%	32%
	10 μM	30%	31%
SDC-TRAP-0028	1 μM	51%	53%
	10 μM	65%	47%

## 【0369】

## [実施例6]

## SDC-TRAP-0063の合成のための詳細な図式

SDC-TRAP-0063の合成の詳細なスキームを示す。当業者は、過度の実験なしで、この合成スキームを、本発明の範囲内の他の標的分子コンジュゲートを作製するために適合させることができよう。

## 【0370】

上記で説明したように、SDC-TRAP-0063は、基本的に結合部分ガネスピブとエフェクター部分イリノテカンのコンジュゲートである。SDC-TRAP-0063は:4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートである。

## 【0371】

## SDC-TRAP-0063を以下のスキーム:

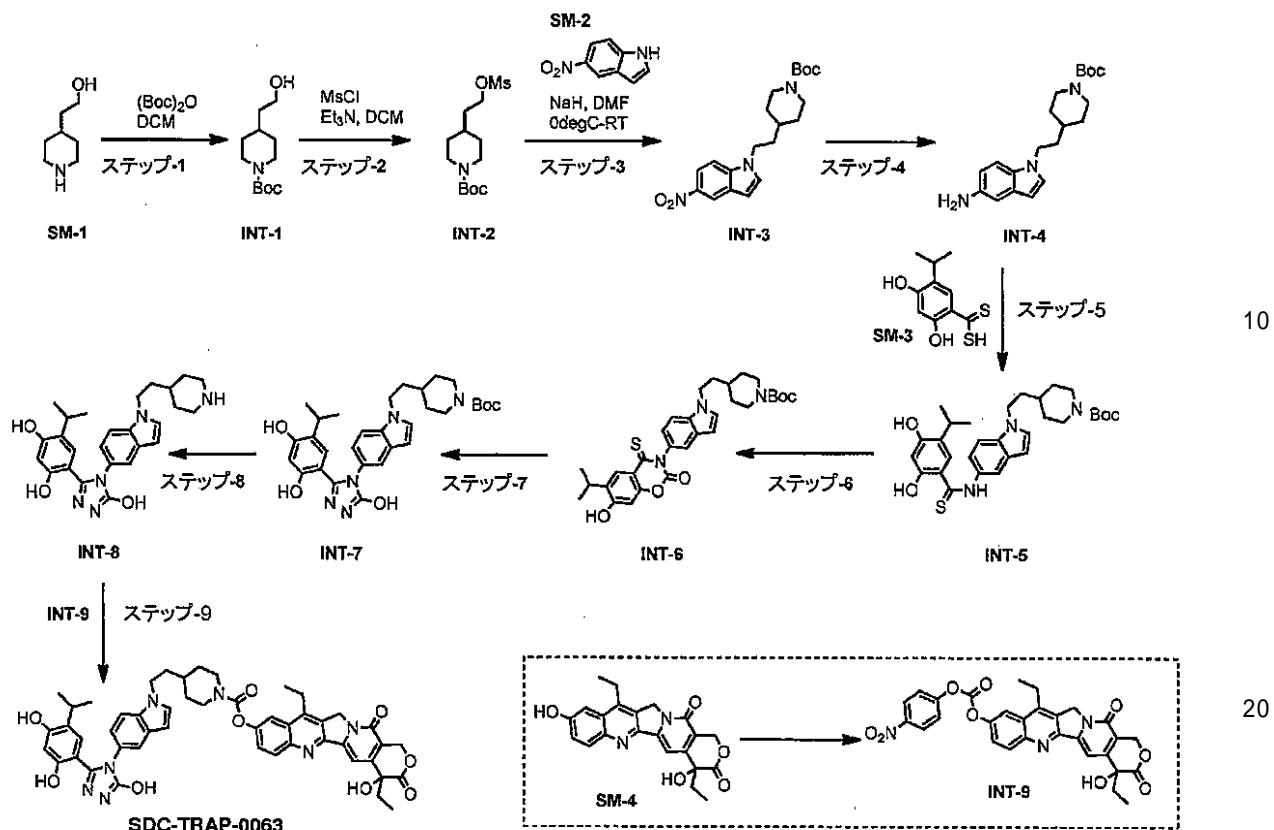
## 【0372】

10

20

30

## 【化51】



にしたがって合成した。

## 【0373】

上記中間体(INT)のそれぞれの合成を以下の通り詳述する。

## 【0374】

tert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-1)の調製:

1,2-ジクロロメタン(200ml)中の2-(ピペリジン-4-イル)エタノール(30g、0.2322mmol)の攪拌溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(53g、0.24mmol)を少しづつ加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認した後、反応混合物を水で洗浄し、濃縮して化合物INT-1(52g)を得た。

## 【0375】

tert-ブチル4-(2-((メチルスルホニル)オキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-2)の調製:

1,2-ジクロロエタン中のINT-1(52g、0.23mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(4.2g、3.41mmol)及びトリエチルアミン(92g、908mmol)の攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリドを0°で滴下添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の完了を確認した後、混合物を水で洗浄し、濃縮して化合物INT-2(67g)を得た。

## 【0376】

tert-ブチル4-(2-(5-ニトロ-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-3)の調製:

N,N-ジメチルホルムアミド(200ml)中の5-ニトロ-1H-インドール(SM-2、上記、30g、185mmol)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(13g,325.5mmol)を0°で少しづつ加え、混合物を室温で30min攪拌した。INT-2(67g、217mmol)を0°で加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷水中に注意深く注加した。その間、黄色沈殿物が観察された。混合物を酢酸エチルで抽出し、続いて乾燥し濃縮して粗生成物を得た。次いでこれをシリカゲルクロマトグラフィーで精製してINT-3を黄色固体(80g)として得た。

## 【0377】

化合物tert-ブチル4-(2-(5-アミノ-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-4)の調製：

エタノール(200mL)とテトラヒドロフラン(350mL)の混合液中のINT-3(80g、215mmol)の溶液にラネーニッケル(10g)を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。次いでその内容物をろ過して固体を除去し、濃縮してINT-4(70g)を得た。

【0378】

化合物tert-ブチル4-(2-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルチオアミド)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-5)の調製：

N,N-ジメチルホルムアミド(350mL)中の2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルベンゾジチオ酸(SM-3、46.5g、204mmol)、ナトリウム2-クロロアセテート(38g、326.4mmol)及び重炭酸ナトリウム(52.0g、612mmol)の混合物を、窒素ガスを用い脱ガスして酸素を除去した。次いで反応混合物を25℃で3時間攪拌した。第2の反応物、N,N-ジメチルホルムアミド(150mL)中のINT-4(70.0g、204mmol)をシリソジで反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いでブラインで洗浄し乾燥した。フラッシュクロマトグラフィーで濃縮してINT-5(58g)を得た。

【0379】

tert-ブチル4-(2-(5-(7-ヒドロキシ-6-イソプロピル-2-オキソ-4-チオキソ-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン-3(4H)-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-6)の調製：

テトラヒドロフラン(200mL)中の化合物INT-5(27g、50.86mmol)の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール(16.5g、101.7mmol)を少しづつ加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌し、次いで水に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮してINT-6(28g)を得た。

【0380】

tert-ブチル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(INT-7)の調製：

無水エタノール(200mL)中の化合物INT-6(28g、50.86mmol)の攪拌溶液にヒドラジン水和物(5mL、102.2mmol)を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応生成物をシリカゲルの短い充填物でろ過し、続いて濃縮し十分に乾燥してINT-7(16.4g)を得た。

【0381】

4-(5-ヒドロキシ-4-(1-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(INT-8)の調製：

メタノール(40mL)中の化合物INT-7(8g、14.3mmol)の溶液にメタノール(100mL)中の1.0M HClの溶液を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。得られた固体を濃縮し、次いでメタノールで洗浄してINT-8を塩酸塩(4.8g)として得た。

【0382】

ジメチルホルムアミド(40mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-(1-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール塩酸塩(INT-8、3.0mmol)及び(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(4-ニトロフェニル)カーボネート(INT-9、3.0mmol)の0℃攪拌懸濁液にトリエチルアミン(4.0mmol)を滴下添加し、混合物を0℃で1時間攪拌した。次いで50mLの水を混合物に注加した。黄色の懸濁液を室温で1時間攪拌し、次いでろ過した。ろ過ケーキを水(10mL×2)で洗浄し、カラムクロマトグラフィーで精製してSDC-TRAP-0063を白色固体(2.20g、2.5mmol)として得た。

【0383】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5

50

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; ESI-MS C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 879.4; 実測値: 880.2 (M + H<sup>+</sup>)。

[ 0 3 8 4 ]

[実施例7]

以下の実施例は、SDC-TRAP-0063(実施例6に記載)を特性評価するために、いくつかのアッセイを用いる。

【 0 3 8 5 】

HER2分解及びHsp90結合アッセイで測定したインビトロでの活性を以下に示す。HER2分解アッセイ及びHsp90結合アッセイのためのプロトコルをそれぞれ実施例11及び12に示す。

[ 0 3 8 6 ]

【表7】

IC <sub>50</sub> (HER2分解アッセイ)	EC <sub>50</sub> (Hsp90結合アッセイ)
793nM	157nM

10

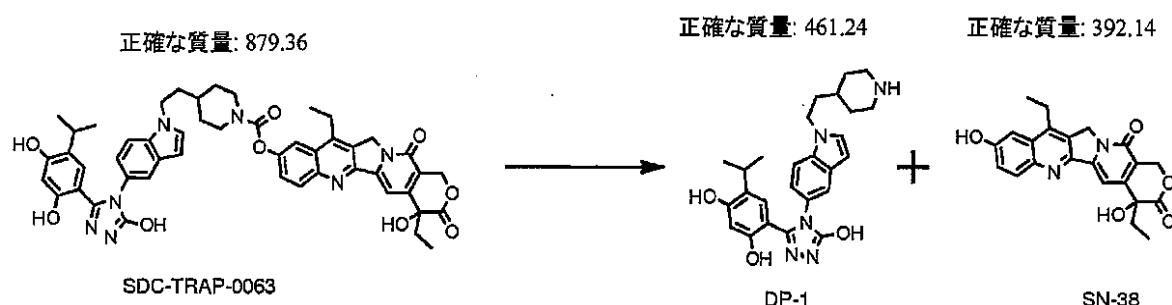
30

( 0 3 8 7 )

血漿中でのSDC-TRAP-0063の安定性を測定するために、化合物をマウス血漿に曝露させ、1時間で残留する化合物の割合を測定した。1時間後、SDC-TRAP-0063の11.1%が残留していた。以下に示すように、SDC-TRAP-0063は、分解生成物1(DP-1、Hsp90阻害剤断片)とSN-38に分かれている。

[ 0 3 8 8 ]

【化 5 2】



30

マウス血漿中のSDC-TRAP-0063の分解が後続した。断片DP-1及びペイロード(SN-38)の放出プロファイルを、実施例16～18で示すプロトコルにしたがって測定した。

( 0 3 8 9 )

10

【表8】

時間(h)	マウス血漿(MO)			
	ピーク面積比			
	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

10

## 【0390】

SDC-TRAP-0063が腫瘍細胞を選択的に標的化するかどうかを判定するために、SDC-TRAP-0063並びにその分解生成物DP-1及びSN-38の組織分布を、マウスの血漿、腫瘍及び心臓においてモニターした。これらの実験からのデータを以下の表及び図15A～Cに示す。これらのデータは、SDC-TRAP-0063が、腫瘍細胞を選択的に標的化しそこで蓄積することを実証している。化学治療薬SN-38を含むSDC-TRAP-0063の分解生成物も同様である。

## 【0391】

【表9】

20

化合物 ID	SDC-TRAP-0063		
ロット	1		
用量	50mg/10mL/kg		
種	雌の SCID マウス(H1975)		
経路	IV		
製剤	DRD		
外観	N/A		
精度	N/A		
検体標的	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
時間(h)	血漿濃度(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
時間(h)	腫瘍濃度(nmol/g 組織)		
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
時間(h)	心臓濃度(nmol/g 組織)		
0.083	79.1	0.0271	0.927
6	0.536	0.207	BQL
24	BQL	0.0855	BQL
48	BQL	0.0238	BQL

30

## 【0392】

HCT-116結腸癌モデルにおけるマウス異種移植片効能データ

異種移植片腫瘍モデルを用いてSDC-TRAP-0063の抗腫瘍効能を評価した。この腫瘍モデルは、HCT-116腫瘍細胞をマウスに移植し、腫瘍容積及び腫瘍容積の変化に対するSDC-TRA

40

50

P-0063の効果をテストすることによって確立した。

**【0393】**

HCT 116ヒト結腸直腸腺癌腫の腫瘍細胞はATCCから購入した。細胞を、インビトロでマッコイ5A培地中に単層培養として保持した。次いでウシ胎仔血清をその培地に加えた。ウシ胎仔血清の最終濃度は10%であった。細胞を37℃、5%CO<sub>2</sub>で培養した。腫瘍細胞を、トリプシン-EDTA処理により週に2回、常法に従って継代培養した。指標増殖期の細胞を収集し、腫瘍植菌についてカウントした。

**【0394】**

100匹の18～22g、5～7週齢の雌BALB/cAヌードマウスに、HCT 116細胞(2.0 × 10<sup>6</sup>、マトリゲルで1:1)を各動物の背中に皮下植菌した(0.1mL/マウス)。平均腫瘍容積が約150～250mm<sup>3</sup>に達したら、腫瘍成長をもとにして60匹の植菌されたマウスを選択し、以下の表にしたがって、無作為に6つの処置群(群当たり10匹のマウス)にグループ分けした。処置にかけなかったマウスは安樂死させた。動物は、Shanghai SINO-British SIPP/BK Lab Animal Ltd, Shanghai, Chinaを通して調達した。マウスを、以下の表に示したように処置した：

**処置群**

**【0395】**

**【表10】**

群	動物数	処置	投薬量 (mg/kg)	投薬濃度 (mg/mL)	投薬容 積 (mL/kg)	投与 経路	投与スケ ジュール
1	10	ビヒクル	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	イリノテカン	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
6	10	イリノテカン	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
7		SYN-01	100	10	10	IV	Q7D x 3

10

20

30

**【0396】**

**用量調製及び処置スケジュール**

SDC-TRAP-0063、SDC-TRAP-0046、SYN-01(ガネスピブ)及びイリノテカンの投薬溶液を、DRD製剤プロトコル(10%ジメチルスルホキシド(DMSO)、18%Cremophore RH40、3.6%デキストロース、68.4%滅菌水、完全に溶解した薬物をDMSO中に所望濃度で加えた)にしたがって調製した。投与は27ゲージIVニードルで行った。

**【0397】**

40

**抗腫瘍活性の評価**

処置期間の間、植え込まれた腫瘍をノギスで週2回測定した。腫瘍を最大幅(X)と長さ(Y)について測定し、腫瘍容積(V)を式:V=(X<sup>2</sup>Y)/2を用いて計算した。対照群と処置群との腫瘍容積の差を、対応のない両側スチューデントのt検定を用いて有意性について分析した。P<0.05は統計的に有意であるとみなした。動物の体重も週に2回計量し記録した。化合物による処置に後続する日々における腫瘍容積の変化を図4に示す。化合物による処置に後続する日々における動物の体重の変化を図5に示す。

**【0398】**

**MCF-7乳癌モデルでのマウス異種移植片効能データ**

SDC-TRAP-0063の抗腫瘍効能を評価するための異種移植片腫瘍モデルを、MCF-7乳癌細胞

50

をマウスに移植し、腫瘍容積及び腫瘍容積の変化に対するSDC-TRAP-0063の効果をテストすることによって確立した。

#### 【0399】

MCF-7乳癌細胞はATCCから購入した。細胞を、インビトロでマッコイ5A培地に単層培養として保持した。次いでウシ胎仔血清をその培地に加えた。ウシ胎仔血清の最終濃度は10%であった。細胞を37°C、5%CO<sub>2</sub>で培養した。腫瘍細胞を、トリプシン-EDTA処理により週に2回、常法に従って継代培養した。指数増殖期の細胞を収集し、腫瘍植菌についてカウントした。

#### 【0400】

75匹の24～30g、10～13週齢の雌CD-1ヌードマウスに、MCF-7細胞(5.0 × 10<sup>6</sup>/マウス)を乳房脂肪体(0.1mL/マウス)に同所性に植菌した。細胞の植え込みに先立って60日間、エストロゲンペレットを植え込んでおいた。平均腫瘍容積が約100～225mm<sup>3</sup>に達したら、腫瘍成長をもとにして40匹の植菌されたマウスを選択し、以下の表にしたがって、無作為に5つの処置群(群当たり8匹のマウス)にグループ分けした。処置にかけなかったマウスは安樂死させた。動物はCRL(Wilmington、MA)を通して調達した。動物を、以下の表に示したように処置した：

#### 【0401】

##### 【表11】

群	動物数	処置	投薬量 (mg/kg)	投薬濃度 (mg/mL)	投薬容積 (mL/kg)	投与経路	投与スケジュール
1	8	ビヒクル	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	イリノテカン	67	6.7	10	IV	Q7D x 3
6	8	イリノテカン ガネスピブ	67 42	6.7 10	10	IV	Q7D x 3

10

20

30

#### 【0402】

##### 用量調製及び処置スケジュール

SDC-TRAP-0063、ガネスピブ及びイリノテカンの投薬溶液を、標準的なDRD製剤(10%DM SO、18%Cremophor RH40、3.6%デキストロース、68.4%滅菌水、完全に溶解した薬物をDMSOに加えた)で調製した。投与は27ゲージIVニードルで行った。コンボ(combo)群では、イリノテカンを、ガネスピブの後2時間で投薬した。

#### 【0403】

##### 抗腫瘍活性の評価

処置期間の間、植え込まれた腫瘍をノギスで週2回測定した。腫瘍を最大幅(X)、長さ(Y)及び高さ(Z)について測定し、腫瘍容積(V)を式:V=0.5236\*X\*Y\*Zを用いて計算した。対照群と処置群との腫瘍容積の差を、T/C%値を用いて有意性について分析した。動物の体重も週に5×計量し記録した。化合物による処置に後続する日々における腫瘍容積の変化を図6に示す。化合物による処置に後続する日々における動物の体重の変化を図7に示す。

#### 【0404】

予備的な毒物学的評価データ(TK分析、ラットにおける種々の用量レベルでの骨髄機能抑制のためのバイオマーカー分析):

図8に示したデータは、より低い用量(100mg/kg/1×wk)と比較して、コンジュゲートSDC-TRAP-0063のより高い用量(150mg/kg/1×wk)は、腫瘍容積の増大の抑制を持続させているようにみえることを示している。どちらのSDC-TRAP-0063投薬とも、エフェクター部分イリノテカン単独、又はコンジュゲートされていない結合部分ガネスピブとエフェクター

40

50

部分イリノテカンの同時投与より、高い腫瘍成長抑制を有する。

**【0405】**

**[実施例8]**

レナリドミドコンジュゲートSDC-TRAP-0178の合成及びテスト

HSP90阻害剤断片3とレナリドミドのコンジュゲートである、SDC-TRAP-0178の合成及びテストを以下に例示する。

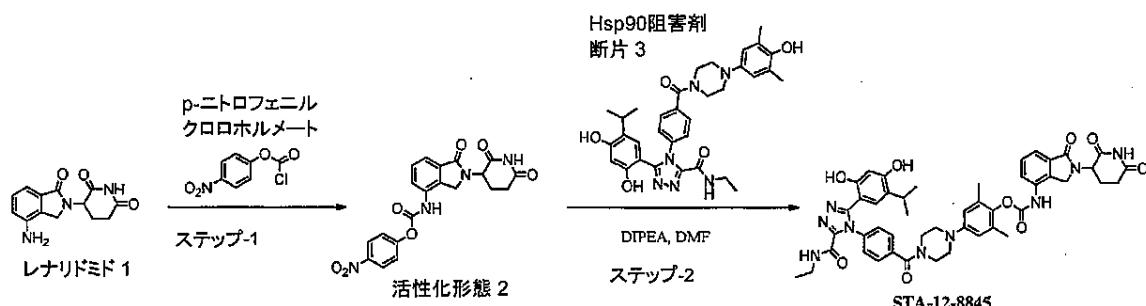
**【0406】**

レナリドミドコンジュゲートSDC-TRAP-0178の合成及び構造：

**【0407】**

**【化53】**

10



ステップ-1：無水THF(70mL)中のレナリドミド1(520mg、2mmol)の攪拌懸濁液に4-ニトロフェニルクロロホルメート(605mg、3mmol)を加えた。反応混合物を2h還流させ、約40mLに濃縮し、酢酸エチルで摩碎して白色沈殿物を得た。固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄してカルバメート2(650mg、77%)を得た。

20

**【0408】**

ステップ-2：ジイソプロピルエチルアミン(33mg、0.25mmol)を、無水DMF(5mL)中でのHsp90阻害剤断片3(120mg、0.2mmol)と活性化されたレナリドミド2(86mg、0.2mmol)の攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で18h攪拌し、次いで水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機相を脱水(硫酸ナトリウム)し、ろ過し蒸発させ、次いでフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル1:1及び酢酸エチル-メタノール98:2)にかけてSDC-TRAP-0178(95mg、53%)を白色固体として得た。

30

**【0409】**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

**【0410】**

ESMS C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>の計算値：883.37; 実測値：884.1 (M+H)<sup>+</sup>。

40

**【0411】**

SDC-TRAP-0178を、実施例12で説明するHER2分解アッセイでテストした。その結果を以下の表に示す。

**【0412】**

SDC-TRAP-0178 HER2分解アッセイ

**【0413】**

【表 1 2】

SDC-TRAP#	HER2 分解 IC50(nM)
SDC-TRAP-0178	91 nM

## 【0 4 1 4】

SDC-TRAP-0178マウス血漿安定性アッセイ

1時間後での、マウスの血漿中に残留するSDC-TRAP-0178の10マイクロモル(μM)静脈内用10  
用量の割合を、実施例16に示すプロトコルで測定した：

## 【0 4 1 5】

【表 1 3】

化合物 ID	残留率%(1h, 10μM)
SDC-TRAP-0178	82.0%

## 【0 4 1 6】

SDC-TRAP-0178組織分布

血漿及び腫瘍の中のSDC-TRAP-0178の組織分布を、実施例14に示すプロトコルにしたがって測定した。それによるデータを以下の表に示す：20

## 【0 4 1 7】

【表 1 4】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g 組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-T RAP-0 178	SDC- TRAP -0183	レナリド ミド	SDC- TRAP -0178	SDC- TRAP -0183	レナリド ミド	SDC-T RAP-0 178	SDC- TRAP -0183	レナリ ドミド
時間(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	--	--	--

## 【0 4 1 8】

追加のSDC-TRAP分子の細胞毒性の測定

追加のSDC-TRAP分子の細胞毒性をBT-474、SW780及びRT-112癌細胞系で測定した。細胞毒性を、実施例13に示すプロトコルにしたがって測定した。結果を以下の表に示す。

## 【0 4 1 9】

10

20

30

【表15】

化合物	ペイロード	細胞毒性( $IC_{50}$ , nM)		
		BT-474	RT-112	SW-780
SDC-TRAP-0069	ベンダムスチン	914	909	1,342
SDC-TRAP-0211	ベンダムスチン	249	110	2,341
SDC-TRAP-0098	VDA	41	22	257
SDC-TRAP-0198	ドキソルビシン	786	297	>10,000
SDC-TRAP-0199	ドキソルビシン	29	29	2,299
SDC-TRAP-0219	ドキソルビシン	>10,000	973	>10,000
SDC-TRAP-0200	ドキソルビシン	32	16	651
SDC-TRAP-0068	ペメトレキセド 断片	70	74	202
SDC-TRAP-0093	ペメトレキセド 断片	1,540	1287	>10,000
SDC-TRAP-0117	ボリノstatt	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	レナリドミド	58	20	275
SDC-TRAP-0178	レナリドミド	37	29	>10,000
SDC-TRAP-0196	レナリドミド	17	31	>10,000
レナリドミド		>10,000	>10,000	>10,000
(17-AAG)		42	44	161
(SN-38)		>10,000	<10	38

10

20

30

## 【0420】

## [実施例9]

腫瘍の縮小に対する種々のSDC-TRAPの効果を評価することによる $IC_{50}$ の決定

H3122細胞を、7,500細胞/90  $\mu$ L/ウェルで96ウェルプレートに播種し、24時間インキュベートした。14のSDC-TRAP+対照としてのガネテスピブを、次に示す図表(各セルはプレートのウェルを表す)にしたがって、各96ウェルプレートの6つのウェルのそれぞれの中へ、ジメチルスルホキシド(DMSO)中で連続希釈した。

## 【0421】

【表16】

プレート #1(連続)、#2(パルス)	ガネテス	3000	1000	333.3	111.1	37.0	12.3	3000	1000	333.3	111.1	37.0	12.3	薬物
	ピブ													SDC-TRAP-0018
	SDC-TRAP-0003													SDC-TRAP-0019
	SDC-TRAP-0004													SDC-TRAP-0020
	SDC-TRAP-0005													SDC-TRAP-0021
	SDC-TRAP-0006													SDC-TRAP-0022
	SDC-TRAP-0010													SDC-TRAP-0023
	SDC-TRAP-0015													SDC-TRAP-0024
	SDC-TRAP-0017													DMSO
														10
プレート #3(連続)、#4(パルス)	ガネテス	3000	1000	333.3	111.1	37.0	12.3	3000	1000	333.3	111.1	37.0	12.3	薬物
	ピブ													SDC-TRAP-0036
	SDC-TRAP-0027													SDC-TRAP-0224
	SDC-TRAP-0028													SDC-TRAP-0225
	SDC-TRAP-0029													SDC-TRAP-0226
	SDC-TRAP-0030													SDC-TRAP-0227
	SDC-TRAP-0032													SDC-TRAP-0228
	SDC-TRAP-0034													SDC-TRAP-0223
	SDC-TRAP-0035													DMSO
														30
プレート #1及び3(連続プレート)の各ウェルに、145 μLの培地を加え、細胞をインキュベートした。プレート#2及び4(パルス状プレート)のウェルを1時間インキュベートし、次いでウェルを新鮮な培地で2×灌いでコンジュゲートを除去し、次いで145 μLの培地を、洗浄された各ウェルに加えた。48時間及び72時間薬物曝露した後、IC <sub>50</sub> を顕微鏡下で、目視で判定した。又72時間時点で、50 μLの細胞培養液上澄みを50 μLのCellTiter-Gloと混合し、ルミネセンスを測定し、これから各コンジュゲートについてのIC <sub>50</sub> の計算も行った。	【0422】	これらSDC-TRAPの腫瘍作用(tumor effect)を実証するデータを図4~8に示す。	50											

プレート#1及び3(連続プレート)の各ウェルに、145 μLの培地を加え、細胞をインキュベートした。プレート#2及び4(パルス状プレート)のウェルを1時間インキュベートし、次いでウェルを新鮮な培地で2×灌いでコンジュゲートを除去し、次いで145 μLの培地を、洗浄された各ウェルに加えた。48時間及び72時間薬物曝露した後、IC<sub>50</sub>を顕微鏡下で、目視で判定した。又72時間時点で、50 μLの細胞培養液上澄みを50 μLのCellTiter-Gloと混合し、ルミネセンスを測定し、これから各コンジュゲートについてのIC<sub>50</sub>の計算も行った。

## 【0422】

これらのSDC-TRAPの腫瘍作用(tumor effect)を実証するデータを図4~8に示す。

## [実施例10]

SDC-TRAPへの連続曝露及びパルス状曝露のIC<sub>50</sub> IC<sub>50</sub>毒性を、実施例9に示したプロトコルにしたがってH3211細胞を用いて、3連で実施した14のSDC-TRAPへの72時間連続曝露について、及び2連のパルス状曝露(コンジュゲート化合物へ1時間の「パルス状」曝露、続くコンジュゲートを含まない培地中での72時間インキュベーション)について測定した。実験データを以下の表に示す。

【0423】

【表17】

	化合物	72h-連続	72h-連続	72h-連続	1h-パルス/ 71h-化合物フリ —	1h-パルス/ 71h-化合物フリ —	10
H3211 NSLC 細胞(7.5×10 <sup>3</sup> 細胞/ウェル、プレート#1(連続)、#2(パルス)、 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	20
	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	30
	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	

H3211 NSLC 細胞(7.5×10 <sup>3</sup> 細胞/ウェル、プレート#3(連続)、#4(ペルス)、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	10
	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	20
	SDC-TRAP-0227	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000	
	SDC-TRAP-0228	> 3000	> 3000	> 3000	>3000	>3000	
	SDC-TRAP-0223	> 12	12 >	12 >	60	111	

## 【 0 4 2 4 】

## [ 実施例11 ]

Hsp90 結合アッセイプロトコル

Hsp90組み換え酵素、FITC-標識付きゲルダナマイシン、アッセイ緩衝液及び低結合384ウェルプレートを備えたBPS Bioscience(Cat #50294)からのHsp90 蛍光アッセイキットを、Hsp90 結合をアッセイするために使用した。ジチオスレイトール(DTT)(Cat#D0643)及びウシ血清アルブミン(BSA)(Cat #A2153)はSigma-Aldrichから得た。蛍光偏光を、PHERAstarマイクロプレートリーダー(BMG LABTECH GmbH、Ortenberg、Germany)を用いて測定した。

## 【 0 4 2 5 】

化合物をDMSO中で1mMに希釈し、3倍希釈液を作製するために化合物希釈プレートにロードして合計8つの濃度を得た。1 μLの化合物を、希釈プレートから、アッセイキットに備えられた低結合アッセイプレートへ移した。7ng/ μLの最終濃度のHsp90 、5nM FITC-標識付きゲルダナマイシン、2mM DTT及び0.1mg/mL BSAを含む5mLのHsp90 結合溶液を調製した。49 μLの結合溶液を各マイクロプレートウェルに加え、室温で1時間インキュベートし、次いで、PHERAstarマイクロプレートリーダーを用いて読み取った。高い対照サンプルは化合物を含まず、Hsp90 を含み;低い対照サンプルは化合物もHsp90 も含まなかつた。阻害率パーセントを、高い対照を100%として、低い対照を0%阻害率として用いて計算した。IC<sub>50</sub>を、GraphPad Prism 4ソフトウェアを用いて計算した。

## 【 0 4 2 6 】

## [ 実施例12 ]

BT-474細胞系でのHER2分解アッセイ

その両方がアポトーシスを抑制し、腫瘍細胞の生存、遺伝子転写、血管形成、細胞増殖、遊走、有糸分裂及び分化を促進する、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ-Akt/ブ

30

40

50

ロteinキナーゼB(PI3K-Akt)及びマイトジエン活性化プロteinキナーゼ(MAPK)経路におけるその固有の関与のため、HER2が、抗癌薬物のための重要な標的として浮かび上がっている。HER2の分解は、Hsp90を標的とする抗癌治療薬の効能の尺度である。したがって、Hsp90と結合する結合部分を含む本発明のSDC-TRAP分子を、以下のHER2分解アッセイでテストした。

#### 【0427】

BT-474細胞(ヒト乳癌細胞系ATCC HTB-20)をATCCから入手し、12ウェル組織培養プレートに $0.2 \times 10^6 / 1.8\text{mL}$ /ウェルで播種した。細胞を、DMEM+10%FBS+1%P/S+1.5g/L重炭酸ナトリウムの中、37℃で6時間超インキュベートした。各テスト化合物を、DMSOを用いて4倍希釈で $5\mu\text{M}$ から $78\text{nM}$ に希釈し、 $200\mu\text{L}$ の希釈液を細胞プレートの各ウェルに加えた。DMSO最終濃度は0.2%であった。細胞を $5\%\text{CO}_2$ 中、37℃で終夜インキュベートした。  
10

#### 【0428】

培地をプレートからデカントし、細胞をPBSで $1\times$ 洗浄した。ウェル当たり $400\mu\text{L}$ のトリプシン(EDTA)を加え、細胞を2~3分間インキュベートした。細胞を1mL培養培地を含むFACSチューブ中に回収してトリプシンを中和し、1200rpmで5分間遠心分離にかけた。上澄みをデカントし、細胞を、 $5\mu\text{L}$ のFITC(抗HER2/nu)/ $200\mu\text{L}$ 染色緩衝液( $1\times$ PBS+1%FBS+0.05%アジ化ナトリウム)/チューブ中で再懸濁させた。対照は、 $5\mu\text{L}$ のIgGイソタイプ対照及び染色緩衝液のみのものであった。チューブを暗所中、室温で30分間インキュベートした。  
20 1mL染色緩衝液を各チューブに加え、そのチューブを1200rpmで6分間遠心分離にかけた。上澄みをデカントし、 $300\mu\text{L}$ の染色緩衝液を各チューブに加え、これをFACS(血球計算器)分析用に4℃で貯蔵した。血球計算器の読み出しを正規化し、各化合物の効力を、XLfit(商標)ソフトウェアで計算したIC<sub>50</sub>で評価した。

#### 【0429】

#### [実施例13]

##### 癌細胞系での細胞毒性アッセイ

SDC-TRAP分子の細胞毒性を3つの癌細胞系で測定した。5000細胞/ $100\mu\text{L}$ /ウェルのヒト乳癌細胞系BT-474(ATCC #HTB-20)並びにヒト膀胱癌細胞系SW780(ATCC# CRL-2169)及び500細胞/ウェルのヒト膀胱癌細胞系RT-112を96ウェル平底組織培養プレートに播種し、 $5\%\text{CO}_2$ 中、37℃で終夜インキュベートした。BT-474及びSW780細胞をDMEM+10%FBS+1%P/S+1.5g/L重炭酸ナトリウム中で培養し;RT-112細胞をEMEM+10%FBS+1%P/S中で培養した。SDC-TRAP-0178を10倍希釈で $10\mu\text{M}$ から $10\text{nM}$ に希釈し、 $10\mu\text{L}$ /ウェルでプレートに加えた。細胞プレート中のDMSOの最終濃度は0.25%であった。プレートを $5\%\text{CO}_2$ 中、37℃で72時間インキュベートした。  
30  $80\mu\text{L}$ のCellTiter-Gloを各ウェルに加え、続いて暗所中で15分間、室温でのインキュベーションを行った。細胞をルミネセンスにより測定した。IC<sub>50</sub>をXLfit(商標)ソフトウェアを用いて計算した。

#### 【0430】

#### [実施例14]

##### SDC-TRAP腫瘍サンプルのための組織分布抽出手順

SDC-TRAP分子は、所望の細胞を特異的に標的化する能力を有している。例えば、SDC-TRAP分子を、癌を処置するために、腫瘍及び腫瘍細胞へ標的化することができる。この実施例は、腫瘍サンプルから本発明のSDC-TRAP分子を抽出するためのプロトコルを示す。  
40

#### 【0431】

メタノール中のSDC-TRAP-0002の $150\text{ng}/\text{mL}$ 溶液を、内部スパイキング溶液(DMSO中に $500\mu\text{g}/\text{mL}$  SDC-TRAP-0002)を用いて調製した。DMSO中のSDC-TRAP分子並びにそのHsp90結合部分及びエフェクター部分の $10\text{mM}$ ストック溶液を用いて、スパイキング溶液をDMSO中に0.025、0.05、0.1、0.5、1、5、10、50、100、250及び $500\mu\text{M}$ で調製した。 $5\mu\text{L}$ の各スパイキング溶液を96-ディープウェルプレートに加えた。

#### 【0432】

品質管理標準液を、 $5\mu\text{L}$ の0.1、1及び $10\mu\text{M}$ の較正標準スパイキング溶液から調製し、3連で96-ディープウェルプレートに加え、 $50\mu\text{L}$ のマトリックス(血漿又はホモジナイズし  
50

た腫瘍)を加えた。

**【0433】**

テストサンプルを調製するために、テスト血漿を、必要に応じて、ブランク血漿を用いて希釈した。腫瘍サンプルを、液体窒素中で粉碎し、計量し、サンプル重量に対して5×容積のPBS中でホモジナイズした。50 μLの未知の血漿又はホモジナイズした腫瘍サンプルを5 μLのDMSOと混合した。サンプルを、較正標準液、QC標準液及び未知のサンプルを200 μLの内部標準液で沈澱させることによって抽出した。サンプルを室温で約1.5分間渦巻き混合させ、次いで2~8℃で遠心分離にかけた。150 μLの上澄みを回収し、25 μLの水を加えた。サンプルを混合しLC-MS/MSで分析した。

**【0434】**

**[実施例15]**

**マウスにおけるSDC-TRAP-0063組織分布試験**

所望の組織を特異的に標的化するSDC-TRAP分子の能力を実証するために、以下の実験を実施した。例示的なSDC-TRAP分子、SDC-TRAP-0063を以下のプロトコルにしたがってマウスに投与し、組織サンプルを回収して組織分布を評価した。

**【0435】**

血漿、心臓及び腫瘍のサンプルを、安楽死させたマウスから切除し、組織重量の5倍のPBS中でホモジナイズし、5 μLのDMSO/50 μLサンプル中に希釈した。分析の前に、55 μLサンプル及び較正標準を、96ウェルプレートにおいて200 μLメタノール中で沈澱させた。サンプルを渦巻き混合機で1500rpm、室温で1.5分間混合し、次いで4400rpmで、8℃で10分間遠心分離にかけた。150 μLの各上澄みを新しい96ウェルプレートのウェルに移し、25 μLの水を加え、サンプルと混合した。サンプルを、TIS検出器を備えたLCMS/MSで、Phenomenex Kinetex 2.6 μm C18 100A、30 × 2.1mmカラムを用いて、0.5mL/分で3.5分間分析した。雌のSCIDマウスからのサンプルの分析のため、以下の表Aで示すようにして溶媒A(水/0.1%ギ酸)及びB(アセトニトリル/0.1%ギ酸)の勾配を用いた。雄SD及びCD-1マウスからの組織を分析するために使用した溶媒勾配を以下の表Bに示す。

**【0436】**

**[表18]**

表A

時間 (min)	A	B
0	80	20
1.7	5	95
2	5	95
2.1	80	20
3.5	80	20

10

20

30

表B

時間 (min)	A	B
0	95	5
1.7	5	95
2	5	95
2.1	95	5
3.5	95	5

40

**【0437】**

注射後の表示した時点での、雌のSCIDマウスの血漿、腫瘍及び心臓中のSDC-TRAP-0063

50

並びにその見込まれる分解物、DP-1、(ガネテスピブ)及びエフェクター部分SN-38(イリノテカン)の分布を、以下の表及び図9に示す。同様のデータを、雄SDマウス(図10)及び雄CD-1マウス(図11)から回収した。表にしたデータは示していない。それぞれの場合、処置後48時間にわたって回収したデータは、結合部分及びエフェクター部分は腫瘍中では蓄積しそれが持続しているが、血漿及び心臓中では急速に減少していることを示しており、これは、SDC-TRAP分子の効能を実証している。

【0438】

【表19】

化合物ID	SDC-TRAP-0063		
ロット	1		
用量	50mg/10mL/kg		
種	雌のSCIDマウス(H1975)		
経路	IV		
製剤	DRD		
外観	N/A		
精度	N/A		
検体標的	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
時間(h)	血漿濃度(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
時間(h)	腫瘍濃度(nmol/g 組織)		
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
時間(h)	心臓濃度(nmol/g 組織)		
0.083	79.1	0.0271	0.927
6	0.536	0.207	BQL
24	BQL	0.0855	BQL
48	BQL	0.0238	BQL
時間(h)	腫瘍/血漿比		
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
時間(h)	心臓/血漿比		
0.083	0.151	0.409	0.0454
6	0.318	5.21	--
24	--	4.90	--
48	--	3.00	--

SDC-TRAP-0056及びSDC-TRAP-0052並びにSN-38及びイリノテカンの組織分布を、SDC-TRAP-0063、DP-1及びSN-38について上述したような雌のSCIDマウスで評価した。それぞれの場合、データは、SDC-TRAP分子及びエフェクター部分は腫瘍中では蓄積しそれが持続しているが、血漿では急速に減少していることを示しており、これは、SDC-TRAP分子の効能を

10

20

30

40

50

実証している。データを以下の表に示す。

【0439】

【表20】

化合物ID	SDC-TRAP-0046		SDC-TRAP-0052		イリノテカン	
ロット	2		1		RCN-102	
用量	50mg/10mL/kg		25mg/10mL/kg		24mg/10mL/kg	
種	雌のSCIDマウス(H1975)					
経路	IV		IV		IV	
製剤	DRD		DRD		DRD	
外観	透明		透明		透明	
精度	81.6%		97.2%		97.1%	
検体標的	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0052	イリノテカン	SN-38
時間(h)	血漿濃度(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	--	--	--
時間(h)	腫瘍濃度(nmol/g組織)					
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	--	--	--
時間(h)	腫瘍/血漿比					
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	--	--	--	--

【0440】

30

[実施例16]

SDC-TRAP化合物のための血漿安定性プロトコル

メタノール中のSDC-TRAP-0002の150ng/mL溶液を、内部標準スパイキング溶液を用いて調製した。この溶液を、試験でのすべての血漿サンプルを沈澱させるために使用した。20 μLを、ドライアイス上の96ディープウェルプレートにピペットで入れた。DMSO中の10 μLの1mMストックを、1.5mLマイクロチューブに加え、次いで990 μLの血漿を加えた。サンプルを渦巻き混合させ、次いで50 μLの各サンプルを3連で、内部標準液を含む96ウェルプレートに加えた。これを0時間時点サンプルと指定した。250 μLの残りの血漿サンプルを、4つ(時間点当たり1つ)の96ディープウェルプレートのそれぞれに加えた。サンプルを、ゆるやかに振とうさせながら、37 °Cで0.25、0.5及び1時間インキュベートした。各時点の後、各サンプルの1つのプレートを振とう機から取り出し、湿潤氷上に約2分間置いた。50 μLの分量の血漿(3連で)を、内部標準液を含むディープウェルプレートに加えた。最終時点のものを抽出した後、96ディープウェルプレートを渦巻き混合させ、次いで2~8 °Cで遠心分離にかけた。150 μLの上澄みを回収し、25 μLの水を加えた。サンプルを混合し、LC-MS/MSで分析した。

40

【0441】

[実施例17]

マウス血漿中でのSDC-TRAP安定性

マウス血漿中での7つのSDC-TRAPタイプの安定性を以下のようにして測定した。共通ストックからの990 μLの分量のマウス血漿を、以下の表で特定される7つのSDC-TRAPサンプ

50

ルの1つの $10\text{ }\mu\text{L}$ の $1\text{mM}$ ストックでスパイクさせた。各サンプルを混合し、それぞれが0、15分間、30分間又は1時間の時点に相当する $250\text{ }\mu\text{L}$ の分量に分割した。所定の時点で、 $3 \times 50\text{ }\mu\text{L}$ サンプルを、内部標準を含む $200\text{ }\mu\text{L}$ のメタノールとそれぞれ混合し、ドライアイス上で、すべての時点のサンプルが抽出されるまで保持した。サンプルをまとめて、 $1500\text{ rpm}$ で1.5分間渦巻き混合させ、次いで $4400\text{ rpm}$ 、8で10分間遠心分離にかけた。 $150\text{ }\mu\text{L}$ の各上澄みを新しい96ウェルプレートに移し、 $25\text{ }\mu\text{L}$ の水を加え、混合し、次いで各サンプルを、実施例16で説明したようにしてLCMS/MSで分析した。1時間で回収したデータを以下の表に示す。

## 【0442】

【表21】

10

化合物ID	残留率%(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%

20

## 【0443】

これら、並びに0、15分間、30分間及び1時間の時点でとったデータを図12にグラフで示す。図12に示すように、本発明のSDC-TRAP分子はマウス血漿中で安定である。

## 【0444】

## [実施例18]

30

## マウス血漿及び細胞培養培地中におけるSDC-TRAP安定性

マウス血漿及び細胞培養培地中における、様々な結合部分及び特定のエフェクター部分(SN-38/イリノテカン)を有する6つのSDC-TRAP分子の安定性を評価した。マウス血漿サンプルは、実施例16にしたがって調製した。 $98\text{ }\mu\text{L}$ のDMEM+10%FBS+1%P/S+1.5g/L重炭酸ナトリウム細胞培養培地を $2\text{ }\mu\text{L}$ のDMSOと混合し、0、1、2及び18時間の時点当たり $250\text{ }\mu\text{L}$ で96ウェルプレートに等分に入れた。血漿サンプルを $150\text{ rpm}$ で所定時間混合し、実施例16にしたがって分析用に抽出し、処理した。

## 【0445】

96の $3 \times 50\text{ }\mu\text{L}$ 培地サンプルを、96ウェルプレート中、-80で最後の時点のものが抽出されるまで保持した。ISを含む $200\text{ }\mu\text{L}$ のメタノールを加え、 $1500\text{ rpm}$ 、室温で1.5分間渦巻き混合させた。サンプルを $4400\text{ rpm}$ 、8で10分間遠心分離にかけた。 $150\text{ }\mu\text{L}$ の上澄みを新しい96ウェルプレートに移し; $25\text{ }\mu\text{L}$ の水を各ウェルに加え;混合し、サンプルを、実施例16で説明した手順にしたがって分析した。

40

## 【0446】

【表22】

SDC-TRAP-#	マウス(10 μM)	マウス(10 μM)	培地(5 μM)	培地(5 μM)	培地(5 μM)
	残留率% 1h (37°C) §	残留率% 1h (37°C) *	残留率% 1h (37°C) §	残留率% 1h (37°C) *	残留率% 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%

§: 単一親ピークからのデータ。SDC-TRAP-0044 血漿及び培地又は SDC-TRAP-0037 血漿についての二重ピークなし。SN-38 だけが二重ピークのため取り込まれている。

\*: 親クロマトグラムに二重ピークが観察される。両方のピークの合計で算出されたデータ

## 【0447】

## [実施例19]

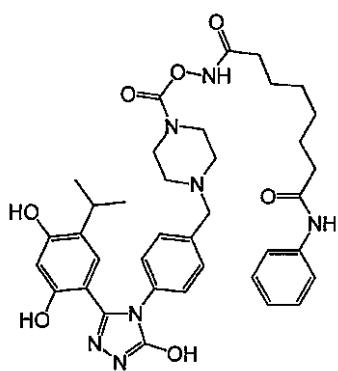
ボリノスタッフを含むSDC-TRAP

SDC-TRAP-0117

N1-((4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)オキシ)-N8-フェニルオクタングニアミド

## 【0448】

## 【化54】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 699.34; 実測値: 700.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0449】

SDC-TRAP-0118

N1-((4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)オキシ)-N8-フェニルオクタングニアミド

## 【0450】

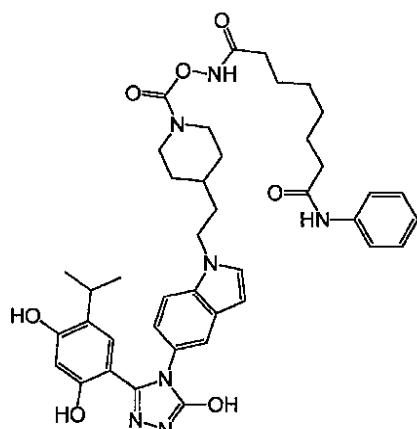
10

20

30

40

## 【化55】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 751.37; 実測値: 752.3 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0451】

インピトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した：

## 【0452】

## 【表23】

SDC-TRAP#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0117	1095
SDC-TRAP-0118	2352

30

## 【0453】

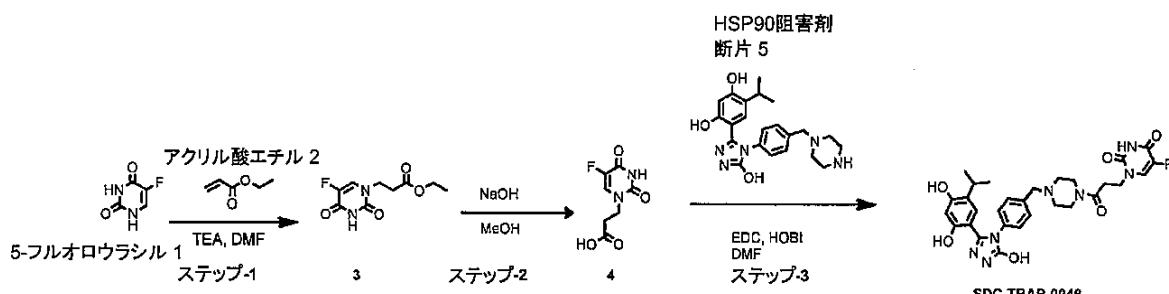
## [実施例20]

5-FUを含むSDC-TRAP

例示的な合成プロトコル：

## 【0454】

## 【化56】



40

ステップ-1：無水DMF(8mL)中の5-フルオロウラシル1(650mg、5mmol)の溶液にトリエチルアミン(100mg、1mmol)を攪拌しながら添加した。5min後、アクリル酸メチル2(1g、10mmol)を滴下添加した。攪拌を36h続行した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を、クロマトグ

50

ラフカラム(95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH)で精製して化合物3(860mg、75%)を得た。

【0455】

ステップ-2: MeOH(4mL)と2N NaOH水溶液(3mL)の混合液中の化合物3(800mg、3.47mmol)の溶液を60℃で4h加熱した。溶媒を減圧下で除去し、10%HClの溶液を用いて残留物をpH2に酸化させ、酸4を白色結晶として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

【0456】

ステップ-3: 無水DMF(4mL)中の酸4(42mg、0.2mmol)及びアミン5(82mg、0.2mmol)の溶液にEDC(60mg、0.3mmol)及びHOBT(27mg、0.2mmol)を加えた。反応混合物を室温で5h攪拌した。反応混合物を5mL水で希釈し、100mLの酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し蒸発させ、続いてフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル1:1及び酢酸エチル-メタノール98:2)にかけてSDC-TRAP-0049(95mg、80%)を白色固体として得た。

【0457】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 593.24; 実測値: 594.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0458】

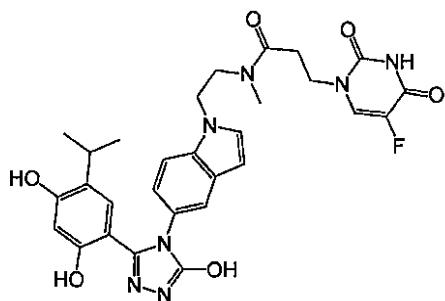
以下の化合物を上記と同じ一般的方法で作製した:

SDC-TRAP-0051

N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-メチルプロパンアミド

【0459】

【化57】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 591.22; 実測値: 592.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0460】

SDC-TRAP-0048

N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド

【0461】

10

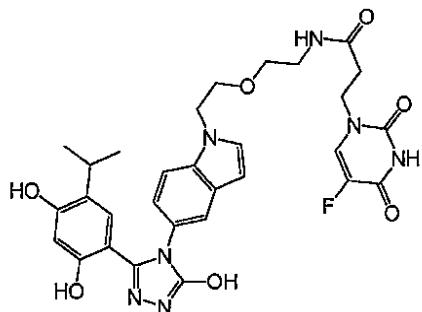
20

30

40

50

## 【化58】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 621.23; 実測値: 622.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0462】

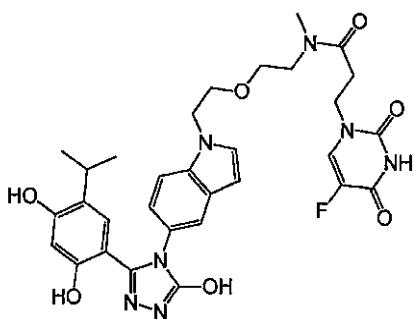
SDC-TRAP-0050

N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-3-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-メチルプロパンアミド

20

## 【0463】

## 【化59】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 4H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 635.25; 実測値: 636.2 (M+H)<sup>+</sup>。

40

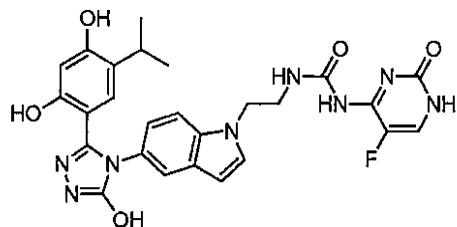
## 【0464】

SDC-TRAP-0009

1-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)尿素

## 【0465】

## 【化60】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>)の計算値: 548.2; 実測値: 549.1 (M+H)。

## 【0466】

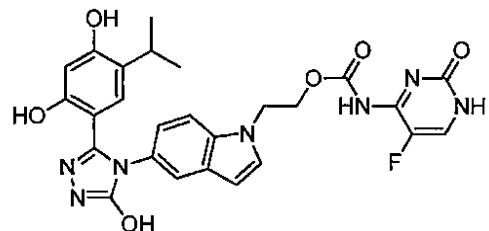
SDC-TRAP-0025

2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバメート

## 【0467】

## 【化61】

20



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>)の計算値: 549.2; 実測値: 550.2 (M+H)。

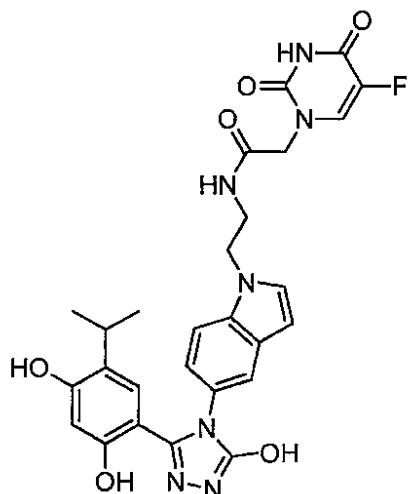
## 【0468】

SDC-TRAP-0013

N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-2-(5-フルオロ-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセトアミド

## 【0469】

## 【化62】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 563.2; 実測値: 563.9 (M + H<sup>+</sup>)。 20

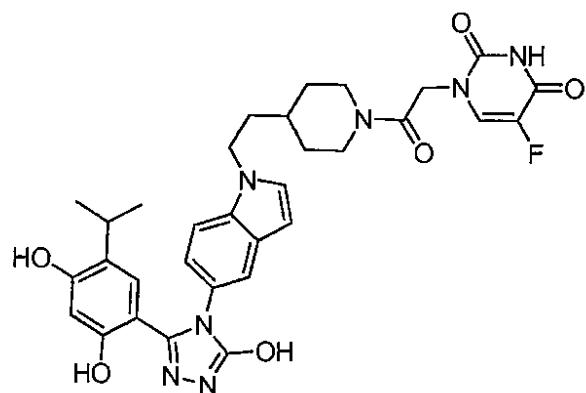
## 【0470】

SDC-TRAP-0137

1-(2-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-フルオロピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## 【0471】

## 【化63】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 631.3; 実測値: 632.2 (M + H<sup>+</sup>)。 40

## 【0472】

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

## 【0473】

50

【表24】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (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

10

## 【0474】

## [実施例21]

## アピラテロンを含むSDC-TRAP

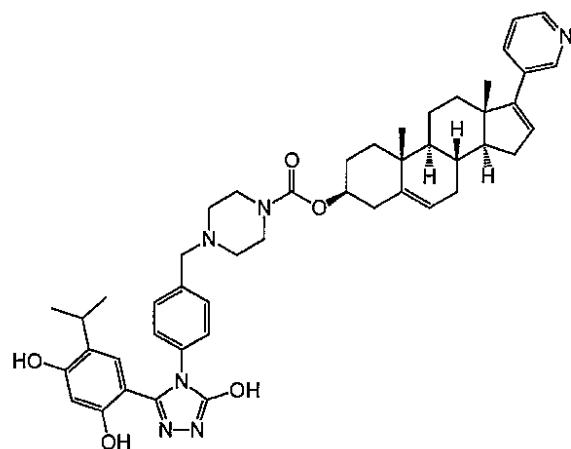
SDC-TRAP-0150

(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-ジメチル-17-(ピリジン-3-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

## 【0475】

## 【化64】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).; ESMS C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 784.43; 実測値: 785.3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

## 【0476】

SDC-TRAP-0151

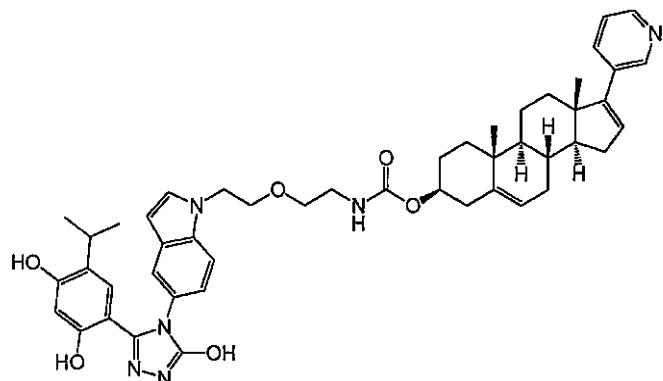
(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-ジメチル-17-(ピリジン-3-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-

50

1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)カルバメート

【0477】

【化65】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>48</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 812.43; 実測値: 813.3 (M+H)<sup>+</sup>。

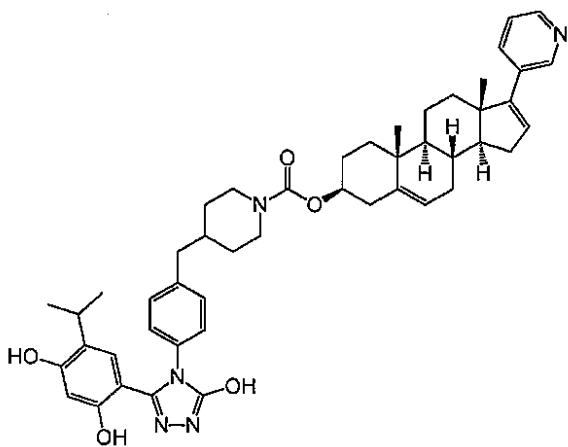
【0478】

SDC-TRAP-0153

(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-ジメチル-17-(ピリジン-3-イル)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-ドデカヒドロ-1H-シクロペンタ[a]フェナントレン-3-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0479】

【化66】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESM

40

50

$\text{S C}_{48}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_5$  の計算値: 783.44; 実測値: 784.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup>。

【0480】

インピトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

【0481】

【表25】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0150	1407
SDC-TRAP-0151	1194
SDC-TRAP-0153	6336

10

マウス血漿安定性データ

SDC-TRAP-#	残留率% (1h)
SDC-TRAP-0150	103%

20

【0482】

[実施例22]

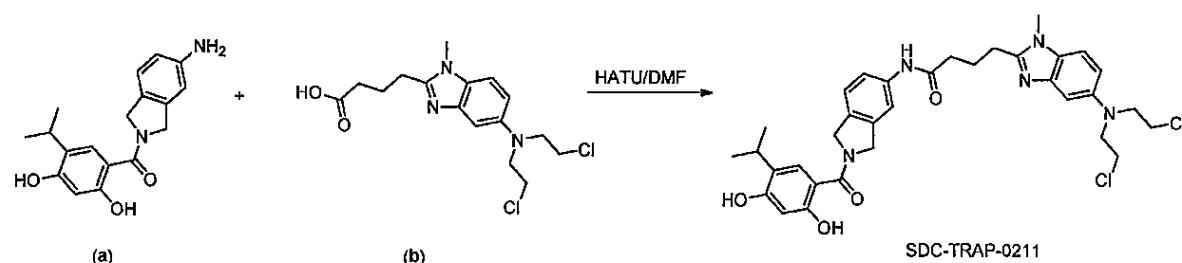
ベンダムスチンを含むSDC-TRAP

SDC-TRAP-0211

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルベンゾイル)イソインドリン-5-イル)ブタンアミド

【0483】

【化67】



30

DMF(2mL)中の(5-アミノイソインドリン-2-イル)(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)メタノン(a、0.1mmol)、ベンダムスチン(b、0.1mmol)及びHATU(0.1mmol)の混合物を室温で16h攪拌した。混合物を50mLの水で希釈し、50mL×2のEtOAcで抽出し、有機層と一緒にし、濃縮し、カラムで精製してSDC-TRAP-0211を白色固体(25mg、0.04mmol)として得た。

40

【0484】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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).; ESM  $\text{S C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$  の計算値: 651.2; 実測値: 652.0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ )<sup>+</sup>。

【0485】

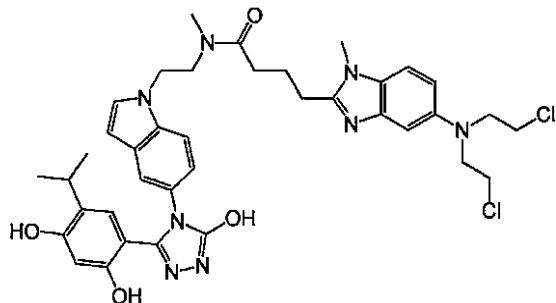
SDC-TRAP-0039

50

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルブタンアミド

【0486】

【化68】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>の計算値: 746.29; 実測値: 747.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0487】

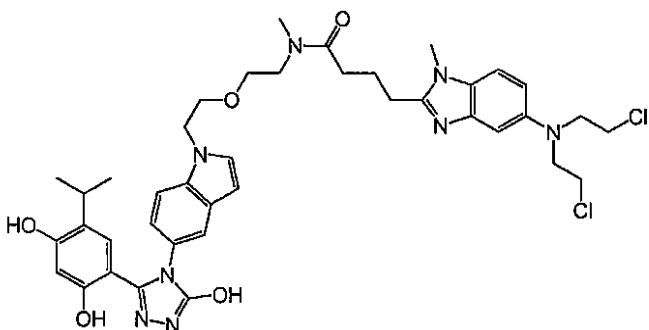
20

SDC-TRAP-0040

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N-メチルブタンアミド

【0488】

【化69】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 790.31; 実測値: 791.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0489】

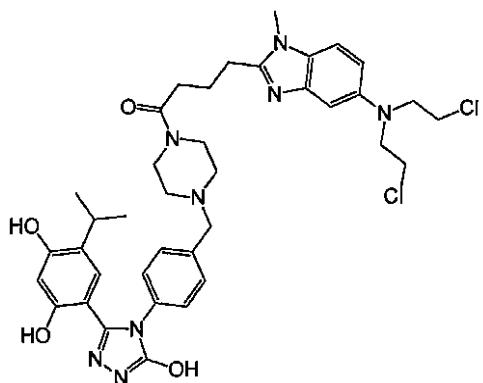
40

SDC-TRAP-0069

4-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン

【0490】

## 【化70】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>の計算値: 748.30; 実測値: 749.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0491】

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

20

## 【0492】

## 【表26】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0039	2925
SDC-TRAP-0040	4741
SDC-TRAP-0069	1232
SDC-TRAP-0211	289

30

## 【0493】

## [実施例23]

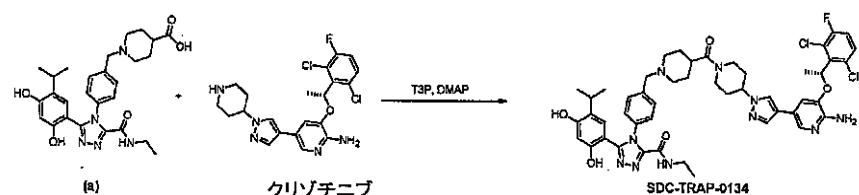
## クリゾチニブを含むSDC-TRAP

SDC-TRAP-0134調製:(R)-4-((4-(4-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

40

## 【0494】

## 【化71】



5mL THF中の1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(a、25mg、0.0

50

5mmol)、クリゾチニブ(23mg、0.05mmol)、DMAP(0.1mmol)及びT3P(0.10mmol)の混合物をマイクロ波反応器中、80℃で1h加熱した。混合物をそれぞれ100mLの1M NaHCO<sub>3</sub>溶液及びEtOAcで希釈した。有機層を分離し、乾燥し濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して(R)-4-(4-((4-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(SDC-TRAP-0134、20mg)を白色固体として得た。

## 【0495】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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; ESMS C<sub>48</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 938.4; 実測値: 939.4 (M + H<sup>+</sup>)。

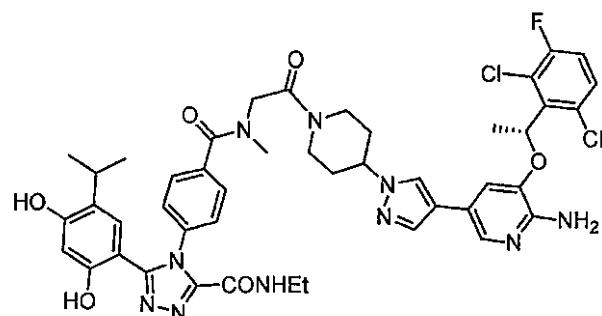
## 【0496】

SDC-TRAP-0139:

(R)-4-(4-((2-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-y)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

## 【0497】

## 【化72】



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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; ESMS C<sub>45</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>6</sub>の計算値: 912.3; 実測値: 913.3 (M + H<sup>+</sup>)。

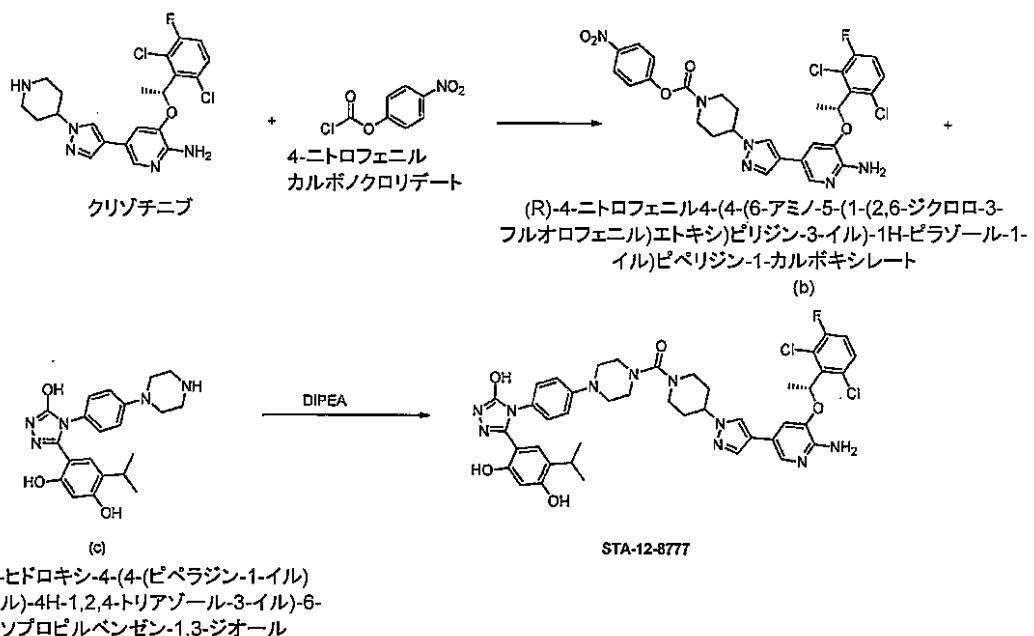
## 【0498】

SDC-TRAP-0138:

(R)-4-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン

## 【0499】

## 【化73】



## 【0500】

クリゾチニブ(22mg、0.05mmol)と4-ニトロフェニルカルボノクロリデート(10mg、0.05mol)の混合物に2mL CHCl<sub>3</sub>を加え、次いで混合物を1h攪拌した。溶媒を除去して粗製(R)-4-ニトロフェニル4-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(b、0.05mmol)を得た。

## 【0501】

上記粗製固体に、DMF(2mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(c、20mg、0.05mol)の溶液を加え、混合物を110℃で10h加熱した。混合物をそれぞれ100mLの水及びEtOAcに希釈した。有機層を分離し、乾燥し濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して(R)-(4-(6-アミノ-5-(1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン(SDC-TRAP-0138、4mg)を白色固体として得た。

## 【0502】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) 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; ESMS C<sub>43</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 870.3; 実測値: 871.3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0503】

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

## 【0504】

10

20

30

40

【表27】

No	SDC-TRAP-#	HER2 IC <sub>50</sub> (nM)
1	SDC-TRAP-0134	77
2	SDC-TRAP-0138	707
3	SDC-TRAP-0139	1000-2000

Hsp90 結合活性データ:

10

【0505】

【表28】

No	SDC-TRAP-#	結合 EC <sub>50</sub> (nM)
1	SDC-TRAP-0134	95.42nM

Hsp90 結合データ:

20

【0506】

【表29】

SDC-TRAP-#	EC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0134	95.42nM

マウス血漿安定性データ:

【0507】

【表30】

SDC-TRAP-#	残留率% (1h)
SDC-TRAP-0143	89.9%
SDC-TRAP-0144	96.2%

30

【0508】

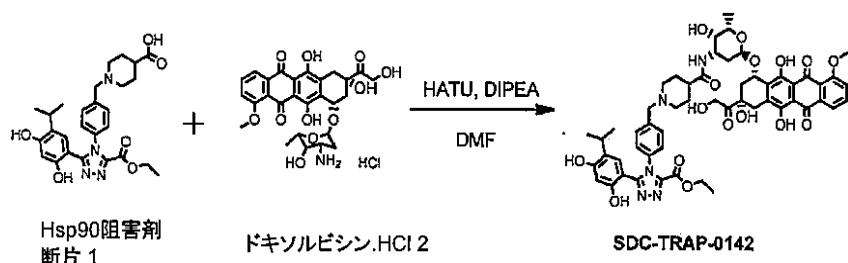
[実施例24]

ドキソルビシンを含むSDC-TRAP

合成例:

【0509】

【化74】



無水DMF(6mL)中のHsp90阻害剤断片1(102mg、0.2mmol)の溶液に、窒素下、0℃でHATU(78

50

mg、0.2mmol)を加え、続いてジイソプロピルアミン(78mg、0.6mmol)を加えた。反応混合物を0℃で15min攪拌し、続いてドキソルビシン塩酸塩2(135mg、0.25mmol)を加え、攪拌を室温で18h続行した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し濃縮し、暗赤色の残留物を得た。生成物を、カラムクロマトグラフィー(95:5ジクロロメタン/メタノール)を用いて単離してSDC-TRAP-0142(エチル-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-((4-(((2S,3S,4S,6R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-6-(((1S,3S)-3,5,12-トリヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシアセチル)-10-メトキシ-6,11-ジオキソ-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロテトラセン-1-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキシレート、115mg、55%)を赤色固体として得た。

10

## 【0510】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>54</sub>H<sub>59</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub>の計算値: 1033.4 20  
0; 実測値: 1033.8 (M+H)<sup>+</sup>。

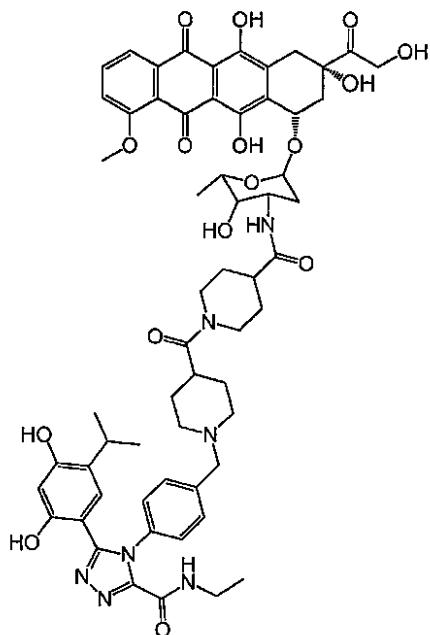
## 【0511】

以下の化合物を上記と同様の一般的方法で作製した:

SDC-TRAP-0198

## 【0512】

## 【化75】



30

1-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)-N-((2S,3S,4S,6R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-6-(((1S,3S)-3,5,12-トリヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシアセチル)-10-メトキシ-6,11-ジオキソ-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロテトラセン-1-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 14.04 (s, 1H), 13.28 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 9.79 50

(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); ESM S C<sub>60</sub>H<sub>69</sub>N<sub>7</sub>O<sub>16</sub>の計算値: 1143.48; 実測値: 1144.2 (M+H)<sup>+</sup>。

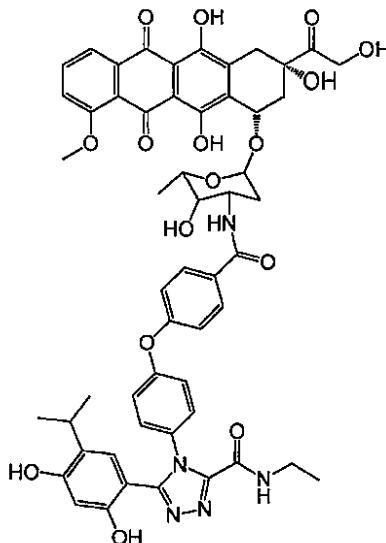
【0513】

SDC-TRAP-0199

10

【0514】

【化76】



20

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(((2S,3S,4S,6R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-6-(((1S,3S)-3,5,12-トリヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシアセチル)-10-メトキシ-6,11-ジオキソ-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロテトラセン-1-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)カルバモイル)フェノキシ)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド; ESMS C<sub>54</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>16</sub>の計算値: 1027.35; 実測値: 1028.2 (M+H)<sup>+</sup>。

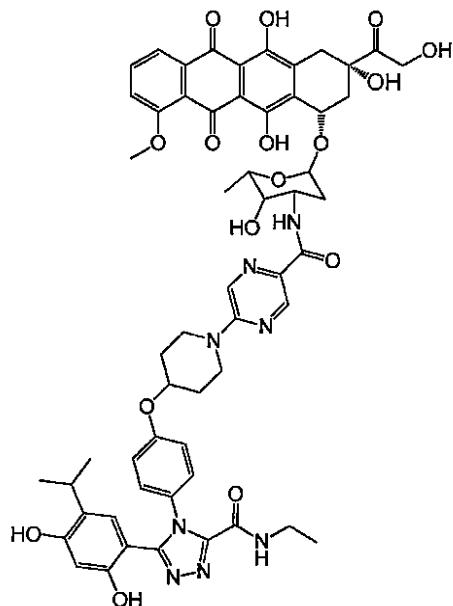
30

【0515】

SDC-TRAP-0200

【0516】

## 【化77】



10

5-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル)-N-((2S,3S,4S,6R)-3-ヒドロキシ-2-メチル-6-(((1S,3S)-3,5,12-トリヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシアセチル)-10-メトキシ-6,11-ジオキソ-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロテトラセン-1-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド; ESMS C<sub>57</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>16</sub>の計算値: 1112.41; 実測値: 1113.2 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0517】

SDC-TRAP-0219

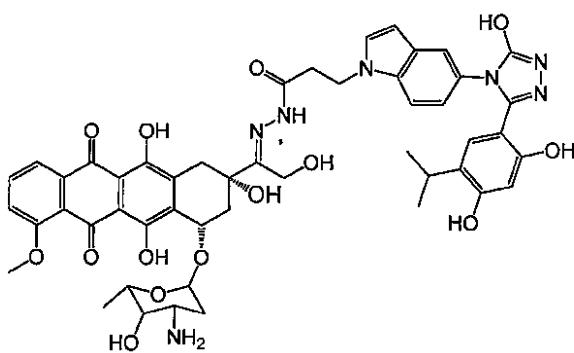
(E)-N'-(1-((2S,4S)-4-(((2R,4S,5S,6S)-4-アミノ-5-ヒドロキシ-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2,5,12-トリヒドロキシ-7-メトキシ-6,11-ジオキソ-1,2,3,4,6,11-ヘキサヒドロテトラセン-2-イル)-2-ヒドロキシエチリデン)-3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)プロパンヒドラジド;

30

ESMS C<sub>49</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>14</sub>の計算値: 961.35; 実測値: 962.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0518】

## 【化78】



40

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

## 【0519】

【表 3-1】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0142	>10,000
SDC-TRAP-0198	>10,000
SDC-TRAP-0199	>10,000
SDC-TRAP-0200	>10,000

10

### Hsp90<sup>a</sup>結合アッセイデータ

SDC-TRAP-#	EC <sub>50</sub> (nM)
SDC-TRAP-0198	93.32
SDC-TRAP-0199	136.3
SDC-TRAP-0200	252.6

【 0 5 2 0 】

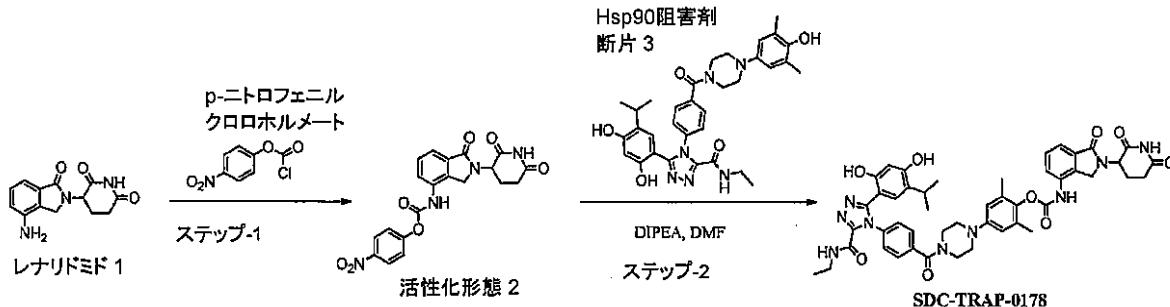
[実施例25]

## レナリドミドを含むSDC-TRAP

合成例：

【 0 5 2 1 】

【化 7 9】



20

ステップ-1: 無水THF(70mL)中のレナリドミド1(520mg、2mmol)の攪拌懸濁液に4-ニトロフェニルクロロホルメート(605mg、3mmol)を加えた。反応混合物を2h還流させ、約40mLに濃縮し、酢酸エチルで摩碎して白色沈殿物を得た。固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄して活性化されたレナリドミド2(650mg、77%)を得た。

【 0 5 2 2 】

ステップ-2: ジイソプロピルエチルアミン(33mg、0.25mmol)を、無水DMF(5mL)中のHsp90阻害剤断片3(120mg、0.2mmol)及び活性化されたレナリドミド2(86mg、0.2mmol)の搅拌溶液に加えた。反応混合物を室温で18h搅拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機相を脱水(硫酸ナトリウム)し、ろ過し蒸発し、続いてフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル1:1と酢酸エチル-メタノール98:2)にかけてSDC-TRAP-0178(95mg、53%)を白色固体として得た。

40

【 0 5 2 3 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 2.50 (s, 3H).

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). ESMS C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 883.37; 実測値: 884.1 (M+H)<sup>+</sup>.

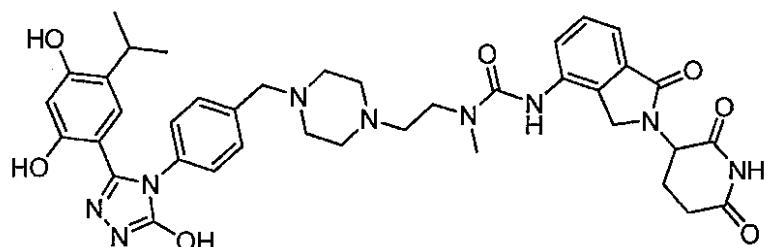
## 【0524】

SDC-TRAP-0105

1-(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-1-メチル尿素

## 【0525】

## 【化80】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 751.3; 実測値: 752.3 (M + H<sup>+</sup>)。

20

## 【0526】

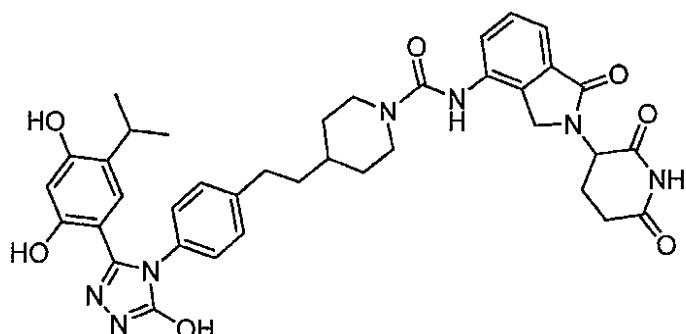
SDC-TRAP-0108

4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェネチル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

## 【0527】

## 【化81】

30



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 707.3; 実測値: 708.2 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0528】

SDC-TRAP-0126

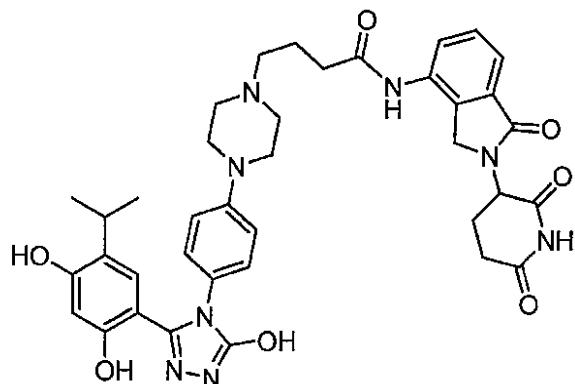
4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-ト

50

リアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ブタンアミド

【0529】

【化82】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESM S C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 722.3; 実測値: 723.3 (M + H<sup>+</sup>)。

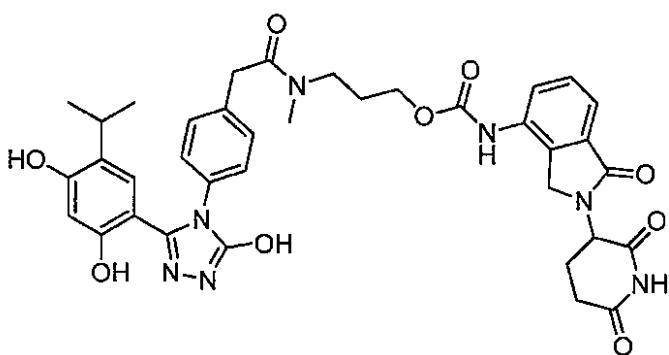
【0530】

SDC-TRAP-0132

3-(2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルアセトアミド)プロピル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0531】

【化83】



30

ESMS C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 725.3; 実測値: 726.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

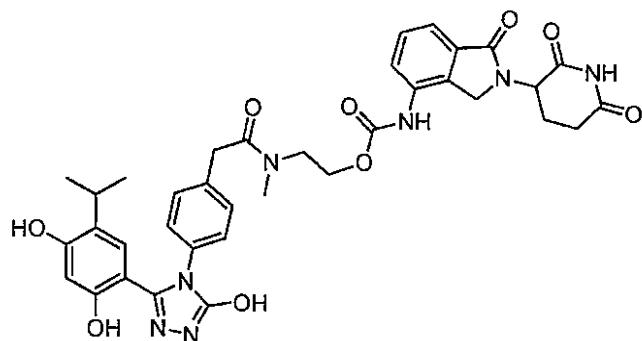
【0532】

SDC-TRAP-0127

2-(2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)-N-メチルアセトアミド)エチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0533】

【化 8 4】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 711.3; 実測値: 712.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0534】

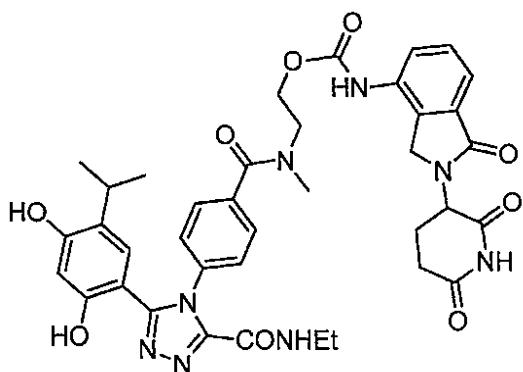
SDC-TRAP-0133

2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-メチルベンズアミド)エチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

20

【0535】

【化 8 5】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 752.3; 実測値: 753.3 (M + H<sup>+</sup>)。

40

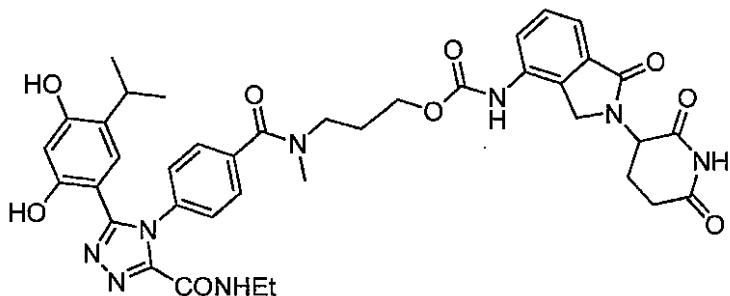
【0536】

SDC-TRAP-0135

3-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N-メチルベンズアミド)プロピル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0537】

## 【化 8 6】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 766.3; 実測値: 767.3 (M + H<sup>+</sup>)。 10

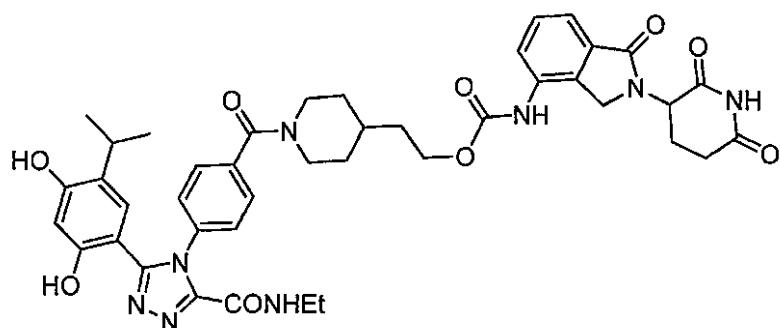
## 【0 5 3 8】

SDC-TRAP-0140

2-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)エチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート 20

## 【0 5 3 9】

## 【化 8 7】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 806.3; 実測値: 807.3 (M + H<sup>+</sup>)。 40

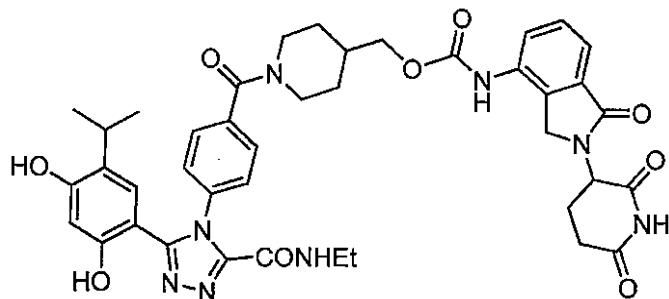
## 【0 5 4 0】

SDC-TRAP-0136

(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0 5 4 1】

## 【化 8 8】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 792.3; 実測値: 793.2 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0542】

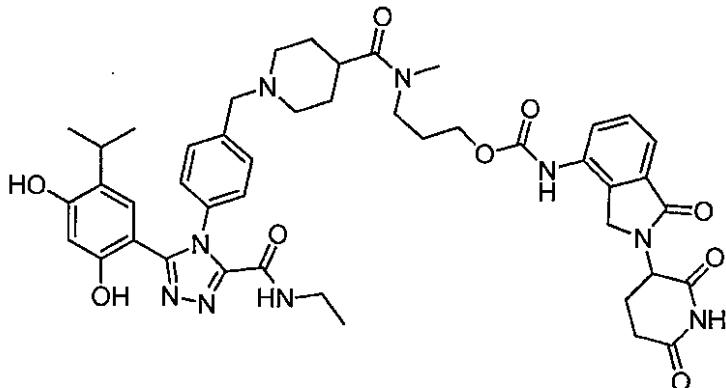
SDC-TRAP-0231

3-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド)プロピル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

20

## 【0543】

## 【化 8 9】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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 (t d, 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; ESMS C<sub>45</sub>H<sub>53</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 863.4; 実測値: 864.3 (M + H<sup>+</sup>)。

40

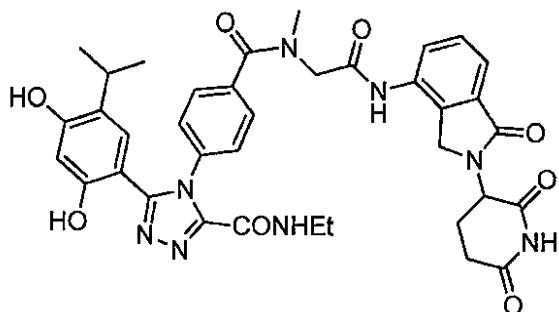
## 【0544】

SDC-TRAP-0147

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-((2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-2-オキソエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

## 【0545】

【化90】



10

ESMS C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 722.3; 実測値: 723.2 (M + H<sup>+</sup>)。

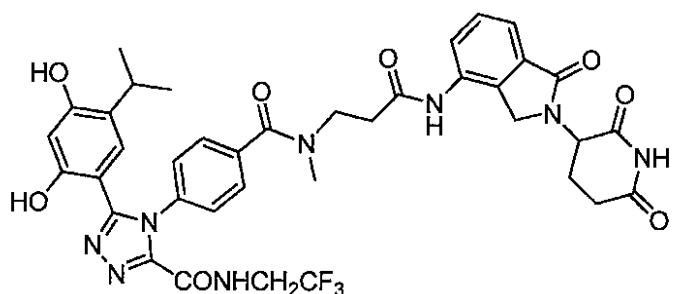
【0546】

SDC-TRAP-0165

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0547】

【化91】



20

ESMS C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 790.3; 実測値: 791.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0548】

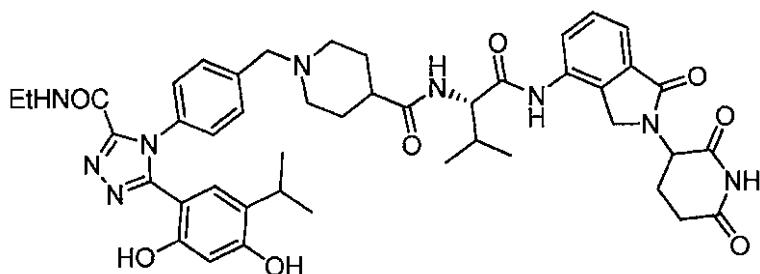
SDC-TRAP-0163

30

1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【0549】

【化92】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESMS C<sub>45</sub>H<sub>53</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub> の

50

計算値: 847.4; 実測値: 848.3 ( $M + H^+$ )。

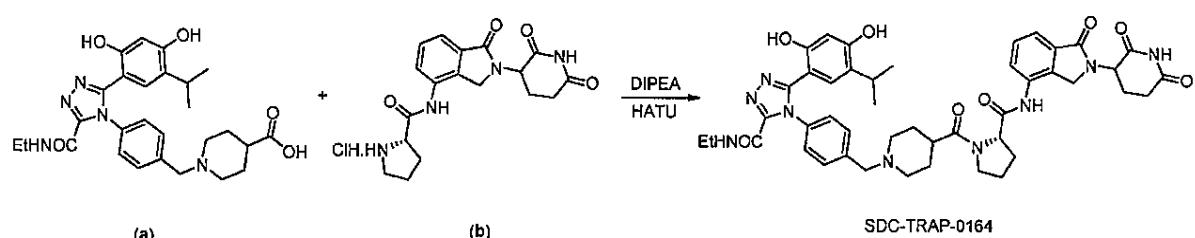
【0550】

SDC-TRAP-0164

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-((2S)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0551】

【化93】



DMF(10mL)中の1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(a、0.90mmol)、(2S)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(b、0.80mmol)及びHATU(1.0mmol)の室温での混合物にDIP EA(3.0mmol)を加え、混合物を室温で16h攪拌した。混合物を $\text{NaHCO}_3$ (200mL、0.1M)の溶液に加え、30min攪拌し、次いでろ過した。黄色ろ過ケーキをカラムで精製してSDC-TRAP-0164を白色固体(0.25g、0.29mmol)として得た。

【0552】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 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; ESMS  $C_{45}H_{51}N_9O_8$ の計算値: 845.4; 実測値: 846.2 ( $M + H^+$ )。

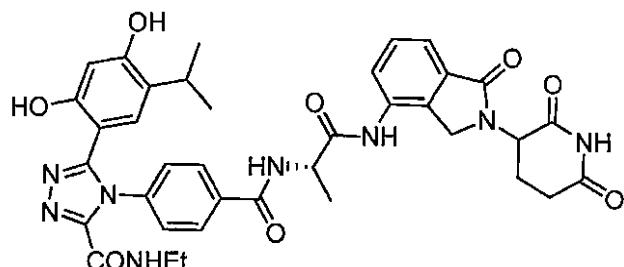
【0553】

SDC-TRAP-0166

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド:

【0554】

【化94】



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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,

50

2H), 3.49 - 3.30 (m, 3H), 3.30-3.10 (m, 5H), 2.88 (dd, 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; ESMS C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 722.3; 実測値: 723.1 (M + H<sup>+</sup>)。

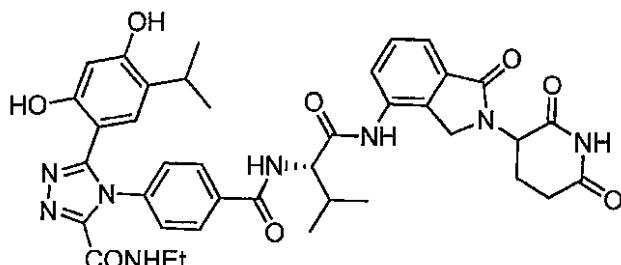
## 【0555】

SDC-TRAP-0188

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソビペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバモイル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

## 【0556】

## 【化95】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESMS C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 750.3; 実測値: 751.1 (M + H<sup>+</sup>)。

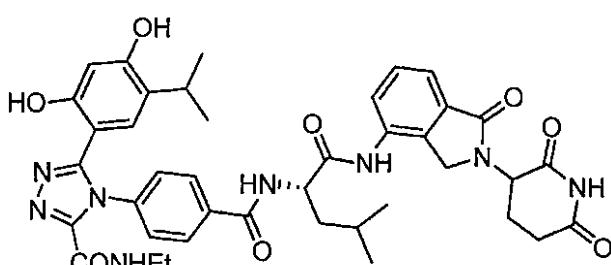
## 【0557】

SDC-TRAP-0189

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソビペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバモイル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

## 【0558】

## 【化96】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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 (d dd, J = 7.0, 4.2, 1.3 Hz, 6H). ppm; ESMS C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 764.3; 実測値: 765.1 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0559】

SDC-TRAP-0190

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-((2S)-2-((2-(2,6-ジオキソビペ

10

30

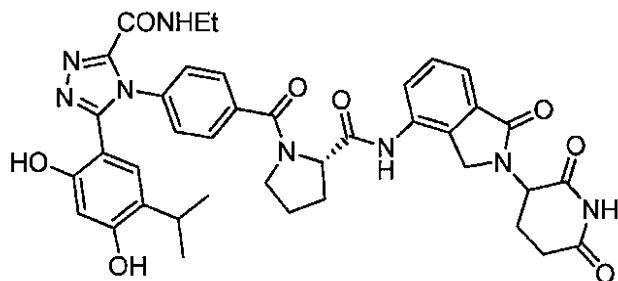
40

50

リジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0560】

【化97】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 748.3; 実測値: 749.1 (M + H<sup>+</sup>)。

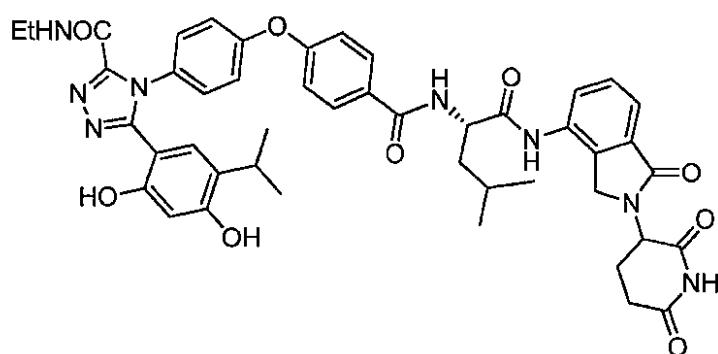
【0561】

SDC-TRAP-0191

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(4-((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0562】

【化98】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESMS C<sub>46</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>: 856.4の計算値; 実測値: 857.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0563】

SDC-TRAP-0192

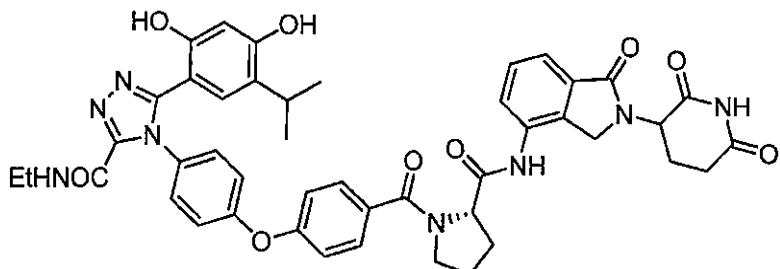
5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(4-((2S)-2-((2-(2,6-ジオキソ

50

ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ)フェニル)-N-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【0564】

【化99】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESMS C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 840.3; 実測値: 841.1 (M + H<sup>+</sup>)。

20

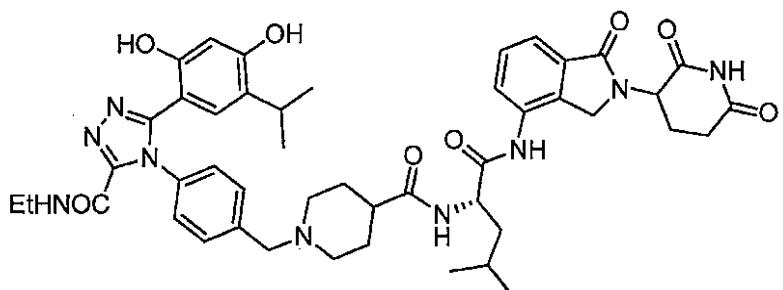
【0565】

SDC-TRAP-0193

1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-((2S)-1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

【0566】

【化100】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 861.4; 実測値: 862.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

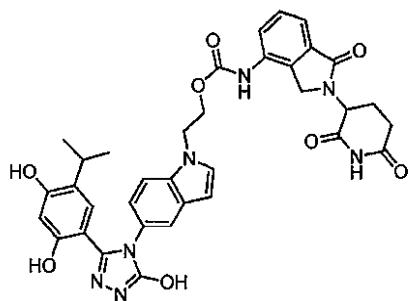
【0567】

SDC-TRAP-0122

2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0568】

## 【化101】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>)の計算値: 679.2; 実測値: 680.2 (M+H)。

## 【0569】

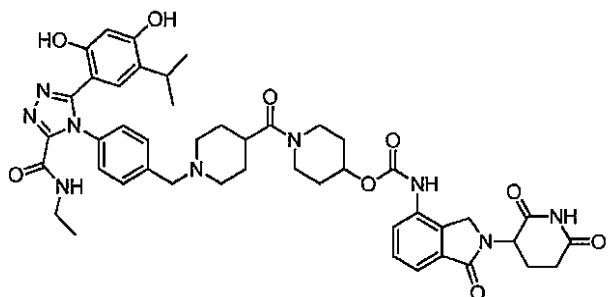
SDC-TRAP-0123

1-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

20

## 【0570】

## 【化102】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>46</sub>H<sub>53</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 875.4; 実測値: 876.4 (M+H)。

40

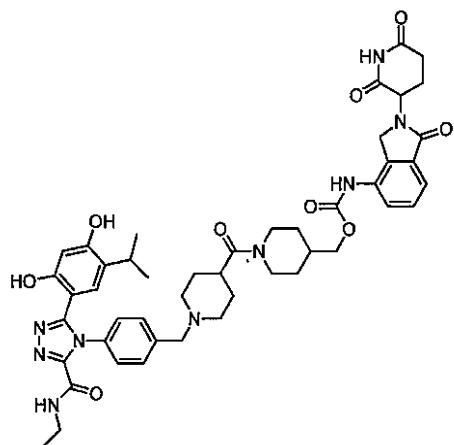
## 【0571】

SDC-TRAP-0124

(1-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)メチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0572】

## 【化103】



10

ESMS ( $C_{47}H_{55}N_9O_9$ )の計算値: 889.4; 実測値: 890.3 ( $M+H$ )。

## 【0573】

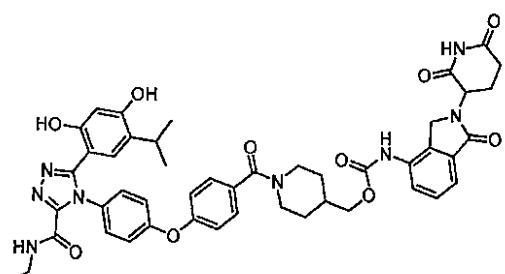
SDC-TRAP-0125

(1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4-H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)メチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

20

## 【0574】

## 【化104】



30

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS ( $C_{47}H_{48}N_8O_{10}$ )の計算値: 884.3; 実測値: 885.3 ( $M+H$ )。

## 【0575】

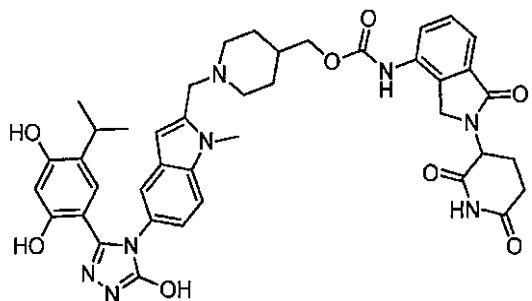
SDC-TRAP-0155

(1-((5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)メチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

40

## 【0576】

【化105】



10

ESMS ( $C_{41}H_{44}N_8O_8$ )の計算値: 776.3; 実測値: 777.3 (M+H)。

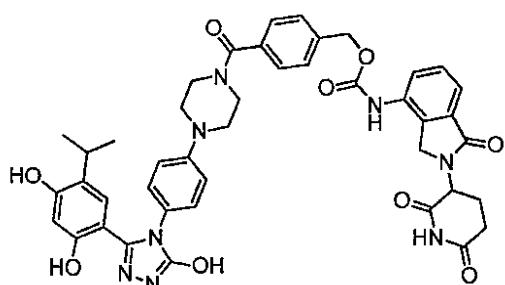
【0577】

SDC-TRAP-0156

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0578】

【化106】



20

ESMS ( $C_{43}H_{42}N_8O_9$ )の計算値: 814.3; 実測値: 815.0 (M+H)。

【0579】

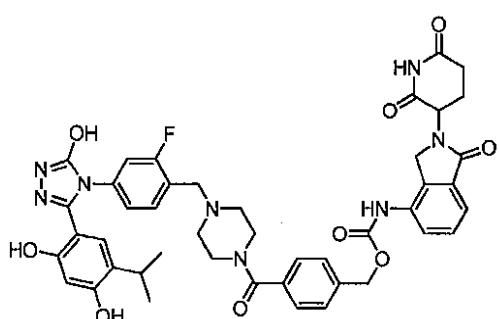
SDC-TRAP-0157

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

30

【0580】

【化107】



40

ESMS ( $C_{44}H_{43}N_8O_9$ )の計算値: 846.3; 実測値: 847.2 (M+H)。

【0581】

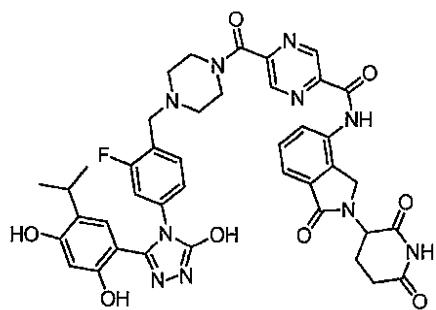
SDC-TRAP-0160

5-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

【0582】

50

【化108】



10

ESMS ( $C_{41}H_{39}FN_{10}O_8$ )の計算値: 818.3; 実測値: 819.2 ( $M+H$ )。

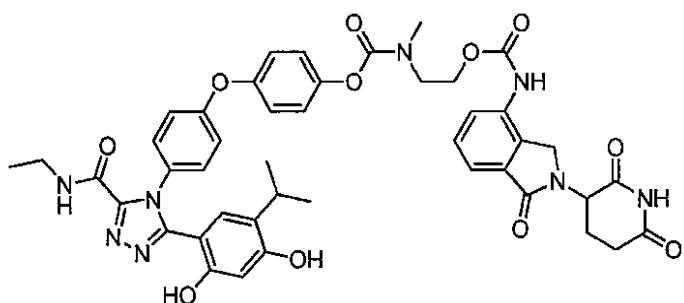
【0583】

SDC-TRAP-0167

4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)フェニル(2-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)エチル)(メチル)カルバメート

【0584】

【化109】



20

ESMS ( $C_{44}H_{44}N_8O_{11}$ )の計算値: 860.3; 実測値: 861.1 ( $M+H$ )。

【0585】

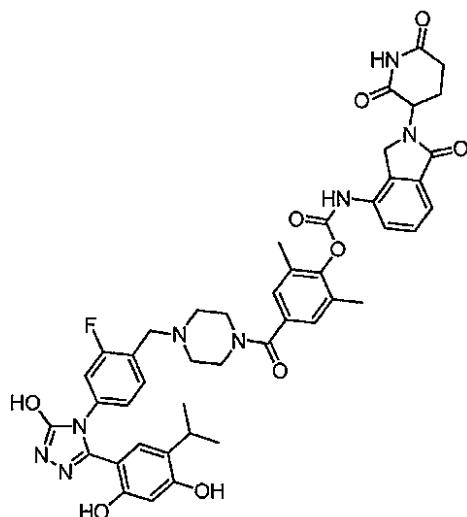
30

SDC-TRAP-0168

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2,6-ジメチルフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0586】

## 【化110】



10

ESMS ( $C_{45}H_{45}FN_8O_9$ )の計算値: 860.3; 実測値: 861.2 (M+H)。

## 【0587】

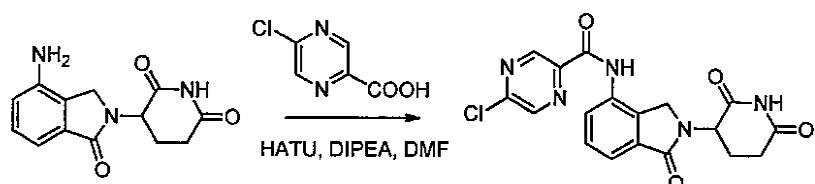
SDC-TRAP-0170

5-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド

20

## 【0588】

## 【化111】

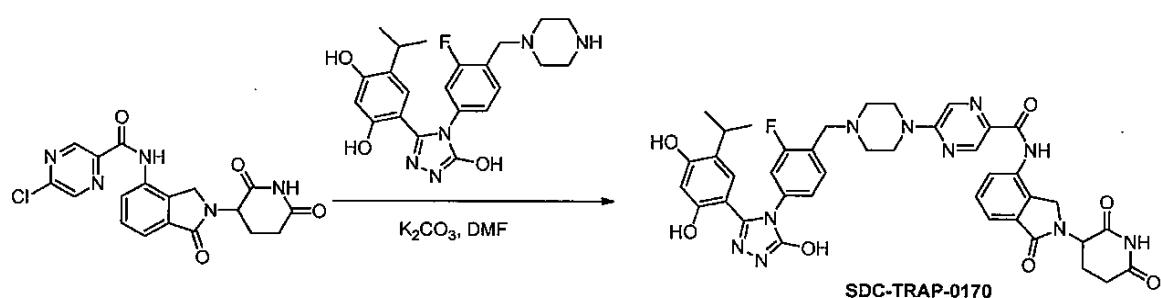


30

DMF(4mL)中のレナリドミド(0.2g、0.77mmol)の溶液に5-クロロピラジン-2-カルボン酸(0.15g、0.95mmol)、HATU(0.29g、0.77mmol)及びDIPEA(0.27mL、1.54mmol)を加えた。反応物を室温で1hr攪拌し、次いでこれを飽和 $NH_4Cl$ (5mL)でクエンチした。反応物をEtOAc(10mL×3)で抽出し、一緒にした有機相を $Na_2SO_4$ で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけて5-クロロ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(0.1g、33%)を得た。

## 【0589】

## 【化112】



40

DMF(3mL)中の5-クロロ-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピラジン-2-カルボキサミド(0.05g、0.13mmol)、4-(4-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソブロピルベンゼン-1,3-ジオール(0.06g、0.13mmol)及び $K_2CO_3$ (0.07g、0.51mmol)の溶液をマ

50

イクロ波中50℃で1hr加熱した。溶液を飽和NH<sub>4</sub>Cl(5mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出し、一緒にした有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0170(0.86g、87%)を得た。

## 【0590】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ESMS (C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>10</sub>O<sub>7</sub>)の計算値: 790.3; 実測値: 791.2 (M+H)。 10

## 【0591】

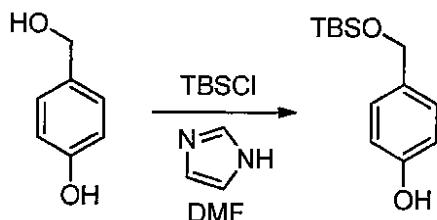
SDC-TRAP-0171

4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル-4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0592】

## 【化113】

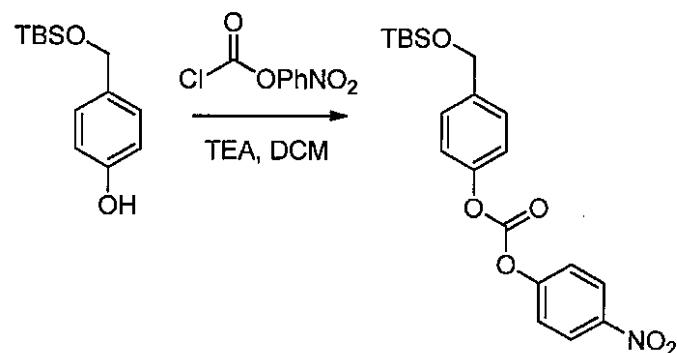
20



DMF(20mL)中の4-(ヒドロキシメチル)フェノール(2g、16.1mmol)の溶液にTBSCl(2.7g、17.9mmol)及びイミダゾール(2.2g、32.3mmol)を加えた。反応物を室温で2hr攪拌した。反応物をEtOAc(100mL)で希釈し、0.1N HCl(50mL×3)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけて4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェノール(2.6g、68%)を得た。 30

## 【0593】

## 【化114】



30

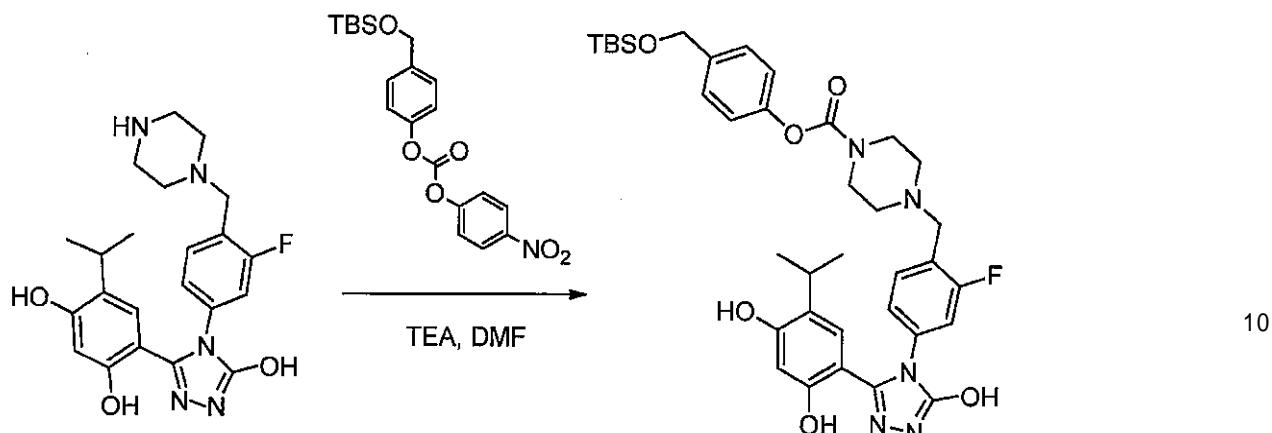
40

DCM(15mL)中の4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェノール(1.0g、4.2mmol)の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルムート(1.0g、4.96mmol)を加え、続いてTEA(1.8mL、12.9mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけて4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル(4-ニトロフェニル)カーボネート(1.44g、85%)を得た。

## 【0594】

50

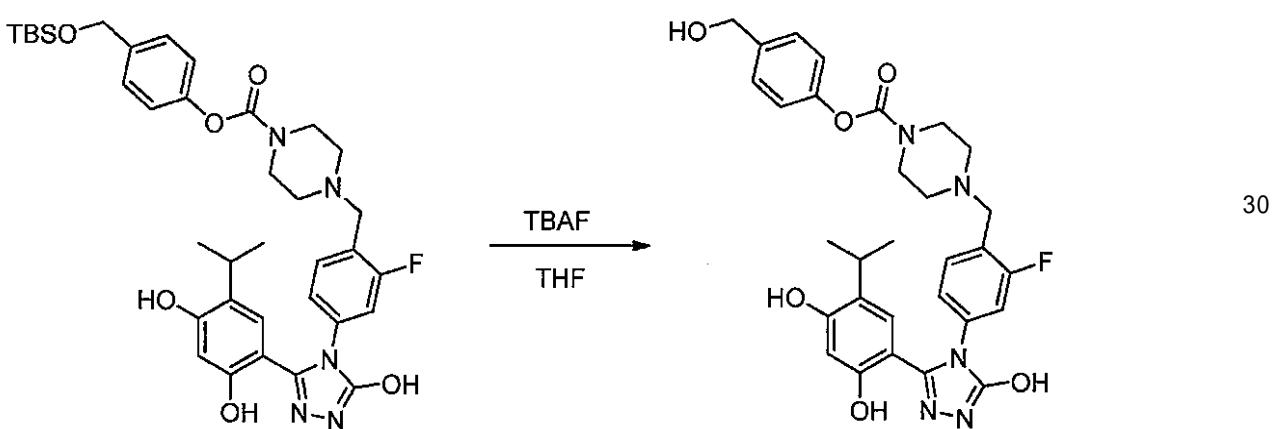
## 【化115】



DMF(5mL)中の4-(4-(3-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(0.32g、0.75mmol)の溶液に4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル(4-ニトロフェニル)カーボネート(0.36g、0.89mmol)及びTEA(0.31mL、2.22mmol)を加えた。反応物を室温で1hr攪拌し、次いでこれを飽和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出し、一緒にした有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけて4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.38g、75%)を得た。

## 【0595】

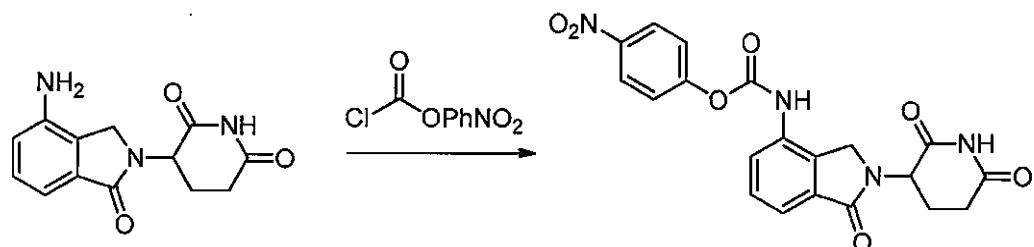
## 【化116】



4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.38g、0.55mmol)及びTBAF(0.29g、1.10mmol)の溶液を40℃で30min加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけて4-(ヒドロキシメチル)フェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.22g、70%)を得た。

## 【0596】

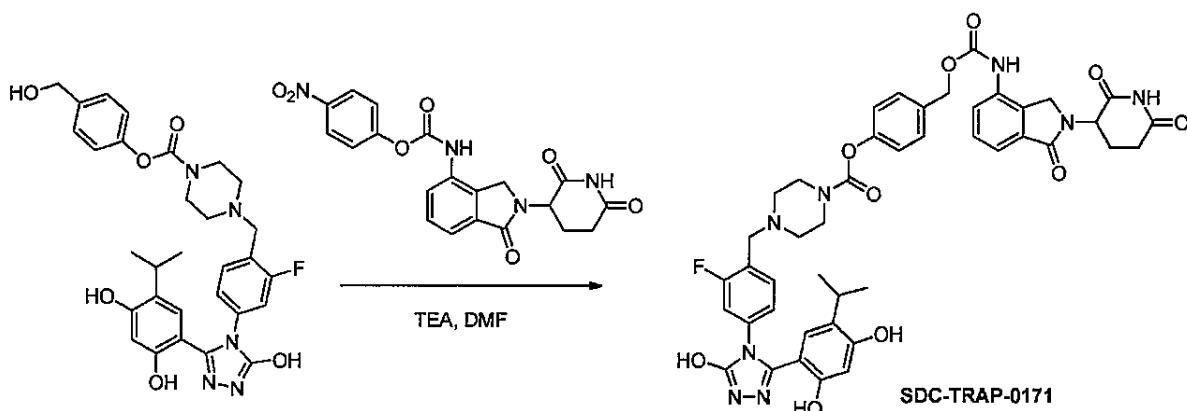
## 【化117】



レナリドミド(1.0g、3.86mmol)及び4-ニトロフェニルクロロホルメート(1.15g、5.70mmol)の溶液を65℃で1hr加熱した。溶液を室温に冷却し、次いでろ過した。固体を乾燥し、さらに精製することなく次のステップで使用した。

## 【0597】

## 【化118】



DMF(4mL)中の4-(ヒドロキシメチル)フェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.23g、0.39mmol)の溶液に、4-ニトロフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート(0.27g、0.62mmol)及びTEA(0.17mL、1.17mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いでこれを $\text{NH}_4\text{Cl}$ (5mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(20mL×2)で抽出し、一緒にした有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0171(0.21g、65%)を灰白色固体として得た。

## 【0598】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 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); ESMS ( $\text{C}_{44}\text{H}_{43}\text{FN}_8\text{O}_{10}$ )の計算値: 862.3; 実測値: 863.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

## 【0599】

SDC-TRAP-0182

4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-2,6-ジメチルフェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0600】

10

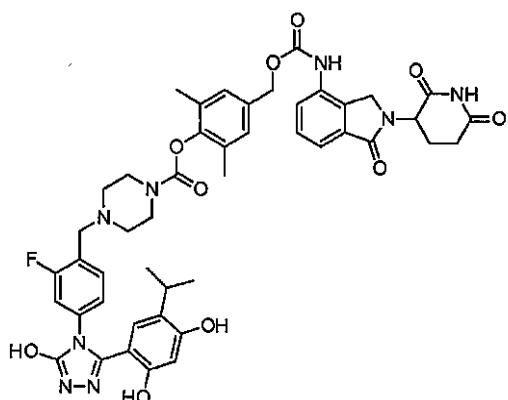
20

30

40

50

## 【化119】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 890.3; 実測値: 891.2 (M+H)。

## 【0601】

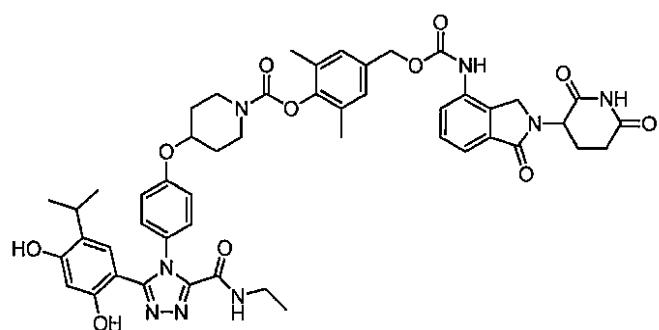
20

SDC-TRAP-0187

4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバモイル)オキシ)メチル)-2,6-ジメチルフェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0602】

## 【化120】



30

ESMS (C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>)の計算値: 928.4; 実測値: 929.1 (M+H)。

## 【0603】

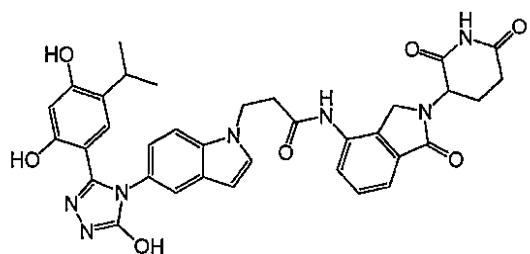
SDC-TRAP-0017

40

3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド

## 【0604】

【化121】

ESMS C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 663.24; 実測値: 664.2(M+H)<sup>+</sup>。

10

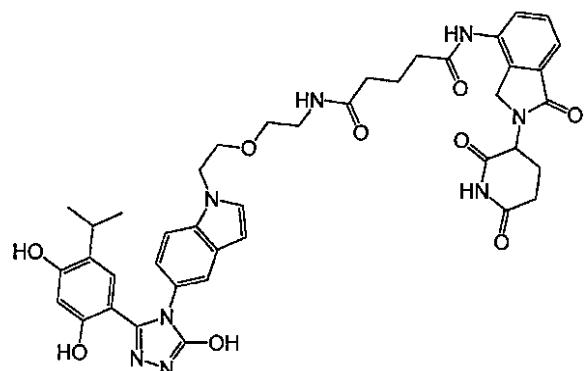
【0605】

SDC-TRAP-0015

N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)グルタルアミド

【0606】

【化122】



20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 792.32; 実測値: 793.2 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0607】

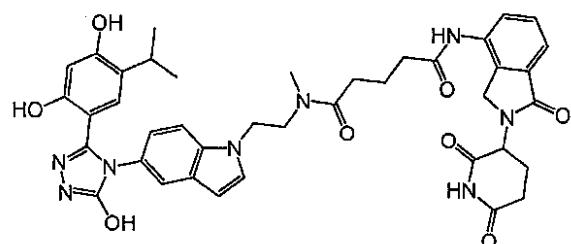
SDC-TRAP-0018

N1-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N5-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-N1-メチルグルタルアミド

40

【0608】

【化123】



50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 762.31; 実測値: 763.2 (M+H)<sup>+</sup>.

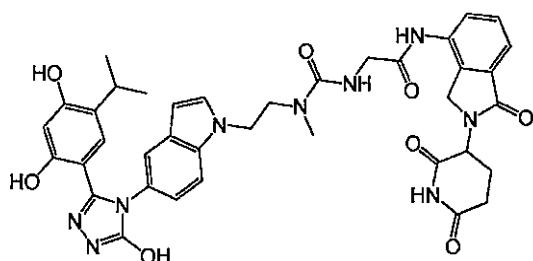
【0609】

SDC-TRAP-0021

2-(3-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-メチルウレイド)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0610】

【化124】



10

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 749.29; 実測値: 750.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0611】

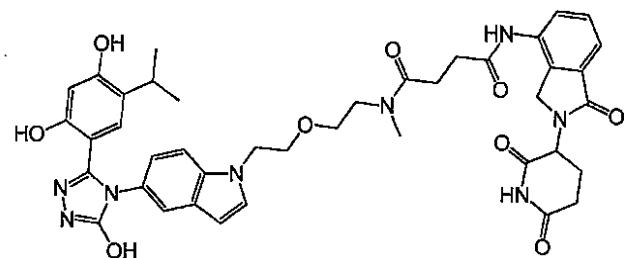
30

SDC-TRAP-0033

N1-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-N1-メチルスクシンアミド

【0612】

【化125】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 792.32; 実測値: 793.3 (M+H)<sup>+</sup>.

50

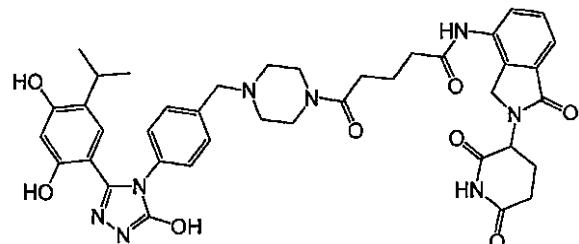
【0613】

SDC-TRAP-0041

5-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-5-オキソペンタンアミド

【0614】

【化126】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>の計算値: 764.33; 実測値: 765.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

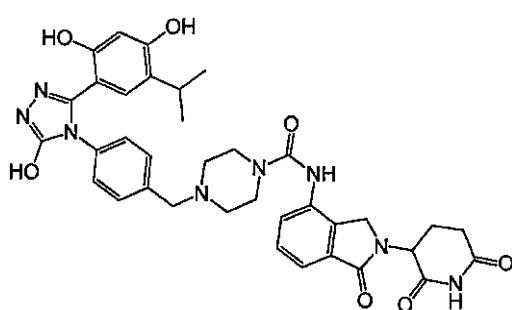
【0615】

SDC-TRAP-0109

4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド

【0616】

【化127】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 694.29; 実測値: 695.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

【0617】

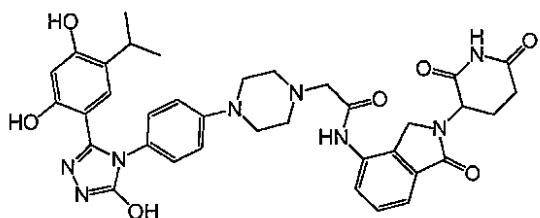
SDC-TRAP-0110

2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0618】

50

## 【化128】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。

## 【0619】

ESMS C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 694.29; 実測値: 695.2 (M+H)<sup>+</sup>。

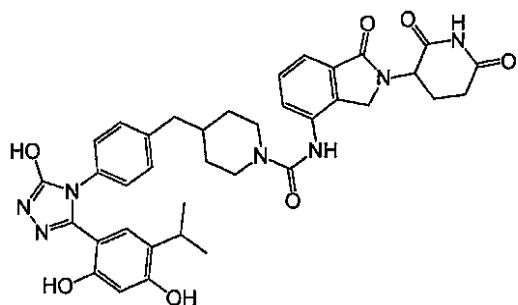
## 【0620】

SDC-TRAP-0114

## 【0621】

## 【化129】

20



4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

ESMS C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 693.29; 実測値: 694.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0622】

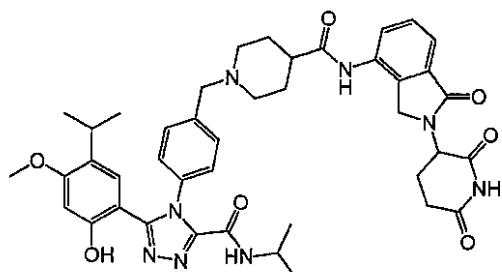
SDC-TRAP-0115

N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソンドリン-4-イル)-1-(4-(3-(2-ヒドロキシ-5-イソプロピル-4-メトキシフェニル)-5-(イソプロピルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【0623】

## 【化130】

40



ESMS C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 776.36; 実測値: 777.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0624】

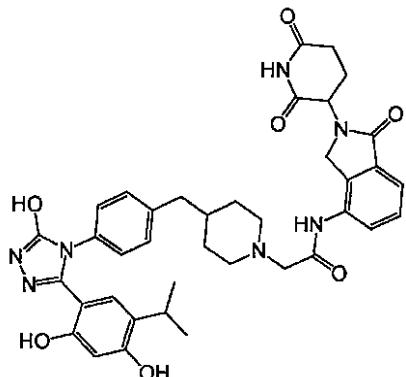
50

SDC-TRAP-0116

2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0625】

【化131】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

20

【0626】

ESMS C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 707.31; 実測値: 708.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0627】

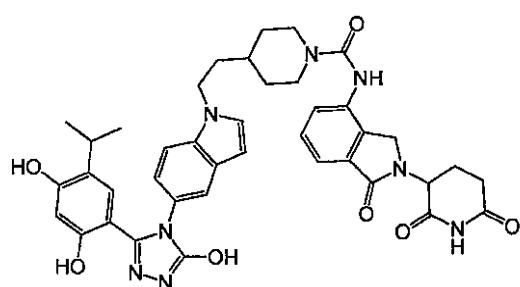
SDC-TRAP-0119

4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド

30

【0628】

【化132】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

【0629】

ESMS C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 746.32; 実測値: 747.3 (M+H)<sup>+</sup>.

50

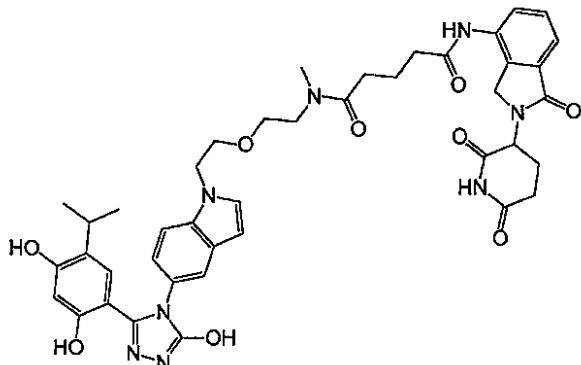
[ 0 6 3 0 ]

SDC-TRAP-0120

N1-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N5-(2-(2,6-ジオキスピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)-N1-メチルグルタルアミド

〔 0 6 3 1 〕

【化 1 3 3】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>42</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 806.34; 実測値: 807.3 (M+H)<sup>+</sup>.

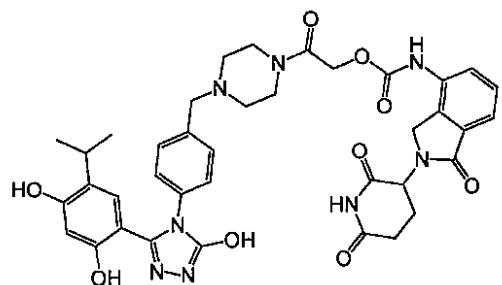
[ 0 6 3 2 ]

SDC-TRAP-0121

2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

[ 0 6 3 3 ]

【化 1 3 4】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>38</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 752.29; 実測値: 753.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[ 0 6 3 4 ]

SDC-TRAP-0128

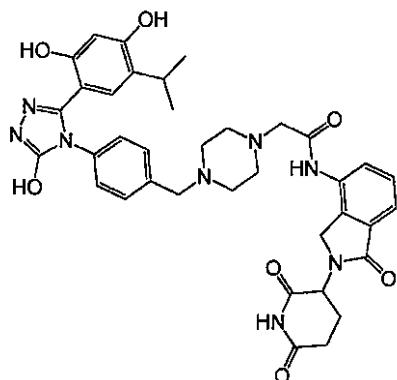
2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-ト

10

リアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0635】

【化135】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 708.30; 実測値: 709.3 (M+H)<sup>+</sup>。

20

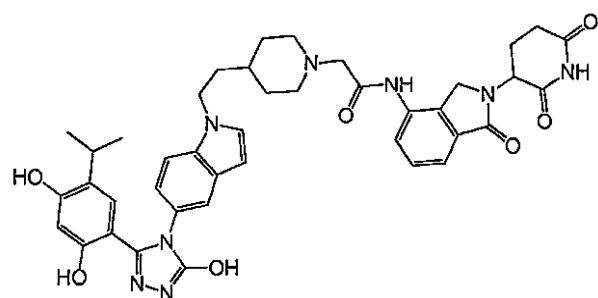
【0636】

SDC-TRAP-0129

2-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アセトアミド

【0637】

【化136】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>41</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 760.33; 実測値: 761.2 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0638】

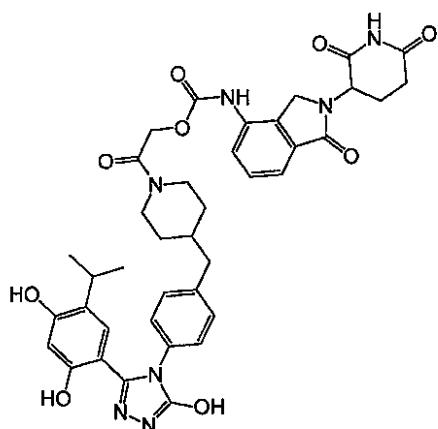
SDC-TRAP-0131

2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0639】

50

## 【化137】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). E 20  
SMS C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 751.30; 実測値: 752.2 (M+H)<sup>+</sup>.

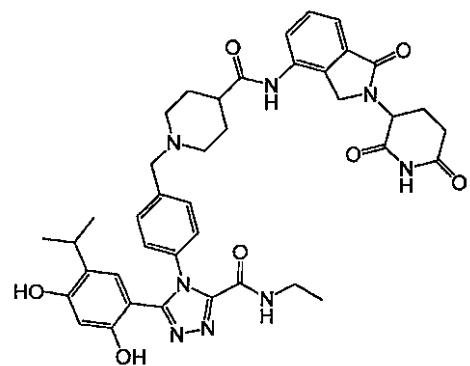
## 【0640】

SDC-TRAP-0149

1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

## 【0641】

## 【化138】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>N<sub>8</sub>O<sub>7</sub>の計算値: 748.33; 実測値: 749.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0642】

SDC-TRAP-0152

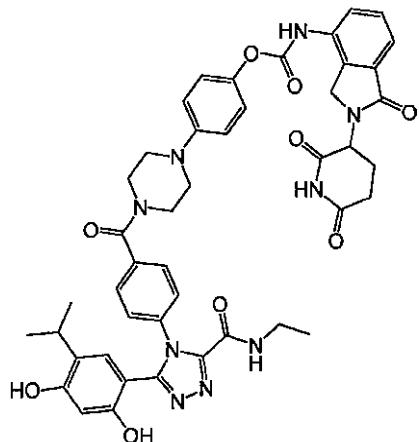
4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-

50

-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)フェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0643】

【化139】



10

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 855.33; 実測値: 856.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0644】

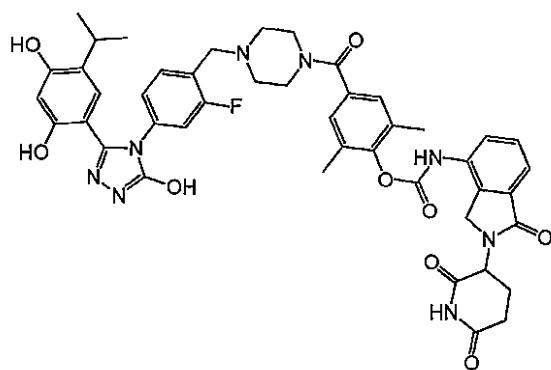
SDC-TRAP-0168

20

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-2,6-ジメチルフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0645】

【化140】



30

ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 860.33; 実測値: 861.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0646】

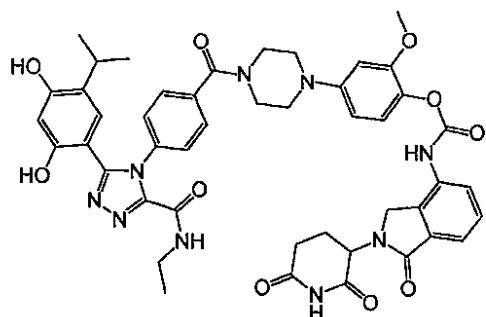
SDC-TRAP-0173

40

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

【0647】

## 【化141】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 885.34; 実測値: 886.3 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0648】

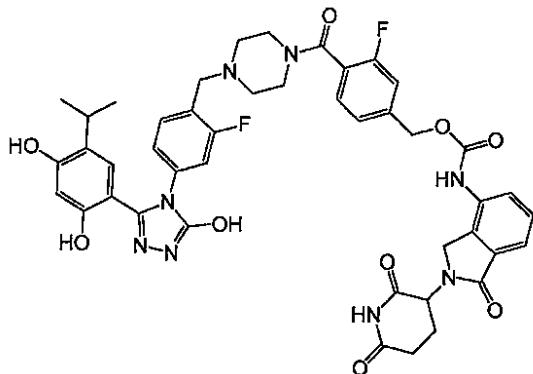
SDC-TRAP-0174

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-フルオロベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

20

## 【0649】

## 【化142】



30

ESMS C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 864.30; 実測値: 865.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0650】

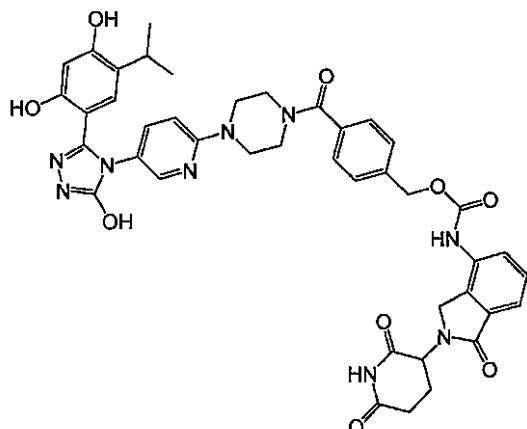
SDC-TRAP-0175

4-(4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

40

## 【0651】

## 【化143】



10

ESMS  $C_{42}H_{41}N_9O_9$  の計算値: 815.30; 実測値: 816.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## 【0652】

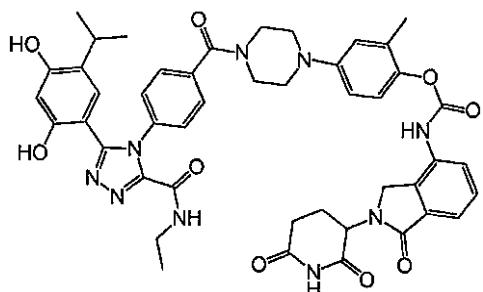
SDC-TRAP-0176

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0653】

20

## 【化144】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS  $C_{46}H_{47}N_9O_9$  の計算値: 869.35; 実測値: 870.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

## 【0654】

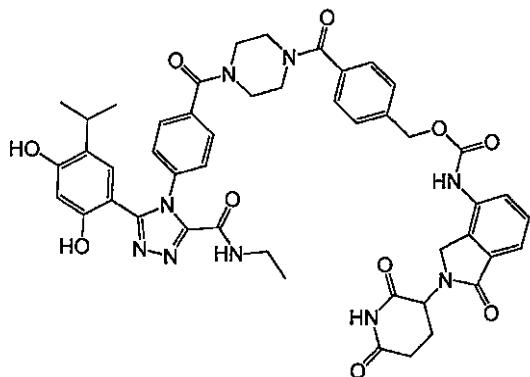
40

SDC-TRAP-0177

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボニル)ベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0655】

## 【化145】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 897.34; 実測値: 898.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0656】

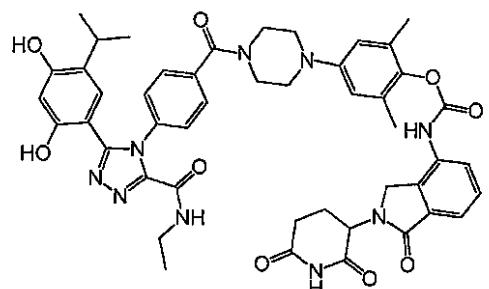
20

SDC-TRAP-0178

4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0657】

## 【化146】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>47</sub>H<sub>49</sub>N<sub>9</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 883.37; 実測値: 884.1 (M+H)<sup>+</sup>。

40

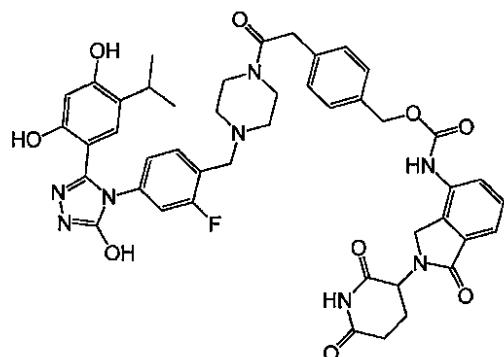
## 【0658】

SDC-TRAP-0194

4-(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ベンジル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0659】

## 【化147】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 860.33; 実測値: 861.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0660】

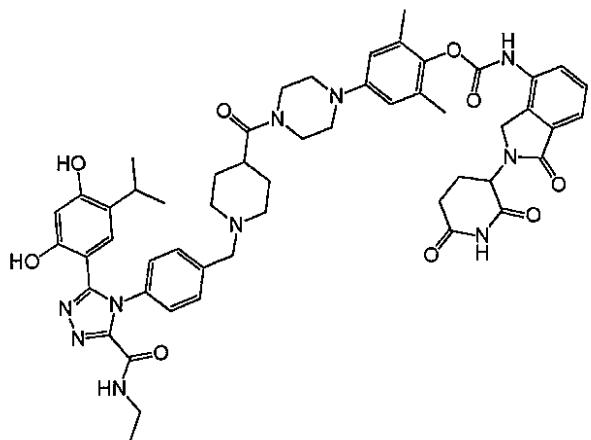
SDC-TRAP-0195

20

4-(4-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ペリジン-4-カルボニル)ペラジン-1-イル)-2,6-ジメチルフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0661】

## 【化148】



30

ESMS C<sub>53</sub>H<sub>60</sub>N<sub>10</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 980.45; 実測値: 981.3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

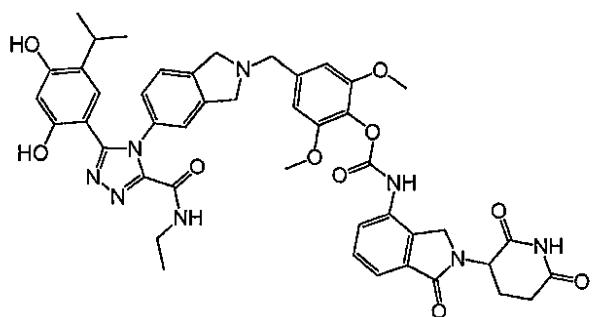
## 【0662】

SDC-TRAP-0196

4-((5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-イル)メチル)-2,6-ジメトキシフェニル(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)カルバメート

## 【0663】

## 【化149】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 858.33; 実測値: 859.2 (M+H)<sup>+</sup>.

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

## 【0664】

20

【表 3 2】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)	
SDC-TRAP-0015	2347	10
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	20
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	
SDC-TRAP-0132	>5000	
SDC-TRAP-0127	8,086	30
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	40
SDC-TRAP-0125	312	
SDC-TRAP-0156	3495	
SDC-TRAP-0157	696	
SDC-TRAP-0167	2861	

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)	
SDC-TRAP-0168	276	10
SDC-TRAP-0173	323	
SDC-TRAP-0174	693	
SDC-TRAP-0160	239	
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	20
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	30
SDC-TRAP-0190	>5000	
SDC-TRAP-0191	1,177	
SDC-TRAP-0192	>5000	
SDC-TRAP-0196	89	
SDC-TRAP-0187	72	
SDC-TRAP-0193	266	
SDC-TRAP-0155	1190	

Hsp90 結合アッセイデータ  
【0665】

【表33】

No	STA	結合 EC <sub>50</sub> (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

10

## マウス血漿安定性データ

【0666】

【表34】

化合物ID	残留率% (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%

20

30

40

## SDC-TRAP-0116についての組織分布データ

【0667】

【表35】

検体標的	血漿濃度(μM)		腫瘍濃度(nmol/g組織)		腫瘍/血漿比
	SDC-TRAP-0116	レナリドミ	SDC-TRAP-0116	レナリドミ	
時間(h)					
0.083	693	--	0.560	17.7	--
1	65.2	--	1.76	13.7	--
6	0.595	--	0.113	6.09	--
24	0.0111	--	BQL	2.78	--
48	0.0315	--	BQL	1.46	--
				BQL	46.5
					--

SDC-TRAP-0171についての組織分布データ

【0668】

10

20

30

40

【表36】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	レナリドミド	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	レナリドミド	SDC-TRAP-0171	SDC-TRAP-0080	レナリドミド
時間(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	--

SDC-TRAP-0178についての組織分布データ

10

20

30

40

50

【0669】  
【表37】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	レナリドミド	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	レナリドミド	SDC-TRAP-0178	SDC-TRAP-0183	レナリドミド
時間(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	--	--	--

10

20

30

40

50

SDC-TRAP-0195についての組織分布データ  
【 0 6 7 0 】

【表38】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	レナリドミド	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	レナリドミド	SDC-TRAP-0195	SDC-TRAP-0197	レナリドミド
時間(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	--	--	--

【0671】

10

20

30

40

50

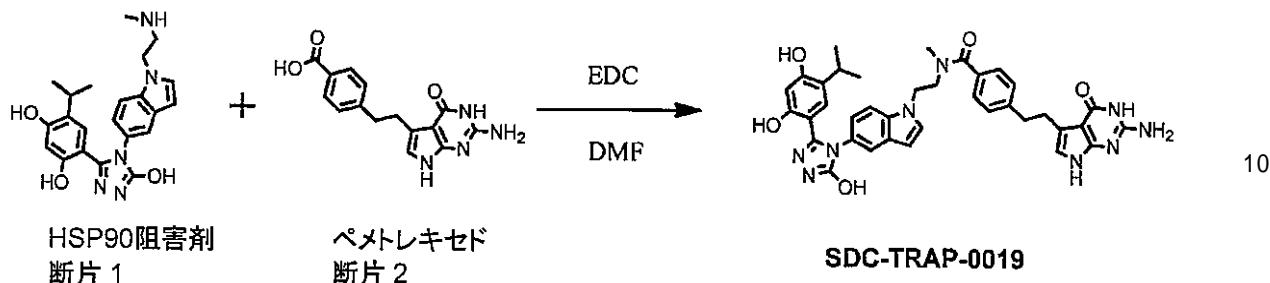
## [実施例26]

ペメトレキセド断片を含むSDC-TRAP

SDC-TRAPの合成例:

【0672】

【化150】



無水DMF(3mL)中のペメトレキセド断片2(60mg、0.2mmol)及びアミンSDC-TRAP-0004(82mg、0.2mmol)の溶液にEDC(60mg、0.3mmol)を加えた。反応混合物を室温で18h攪拌した。次いで反応混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し蒸発させ、続いてフラッショクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル1:1と酢酸エチル-メタノール98:2)にかけてSDC-TRAP-0019(95mg、70%)を白色固体として得た。

【0673】

20

4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルベンズアミド

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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). ESMS C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub> の計算値: 687.29; 実測値: 688.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0674】

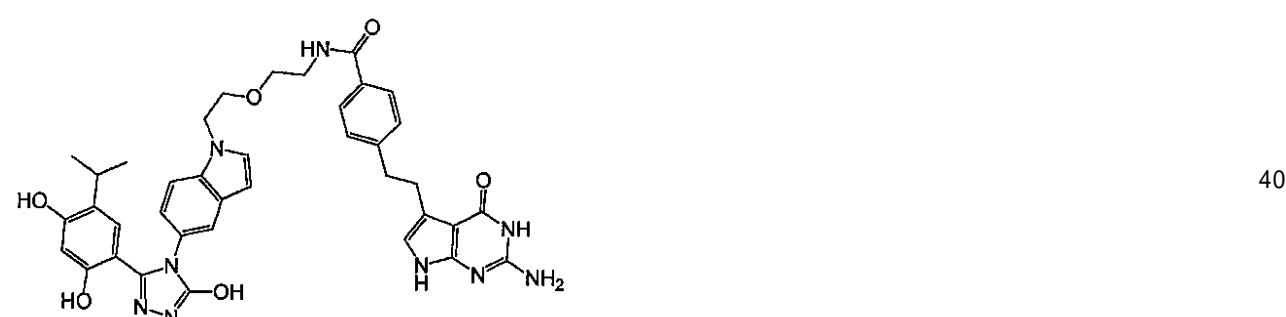
SDC-TRAP-0020

30

4-(2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-3H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)ベンズアミド

【0675】

【化151】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), (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); ESMS C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>6</sub> の計算値: 717.30; 実測値: 718.2 (M+H)<sup>+</sup>.

【0676】

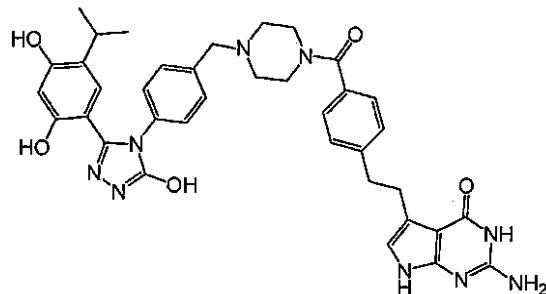
50

SDC-TRAP-0068

2-アミノ-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ビロ口口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン

【0677】

【化152】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 689.31; 実測値: 690.1 (M+H)<sup>+</sup>。

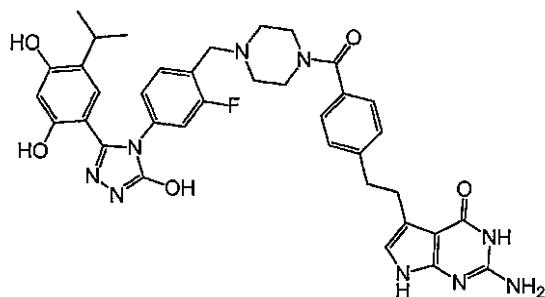
【0678】

SDC-TRAP-0078

2-アミノ-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ビロ口口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン

【0679】

【化153】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 707.30; 実測値: 708.2 (M+H)<sup>+</sup>。

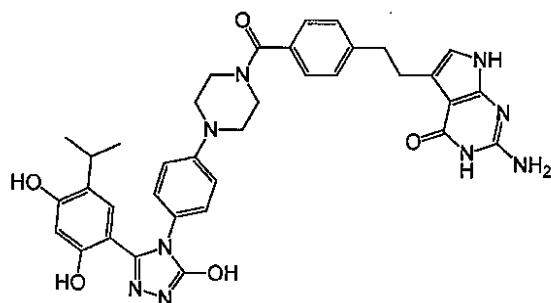
【0680】

SDC-TRAP-0082

2-アミノ-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ビロ口口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン

【0681】

## 【化154】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 675.29; 実測値: 676.2 (M+H)<sup>+</sup>。

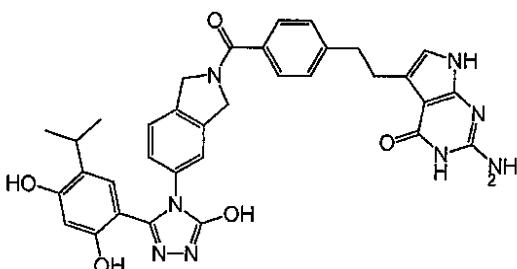
## 【0682】

SDC-TRAP-0093

2-アミノ-5-(4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-カルボニル)フェネチル)-3H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン 20

## 【0683】

## 【化155】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 632.25; 実測値: 633.1 (M+H)<sup>+</sup>。

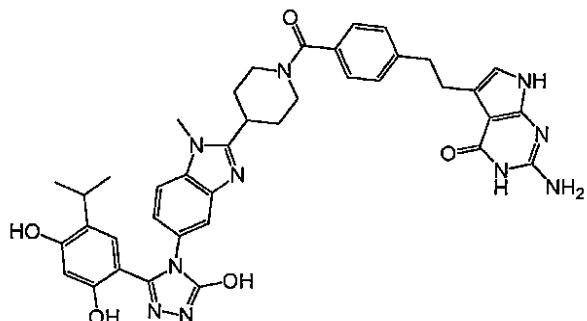
## 【0684】

SDC-TRAP-0102

2-アミノ-5-(4-(4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン 40

## 【0685】

【化 1 5 6】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>39</sub>H<sub>40</sub>N<sub>10</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 728.32; 実測値: 729.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【 0 6 8 6 】

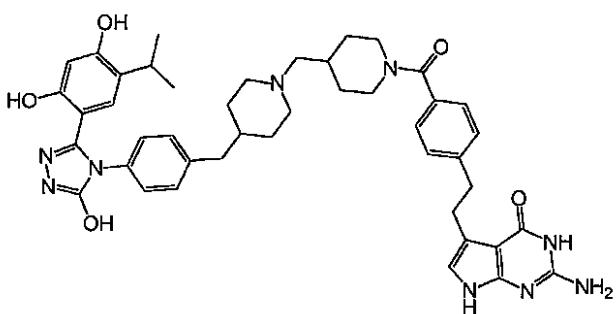
SDC-TRAP-0103

2-アミノ-5-(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ピロ口[2,3-d]ピリミジン-4(7H)-オン

20

[ 0 6 8 7 ]

【化 1 5 7】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>44</sub>H<sub>51</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 785.40; 実測値: 786.3 (M+H)<sup>+</sup>.

[ 0 6 8 8 ]

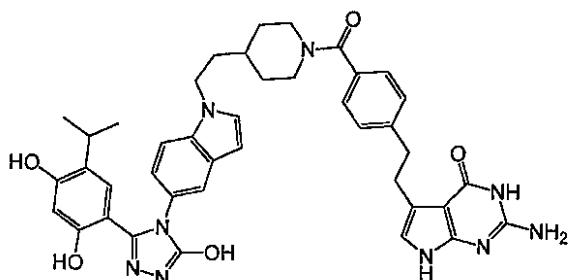
SDC-TRAP-0130

40

2-アミノ-5-(4-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)フェネチル)-3H-ピロ口[2.3-d]ピリミジン-4(7H)-オン

( 0 6 8 9 )

## 【化158】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>の計算値: 741.34; 実測値: 742.3 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0690】

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した：

## 【0691】

## 【表39】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (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

10

20

30

## マウス血漿安定性

## 【0692】

## 【表40】

SDC-TRAP-#	残留率%(1h)
SDC-TRAP-0068	96.5%
SDC-TRAP-0141	101%

40

## 【0693】

## [実施例27]

SN-38を含むSDC-TRAP

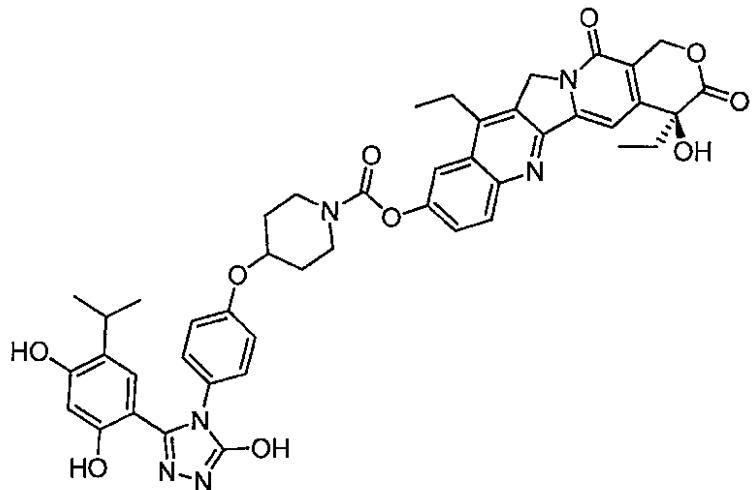
50

SDC-TRAP-0011

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0694】

【化159】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ES MS C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 828.3; 実測値: 829.1 (M + H<sup>+</sup>)。

【0695】

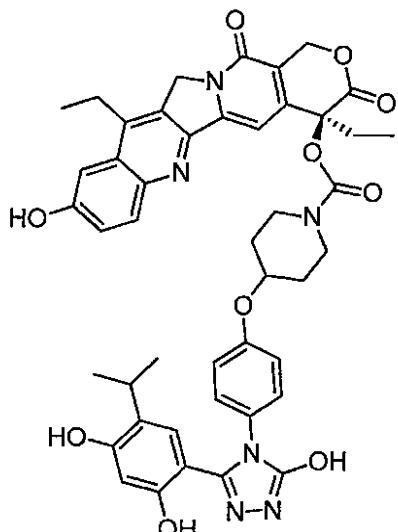
SDC-TRAP-0012

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩

【0696】

30

## 【化160】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 828.3; 実測値: 829.0 (M + H<sup>+</sup>)。

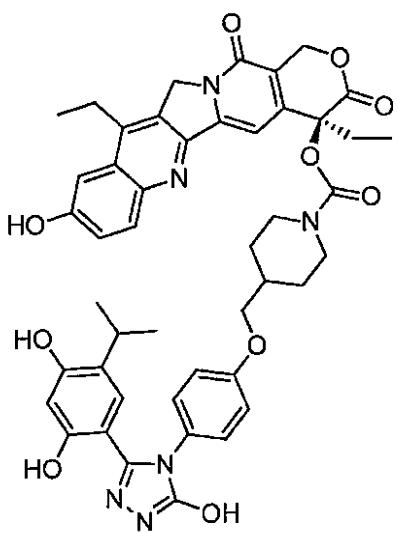
## 【0697】

SDC-TRAP-0014

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-((4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0698】

## 【化161】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 = 50

40

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; ESMS C<sub>46</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 842.3; 実測値: 843.1 (M + H<sup>+</sup>)。

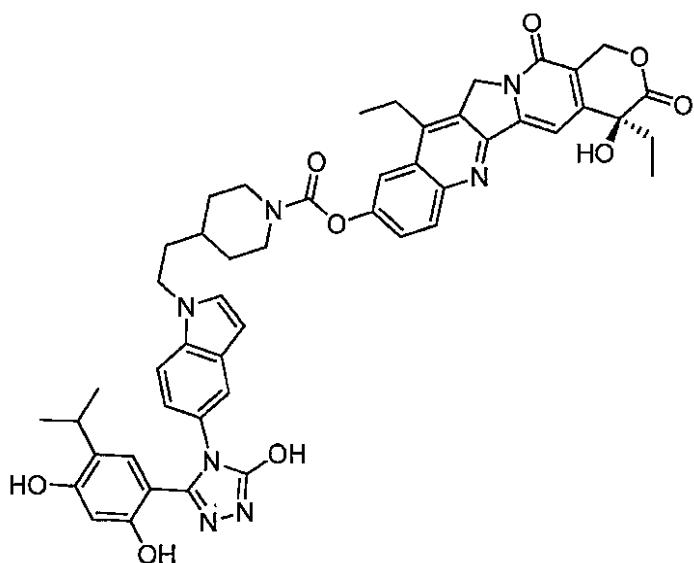
## 【0699】

SDC-TRAP-0063

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0700】

## 【化162】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>49</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 879.4; 実測値: 880.2 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0701】

SDC-TRAP-0064

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0702】

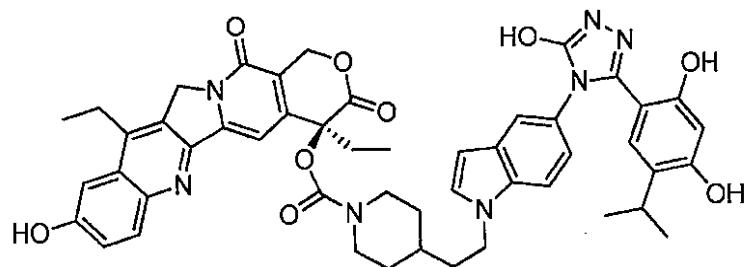
10

20

30

40

## 【化163】



ESMS  $C_{49}H_{49}N_7O_9$  の計算値: 879.4; 実測値: 880.1 ( $M + H^+$ )。

10

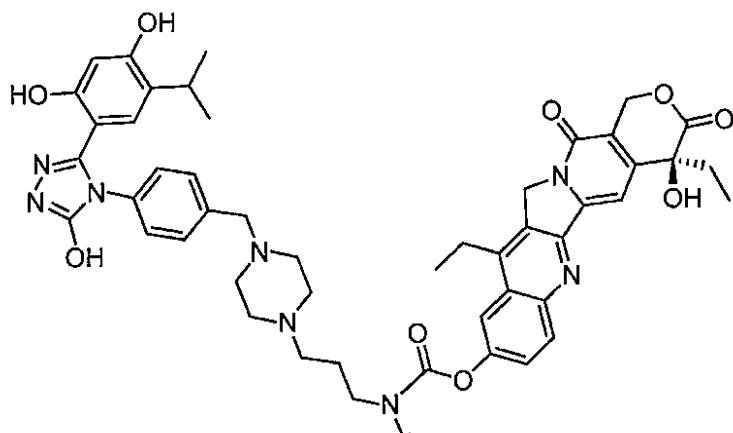
## 【0703】

SDC-TRAP-0065

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(3-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)プロピル)(メチル)カルバメート

## 【0704】

## 【化164】



20

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS  $C_{49}H_{54}N_8O_9$  の計算値: 898.4; 実測値: 899.2 ( $M + H^+$ )。

30

## 【0705】

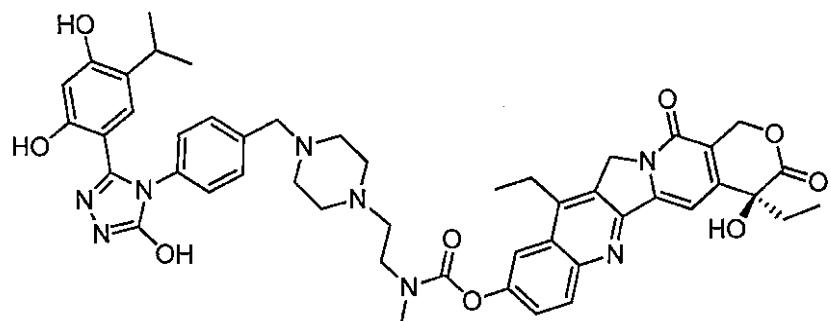
40

SDC-TRAP-0066

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート

## 【0706】

## 【化165】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 884.4；実測値: 885.1 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0707】

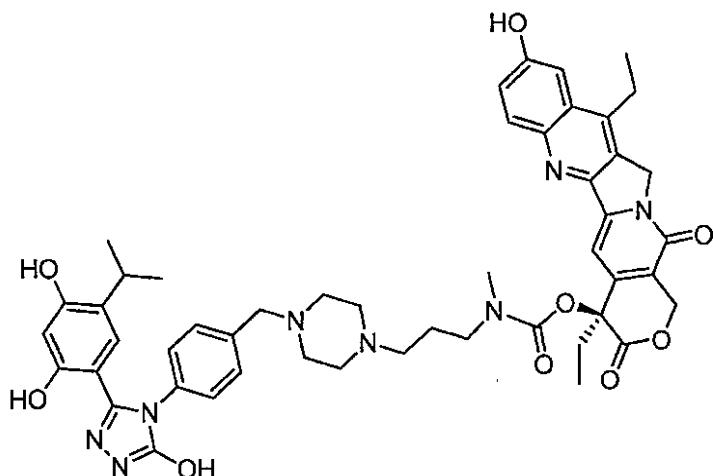
SDC-TRAP-0084

20

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(3-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)プロピル)(メチル)カルバメート

## 【0708】

## 【化166】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>49</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>: 898.4の計算値；実測値: 899.3 (M + H<sup>+</sup>)。

## 【0709】

SDC-TRAP-0086

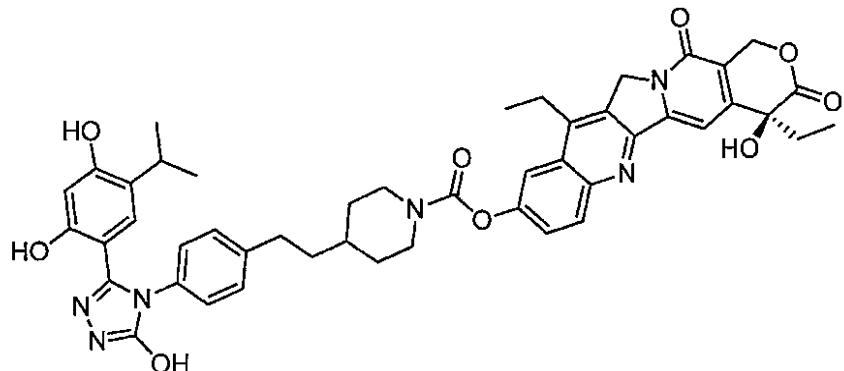
(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[

50

3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェネチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0710】

【化167】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>47</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 840.4; 実測値: 841.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

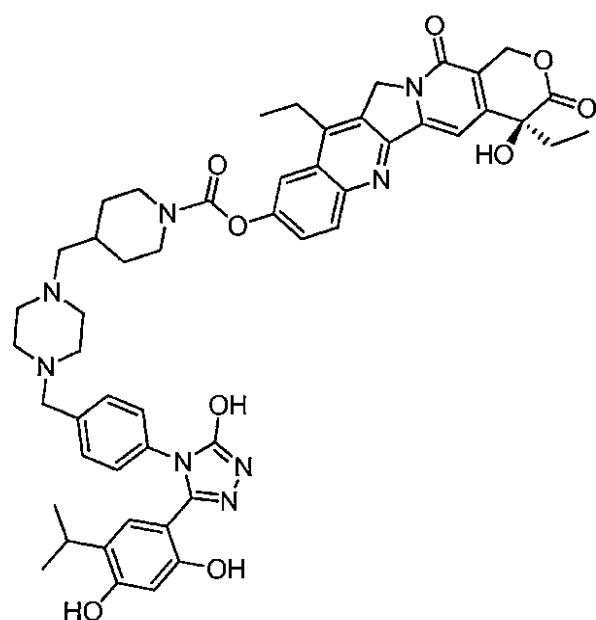
【0711】

SDC-TRAP-0088

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-((4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0712】

【化168】



30

ESMS C<sub>51</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 924.4; 実測値: 925.4 (M + H<sup>+</sup>)。

【0713】

40

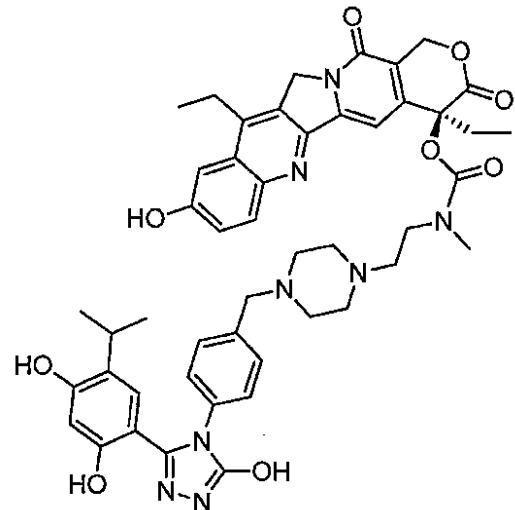
50

SDC-TRAP-0087

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート

【0714】

【化169】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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; ESMS C<sub>48</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 884.4; 実測値: 885.3 (M + H<sup>+</sup>)。

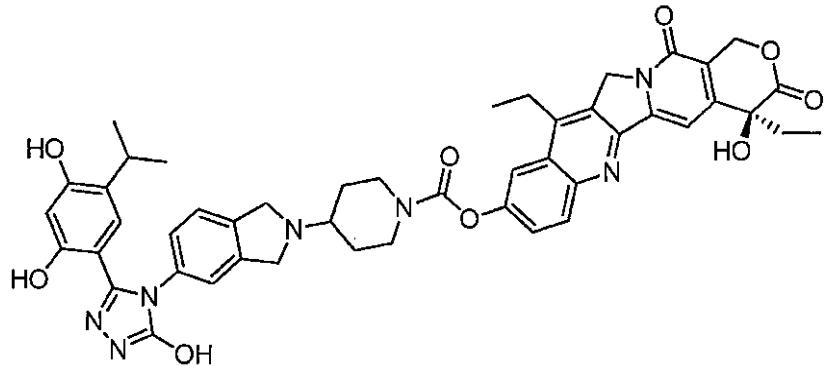
【0715】

SDC-TRAP-0089

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0716】

【化170】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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.

40

50

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; ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 853.3; 実測値: 854.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0717】

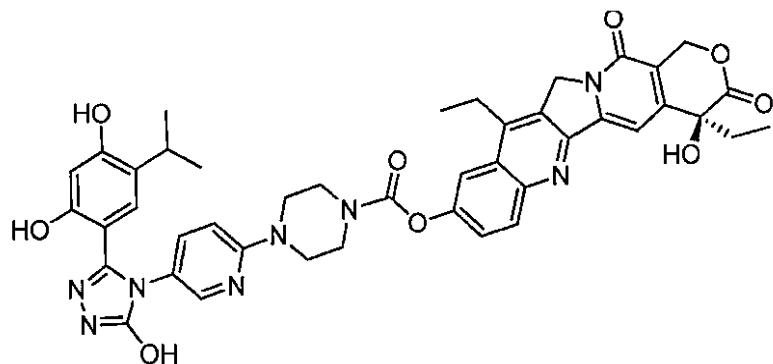
SDC-TRAP-0090

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0718】

【化171】



20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>: 814.3の計算値; 実測値: 815.2 (M + H<sup>+</sup>)。

30

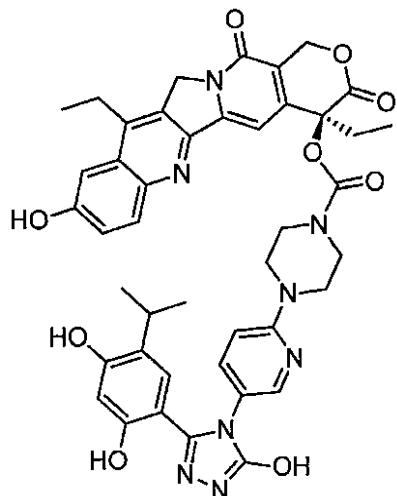
【0719】

SDC-TRAP-0091

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0720】

## 【化172】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>43</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 814.3; 実測値: 815.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

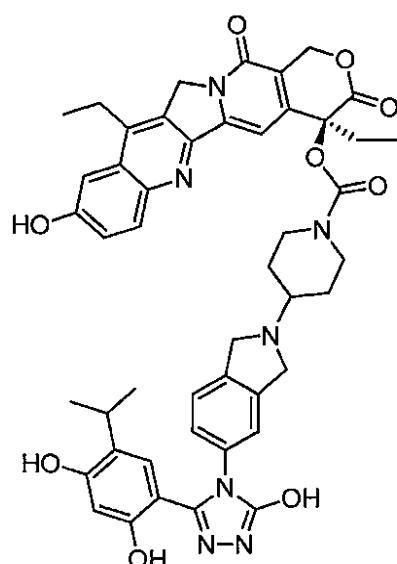
## 【0721】

SDC-TRAP-0092

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-イル)ビペリジン-1-カルボキシレート

## 【0722】

## 【化173】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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

40

50

.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; ESMS  $C_{47}H_{47}N_7O_9$  の計算値: 853.3; 実測値: 854.2 ( $M + H^+$ )。

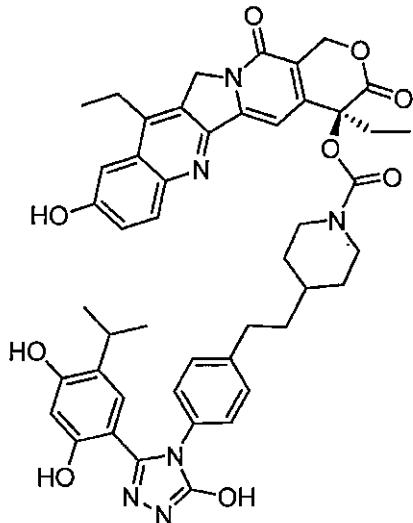
## 【0723】

SDC-TRAP-0104

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェネチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0724】

## 【化174】



$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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 (d d,  $J = 11.7, 3.7$  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; ESMS  $C_{47}H_{48}N_6O_9$  の計算値: 840.4; 実測値: 841.2 ( $M + H^+$ )。

## 【0725】

SDC-TRAP-0106

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェネチル)ピペリジン-1-イル)アセテート

## 【0726】

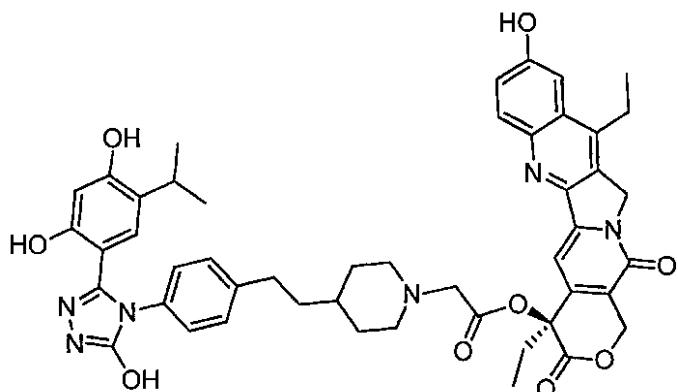
10

20

30

40

【化175】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 854.4；実測値: 855.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0727】

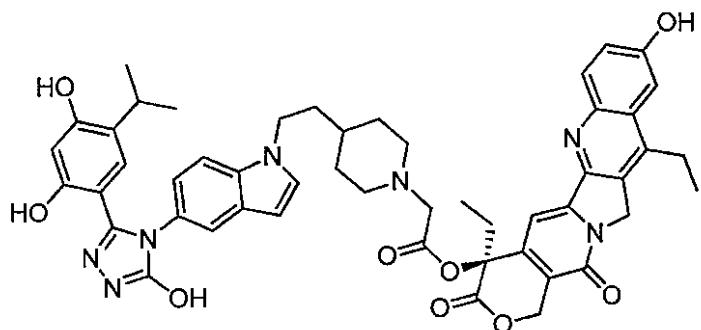
20

SDC-TRAP-0107

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル2-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0728】

【化176】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>50</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 893.4；実測値: 894.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0729】

40

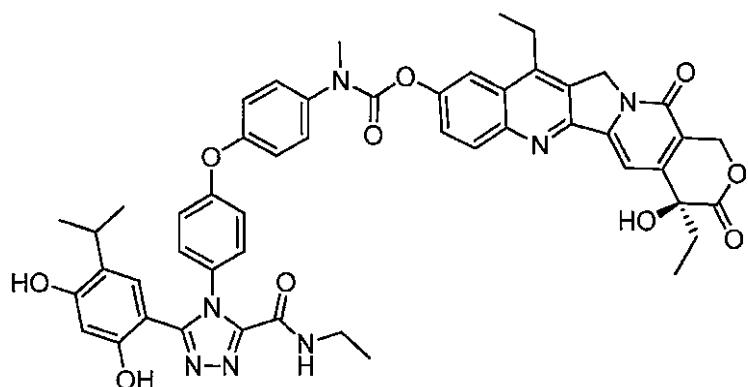
SDC-TRAP-0145

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)フェニル(メチル)カルバメート

50

【0730】

【化177】



10

ESMS  $C_{50}H_{47}N_7O_{10}$  の計算値: 905.3; 実測値: 906.3 ( $M + H^+$ )。

【0731】

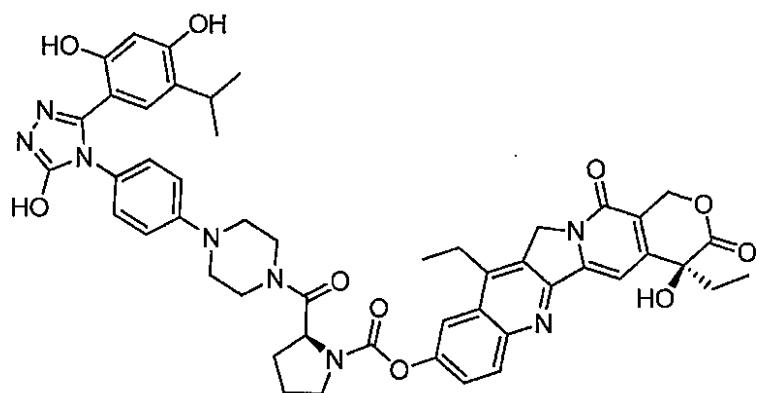
SDC-TRAP-0204

(S)- (S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

20

【0732】

【化178】



30

$^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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,  $J = 3.5.5, 8.8$  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; ESMS  $C_{49}H_{50}N_8O_{10}$  の計算値: 910.4; 実測値: 911.1 ( $M + H^+$ )。

40

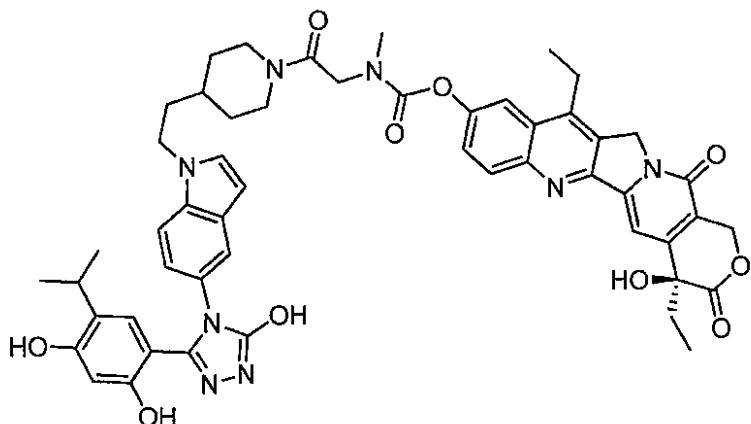
【0733】

SDC-TRAP-0207

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0734】

## 【化179】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 950.4; 実測値: 951.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

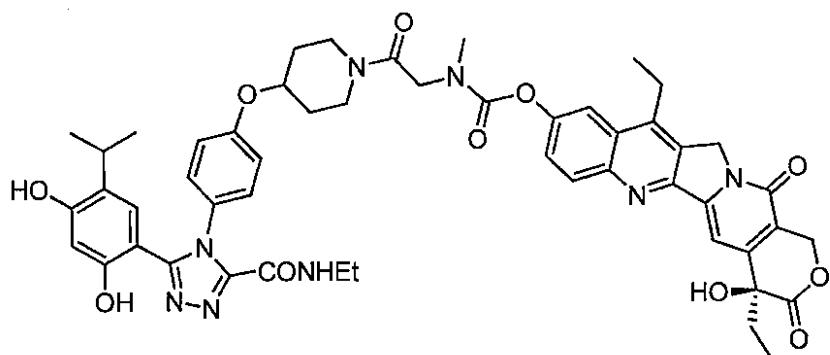
## 【0735】

SDC-TRAP-0206

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

## 【0736】

## 【化180】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>51</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 954.4; 実測値: 955.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

## 【0737】

SDC-TRAP-0205

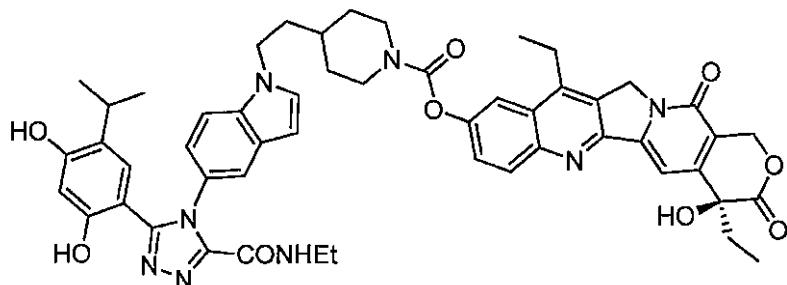
(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[

50

3',4':6,7] インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0738】

【化181】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 934.4; 実測値: 935.2 (M + H<sup>+</sup>)。

20

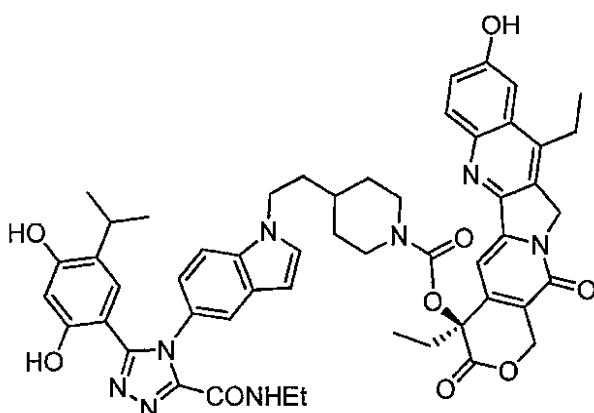
【0739】

SDC-TRAP-0208

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0740】

【化182】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>52</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 934.4; 実測値: 935.1 (M + H<sup>+</sup>)。

40

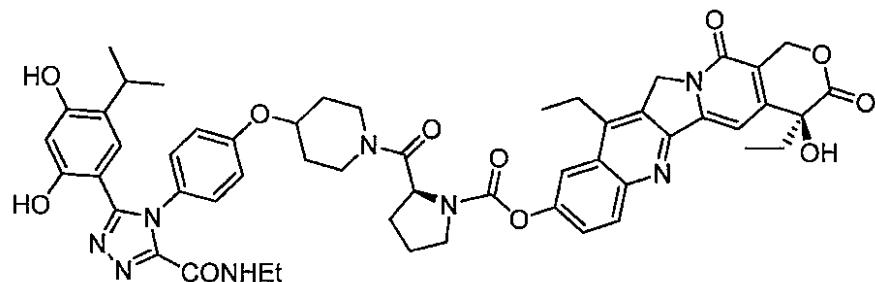
【0741】

SDC-TRAP-0209

【0742】

50

## 【化183】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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).; ESMS C<sub>53</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 980.4; 実測値: 980.1 (M + H<sup>+</sup>)。

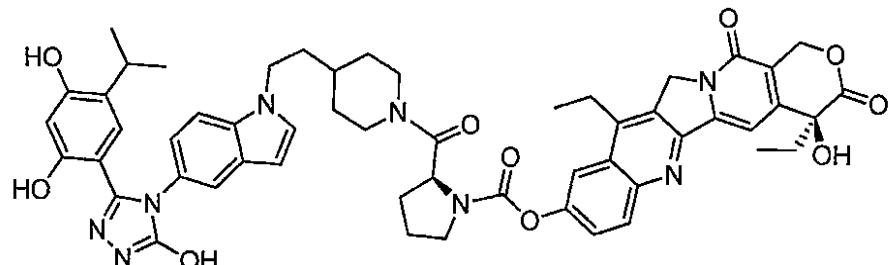
## 【0743】

SDC-TRAP-0210

20

## 【0744】

## 【化184】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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).; ESMS C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 976.4; 実測値: 977.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

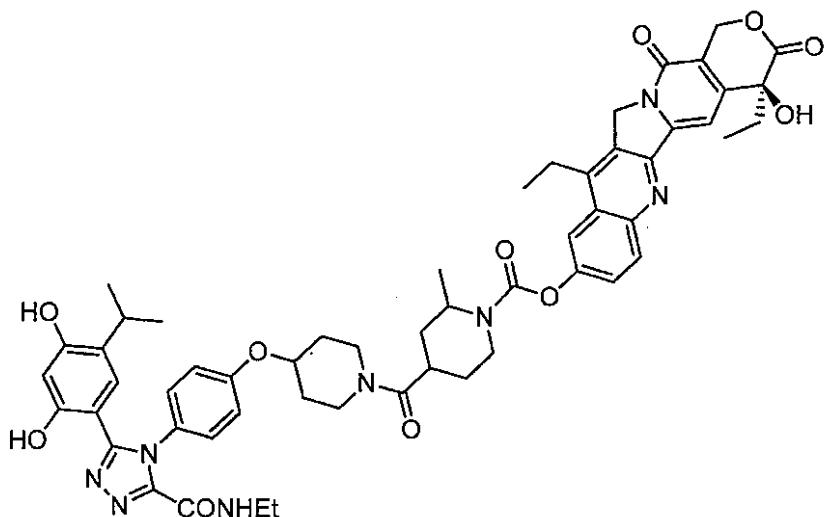
## 【0745】

SDC-TRAP-0213

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0746】

## 【化185】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>55</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 1008.4; 実測値: 1009.4 (M + H<sup>+</sup>)。

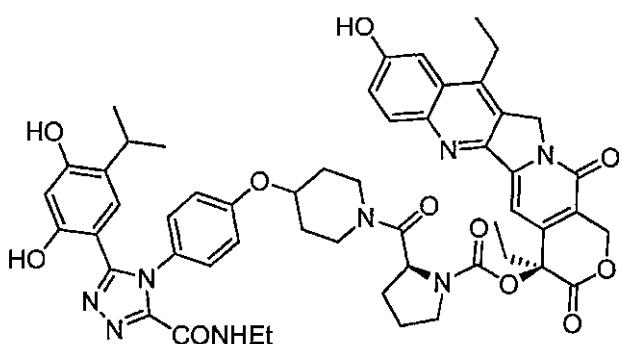
## 【0747】

SDC-TRAP-0214

(S)-(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【0748】

## 【化186】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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; ESMS C<sub>53</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 980.4; 実測値: 981.2 (M + H<sup>+</sup>)。

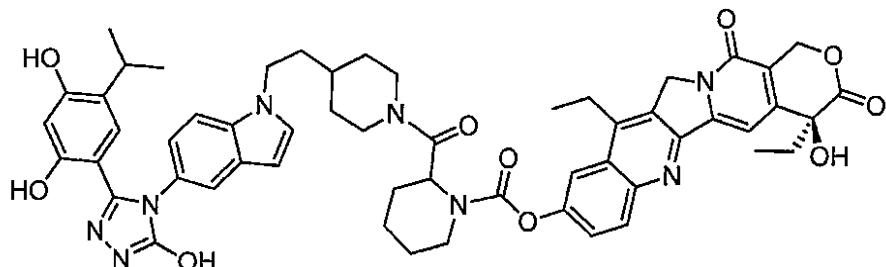
【0749】

SDC-TRAP-0215

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル2-(4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0750】

【化187】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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, 1H), 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; ESMS C<sub>55</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 990.4; 実測値: 991.3 (M + H<sup>+</sup>)。

20

【0751】

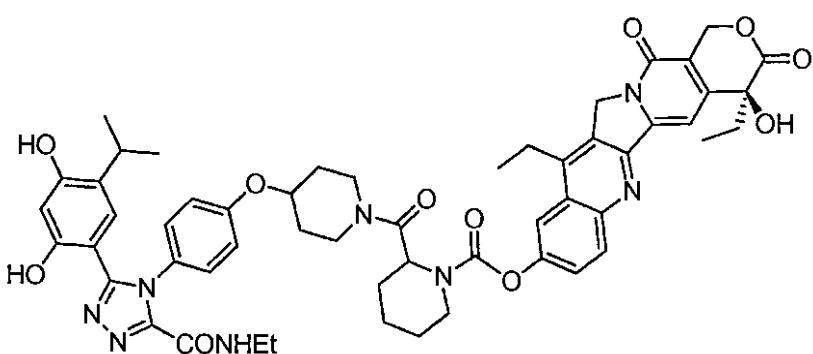
SDC-TRAP-0216

(S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【0752】

【化188】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>54</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 994.4; 実測値: 995.4 (M + H<sup>+</sup>)。

【0753】

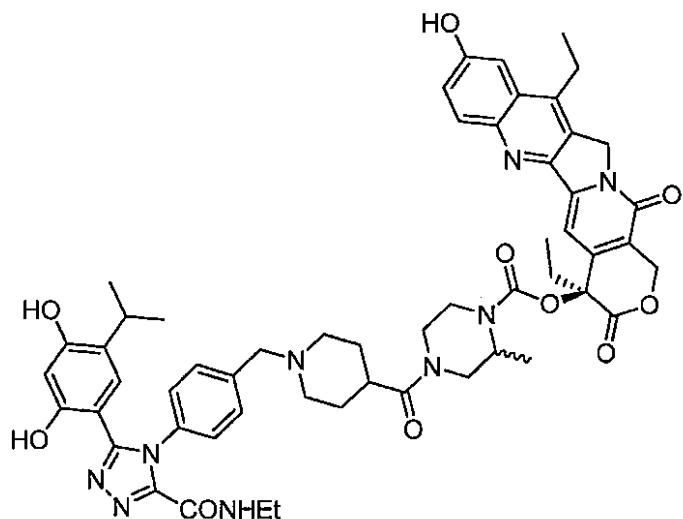
50

SDC-TRAP-0217

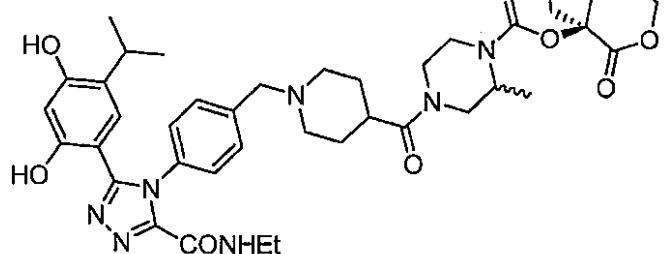
(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0754】

【化189】



10



20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>55</sub>H<sub>61</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 1007.5; 実測値: 1008.5 (M + H<sup>+</sup>)。

【0755】

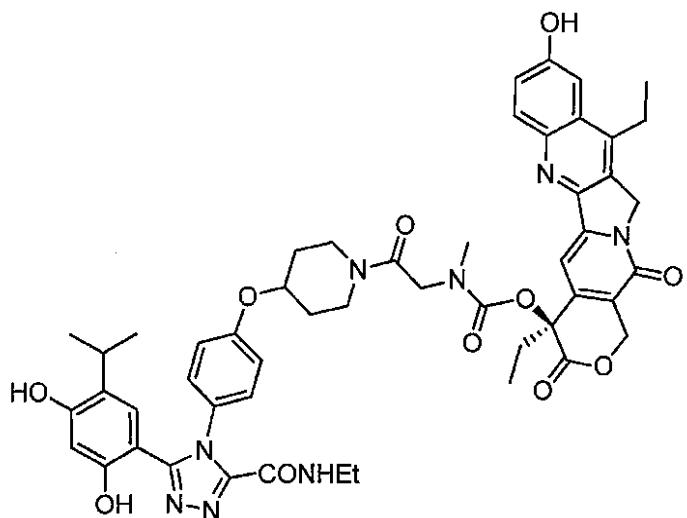
SDC-TRAP-0218

30

(S)-4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0756】

【化190】



40

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>51</sub>H<sub>54</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>の計算値: 954.4; 実測値: 955.4 (M + H<sup>+</sup>)。

【0757】

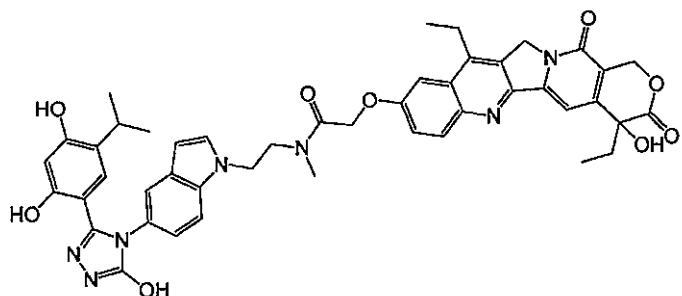
10

SDC-TRAP-0027

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド

【0758】

【化191】



20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, J = 7.2 Hz, 2H), 1.28 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 - 0.78 (m, 9H)。

30

【0759】

ESMS C<sub>46</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 839.33; 実測値: 840.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0760】

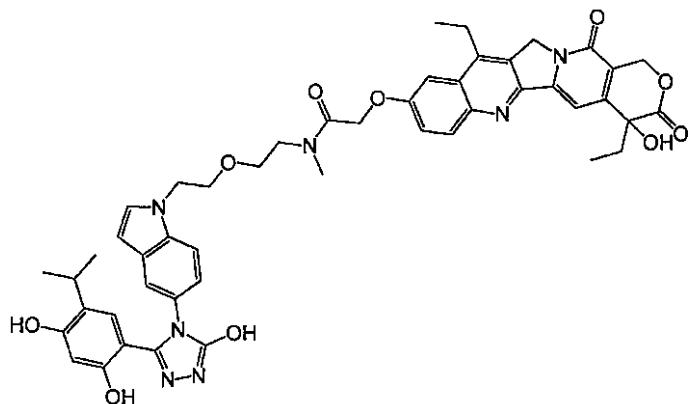
SDC-TRAP-0028

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)-N-メチルアセトアミド

40

【0761】

【化192】



10

ESMS C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 883.35; 実測値: 884.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0762】

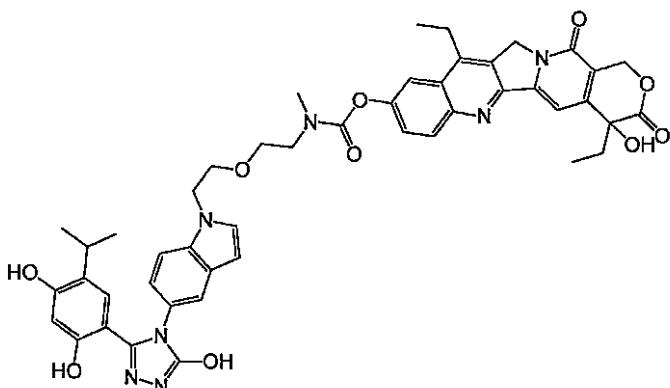
SDC-TRAP-0029

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート

【0763】

20

【化193】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 869.34; 実測値: 870.2 (M+H)<sup>+</sup>.

40

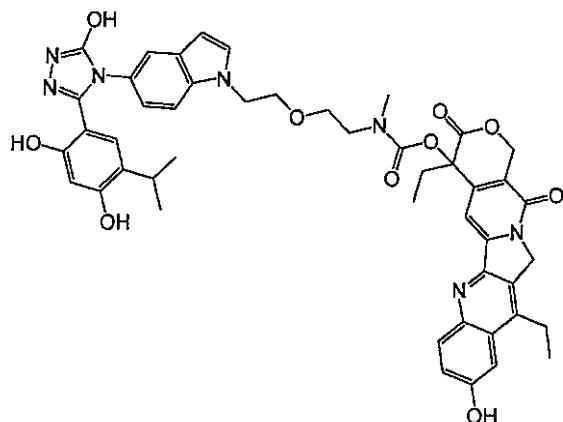
【0764】

SDC-TRAP-0037

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート

【0765】

## 【化194】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>の計算値: 869.34; 実測値: 870.3 (M+H)<sup>+</sup> 20°。

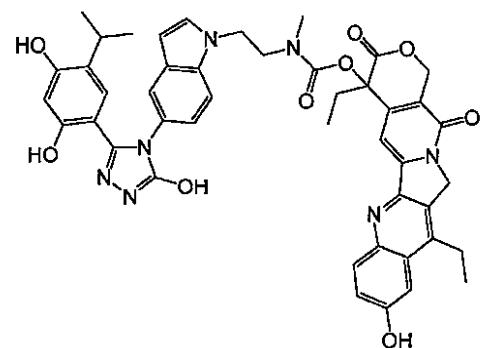
## 【0766】

SDC-TRAP-0038

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート

## 【0767】

## 【化195】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 825.31; 実測値: 826.4 (M+H)<sup>+</sup> 40°。

## 【0768】

SDC-TRAP-0046

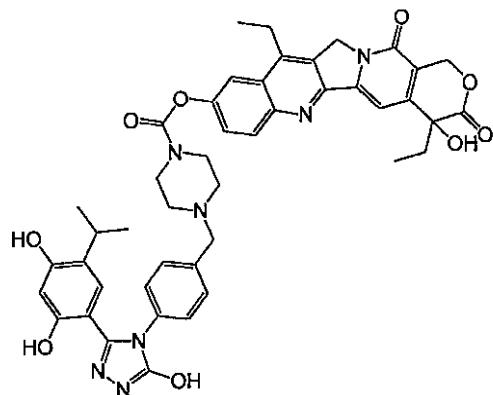
4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル

50

フェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0769】

【化196】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 827.33; 実測値: 828.2 (M+H)<sup>+</sup>.

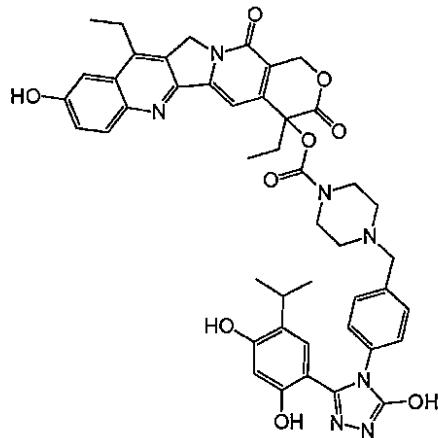
【0770】

SDC-TRAP-0047

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0771】

【化197】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 827.33; 実測値: 828.3 (M+H)<sup>+</sup>.

40

50

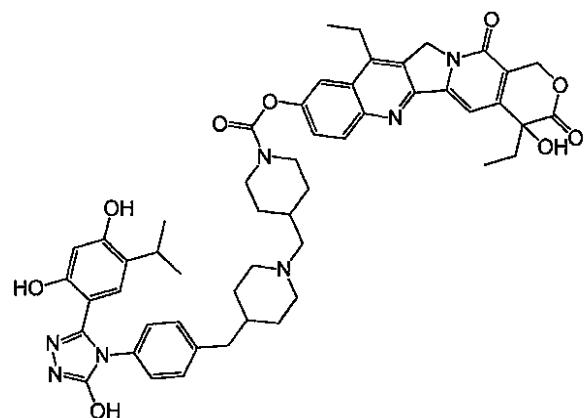
【0772】

SDC-TRAP-0067

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-((4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0773】

【化198】



10

ESMS  $C_{52}H_{57}N_7O_9$  の計算値: 923.42; 実測値: 924.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

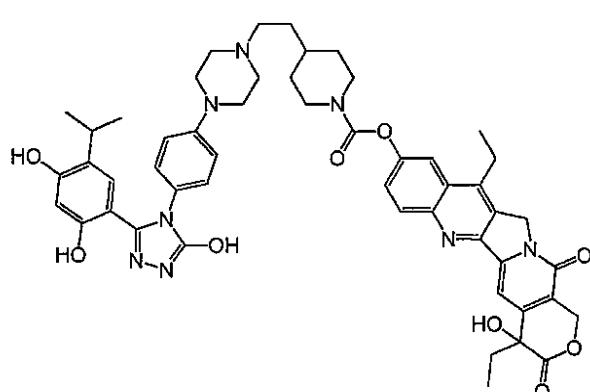
【0774】

SDC-TRAP-0070

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-((2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0775】

【化199】



30

ESMS  $C_{51}H_{56}N_8O_9$  の計算値: 924.42; 実測値: 925.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0776】

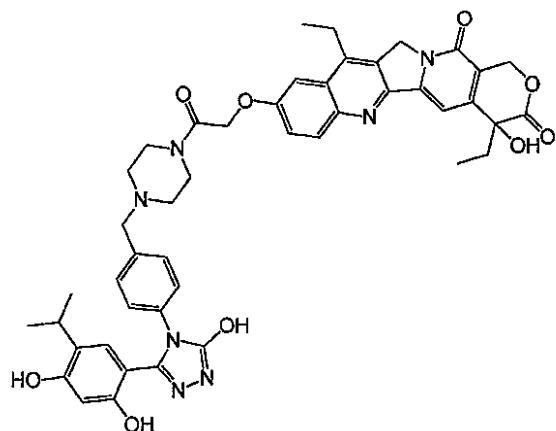
SDC-TRAP-0077

9-(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン

【0777】

40

## 【化200】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, 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). ESMS C<sub>46</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 841.34; 実測値: 842.1 (M+H)<sup>+</sup>.

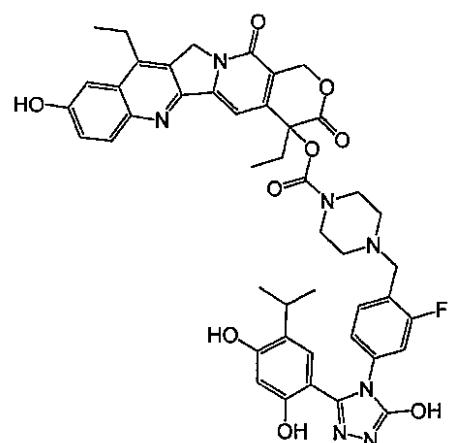
## 【0778】

SDC-TRAP-0079

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0779】

## 【化201】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 845.32; 実測値: 846.2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 【0780】

40

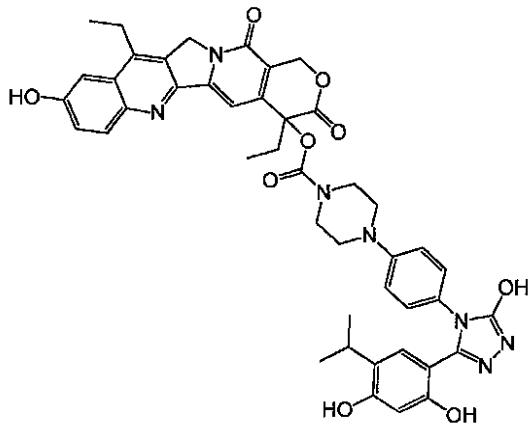
50

SDC-TRAP-0081

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0781】

【化202】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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). ESMS C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 813.31; 実測値: 814.2 (M+H)<sup>+</sup>.

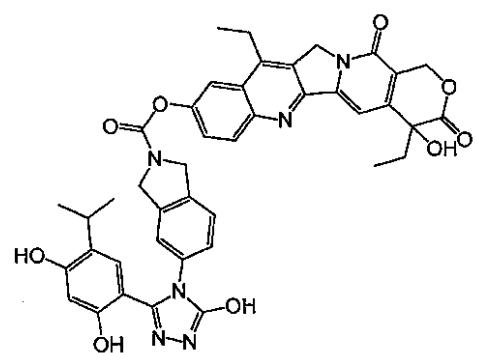
【0782】

SDC-TRAP-0083

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)イソインドリン-2-カルボキシレート

【0783】

【化203】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, 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). ESMS C<sub>42</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 770.27; 実測値: 771.2 (M+H)<sup>+</sup>.

50

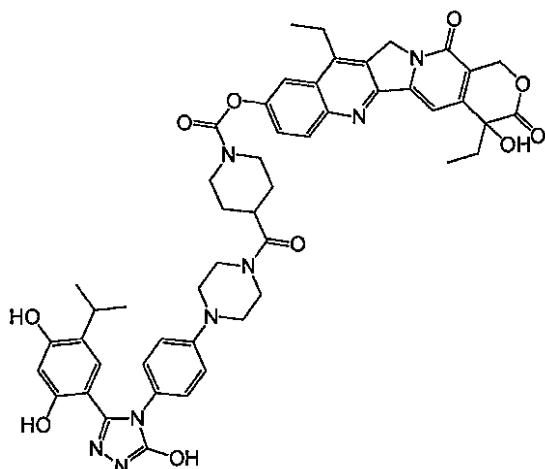
【0784】

SDC-TRAP-0094

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0785】

【化204】



10

ESMS  $C_{50}H_{52}N_8O_{10}$  の計算値: 924.38; 実測値: 925.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

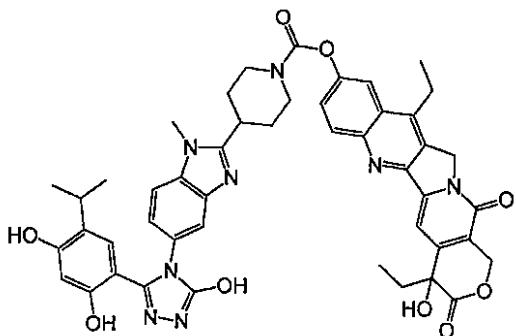
【0786】

SDC-TRAP-0095

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0787】

【化205】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, 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). E SMS  $C_{47}H_{46}N_8O_9$  の計算値: 866.34; 実測値: 867.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0788】

SDC-TRAP-0101

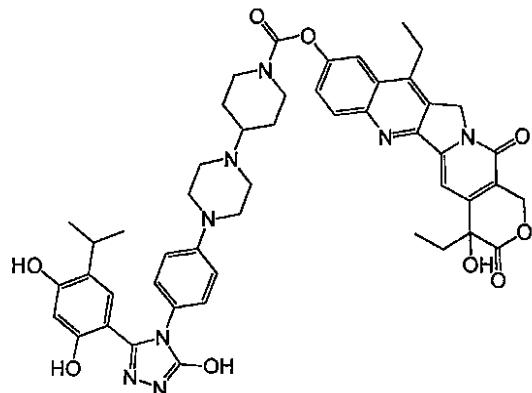
40

50

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0789】

【化206】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (七重線, 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). ESMS C<sub>49</sub>H<sub>52</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 896.39; 実測値: 897.3 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0790】

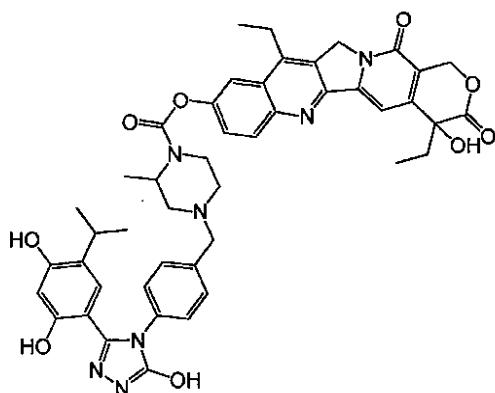
SDC-TRAP-0220

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0791】

【化207】



40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 1.7

50

1 (七重線,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 6H), 0.80 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 0.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). ESMS  $C_{46}H_{47}N_7O_9$ の計算値: 841.34; 実測値: 842.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0792】

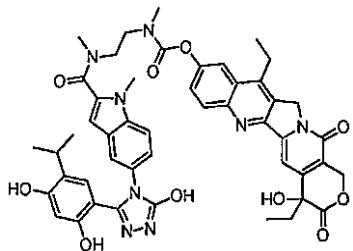
SDC-TRAP-0010

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-N,1-ジメチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)エチル)(メチル)カルバメート

【0793】

【化208】

10



ESMS ( $C_{48}H_{48}N_8O_{10}$ )の計算値: 896.4; 実測値: 897.2 ( $M+H$ )。

【0794】

20

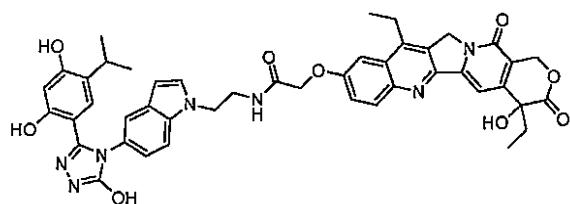
SDC-TRAP-0023

2-((4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)オキシ)-N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)アセトアミド

【0795】

【化209】

30



ESMS ( $C_{45}H_{43}N_7O_9$ )の計算値: 825.3; 実測値: 826.2 ( $M+H$ )。

【0796】

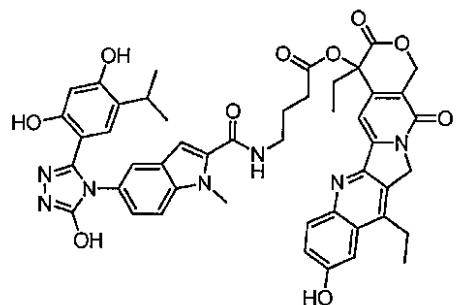
SDC-TRAP-0024

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド)ブタノエート

【0797】

40

## 【化210】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 867.3; 実測値: 868.3 (M+H)。

## 【0798】

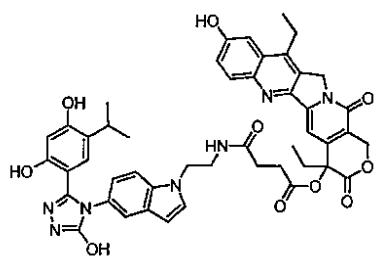
SDC-TRAP-0026

20

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-4-((2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)アミノ)-4-オキソブタノエート

## 【0799】

## 【化211】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>47</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 867.3; 実測値: 868.3 (M+H)。

40

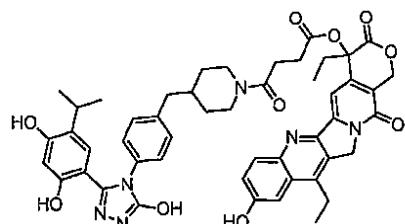
## 【0800】

SDC-TRAP-0042

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタノエート

## 【0801】

## 【化212】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>49</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 882.4; 実測値: 883.3 (M+H)。

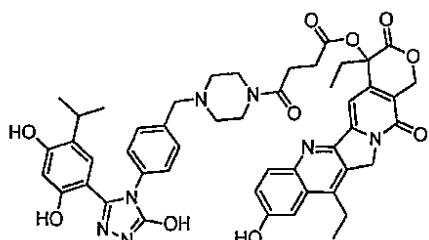
## 【0802】

SDC-TRAP-0043

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタノエート

## 【0803】

## 【化213】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>48</sub>H<sub>49</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 883.3; 実測値: 884.3 (M+H)。

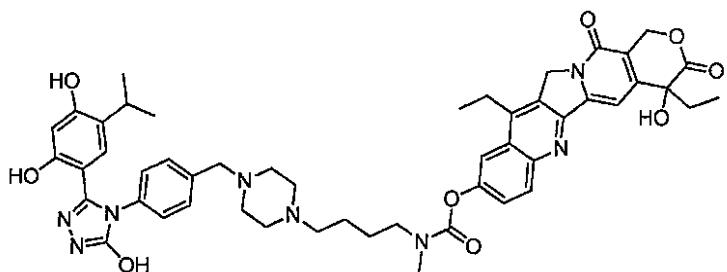
## 【0804】

SDC-TRAP-0044

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート

## 【0805】

## 【化214】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>50</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 912.4; 実測値: 913.3 (M+H)。

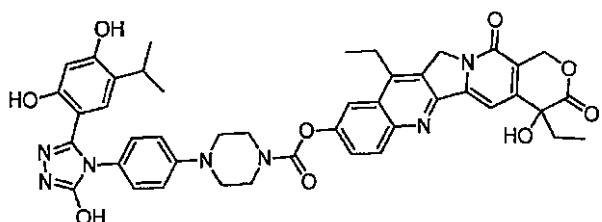
## 【0806】

SDC-TRAP-0045

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0807】

## 【化215】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>44</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 813.3; 実測値: 814.3 (M+H)。

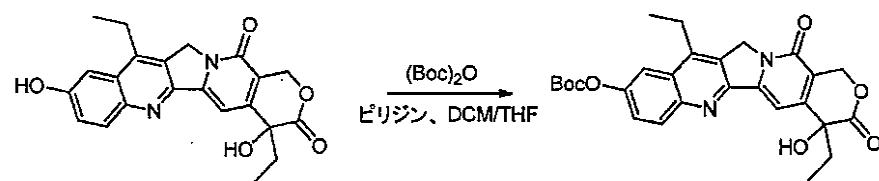
## 【0808】

SDC-TRAP-0055

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート

## 【0809】

## 【化216】

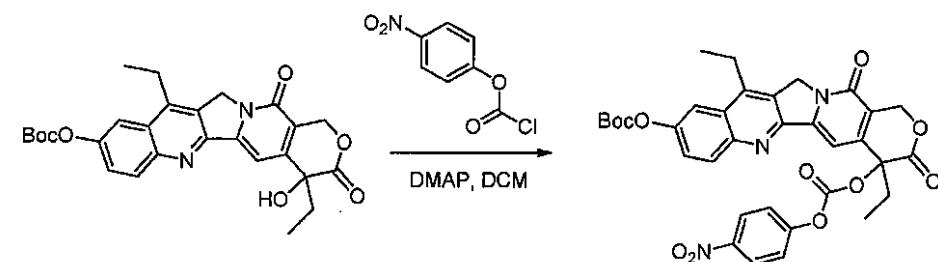


DCM/THF(150mL/150mL)中のSN-38(3g、7.65mmol)の溶液に $(Boc)_2O$ (2g、9.16mmol)及びピリジン(20mL)を加えた。懸濁液を、溶液が透明に変わるまで室温で攪拌した。溶液をDCM(100mL)で希釈し、2N HCl(100mL × 3)で洗浄した。有機相を収集し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濃縮した。得られた粗生成物を、精製することなく次のステップで直接使用した。

10

## 【0810】

## 【化217】

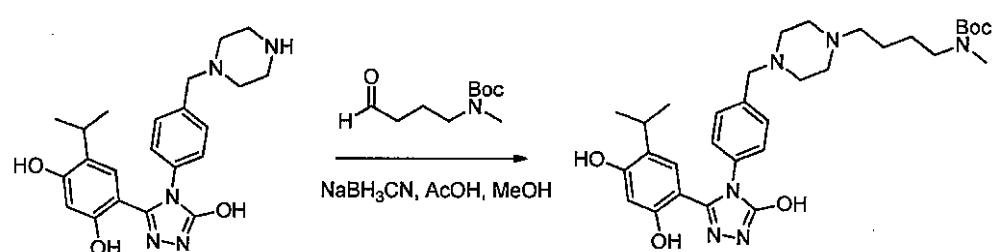


20

DCM(50mL)中の $SN-38-^{10}OBoc$ (1g、2.03mmol)の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.49g、2.44mmol)を加え、続いてDMAP(0.74g、6.05mmol)を加えた。反応物を室温で1hr攪拌し、次いでこれを100mLのDCMで希釈した。反応溶液を0.1N HCl(50mL × 3)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濃縮した。得られた固体をEt<sub>2</sub>Oで洗浄して過剰の4-ニトロフェニルクロロホルメートを除去した。得られた粗生成物を、精製することなく次のステップで直接使用した。

## 【0811】

## 【化218】



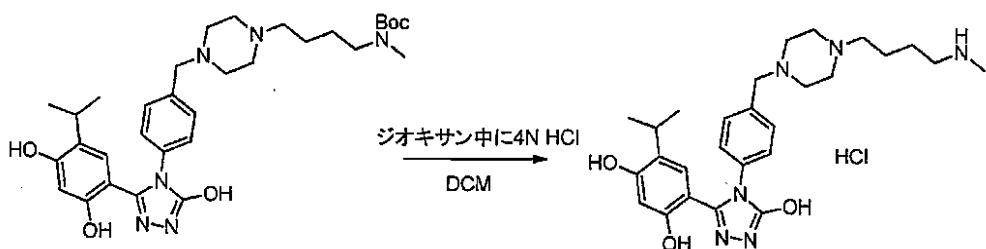
30

MeOH(10mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(0.46g、1.12mmol)の溶液に、t-ブチルメチル(4-オキソブチル)カルバメート(0.45g、2.23mmol)及び酢酸(3滴)を室温で加えた。NaBH<sub>3</sub>CN(0.28g、4.44mmol)を2回に分け、10minかけて加えた。得られた溶液を室温で30min攪拌し、次いでこれを濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてt-ブチル-(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート(0.48g、72%)を得た。

40

## 【0812】

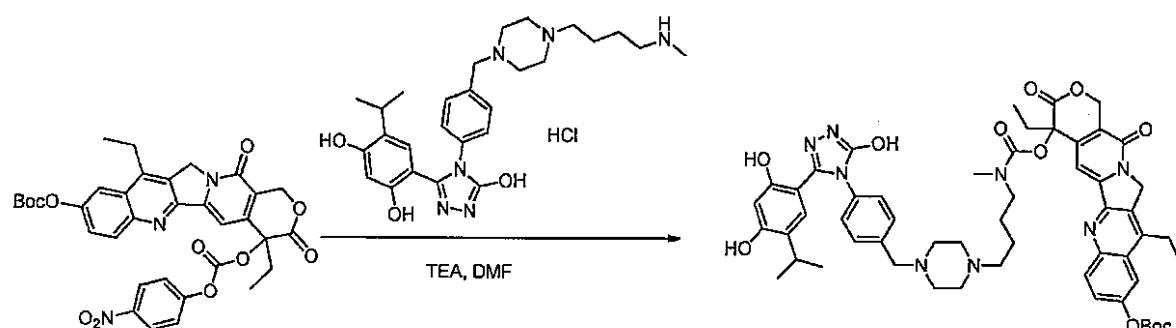
## 【化219】



DCM(15mL)中のt-ブチル-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート(0.48g、0.81mmol)の溶液に、ジオキサン(5mL)中の4N HClを加えた。反応物を室温で3h攪拌し、次いでこれを濃縮した。得られた粗生成物を、精製することなく次のステップで直接使用した。

## 【0813】

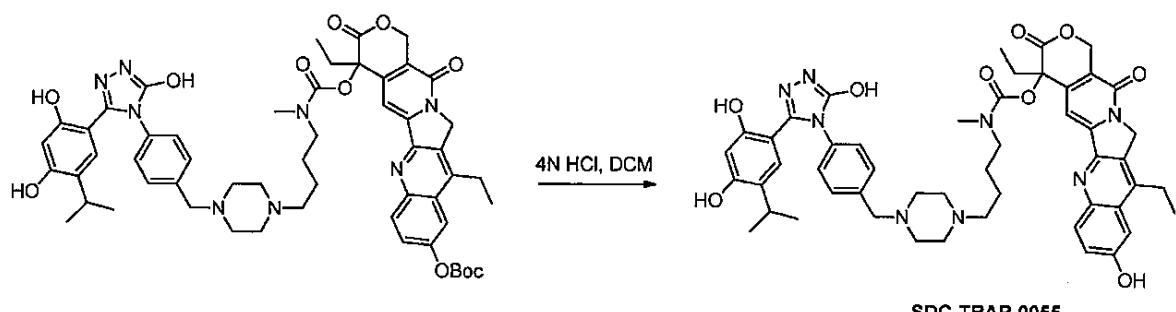
## 【化220】



DMF(4mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-((4-(4-(メチルアミノ)ブチル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(HCl塩、0.1g、0.19mmol)の溶液に、t-ブチル(4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4,9-ジイル)(4-ニトロフェニル)ジカーボネート(0.16g、0.24mmol)及びTEA(0.09mL、0.65mmol)を加えた。反応物を室温で2hr攪拌し、次いでこれをH<sub>2</sub>O(20mL)及びEtOAc(20mL)で希釈した。有機相を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけて9-((t-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(4-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート(0.15g、75%)を得た。

## 【0814】

## 【化221】



DCM(5mL)中の9-((t-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(4-(4-(4-

10

20

30

40

50

- (3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバメート(0.15g、0.15mmol)の溶液に、ジオキサン(5mL)中の4N HClを加えた。反応物を室温で3hr攪拌し、次いでこれを濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0055(0.09g、66%)を黄色固体として得た。

## 【0815】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>50</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 912.4; 実測値: 913.1 (M+H)。  
10

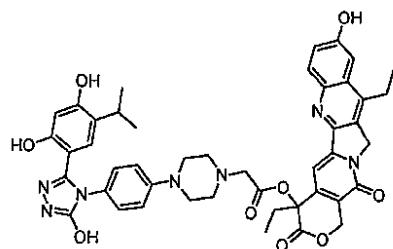
## 【0816】

SDC-TRAP-0056

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセテート  
20

## 【0817】

## 【化222】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 827.3; 実測値: 828.0 (M+H)。  
30

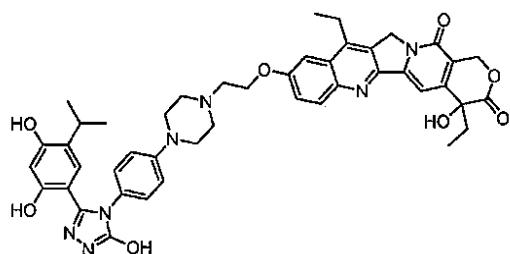
## 【0818】

SDC-TRAP-0057

9-(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン  
40

## 【0819】

【化223】

ESMS ( $C_{45}H_{47}N_7O_8$ )の計算値: 813.3; 実測値: 814.1 (M+H)。

10

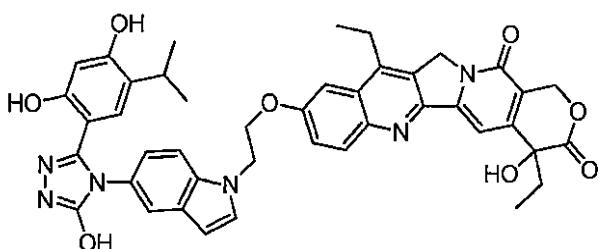
【0820】

SDC-TRAP-0058

9-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エトキシ)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン

【0821】

【化224】



20

ESMS ( $C_{43}H_{40}N_6O_8$ )の計算値: 768.3; 実測値: 769.1 (M+H)。

【0822】

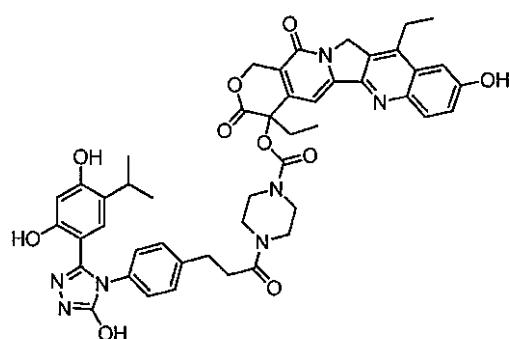
SDC-TRAP-0060

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-(3-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0823】

【化225】



40

ESMS ( $C_{47}H_{47}N_7O_{10}$ )の計算値: 869.3; 実測値: 870.0 (M+H)。

【0824】

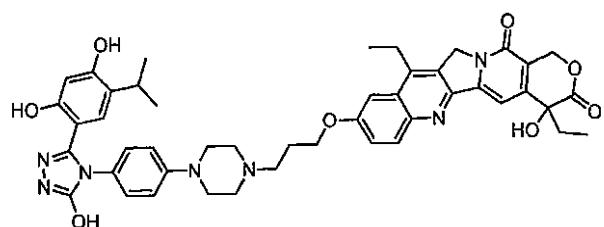
SDC-TRAP-0061

9-(3-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロポキシ)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン

50

【0825】

【化226】

ESMS ( $C_{46}H_{49}N_7O_8$ )の計算値: 827.3; 実測値: 828.1 (M+H)。

10

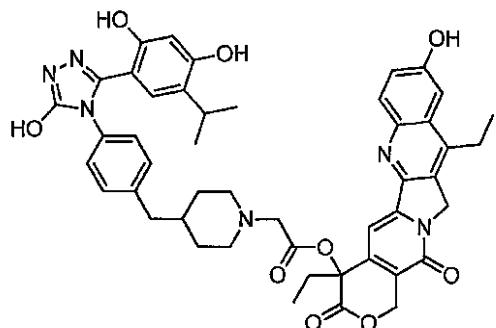
【0826】

SDC-TRAP-0071

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-1-イル)アセテート

【0827】

【化227】



20

$^1H$  NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 ( $C_{47}H_{48}N_6O_9$ )の計算値: 840.3; 実測値: 841.2 (M+H)。

30

【0828】

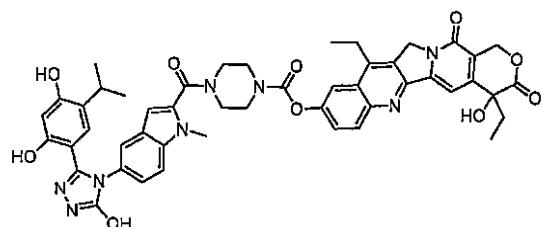
SDC-TRAP-0072

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【0829】

【化228】



50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 894.3; 実測値: 895.0 (M+H)。

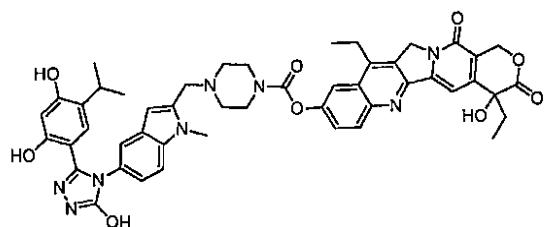
## 【0830】

SDC-TRAP-0073

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-((5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート 10

## 【0831】

## 【化229】



20

ESMS (C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 880.4; 実測値: 881.1 (M+H)。

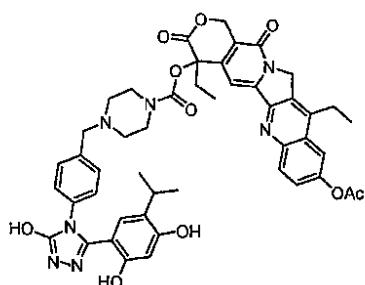
## 【0832】

SDC-TRAP-0074

9-アセトキシ-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-((4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0833】

## 【化230】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 880.4; 実測値: 881.1 (M+H)。 40

## 【0834】

SDC-TRAP-0075

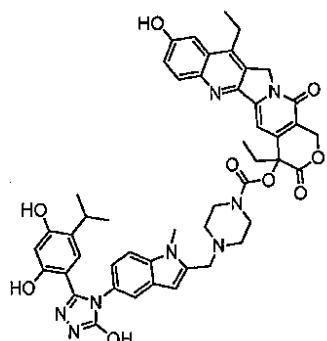
4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル4-((5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル

50

ルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0835】

【化231】



10

ESMS ( $C_{48}H_{48}N_8O_9$ )の計算値: 880.4; 実測値: 881.2 ( $M+H$ )。

【0836】

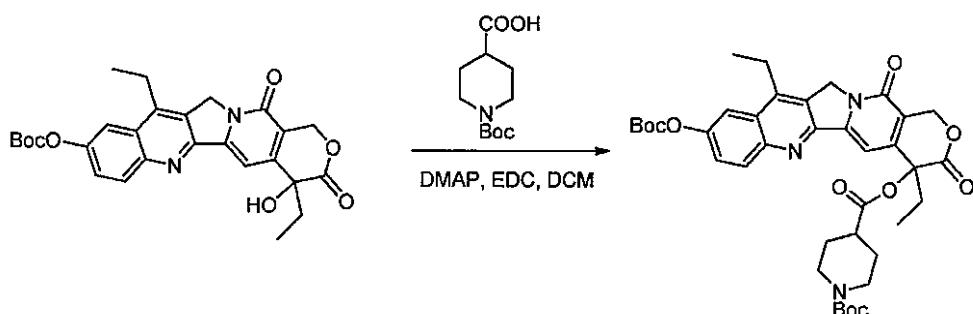
SDC-TRAP-0076

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル1-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボキシレート

20

【0837】

【化232】

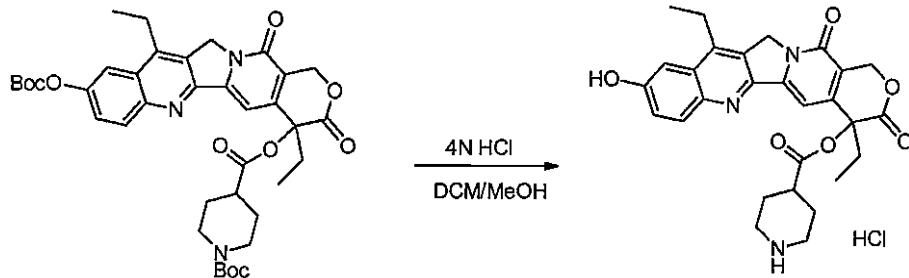


30

DCM(50mL)中のSN-38- $^{10}$ Boc(0.85g、1.73mmol)の溶液に、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.48g、2.09mmol)を加え、続いてDMAP(0.42g、3.44mmol)及びEDC(1g、5.2mmol)を加えた。反応物を室温で1hr攪拌し、次いでこれをDCM(100mL)で希釈した。有機相を2N HCl(50mL × 2)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけて4-(9-((t-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)1-t-ブチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1.03g、85%)を得た。

【0838】

【化233】



40

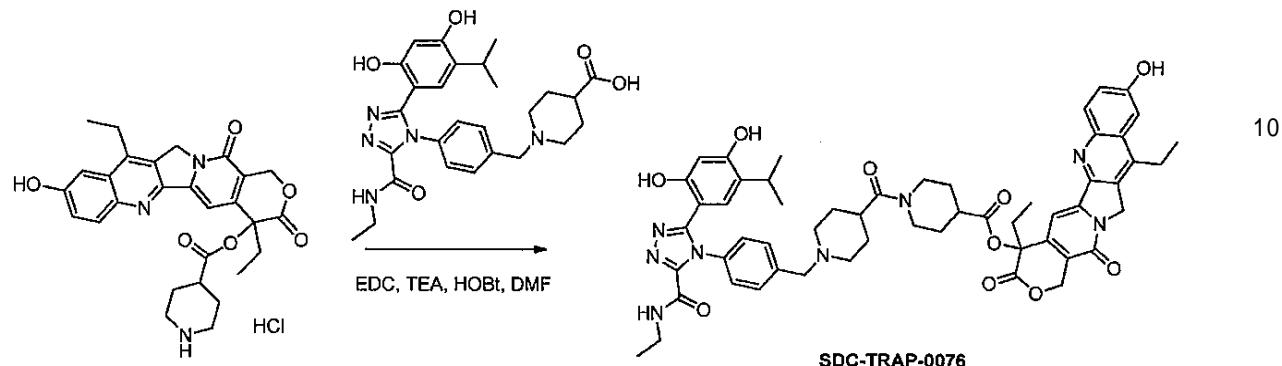
DCM(15mL)中の4-(9-((t-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3

50

,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)1-t-ブチルピペリジン1,4-ジカルボキシレート(1.03g、1.46mmol)の溶液に、ジオキサン(10mL)中の4N HClを加えた。反応物を45℃で30min加熱し、次いでこれを濃縮した。得られた粗生成物を、精製することなく次のステップで直接使用した。

【0839】

【化234】



DMF及びTEA(20mL/3mL)の中の4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イルピペリジン-4-カルボキシレート(HCl塩、0.35g、0.65mmol)の懸濁液を、それが透明に変わるまで加熱した。得られた溶液に、1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボン酸(0.3g、0.6mmol)、EDC(0.35g、1.82mmol)及びHOBT(Cat.)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いでこれをEtOAc(30mL)及びNH<sub>4</sub>Cl(20mL)で希釈した。有機相を回収し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0076を淡黄色固体(0.28g、4%)として得た。

【0840】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>55</sub>H<sub>60</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 992.4; 実測値: 993.5 (M+H)。

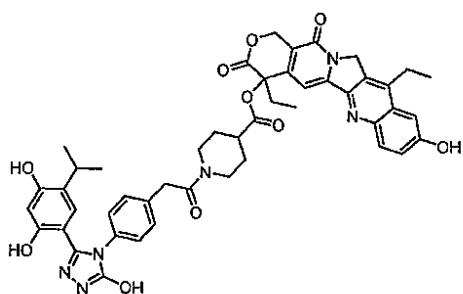
【0841】

SDC-TRAP-0097

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル1-(2-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0842】

## 【化235】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>47</sub>H<sub>46</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 854.3; 実測値: 855.2 (M+H)。

## 【0843】

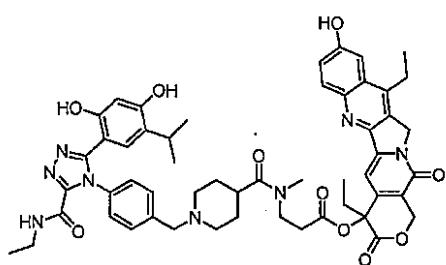
SDC-TRAP-0100

20

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル3-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)-N-メチルピペリジン-4-カルボキサミド)プロパンオエート

## 【0844】

## 【化236】



30

ESMS (C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 966.4; 実測値: 967.4 (M+H)。

## 【0845】

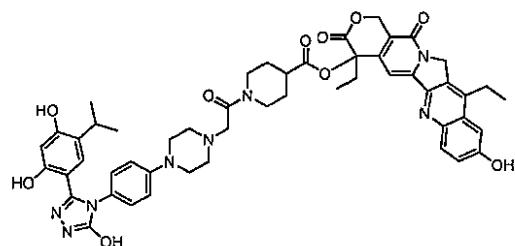
SDC-TRAP-0111

40

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル1-(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-カルボキシレート

## 【0846】

【化237】

ESMS ( $C_{51}H_{54}N_8O_{10}$ )の計算値: 938.4; 実測値: 939.4 (M+H)。

10

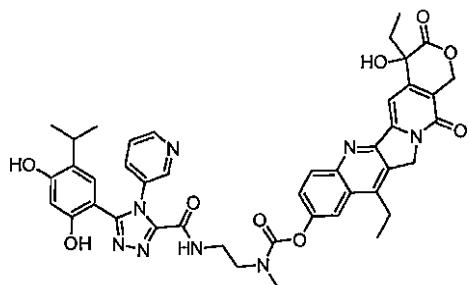
【0847】

SDC-TRAP-0112

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(2-(5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(ピリジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド)エチル)(メチル)カルバメート

【0848】

【化238】



20

ESMS ( $C_{43}H_{42}N_8O_9$ )の計算値: 814.3; 実測値: 815.2 (M+H)。

【0849】

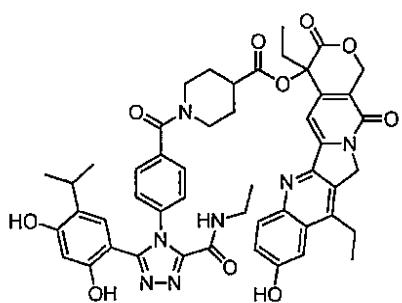
SDC-TRAP-0113

30

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0850】

【化239】



40

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 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); ES

50

MS ( $C_{49}H_{49}N_7O_{10}$ ) の計算値: 895.4; 実測値: 896.3 (M+H)。

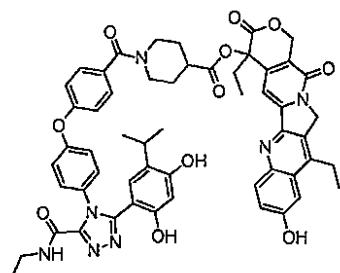
【0851】

SDC-TRAP-0154

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0852】

【化240】



10

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 ( $C_{55}H_{53}N_7O_{11}$ ) の計算値: 987.4; 実測値: 988.4 (M+H)。

【0853】

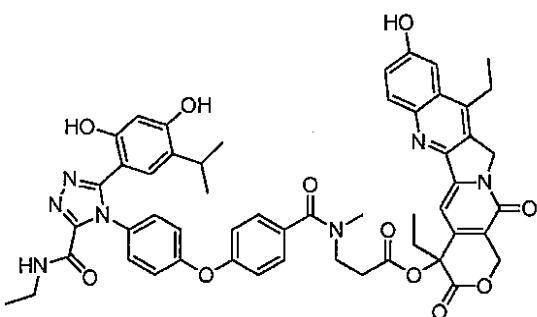
SDC-TRAP-0169

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル3-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)-N-メチルベンズアミド)プロパノエート

20

【0854】

【化241】



30

ESMS ( $C_{53}H_{51}N_7O_{11}$ ) の計算値: 961.4; 実測値: 962.3 (M+H)。

【0855】

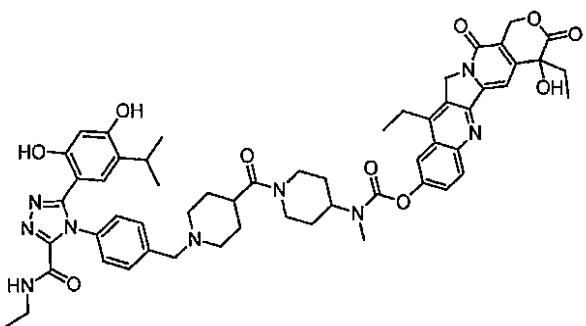
SDC-TRAP-0172

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(1-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

40

【0856】

## 【化242】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>56</sub>H<sub>63</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 1021.5; 実測値: 1022.5 (M+H)。

## 【0857】

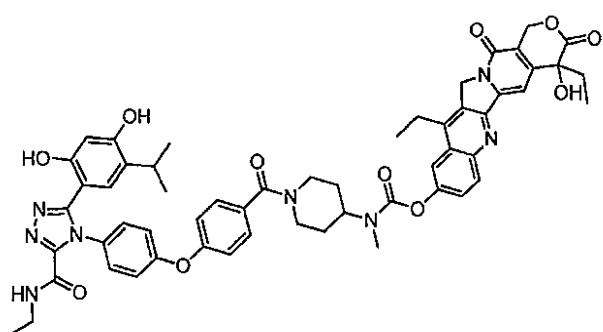
SDC-TRAP-0180

20

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

## 【0858】

## 【化243】



30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>)の計算値: 1016.4; 実測値: 1017.5 (M+H)。

40

## 【0859】

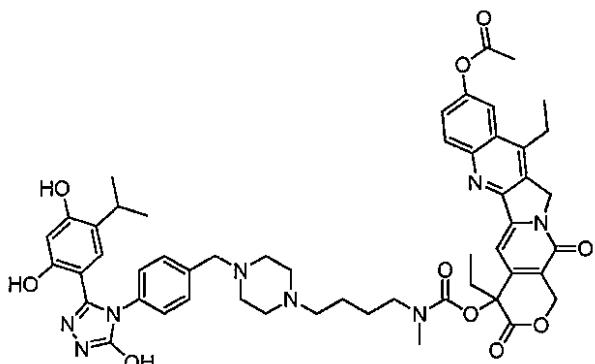
SDC-TRAP-0181

4-(((4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-イル)ブチル)(メチル)カルバモイル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イルアセテート

50

【0860】

【化244】



10

ESMS ( $C_{52}H_{58}N_8O_{10}$ )の計算値: 954.4; 実測値: 955.3 (M+H)。

【0861】

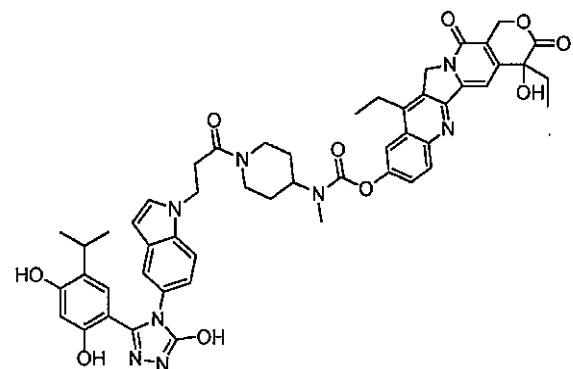
SDC-TRAP-0184

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(1-(3-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)ブロパノイル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

【0862】

20

【化245】



30

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 ( $C_{51}H_{52}N_8O_{10}$ )の計算値: 936.4; 実測値: 937.0 (M+H)。

【0863】

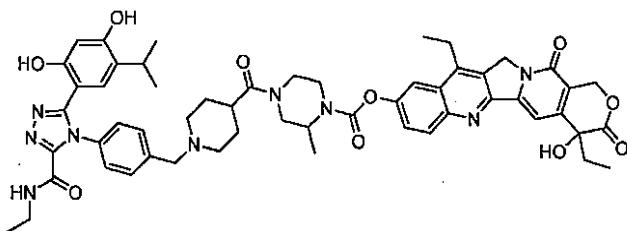
SDC-TRAP-0185

40

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(1-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペリジン-4-カルボニル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0864】

## 【化246】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>55</sub>H<sub>61</sub>N<sub>9</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 1007.5; 実測値: 1008.3 (M+H)。

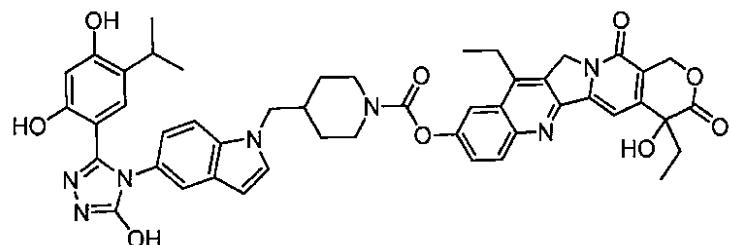
## 【0865】

SDC-TRAP-0186

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-((5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

## 【0866】

## 【化247】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>48</sub>H<sub>47</sub>N<sub>7</sub>O<sub>9</sub>)の計算値: 865.3; 実測値: 866.0 (M+H)。

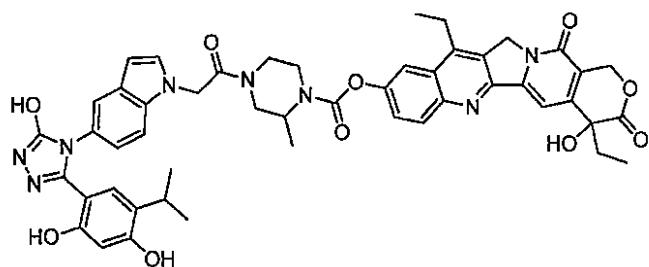
## 【0867】

SDC-TRAP-0201

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル4-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

## 【0868】

【化248】

ESMS ( $C_{49}H_{48}N_8O_{10}$ )の計算値: 908.3; 実測値: 909.0 (M+H)。

10

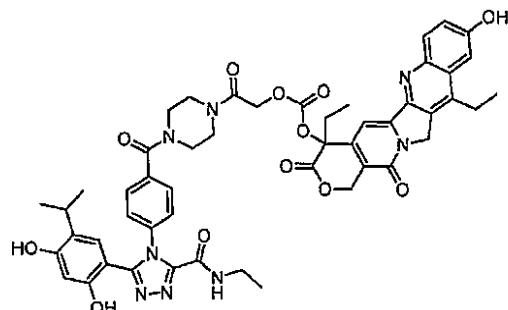
【0869】

SDC-TRAP-0202

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(2-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルボネート

【0870】

【化249】



20

ESMS ( $C_{50}H_{50}N_8O_{12}$ )の計算値: 954.4; 実測値: 955.1 (M+H)。

【0871】

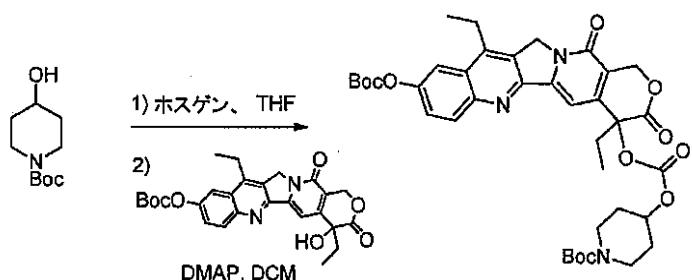
SDC-TRAP-0203

30

4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル(1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)カルボネート

【0872】

【化250】



40

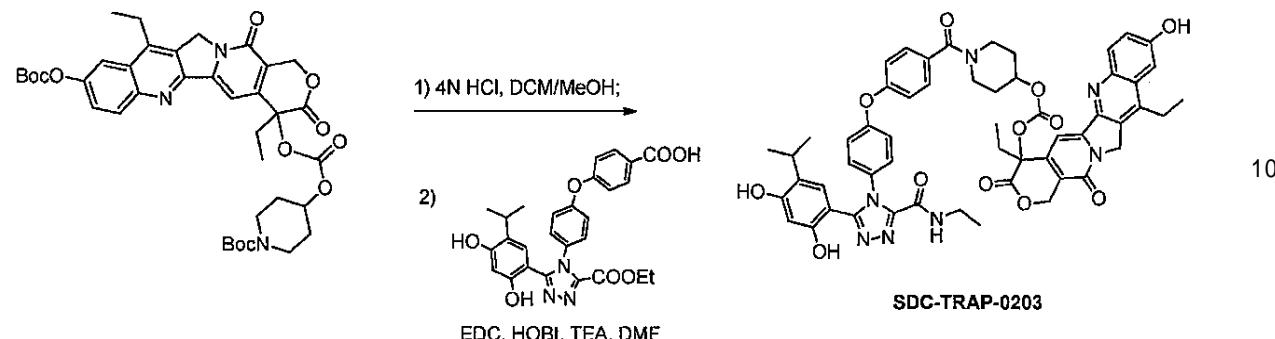
THF(4mL)中のtert-ブチル4-ヒドロキシペリジン-1-カルボキシレート(0.2g、1.0mmol)の溶液にホスゲン(トルエン中に15%wt、0.66mL)を加えた。反応物を室温で1hr攪拌した。SN-38-<sup>10</sup>OBoc(0.2g、0.4mmol)を反応溶液に加え、続いてDMAP(0.15g、1.2mmol)を加えた。反応物を室温で5hr攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(15mL×3)で抽出した。有機相を一緒にし、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてtert-ブチル4-(((9-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,1-

50

4-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.21g、73%)を得た。

【0873】

【化251】



DCM/MeOH(5mL/4mL)中の4-(((9-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.2g、0.28mmol)の溶液に、ジオキサン(5mL)中の4N HClを加えた。反応物を室温で2hr攪拌し、次いでこれを濃縮した。得られた固体をDMF(4mL)に溶解し、4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)安息香酸(0.14g、0.28mmol)、EDC(0.16g、0.83mmol)、TEA(1mL)及びHOBT(Cat.)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。反応物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(10mL)でクエンチし、EtOAc(15mL × 3)で抽出した。一緒にした有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0203(0.15g、54%)を得た。ESMS 計算値(C<sub>55</sub>H<sub>53</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>):1003.4; 実験値:1004.5(M+H)。

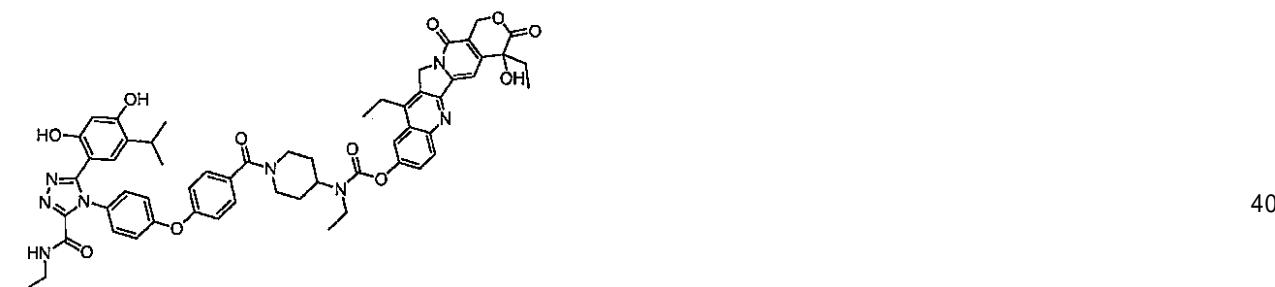
【0874】

SDC-TRAP-0221

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)(エチル)カルバメート

【0875】

【化252】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>57</sub>H<sub>58</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>)の計算値: 1030.4; 実測値: 1031.5 (M+H)。

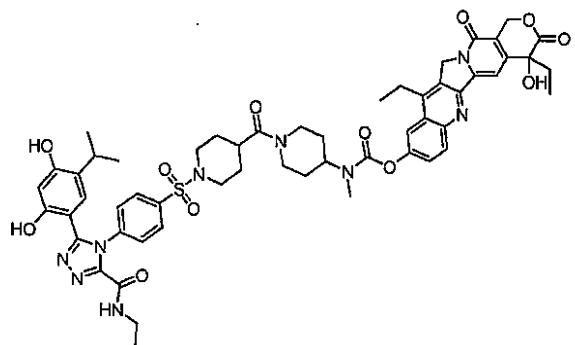
## 【0876】

SDC-TRAP-0222

4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル(1-(1-((4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

## 【0877】

## 【化253】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>55</sub>H<sub>61</sub>N<sub>9</sub>O<sub>12</sub>S)の計算値: 1071.4; 実測値: 1072.6 (M+H)。

20

## 【0878】

インピトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した：

## 【0879】

30

【表 4 1】

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)	
SDC-TRAP-0016	>5000	10
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	
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	40
SDC-TRAP-0070	263	
SDC-TRAP-0064	1129	
SDC-TRAP-0065	661	
SDC-TRAP-0071	307	
SDC-TRAP-0072	>5000	

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)	
SDC-TRAP-0073	478	10
SDC-TRAP-0077	2791	
SDC-TRAP-0079	1430	
SDC-TRAP-0081	622	
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	20
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	30
SDC-TRAP-0100	80	
SDC-TRAP-0111	>5000	
SDC-TRAP-0112	>5000	
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	40
SDC-TRAP-0181	164	
SDC-TRAP-0185	38	
SDC-TRAP-0186	1,619	
SDC-TRAP-0184	4,002	
SDC-TRAP-0205	564	

SDC-TRAP-#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (nM)
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
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

10

20

## Hsp90 結合アッセイ

【0880】

【表42】

No	SDC-TRAP-#	結合 EC <sub>50</sub> (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

30

40

## マウス血漿安定性データ

【0881】

【表 4 3】

SDC-TRAP-#	残留率% (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%
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%

10

20

30

40

【0 8 8 2】

【表 4 4】

検体標的 時間(h)	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP- 0045	SDC-TRAP- 0053	SN-38	SDC-TRAP- 0045	SDC-TRAP- 0053	SN-38	SDC-TRAP- 0045	SDC-TRAP- 0053	SN-38
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	--

10

20

30

40

50

SDC-TRAP-0046についての組織分布データ

【 0 8 8 3 】

【表 4 5】

検体標的	血漿濃度(μM)		腫瘍濃度(nmol/g組織)		腫瘍/血漿比				
	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38	SDC-TRAP-0046	SDC-TRAP-0052	SN-38
時間(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	--

【0884】  
【表46】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38	SDC-TRAP-0056	SDC-TRAP-0096	SN-38
時間(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-0063についての組織分布データ

【0885】

【表47】

検体標的	血漿濃度(μM)			腫瘍濃度(nmol/g組織)			腫瘍/血漿比		
	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38	SDC-TRAP-0063	DP-1	SN-38
時間(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

10

20

30

40

50

## SDC-TRAP-0076についての組織分布データ

【0886】

【表48】

検体標的	血漿濃度(μM)		腫瘍濃度(nmol/g組織)		腫瘍/血漿比	
	SDC-TRAP-0076	SN-38	SDC-TRAP-0076	SN-38	SDC-TRAP-0076	SN-38
時間(h)						
0.083	671	--	73.4	8.66	--	0.503
1	52.9	--	8.60	9.12	--	0.642
6	4.00	--	1.18	8.98	--	0.670
24	0.359	--	0.0755	7.32	--	0.572
48	1.11	--	0.160	7.60	--	0.489

## SDC-TRAP-0154についての組織分布データ

【0887】

10

20

30

40

【表49】

檢体標的 時間(h)	血漿濃度(μM)		腫瘍濃度(nmol/g組織)		腫瘍/血漿比				
	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38	SDC-TRAP-0154	SDC-TRAP-0179	SN-38
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	--

【0888】

[実施例28]

10

20

30

40

50

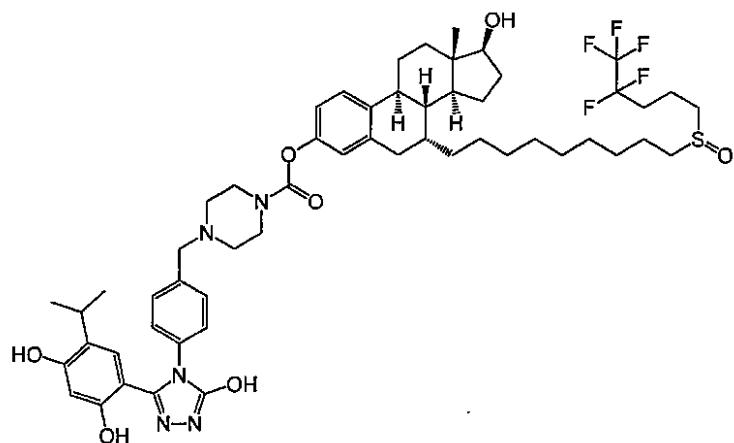
## フルペストラントを含むSDC-TRAP

SDC-TRAP-0148

(7R,8R,9S,13S,14S,17S)-17-ヒドロキシ-13-メチル-7-(9-((4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル)ノニル)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-デカヒドロ-6H-シクロペニタ[a]フェナントレン-3-イル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0889】

【化254】



10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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); ESMS C<sub>55</sub>H<sub>72</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Sの計算値: 1041.51; 実測値: 1042.9 (M+H)<sup>+</sup>。

【0890】

[実施例29]

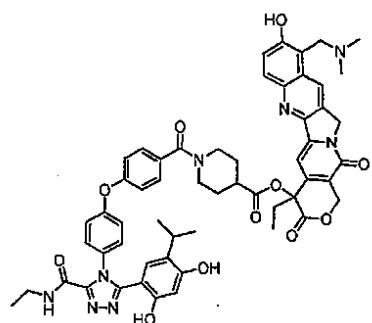
トポテカンを含むSDC-TRAP

SDC-TRAP-0159

10-((ジメチルアミノ)メチル)-4-エチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル-1-(4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-(エチルカルバモイル)-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェノキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-カルボキシレート

【0891】

【化255】



30

ESMS 計算値(C<sub>56</sub>H<sub>56</sub>N<sub>8</sub>O<sub>11</sub>):1016.4; 実験値:1017.6(M+H)。

【0892】

[実施例30]

VDA(血管破壊剤)を含むSDC-TRAP

2-メトキシ-5-(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソオキサゾール-4-イル)フェニル-4

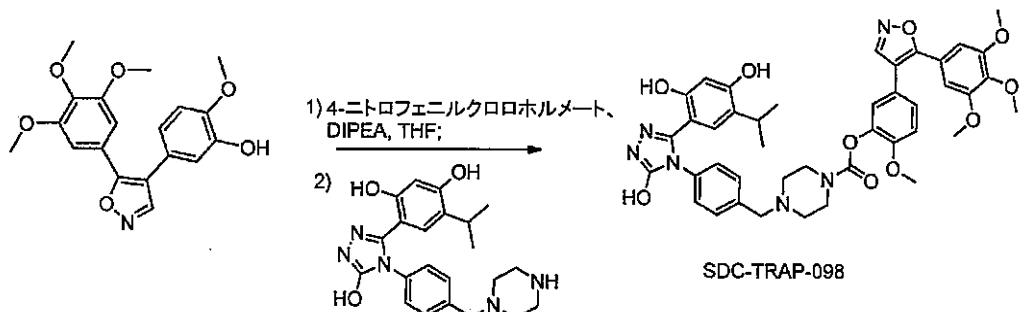
40

50

- (4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0893】

【化256】



THF(4mL)中の2-メトキシ-5-(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソオキサゾール-4-イル)フェノール(0.1g、0.28mmol)の溶液に4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.07g、0.35mmol)及びDIPEA(0.1mL、0.57mmol)を加えた。反応物を室温で30min攪拌し、次いでDMF(2mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(0.13g、0.31mmol)及びDIPEA(0.1mL、0.57mmol)の溶液を加えた。室温で30min攪拌した後、反応物をH<sub>2</sub>O(10mL)で希釈し、EtOAc(10mL×3)で抽出し、一緒にした有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濃縮した。カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0098(0.13g、59%)を得た。

【0894】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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 (C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 792.3; 実測値: 793.2 (M+H)。

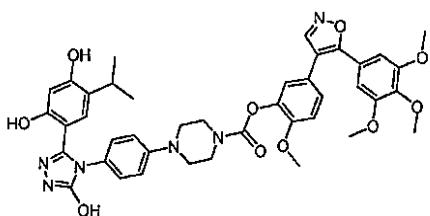
【0895】

SDC-TRAP-0099

2-メトキシ-5-(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソオキサゾール-4-イル)フェニル-4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0896】

【化257】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>)の計算値: 778.3; 実測値: 779.2 (M+H)。

【0897】

SDC-TRAP-0158

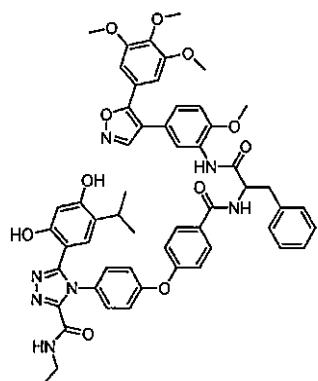
5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(4-(1-((2-メトキシ-

50

5-(5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)イソオキサゾール-4-イル)フェニル)アミノ)-1-オキソ-3-フェニルプロパン-2-イル)カルバモイル)フェノキシ)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド ESMS ( $C_{55}H_{53}N_7O_{11}$ ) の計算値: 987.4; 実測値: 988.3 (M+H)。

[ 0 8 9 8 ]

【化 2 5 8】



10

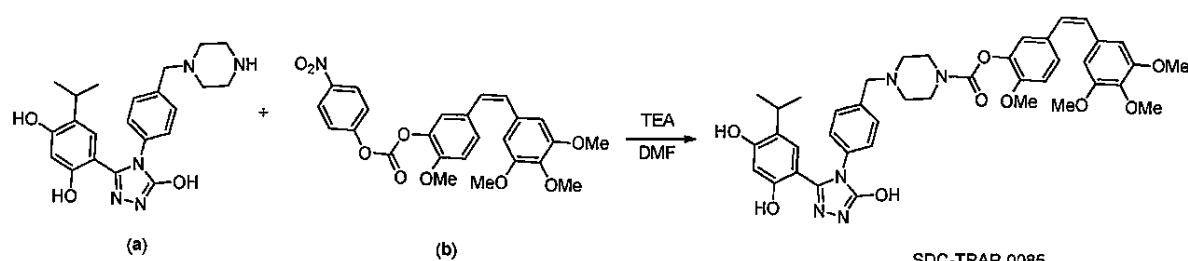
SDC - TRAP - 0085

(Z)-2-メトキシ-5-(3,4,5-トリメトキシスチリル)フェニル4-(4-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

( 0 8 9 9 )

【化 2 5 9】



SDC-TRAP-0085

30

DMF(2mL)中の4-(5-ヒドロキシ-4-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(a、0.1mmol)、(Z)-2-メトキシ-5-(3,4,5-トリメトキシスチリル)フェニル(4-ニトロフェニル)カーボネート(b、0.1mmol)及びTEA(0.2mmol)の混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を一緒にし、濃縮し、カラムで精製してSDC-TRAP-0085を白色固体(13mg、0.02mmol)として得た。

[ 0 9 0 0 ]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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; ESMS C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>の計算値: 751.3; 実測値: 752.2 (M + H<sup>+</sup>)。

40

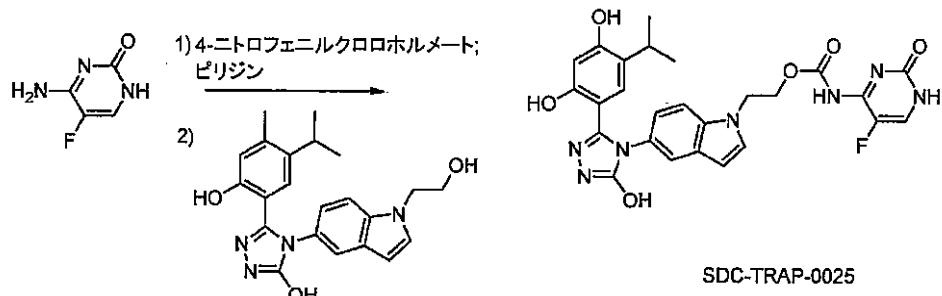
( 0 9 0 1 )

SDC-TRAP-0025

1-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-3-(5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)尿素

[ 0 9 0 2 ]

## 【化260】



10

ピリジン(4mL)中の5-フルオロシトシン(0.14g、1.1mmol)の溶液に4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.22g、1.1mmol)を加えた。反応物を、マイクロ波中、90°で30min加熱した。得られた溶液に、4-(5-ヒドロキシ-4-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-イソプロピルベンゼン-1,3-ジオール(0.15g、0.38mmol)を加えた。反応物をマイクロ波中、100°で1hr加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけてSDC-TRAP-0025(0.07g、34%)を得た。

## 【0903】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>5</sub>)の計算値: 548.2; 実測値: 549.1 (M+H)。

## 【0904】

インビトロでの活性を、本明細書で示すHER2分解アッセイを用いてこれらの化合物について測定した:

## 【0905】

## 【表50】

STA#	HER2分解 IC <sub>50</sub> (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

30

40

## マウス血漿安定性データ

## 【0906】

【表 5 1】

化合物ID	残留率%(1h)
SDC-TRAP-0098	96.0%
SDC-TRAP-0099	95.2%
SDC-TRAP-0158	92.7%

SDC-TRAP-0098についての組織分布データ

【0907】

10

【表 5 2】

検体標的	血漿濃度(μM)				腫瘍濃度(nmol/g 組織)				腫瘍/血漿比	
	.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	
時間(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	--	

20

30

【0908】

[実施例31]

SDC-TRAP-0232

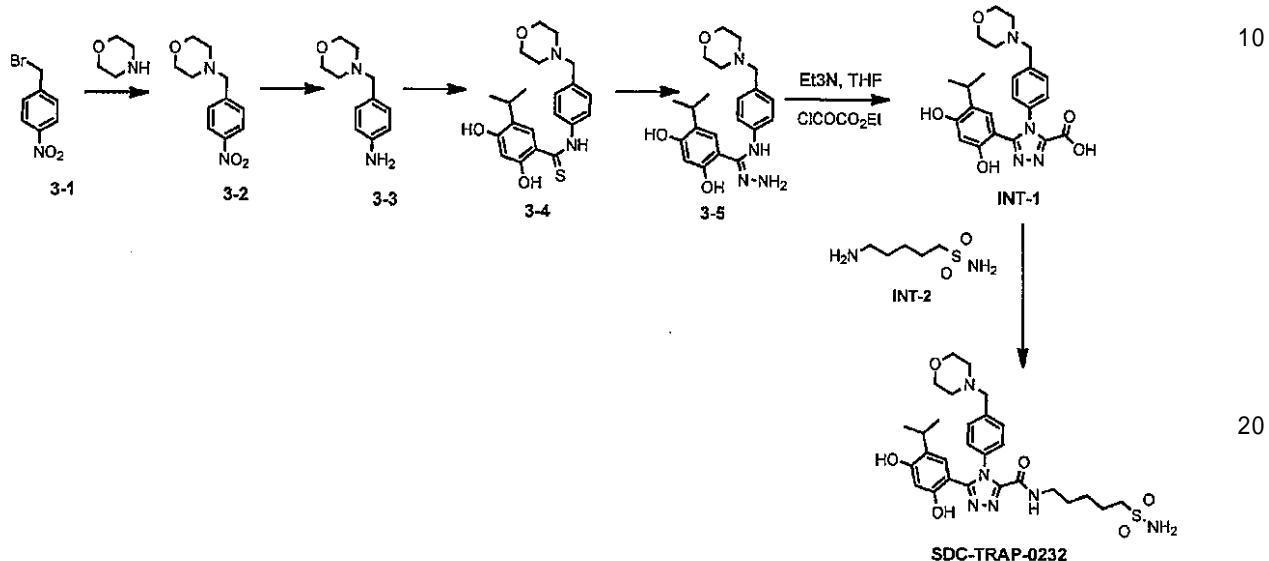
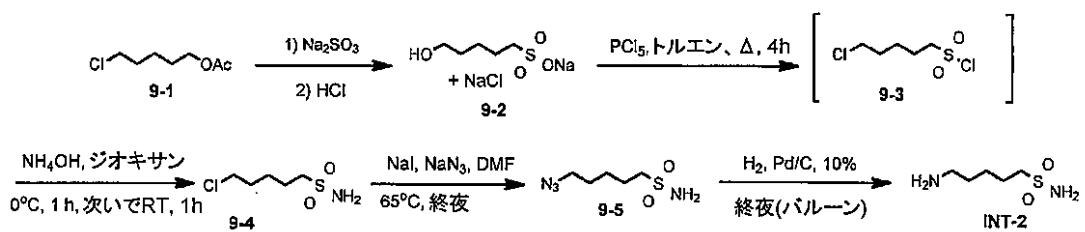
5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-N-(5-スルファモイルペンチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

SDC-TRAP-0232の合成を、以下のスキームに概要を示す。最終アミドカップリングは、還流ジオキサン中で触媒としてホウ酸を用いて実施した。INT-2の合成は別の文献に記載されている。

【0909】

40

## 【化261】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C28H38N6O6S)の計算値: 586.26; 実測値: 587.2 (M+H)。

## 【0910】

30

## [実施例32]

SDC-TRAP-233

SDC-TRAP-0233

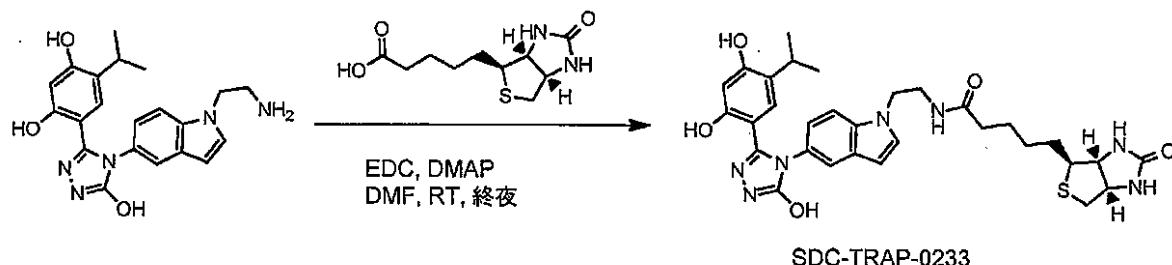
N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-5-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド

SDC-TRAP-0233を、標準的なアミドカップリング条件を用いて対応するHSP90阻害剤から合成した。

## 【0911】

## 【化262】

40



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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), 6.4

50

4-6.37 (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)。

#### 【0912】

ESMS (C31H37N7O5S)の計算値: 619.2; 実測値: 620.2 (M+H)。

#### 【0913】

[実施例33]

SDC-TRAP-234

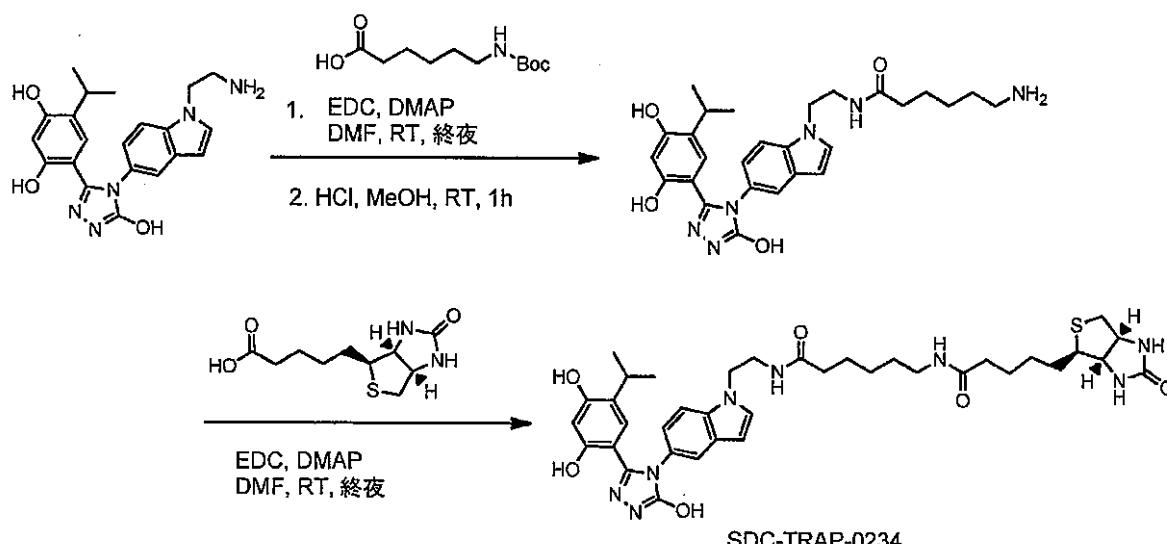
SDC-TRAP-0234

N-(2-(5-(3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1H-インドール-1-イル)エチル)-6-(5-((3aR,4R,6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタニアミド)ヘキサンアミド

SDC-TRAP-0234を、対応するHSP90阻害剤から出発し、Boc保護されたアミノヘキサン酸のカップリングによって合成した。次いで脱保護し、さらに標準的なカップリング条件を用いたビオチンのカップリングにより所望生成物を得た。

#### 【0914】

#### 【化263】



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 (C37H48N8O6S)の計算値: 732.34; 実測値: 733.3 (M+H)。

#### 【0915】

[実施例34]

慢性気管支炎及び喘息の防止及び処置のためのSDC-TRAPの特定及び使用

慢性気管支炎は、肺の気管支の慢性炎症である。これは一般に、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の2つの形態の一方であると考えられ、他方は肺気腫である。これは、連続して2年間、少なくとも年に3ヶ月間唾液(痰)や粘液をもたらす持続性の咳として臨床的に定義されている。

#### 【0916】

喘息は、肺の気道の肥大及び狭小化を引き起こし、喘鳴、息切れ、胸苦しさ及び咳嗽をもたらす炎症性疾患である。喘息は、慢性的なものであるか、或いは、これらに限定されないが、動物の毛又は鱗屑、粉塵、気候の変化、運動、カビ及び花粉を含む環境的な誘因によって引き起こされる可能性がある。

10

20

30

40

50

## 【0917】

慢性気管支炎、COPD及び喘息の処置に使用される薬物には、これらに限定されないが、平滑ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害剤、例えば臭化イプラトロピウム；抗コリン性気管支拡張剤、例えばチオトロピウム；長時間作用型の2-アドレナリン作動性受容体アゴニスト、例えばサルメテロール、フルモテロール及びアルブテロール；抗炎症剤、例えば吸引ステロイド、モンテルカスト、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(LTRA)及びロフルミラスト、酵素ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の選択性の長時間作用型阻害剤；テオフィリンなどのキサンチン；並びに粘液溶解剤、例えばプロムヘキシン及びアセチルシスティンが含まれる。慢性気管支炎は、細菌感染によって引き起こされるか又はそれによって悪化している場合、処置のために抗生物質を使用することができる。

10

## 【0918】

慢性気管支炎、COPD及び喘息の処置のために使用される薬剤の多くは、身体全体に存在する受容体を介して作用し、それによって潜在的に望ましくない副作用が引き起こされる。その薬物の多くは、標的部位への送達を増進させ、副作用を減少させることができる吸入による投与のために利用できるが、疾患集団における肺機能の低下は、不適切な投薬及びコンプライアンスの低下をもたらす可能性がある。

## 【0919】

酵素ホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)の選択性の長時間作用型阻害剤である、ロフルミラスト(3-(シクロプロピルメトキシ)-N-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)ベンズアミド)は、経口投与用の錠剤として処方され、慢性気管支炎及びCOPDの処置における使用が承認されている。ロフルミラストは、1つ以上の薬物と組み合わせて結合部分として使用して、上記に及び本出願を通して挙げたものなどの、慢性気管支炎、COPD又は喘息の処置のために使用できるSDC-TRAPが、経口送達を許容しながら、他の薬剤が目的の部位、すなわち肺を標的とできるようにすることができる。

20

## 【0920】

ロフルミラスト-エフェクター分子SDC-TRAPは、例えば、本明細書で提供するものの任意の公知のリンカーを用いて、所望のエフェクター分子で形成させることができる。使用される特異的なリンカー及びコンジュゲート方法は、例えばエフェクター分子の化学的性質に依存することになる。

## 【0921】

30

ロフルミラストSDC-TRAP分子コンジュゲートの細胞毒性を判定するためのアッセイは、実施例4に示したものと同様の方法を用いて実行される。細胞生存率アッセイは、許容される毒性を有するSDC-TRAP、好ましくは、いずれの親化合物よりも低い毒性を有する化合物を特定するために、非形質転換細胞、好ましくは肺細胞で実施される。

## 【0922】

ロフルミラストSDC-TRAP分子を、それらの効能が複合体の生成によって阻害されていないことも確認するためにテストする。PDE-4活性をテストするアッセイは当業界で周知であり、市場に入手することができる(例えば、PerkinElmer LANCE(登録商標)Ultra cAMPキット)。エフェクター分子の活性を、適切な方法を用いてテストする。

## 【0923】

40

薬剤の薬物動態学的及び薬力学的特性を評価するための方法は当業界で周知である。組織分布試験を、それぞれのロフルミラスト及びエフェクター分子の分布と比較したコンジュゲートの分布を評価するために実施する。コンジュゲートされていないエフェクター分子と比較した、肺におけるロフルミラストSDC-TRAP分子の増大蓄積を観察する。こうしたアッセイを、一般に吸入によって投与できる活性薬剤の経口送達されたSDC-TRAPを用いて実施する。ロフルミラストSDC-TRAP分子が、より長期の血清安定性を有することも確認される。

## 【0924】

所望の活性、細胞毒性、薬物動態学的特性及び改善された肺への送達を有するロフルミラストSDC-TRAP分子が特定されたら、SDC-TRAPを、慢性気管支炎、COPD及び/又は喘息の

50

適切な動物モデルのそれらの効能についてテストする。慢性気管支炎、COPD及び喘息の動物モデルは当業界で周知である。コンジュゲートの活性を、それぞれのロフルミラスト及びエフェクター分子単独での活性と比較する。親分子のいずれかと比較して1つ以上の改善された特性を有するロフルミラストSDC-TRAP分子を、他の動物系及びヒトでさらに特性評価する。

#### 【0925】

SDC-TRAPは、ヒトの処置において、これらに限定されないが、低い毒性、改善された投薬スケジュール又は改善された効能を含む1つ以上の改善された特性を有することが分かる。

#### 【0926】

##### [実施例32]

###### 皮膚癌及び日光性角化症の防止及び処置のためのSDC-TRAPの特定及び使用

皮膚癌(新生物)は、それらが発生してくる皮膚細胞の種類にちなんで呼ばれる。皮膚癌には、基底細胞癌腫、扁平上皮細胞癌腫、悪性黒色腫及びボーエン病が含まれる。日光性角化症は、常にではないが、扁平上皮細胞癌腫の前駆型である。

#### 【0927】

皮膚癌の処置のために使用される薬物は、皮膚癌のタイプや重症度にもとづいて選択される。表在性の非黒色腫皮膚癌は、単独か、又は外科処置又は他の治療介入と組み合わせて局所剤で処置することができる。こうした薬剤には、これらに限定されないが、レチノイド、5-フルオロウラシル、ジクロフェナク、インゲノールメブテート及びイミキモドが含まれる。局所送達は、化学治療剤を、腫瘍又は皮膚病変の部位への直接投与を可能にする。しかし、活性薬剤の皮膚中への送達は困難なものである可能性がある。さらに、多くの局所治療剤は皮膚に対して刺激性があり、瘢痕形成をもたらし、さらには、活性薬剤のその部位への送達を阻害する可能性がある。

#### 【0928】

イミキモド3-(2-メチルプロピル)-3,5,8-トリアザトリシクロ[7.4.0.02,6]トリデカ-1(9),2(6),4,7,10,12-ヘキサエン-7-アミン)は、皮膚癌(基底細胞癌腫、ボーエン病、表在性扁平上皮細胞癌腫、一部の表在性悪性黒色腫及び日光性角化症)並びに性器疣(尖圭コンジローム(condylomata acuminata))を含む特定の皮膚疾患を処置するために使用される患者用塗布クリーム剤である。イミキモド及びその類似体は、一般に病原体認識に関与するトール様受容体7(TLR7)を介して免疫細胞を活性化することによって、免疫系を活性化する。イミキモドは、SDC-TRAP分子を作製するために皮膚疾患を処置するのに使用される1つ以上の薬物と併用することができる。

#### 【0929】

イミキモドSDC-TRAP分子は、例えば本明細書で提供させるものなどの任意の公知のリンカーを用いて、所望のエフェクター分子で形成させることができる。使用される具体的なリンカー及びコンジュゲート方法は、例えばエフェクター分子の化学的性質に依存することになる。

#### 【0930】

イミキモドSDC-TRAP分子の細胞毒性を判定するためのアッセイを、実施例4で提供したのと同様の方法を用いて実施する。細胞生存率アッセイは、許容される毒性を有するSDC-TRAP、好ましくは、いずれの親化合物よりも低い毒性を有する化合物を特定するために、非形質転換細胞、好ましくは皮膚細胞で実施される。細胞毒性及び皮膚刺激アッセイは、例えば、常法に従う方法を用いた毒性/刺激アッセイにおいてヒト皮膚のためのモデルとしてしばしば用いられるブタの皮膚でも実施される。

#### 【0931】

イミキモドSDC-TRAP分子について、それらの効能がコンジュゲートの生成によって阻害されていないことを確認することもテストする。多くの皮膚癌細胞系は当業界で周知である。癌細胞を死滅させることにおけるイミキモドSDC-TRAP分子の効能を実証するために、用量応答曲線を作成する。イミキモドSDC-TRAP分子は、イミキモド又はエフェクター分子單

10

20

30

40

50

独より、皮膚癌細胞を死滅させるのにより効果的であることが好ましい。

【0932】

薬剤の薬物動態学的及び薬力学的特性を評価するための方法は当業界で周知である。上記したように、ブタの皮膚は、毒性/刺激アッセイの両方においてヒト皮膚のためのモデルとしてしばしば用いられるが、皮膚層及び細胞中への薬剤の取り込み及び送達をアッセイするのにも用いられる。イミキモド、エフェクター分子及びイミキモドSDC-TRAP分子の局所製剤を、常法に従う方法を用いて、皮膚を通した取り込み、輸送及び皮膚の中での持続性についてアッセイする。

【0933】

所望の活性、細胞毒性、薬物動態学的特性及び改善された組織送達を有するイミキモドSDC-TRAP分子が特定されたら、そのSDC-TRAPを、皮膚癌の適切な動物モデルでそれらの効能についてテストする。皮膚癌の動物モデルは当業界で周知である。例えば、扁平上皮細胞癌腫、基底細胞癌腫又は黒色腫細胞系を用いた異種移植片腫瘍モデルは、皮下に植え込まれた腫瘍で使用される。イミキモド、エフェクター分子及びイミキモドSDC-TRAP分子の局所製剤を塗布する。コンジュゲートの活性を、それぞれイミキモド及びエフェクター分子の単独での活性と比較する。親分子のいずれかと比較して1つ以上の改善された特性を有するイミキモドSDC-TRAP分子を、他の動物系及びヒトでさらに特性評価する。

10

【0934】

SDC-TRAPは、ヒトの処置において、これらに限定されないが、低い毒性、改善された投薬スケジュール又は代替の投与経路を含む1つ以上の改善された特性を有することが分かる。

20

【0935】

[実施例33]

SDC-TRAP分子の透過性の測定

本発明のSDC-TRAP分子が細胞中へ進入する能力をテストするために、人工膜透過性アッセイ(「PAMPA」)を用いた。PAMPAは、受動輸送機序によって細胞に進入する薬物についてインピボでの薬物透過性を予測するための有用なツールである。本発明のSDC-TRAP分子が細胞へ透過する能力を測定するために、PAMPAアッセイと一緒にLC/MSを使用した。

【0936】

アッセイ成分を加える前に、プレコートしたPAMPAプレートを、室温で少なくとも30分間加温した。

30

【0937】

テストするSDC-TRAP分子でストック溶液を調製した。作業溶液(working solution)を作製するために、50 μLのDMSO中の100 μMストック+950 μLのPBSか、又は50 μLの200 μMストックを96ディープウェルプレートに加え、それぞれ5 μMの最終濃度又は10 μMの最終濃度を得た。テストする各化合物を含む300 μLの作業溶液を、ドナーPAMPAプレートの適切なウェルに加えた。200 μLのPBSを、アクセプターPAMPAプレートの対応するウェルに加えた。

【0938】

アクセプターブレートをドナーブレート上に降ろし、5時間インキュベートさせた。5時間後、50 μLの分量を各ブレートの各ウェルから取り出し、新しい96ディープウェルブレートに加えた。

40

【0939】

内部標準を含む100 μLのメタノールを各分量に加え、LC/MSで分析した。内部標準は150 ng/mlのSDC-TRAP-0002であった。

【0940】

各SDC-TRAP分子及び対照分子についての透過性を計算するために、以下の式を使用した：

透過性(cm/sの単位で)：

【0941】

50

## 【数1】

$$P_e = \frac{-\ln[1 - C_A(t) / C_{\text{平衡}}]}{A * (1/V_D + 1/V_A) * t}$$

$$C_{\text{平衡}} = \frac{C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A}{V_D + V_A}$$

質量保持率:

## 【数2】

$$R = \frac{1 - [C_D(t) * V_D + C_A(t) * V_A]}{C_0 * V_D}$$

10

$C_0$ =ドナーウェル中での初期化合物濃度(mM)

$C_D(t)$ =時間tでのドナーウェル中の化合物濃度(mM)

$C_A(t)$ =時間tでのアクセプターウェル中の化合物濃度(mM)

$V_D$ =ドナーウェル容積=0.3mL

$V_A$ =アクセプターウェル容積=0.2mL

$A$ =フィルター面積=0.3cm<sup>2</sup>

$t$ =インキュベーション時間=18000s(5h)

以下の表に示すデータについて、上記式の濃度の代わりにピーク面積を用いた。

【0 9 4 2】

20

【表 5 3】

SDC-TRAP-#	透過性		質量保持率 (%)
	(cm/s)	(10 <sup>-6</sup> cm/s)	
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
ドキソルビシン	3.30E-09	0.0033	21.0
ドセタキセル	5.00E-08	0.05	17.6
SN-38	6.43E-07	0.643	38.2
レナリドミド	6.20E-08	0.062	26.0
フロセミド	1.47E-08	0.0147	7.53
カフェイン	1.17E-05	11.7	20.8

10

20

30

## 【0943】

同じプロトコルを、以下の表で特定されるSDC-TRAP分子の透過性をテストするために使用した。

## 【0944】

【表 5 4】

SDC-TRAP-#	透過性		質量保持率 (%)
	(cm/s)	(10 <sup>-6</sup> cm/s)	
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
フロセミド	2.50E-08	0.025	2.63
カフェイン	1.43E-05	14.3	-0.11

10

20

## 【0945】

本明細書で引用したすべての出版物、特許出願、特許及び他の文献を、それらの全体において参照により本明細書に組み込む。一致しない場合、定義を含む本明細書が優先されるものとする。

## 【0946】

本明細書は、文脈による別段の指定のない限り、記載した態様、実施形態及び実施例の可能なすべての置換及び組合せを開示し包含しているものと理解されるべきである。当業者は、本発明を、例示の目的で示した、集約し記載した態様、実施形態及び実施例以外のものにより実施でき、且つ本発明が以下の特許請求の範囲によってのみ限定されることを理解されよう。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

- (1) 結合部分及びエフェクター部分を含む結合部分-薬物コンジュゲート(SDC-TRAP)。
- (2) 前記結合部分が、正常細胞と比較して癌性細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する、(1)に記載のSDC-TRAP。
- (3) 前記タンパク質がシャペロンタンパク質である、(2)に記載のSDC-TRAP。
- (4) 前記シャペロンがHsp90である、(3)に記載のSDC-TRAP。
- (5) 前記結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(4)に記載のSDC-TRAP。
- (6) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(5)に記載のSDC-TRAP。
- (7) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン及びラディシコールからなる群から選択される、(6)に記載のSDC-TRAP。
- (8) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(1)に記載のSDC-TRAP。
- (9) 前記エフェクター部分が治療部分である、(1)に記載のSDC-TRAP。
- (10) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(9)に記載のSDC-TRAP。
- (11) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ポリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17

30

40

50

-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(10)に記載のSDC-TRAP。

(12) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(10)に記載のSDC-TRAP。

(13) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(12)に記載のSDC-TRAP。

(14) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(5)に記載のSDC-TRAP。

(15) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(14)に記載のSDC-TRAP。

(16) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(14)に記載のSDC-TRAP。

(17) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(14)に記載のSDC-TRAP。

(18) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(14)に記載のSDC-TRAP。

(19) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(1)に記載のSDC-TRAP

10

。 (20) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(19)に記載のSDC-TRAP。

(21) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(20)に記載のSDC-TRAP。

(22) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(21)に記載のSDC-TRAP。

(23) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンクからなる群から選択される、(20)に記載のSDC-TRAP。

(24) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAP。

(25) 受動拡散によって細胞に進入することができる、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAP。

20

(26) 前記結合部分が、正常細胞と比較して癌性細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する、(25)に記載のSDC-TRAP。

(27) 前記タンパク質がシャペロニンタンパク質である、(26)に記載のSDC-TRAP。

(28) 前記シャペロニンがHsp90である、(27)に記載のSDC-TRAP。

(29) 前記結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(28)に記載のSDC-TRAP。

(30) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(29)に記載のSDC-TRAP。

(31) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマインシン及びラディシコールからなる群から選択される、(30)に記載のSDC-TRAP。

30

(32) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(25)に記載のSDC-TRAP。

(33) 前記エフェクター部分が治療部分である、(25)に記載のSDC-TRAP。

(34) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(33)に記載のSDC-TRAP。

(35) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタッフ、レナリドミド、イリノテカン、ガネットスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(34)に記載のSDC-TRAP。

(36) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(34)に記載のSDC-TRAP。

(37) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(36)に記載のSDC-TRAP。

(38) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(29)に記載のSDC-TRAP。

40

(39) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(38)に記載のSDC-TRAP。

(40) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(38)に記載のSDC-TRAP。

(41) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(38)に記載のSDC-TRAP。

(42) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(38)に記載のSDC-TRAP。

(43) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(26)に記載のSDC-TRAP

。 (44) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(43)に記載のSDC-TRAP。

(45) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(44)に記載のSDC-TRAP。

(46) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(45)に記載のSDC-

50

TRAP。

(47) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンクマーからなる群から選択される、(44)に記載のSDC-TRAP。

(48) 能動輸送によって細胞に進入することができる、結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAP。

(49) 前記結合部分が、正常細胞と比較して癌性細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する、(48)に記載のSDC-TRAP。

(50) 前記タンパク質がシャペロニンタンパク質である、(49)に記載のSDC-TRAP。

(51) 前記シャペロニンがHsp90である、(50)に記載のSDC-TRAP。

(52) 前記結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(51)に記載のSDC-TRAP。 10

(53) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(52)に記載のSDC-TRAP。

(54) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマインシン及びラディシコールからなる群から選択される、(53)に記載のSDC-TRAP。

(55) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(48)に記載のSDC-TRAP。

(56) 前記エフェクター部分が治療部分である、(48)に記載のSDC-TRAP。

(57) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(56)に記載のSDC-TRAP。

(58) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノstatt、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(57)に記載のSDC-TRAP。 20

(59) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(57)に記載のSDC-TRAP。

(60) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(59)に記載のSDC-TRAP。 20

(61) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(52)に記載のSDC-TRAP。

(62) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(61)に記載のSDC-TRAP。

(63) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(61)に記載のSDC-TRAP。

(64) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(61)に記載のSDC-TRAP。

(65) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(61)に記載のSDC-TRAP。

(66) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(48)に記載のSDC-TRAP。 30

。 (67) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(66)に記載のSDC-TRAP。

(68) 前記リンマーが切断可能なリンマーを含む、(67)に記載のSDC-TRAP。

(69) 前記切断可能なリンマーが酵素的に切断可能なリンマーを含む、(68)に記載のSDC-TRAP。

(70) 前記リンマーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンクマーからなる群から選択される、(67)に記載のSDC-TRAP。

(71) 結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記結合部分が800ダルトン未満の分子量を有する、SDC-TRAP。 40

(72) 前記結合部分が、700ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(73) 前記結合部分が、600ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(74) 前記結合部分が、500ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(75) 前記結合部分が、400ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(76) 前記結合部分が、300ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(77) 前記結合部分が、200ダルトン未満の分子量を有する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(78) 前記結合部分が、正常細胞と比較して癌性細胞中で過剰発現されているタンパク質と相互作用する、(71)に記載のSDC-TRAP。

(79) 前記結合部分がシャペロニンタンパク質である、(78)に記載のSDC-TRAP。

(80) 前記シャペロニンがHsp90である、(79)に記載のSDC-TRAP。

(81) 前記結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(80)に記載のSDC-TRAP。 50

RAP。

- (82) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(81)に記載のSDC-TRAP。
- (83) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(82)に記載のSDC-TRAP。
- (84) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(71)に記載のSDC-TRAP。
- (85) 前記エフェクター部分が治療部分である、(71)に記載のSDC-TRAP。
- (86) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(85)に記載のSDC-TRAP。
- (87) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキ  
セド、ボリノスタッフ、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17  
-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(86)に記載のSDC-TRAP。 10
- (88) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(86)に記載のSDC-TRAP。
- (89) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(88)に記載のSD  
C-TRAP。
- (90) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(81)に記載のSDC-TRAP。
- (91) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(90)に記載のSDC-TRAP。
- (92) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(90)に記載のSDC-TRAP。
- (93) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(90)に記載のSDC-TRAP。
- (94) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(90)に記載のSDC-TRAP。
- (95) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(71)に記載のSDC-TRAP  
。
- (96) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(9  
5)に記載のSDC-TRAP。
- (97) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(96)に記載のSDC-TRAP。
- (98) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(97)に記載のSDC-  
TRAP。
- (99) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリ  
ンカーからなる群から選択される、(96)に記載のSDC-TRAP。
- (100) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記エフェクター  
部分が800ダルトン未満の分子量を有する、SDC-TRAP。 30
- (101) 前記エフェクター部分が、700ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。
- (102) 前記エフェクター部分が、600ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。
- (103) 前記エフェクター部分が、500ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。
- (104) 前記エフェクター部分が、400ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。
- (105) 前記エフェクター部分が、300ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。
- (106) 前記エフェクター部分が、200ダルトン未満の分子量を有する、(100)に記載のSDC  
-TRAP。 40
- (107) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(100)に記載  
のSDC-TRAP。
- (108) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(107)に記載のSDC-TRAP。
- (109) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(108)に記載のSDC-TRAP。
- (110) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(100)に記載のSDC-TRAP。
- (111) 前記エフェクター部分が治療部分である、(100)に記載のSDC-TRAP。
- (112) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(111)に記載のSDC-TRAP。
- (113) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレ 50

キセド、ボリノstattt、レナリドミド、イリノテカン、ガネスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(112)に記載のSDC-TRAP。

(114) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(112)に記載のSDC-TRAP。

(115) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(114)に記載のSDC-TRAP。

(116) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(107)に記載のSDC-TRAP。

(117) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(116)に記載のSDC-TRAP。

(118) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(116)に記載のSDC-TRAP。

(119) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(116)に記載のSDC-TRAP。

(120) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(116)に記載のSDC-TRAP。

(121) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(100)に記載のSDC-TRAP。

(122) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(121)に記載のSDC-TRAP。

(123) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(122)に記載のSDC-TRAP。

(124) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(123)に記載のSDC-TRAP。

(125) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(122)に記載のSDC-TRAP。

(126) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分がおおよそ等しいサイズである、SDC-TRAP。

(127) 前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分が、約50ダルトン未満の分子量差を有する、(126)に記載のSDC-TRAP。

(128) 前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分が、約100ダルトン未満の分子量差を有する、(126)に記載のSDC-TRAP。

(129) 前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分が、約200ダルトン未満の分子量差を有する、(126)に記載のSDC-TRAP。

(130) 前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分が、約300ダルトン未満の分子量差を有する、(126)に記載のSDC-TRAP。

(131) 前記Hsp90結合部分と前記エフェクター部分が、約400ダルトン未満の分子量差を有する、(126)に記載のSDC-TRAP。

(132) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(126)に記載のSDC-TRAP。

(133) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(132)に記載のSDC-TRAP。

(134) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマインシン及びラディシコールからなる群から選択される、(133)に記載のSDC-TRAP。

(135) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(126)に記載のSDC-TRAP。

(136) 前記エフェクター部分が治療部分である、(126)に記載のSDC-TRAP。

(137) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(136)に記載のSDC-TRAP。

(138) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノstattt、レナリドミド、イリノテカン、ガネスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(137)に記載のSDC-TRAP。

(139) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(137)に記載のSDC-TRAP。

(140) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(139)に記載のSDC-TRAP。

(141) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(132)に記載のSDC-TRAP。

(142) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(141)に記載のSDC-TRAP。

(143) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(141)に記載のSDC-TRAP。

10

20

30

40

50

- (144) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(141)に記載のSDC-TRAP。
- (145) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(141)に記載のSDC-TRAP。
- (146) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(126)に記載のSDC-TRAP。
- (147) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(146)に記載のSDC-TRAP。
- (148) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(147)に記載のSDC-TRAP。
- (149) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(148)に記載のSDC-TRAP。
- (150) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテル  
リンカーからなる群から選択される、(147)に記載のSDC-TRAP。 10
- (151) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部  
分がHsp90のN末端ドメインと相互作用する、SDC-TRAP。
- (152) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(151)に記載  
のSDC-TRAP。
- (153) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(152)に記載のSDC-TRAP。
- (154) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(153)に記載のSDC-TRAP。
- (155) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(151)に記載のSDC-TRAP。
- (156) 前記エフェクター部分が治療部分である、(151)に記載のSDC-TRAP。 20
- (157) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(156)に記載のSDC-TRAP。
- (158) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメト  
リセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、  
17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(157)に記載のSDC-TRA  
P。
- (159) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(157)に記載のSDC-TRAP。
- (160) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(159)に記載の  
SDC-TRAP。
- (161) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(152)に記載のSDC-TRAP。
- (162) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(161)に記載のSDC-TRAP。 30
- (163) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(161)に記載のSDC-TRAP。
- (164) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(161)に記載のSDC-TRAP。
- (165) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(161)に記載のSDC-TRAP。
- (166) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(151)に記載のSDC-TR  
AP。
- (167) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(166)  
に記載のSDC-TRAP。
- (168) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(167)に記載のSDC-TRAP。
- (169) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(168)に記載のSD  
C-TRAP。 40
- (170) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテル  
リンカーからなる群から選択される、(167)に記載のSDC-TRAP。
- (171) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部  
分がHsp90のC末端ドメインと相互作用するSDC-TRAP。
- (172) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(171)に記載  
のSDC-TRAP。
- (173) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(172)に記載のSDC-TRAP。
- (174) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(173)に記載のSDC-TRAP。
- (175) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(171)に記載のSDC-TRAP。 50

- (176) 前記エフェクター部分が治療部分である、(171)に記載のSDC-TRAP。
- (177) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(176)に記載のSDC-TRAP。
- (178) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(177)に記載のSDC-TRAP。
- (179) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(177)に記載のSDC-TRAP。
- (180) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(179)に記載のSDC-TRAP。
- (181) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(172)に記載のSDC-TRAP。 10
- (182) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(181)に記載のSDC-TRAP。
- (183) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(181)に記載のSDC-TRAP。
- (184) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(181)に記載のSDC-TRAP。
- (185) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(181)に記載のSDC-TRAP。
- (186) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(171)に記載のSDC-TRAP。 20
- (187) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(186)に記載のSDC-TRAP。
- (188) 前記リンカーが切斷可能なリンカーを含む、(187)に記載のSDC-TRAP。
- (189) 前記切斷可能なリンカーが酵素的に切斷可能なリンカーを含む、(188)に記載のSDC-TRAP。 20
- (190) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(187)に記載のSDC-TRAP。
- (191) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部分がHsp90の中間ドメインと相互作用する、SDC-TRAP。
- (192) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(191)に記載のSDC-TRAP。
- (193) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(192)に記載のSDC-TRAP。 30
- (194) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマイン及びラディシコールからなる群から選択される、(193)に記載のSDC-TRAP。
- (195) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(191)に記載のSDC-TRAP。
- (196) 前記エフェクター部分が治療部分である、(191)に記載のSDC-TRAP。
- (197) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(196)に記載のSDC-TRAP。
- (198) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(197)に記載のSDC-TRAP。 40
- (199) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(197)に記載のSDC-TRAP。
- (200) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(199)に記載のSDC-TRAP。
- (201) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(192)に記載のSDC-TRAP。
- (202) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(201)に記載のSDC-TRAP。
- (203) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(201)に記載のSDC-TRAP。
- (204) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(201)に記載のSDC-TRAP。
- (205) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(201)に記載のSDC-TRAP。
- (206) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(191)に記載のSDC-TRAP。
- (207) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(206)に記載のSDC-TRAP。
- (208) 前記リンカーが切斷可能なリンカーを含む、(207)に記載のSDC-TRAP。 50

- (209) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(208)に記載のSDC-TRAP。
- (210) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(207)に記載のSDC-TRAP。
- (211) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部分が100nM以上のK<sub>d</sub>を有する、SDC-TRAP。
- (212) 前記Hsp90結合部分が150nM以上のK<sub>d</sub>を有する、(211)に記載のSDC-TRAP。
- (213) 前記Hsp90結合部分が200nM以上のK<sub>d</sub>を有する、(211)に記載のSDC-TRAP。
- (214) 前記Hsp90結合部分が250nM以上のK<sub>d</sub>を有する、(211)に記載のSDC-TRAP。
- (215) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(211)に記載のSDC-TRAP。 10
- (216) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(215)に記載のSDC-TRAP。
- (217) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマインシン及びラディシコールからなる群から選択される、(216)に記載のSDC-TRAP。
- (218) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(211)に記載のSDC-TRAP。
- (219) 前記エフェクター部分が治療部分である、(211)に記載のSDC-TRAP。
- (220) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(219)に記載のSDC-TRAP。
- (221) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレイセド、ポリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(220)に記載のSDC-TRA P。 20
- (222) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(220)に記載のSDC-TRAP。
- (223) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(222)に記載のSDC-TRAP。
- (224) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(215)に記載のSDC-TRAP。
- (225) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(224)に記載のSDC-TRAP。
- (226) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(224)に記載のSDC-TRAP。
- (227) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(224)に記載のSDC-TRAP。
- (228) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(224)に記載のSDC-TRAP。
- (229) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(211)に記載のSDC-TR AP。 30
- (230) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(229)に記載のSDC-TRAP。
- (231) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(230)に記載のSDC-TRAP。
- (232) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(240)に記載のSDC-TRAP。
- (233) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(229)に記載のSDC-TRAP。
- (234) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、対象に投与された場合、腫瘍細胞中に、血漿に対して2:1の比で存在するSDC-TRAP。 40
- (235) 対象に投与された場合、5:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (236) 対象に投与された場合、10:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (237) 対象に投与された場合、50:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (238) 対象に投与された場合、100:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (239) 対象に投与された場合、250:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (240) 対象に投与された場合、500:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (241) 対象に投与された場合、1000:1の比で存在する、(234)に記載のSDC-TRAP。
- (242) 前記比が投与から4時間においてである、(235)～(241)のいずれかに記載のSDC-TR AP。
- (243) 前記比が投与から12時間においてである、(235)～(241)のいずれかに記載のSDC-T 50

RAP。

- (244) 前記比が投与から24時間においてである、(235)～(241)のいずれかに記載のSDC-T  
RAP。
- (245) 前記比が投与から48時間においてである、(235)～(241)のいずれかに記載のSDC-T  
RAP。
- (246) 前記比が投与から72時間においてである、(235)～(241)のいずれかに記載のSDC-T  
RAP。
- (247) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(234)に記載  
のSDC-TRAP。

(248) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(247)に記載のSDC-TRAP。 10

- (249) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(248)に記載のSDC-TRAP。

(250) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(234)に記載のSDC-TRAP。

(251) 前記エフェクター部分が治療部分である、(234)に記載のSDC-TRAP。

(252) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(251)に記載のSDC-TRAP。

- (253) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレ  
キセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、  
17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(252)に記載のSDC-TRA  
P。

(254) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(252)に記載のSDC-TRAP。 20

- (255) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(254)に記載の  
SDC-TRAP。

(256) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(247)に記載のSDC-TRAP。

(257) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(256)に記載のSDC-TRAP。

(258) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(256)に記載のSDC-TRAP。

(259) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(256)に記載のSDC-TRAP。

(260) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(256)に記載のSDC-TRAP。

- (261) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(234)に記載のSDC-TR  
AP。

(262) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、( 30  
261)に記載のSDC-TRAP。

(263) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(262)に記載のSDC-TRAP。

- (264) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(263)に記載のSD  
C-TRAP。

(265) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテル  
リンカーからなる群から選択される、(262)に記載のSDC-TRAP。

(266) 少なくとも24時間癌細胞中に存在する、Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含  
むSDC-TRAP。

(267) 少なくとも48時間癌細胞中に存在する、(266)に記載のSDC-TRAP。

(268) 少なくとも72時間癌細胞中に存在する、(266)に記載のSDC-TRAP。 40

(269) 少なくとも96時間癌細胞中に存在する、(266)に記載のSDC-TRAP。

(270) 少なくとも120時間癌細胞中に存在する、(266)に記載のSDC-TRAP。

- (271) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(266)に記載  
のSDC-TRAP。

(272) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(271)に記載のSDC-TRAP。

(273) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(272)に記載のSDC-TRAP。

(274) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(266)に記載のSDC-TRAP。

(275) 前記エフェクター部分が治療部分である、(266)に記載のSDC-TRAP。

(276) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(275)に記載のSDC-TRAP。 50

(277) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(276)に記載のSDC-TRAP。

(278) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(276)に記載のSDC-TRAP。

(279) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(278)に記載のSDC-TRAP。

(280) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(266)に記載のSDC-TRAP。

(281) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(280)に記載のSDC-TRAP。

(282) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(280)に記載のSDC-TRAP。

10

(283) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(280)に記載のSDC-TRAP。

(284) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(280)に記載のSDC-TRAP。

(285) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(266)に記載のSDC-TRAP。

(286) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(285)に記載のSDC-TRAP。

(287) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(286)に記載のSDC-TRAP。

(288) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(287)に記載のSDC-TRAP。

(289) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(286)に記載のSDC-TRAP。

20

(290) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記エフェクター部分が少なくとも6時間の期間にわたって放出される、SDC-TRAP。

(291) 前記エフェクター部分が少なくとも12時間の期間にわたって放出される、(290)に記載のSDC-TRAP。

(292) 前記エフェクター部分が少なくとも24時間の期間にわたって放出される、(290)に記載のSDC-TRAP。

(293) 前記エフェクター部分が少なくとも48時間の期間にわたって放出される、(290)に記載のSDC-TRAP。

(294) 前記エフェクター部分が少なくとも72時間の期間にわたって放出される、(290)に記載のSDC-TRAP。

30

(295) 前記エフェクター部分が少なくとも96時間の期間にわたって放出される、(290)に記載のSDC-TRAP。

(296) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(290)に記載のSDC-TRAP。

(297) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(296)に記載のSDC-TRAP。

(298) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマインシン及びラディシコールからなる群から選択される、(297)に記載のSDC-TRAP。

(299) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(290)に記載のSDC-TRAP。

(300) 前記エフェクター部分が治療部分である、(290)に記載のSDC-TRAP。

40

(301) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(300)に記載のSDC-TRAP。

(302) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレキセド、ボリノスタット、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(301)に記載のSDC-TRAP。

(303) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(301)に記載のSDC-TRAP。

(304) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(303)に記載のSDC-TRAP。

(305) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(296)に記載のSDC-TRAP。

(306) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(305)に記載のSDC-TRAP。

50

- (307) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(305)に記載のSDC-TRAP。
- (308) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(305)に記載のSDC-TRAP。
- (309) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(305)に記載のSDC-TRAP。
- (310) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(290)に記載のSDC-TRAP。
- (311) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(310)に記載のSDC-TRAP。
- (312) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(311)に記載のSDC-TRAP。
- (313) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(312)に記載のSDC-TRAP。 10
- (314) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(311)に記載のSDC-TRAP。
- (315) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記エフェクター部分が、癌細胞の内部で選択的に放出される、SDC-TRAP。
- (316) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(315)に記載のSDC-TRAP。
- (317) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(316)に記載のSDC-TRAP。
- (318) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマイシン及びラディシコールからなる群から選択される、(317)に記載のSDC-TRAP。 20
- (319) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(315)に記載のSDC-TRAP。
- (320) 前記エフェクター部分が治療部分である、(315)に記載のSDC-TRAP。
- (321) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(320)に記載のSDC-TRAP。
- (322) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレイセド、ボリノstatt、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、17-AAG、5-FU、アビラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(321)に記載のSDC-TRAP。 30
- (323) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(321)に記載のSDC-TRAP。
- (324) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(323)に記載のSDC-TRAP。
- (325) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(316)に記載のSDC-TRAP。
- (326) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(325)に記載のSDC-TRAP。
- (327) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(325)に記載のSDC-TRAP。
- (328) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(325)に記載のSDC-TRAP。
- (329) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(325)に記載のSDC-TRAP。
- (330) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(315)に記載のSDC-TRAP。 40
- (331) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(330)に記載のSDC-TRAP。
- (332) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(331)に記載のSDC-TRAP。
- (333) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(332)に記載のSDC-TRAP。
- (334) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(331)に記載のSDC-TRAP。
- (335) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、毒性である、又は他の点で対象への投与に不適であるエフェクター部分の使用を可能にするSDC-TRAP。
- (336) 前記エフェクター部分が、望ましくない毒性のために、対象への投与に不適である、(335)に記載のSDC-TRAP。
- (337) 前記エフェクター部分が、望ましくない標的化又は標的化の欠如のために、対象への投与に不適である、(335)に記載のSDC-TRAP。
- (338) 前記Hsp90結合部分が、Hsp90リガンド又はそのプロドラッグである、(335)に記載 50

のSDC-TRAP。

(339) 前記Hsp90リガンドがHsp90阻害剤である、(338)に記載のSDC-TRAP。  
 (340) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ

イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(339)に記載のSDC-TRAP。

(341) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(335)に記載のSDC-TRAP。

(342) 前記エフェクター部分が治療部分である、(335)に記載のSDC-TRAP。

(343) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(342)に記載のSDC-TRAP。

(344) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレ  
 キセド、ボリノstattt、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、  
 17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(343)に記載のSDC-TRA

P。

(345) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(338)に記載のSDC-TRAP。

(346) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(345)に記載のSDC-TRAP。

(347) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(345)に記載のSDC-TRAP。

(348) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(345)に記載のSDC-TRAP。

(349) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(345)に記載のSDC-TRAP。

(350) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(335)に記載のSDC-TRAP。

(351) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(350)に記載のSDC-TRAP。

(352) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(351)に記載のSDC-TRAP。

(353) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(352)に記載のSD  
 C-TRAP。

(354) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテル  
 リンカーからなる群から選択される、(351)に記載のSDC-TRAP。

(355) Hsp90結合部分及びエフェクター部分を含むSDC-TRAPであって、前記Hsp90結合部  
 分が、単独で投与した場合、治療剤としての効果がないHsp90阻害剤であるSDC-TRAP。

(356) 前記Hsp90阻害剤が、ゲルダナマイシン、マクベシン、トリプテリン、タネスピマ  
 イシン及びラディシコールからなる群から選択される、(335)に記載のSDC-TRAP。

(357) 前記エフェクター部分が画像化部分である、(355)に記載のSDC-TRAP。

(358) 前記エフェクター部分が治療部分である、(355)に記載のSDC-TRAP。

(359) 前記治療部分が細胞毒性部分である、(358)に記載のSDC-TRAP。

(360) 前記細胞毒性部分が、SN-38、ベンダムスチン、VDA、ドキソルビシン、ペメトレ  
 キセド、ボリノstattt、レナリドミド、イリノテカン、ガネテスピブ、ドセタキセル、  
 17-AAG、5-FU、アピラテロン、クリゾチニブ又はその断片である、(359)に記載のSDC-TRA  
 P。

(361) 前記細胞毒性部分が単独での投与に適していない、(359)に記載のSDC-TRAP。

(362) 前記細胞毒性部分が、毒性のため、単独での投与に適していない、(361)に記載の  
 SDC-TRAP。

(363) 前記SDC-TRAPの分子量が約1600ダルトン未満である、(355)に記載のSDC-TRAP。

(364) 前記SDC-TRAPの分子量が約1200ダルトン未満である、(363)に記載のSDC-TRAP。

(365) 前記SDC-TRAPの分子量が約800ダルトン未満である、(363)に記載のSDC-TRAP。

(366) 前記SDC-TRAPの分子量が約600ダルトン未満である、(363)に記載のSDC-TRAP。

(367) 前記SDC-TRAPの分子量が約400ダルトン未満である、(363)に記載のSDC-TRAP。

(368) 前記結合部分と前記エフェクター部分が共有結合している、(355)に記載のSDC-TR  
 AP。

(369) 前記結合部分と前記エフェクター部分が、リンカーによって共有結合している、(368)  
 に記載のSDC-TRAP。

(370) 前記リンカーが切断可能なリンカーを含む、(369)に記載のSDC-TRAP。

(371) 前記切断可能なリンカーが酵素的に切断可能なリンカーを含む、(370)に記載のSD

10

20

30

40

50

C-TRAP。

(372) 前記リンカーが、ジスルフィド、カルバメート、アミド、エステル及びエーテルリンカーからなる群から選択される、(369)に記載のSDC-TRAP。

(373) 治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAP及び少なくとも1つの医薬賦形剤を含む医薬組成物。

(374) 前記SDC-TRAPが、(1)～(372)のいずれかに記載のSDC-TRAPを含む、請求項373に記載の医薬組成物。

(375) それを必要とする対象を処置するための方法であって、治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを前記対象に投与し、それによって前記対象を処置するステップを含む方法。  
。

(376) 前記SDC-TRAPが、(1)～(372)のいずれかに記載のSDC-TRAPを含む、(375)に記載の方法。

(377) 前記投与により、前記SDC-TRAPが腫瘍細胞中に、血漿に対して少なくとも約2:1の比で存在する、(375)に記載の方法。

(378) 前記投与により、前記SDC-TRAPが5:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(379) 前記投与により、前記SDC-TRAPが10:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(380) 前記投与により、前記SDC-TRAPが50:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(381) 前記投与により、前記SDC-TRAPが100:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(382) 前記投与により、前記SDC-TRAPが250:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(383) 前記投与により、前記SDC-TRAPが500:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(384) 前記投与により、前記SDC-TRAPが1000:1の比で存在する、(377)に記載の方法。

(385) 前記比が投与から4時間においてである、(377)～(384)のいずれかに記載の方法。

(386) 前記比が投与から12時間においてである、(377)～(384)のいずれかに記載の方法  
。

(387) 前記比が投与から24時間においてである、(377)～(384)のいずれかに記載の方法  
。

(388) 前記比が投与から48時間においてである、(377)～(384)のいずれかに記載の方法  
。

(389) 前記比が投与から72時間においてである、(377)～(384)のいずれかに記載の方法  
。

(390) 前記SDC-TRAPが少なくとも24時間癌細胞中に存在する、(377)に記載の方法。

(391) 前記SDC-TRAPが少なくとも48時間癌細胞中に存在する、(377)に記載の方法。

(392) 前記SDC-TRAPが少なくとも72時間癌細胞中に存在する、(377)に記載の方法。

(393) 前記SDC-TRAPが少なくとも96時間癌細胞中に存在する、(377)に記載の方法。

(394) 前記SDC-TRAPが少なくとも120時間癌細胞中に存在する、(377)に記載の方法。

(395) それを必要とする対象を処置するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び治療有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを前記対象に投与し、それによって前記対象を処置するための取扱説明書を含むキット。

(396) 前記取扱説明書が、(375)～(394)のいずれかに記載の方法を提供する、(395)に記載のキット。

(397) 対象を画像化、診断及び/又は選択するための方法であって、有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを前記対象に投与し、それによって前記対象を画像化、診断及び/又は選択するステップを含む方法。

(398) 前記SDC-TRAPが、(1)～(372)のいずれかに記載のSDC-TRAPを含む、(397)に記載の方法。

(399) 前記投与により、前記SDC-TRAPが腫瘍細胞中に、血漿に対して少なくとも約2:1の比で存在する、(397)に記載の方法。

(400) 前記投与により、前記SDC-TRAPが5:1の比で存在する、(399)に記載の方法。

(401) 前記投与により、前記SDC-TRAPが10:1の比で存在する、(399)に記載の方法。

(402) 前記投与により、前記SDC-TRAPが50:1の比で存在する、(399)に記載の方法。

10

20

30

40

50

- (403) 前記投与により、前記SDC-TRAPが100:1の比で存在する、(399)に記載の方法。
- (404) 前記投与により、前記SDC-TRAPが250:1の比で存在する、(399)に記載の方法。
- (405) 前記投与により、前記SDC-TRAPが500:1の比で存在する、(399)に記載の方法。
- (406) 前記投与により、前記SDC-TRAPが1000:1の比で存在する、(399)に記載の方法。
- (407) 前記比が投与から4時間においてである、(399)～(406)のいずれかに記載の方法。
- (408) 前記比が投与から12時間においてである、(399)～(406)のいずれかに記載の方法

◦  
(409) 前記比が投与から24時間においてである、(399)～(406)のいずれかに記載の方法

◦  
(410) 前記比が投与から48時間においてである、(399)～(406)のいずれかに記載の方法

10

◦  
(411) 前記比が投与から72時間においてである、(399)～(406)のいずれかに記載の方法

◦  
(412) 前記SDC-TRAPが少なくとも24時間癌細胞中に存在する、(399)に記載の方法。

(413) 前記SDC-TRAPが少なくとも48時間癌細胞中に存在する、(399)に記載の方法。

(414) 前記SDC-TRAPが少なくとも72時間癌細胞中に存在する、(399)に記載の方法。

(415) 前記SDC-TRAPが少なくとも96時間癌細胞中に存在する、(399)に記載の方法。

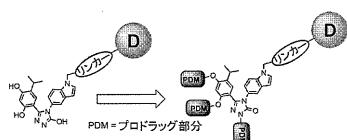
(416) 前記SDC-TRAPが少なくとも120時間癌細胞中に存在する、(399)に記載の方法。

(417) 対象を画像化、診断及び/又は選択するためのキットであって、少なくとも1つのSDC-TRAP、及び有効量の少なくとも1つのSDC-TRAPを前記対象に投与し、それによって前記対象を画像化、診断及び/又は選択するための取扱説明書を含むキット。

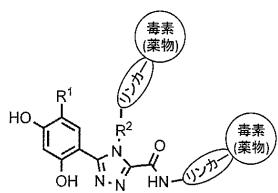
20

(418) 前記取扱説明書が、(397)～(416)のいずれかに記載の方法を提供する、(417)に記載のキット。

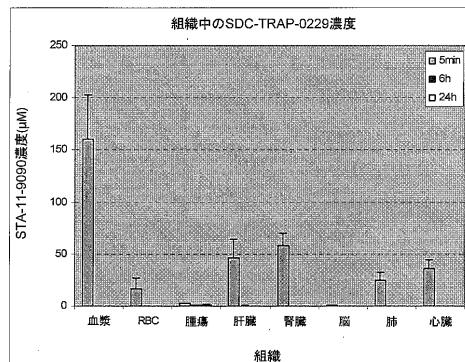
【図1】



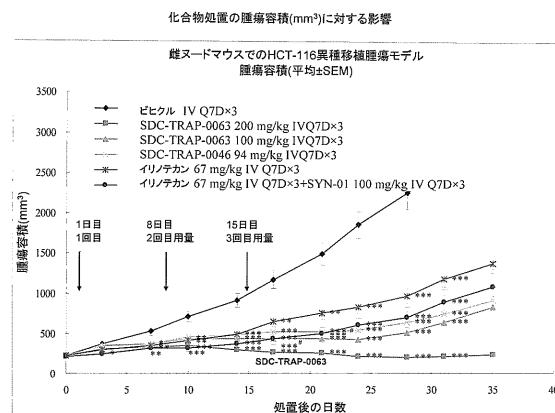
【図2】



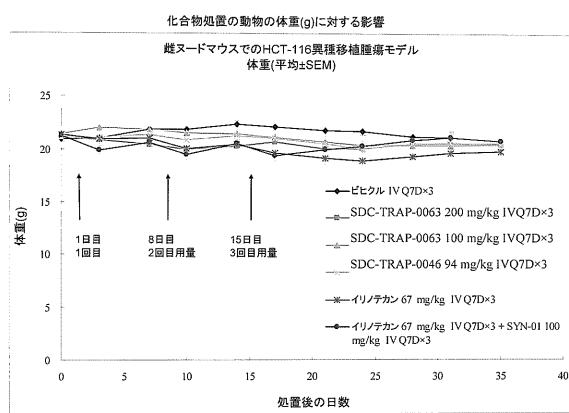
【図3】



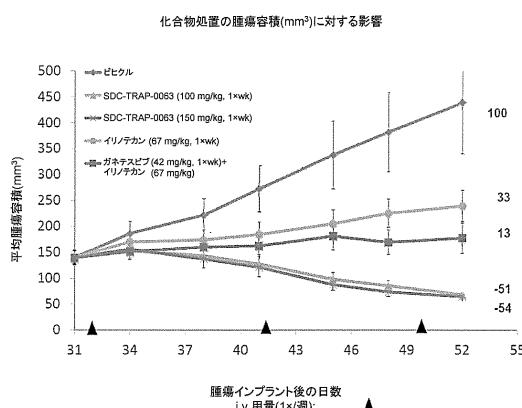
【図4】



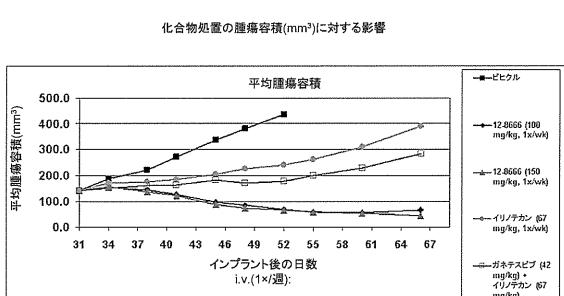
【図5】



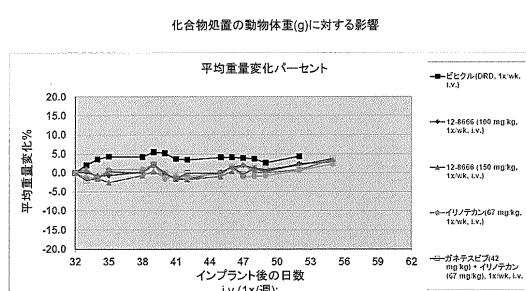
【図6】



【図8】

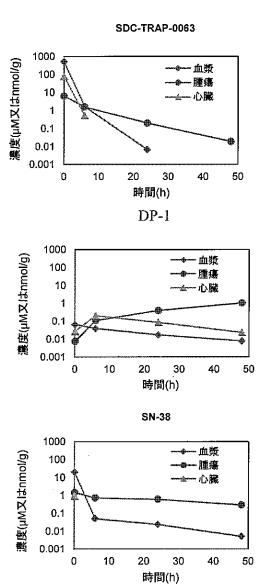


【図7】



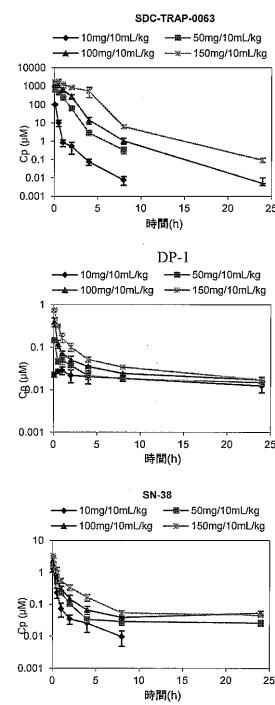
【図9】

雌SCIDマウスでのSDC-TRAP-0063組織分布試験



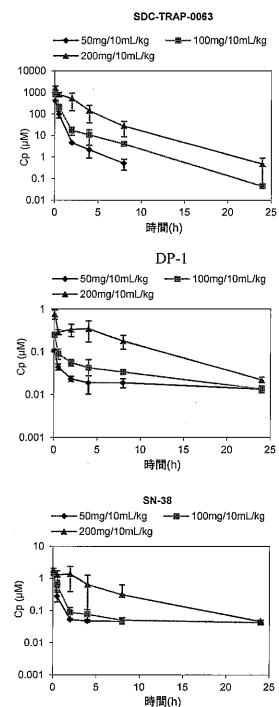
【図10】

雄SDマウスでのSDC-TRAP-0063組織分布試験



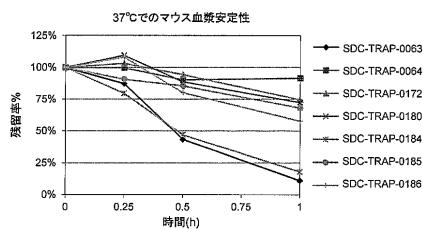
【図11】

雄CD-1マウスでのSDC-TRAP-0063組織分布試験



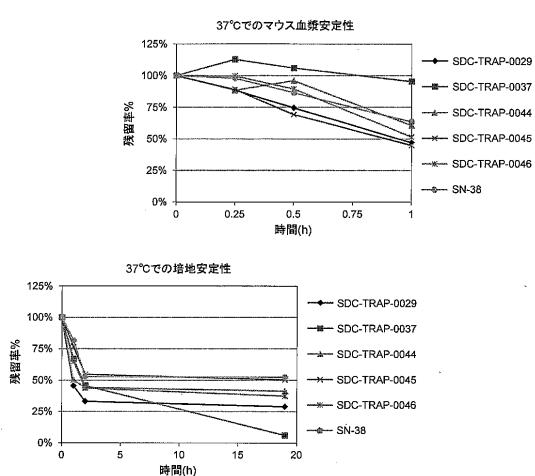
【図12】

マウス血漿中でのSDC-TRAP安定性

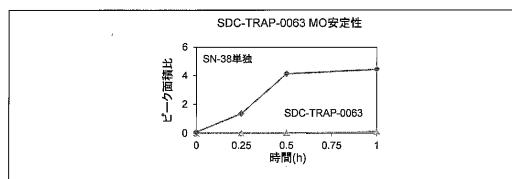


【図13】

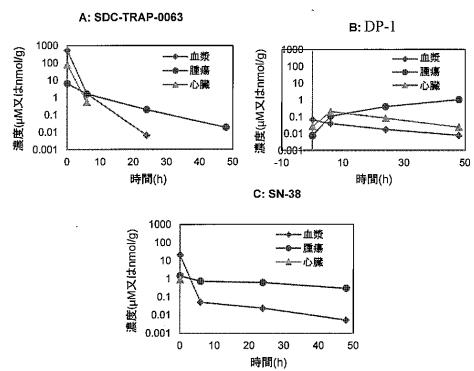
マウス血漿及び細胞培養用培地中でのSDC-TRAP安定性



【図14】



【図15】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100168893

弁理士 岩崎 正路

(72)発明者 チマナマダ, ディネーシュ, ユー.

アメリカ合衆国 02474 マサチューセッツ州, アーリントン, アパートメント 4, サマー  
ストリート 78

(72)発明者 イン, ウェイウェン

アメリカ合衆国 02421 マサチューセッツ州, レキシントン, ポター ポンド 15

審査官 鈴木 理文

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0270151(US, A1)

国際公開第2013/028505(WO, A1)

米国特許出願公開第2002/0147133(US, A1)

特表2005-520795(JP, A)

国際公開第2010/017545(WO, A1)

特表2012-502921(JP, A)

Invest. New Drugs, 2012年 1月, Vol.30, pp.2201-2209

Cancer Sci., 2011年, Vol.102 No.7, pp.1388-1395

Haematologica, 2010年, Vol.95, pp.613-621

Eur. J. Haematol., 2010年, Vol.84, pp.337-344

Clin. Cancer Res., 2008年, Vol.14 No.20, pp.6704-6711

Mol. Carcinog., 2007年, Vol.46, pp.466-475

Cancer Biol. Ther., 2009年, Vol.8 No.13, pp.1273-1280

最新 創薬化学 上巻, 2001年, 第1版第3刷, pp.297-301,318-327

Mol. Cancer Ther., 2012年 9月, Vol.11 No.12, pp.2633-2643

Bioorg. Med. Chem., 2005年, Vol.13, pp.5043-5054

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/55

A61K 31/4745

A61P 35/00

C07D 491/22

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Cplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)