(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-527137
(P2021-527137A)
(43)公表日　令和3年10月11日(2021.10.11)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 401/04	(2006.01)	C07D	401/04		4C063
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C071
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111	4C076
C07D 417/14	(2006.01)	C07D	417/14	CSP	4C086
A61K 31/506	(2006.01)	A61K	31/506		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 265 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-518994 (P2021-518994)
(86)(22)出願日　令和1年6月13日 (2019.6.13)
(85)翻訳文提出日　令和3年2月9日 (2021.2.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/065481
(87)国際公開番号　WO2019/238817
(87)国際公開日　令和1年12月19日 (2019.12.19)
(31)優先権主張番号　62/684,265
(32)優先日　平成30年6月13日 (2018.6.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/835,953
(32)優先日　平成31年4月18日 (2019.4.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

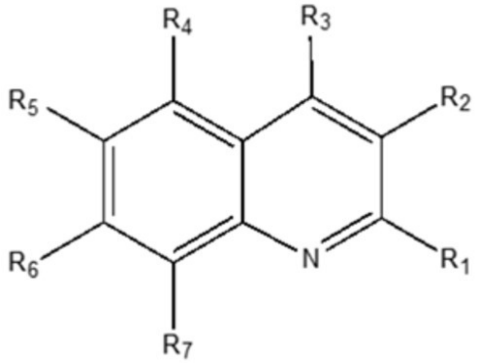
(71)出願人　520489606
アンフィスタ　セラピューティクス　リミテッド
イギリス　エヌダブリュー１　２エヌディー　ロンドン　ノース　ガワー　ストリート　１５８－１６０
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田　和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田　洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｒｐｎ１１を標的化するための二機能性分子

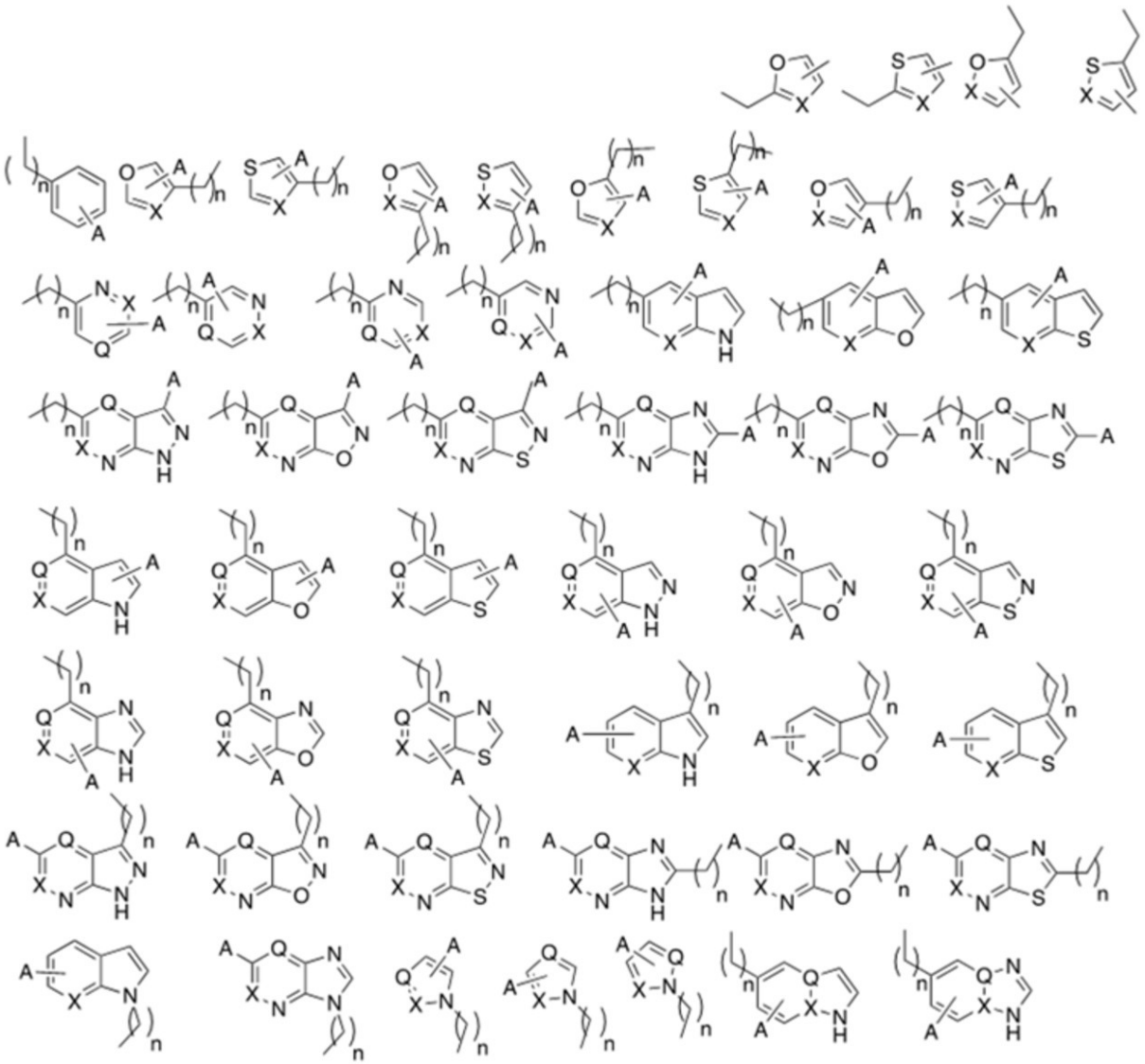
(57)【要約】
本発明は、Ｒｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーを含む二機能性分子を提供する。本発明による二機能性分子はＲｐｎ１１と標的タンパク質に結合し、それにより、標的タンパク質結合パートナーに結合した標的タンパク質の分解を促進する。本発明は又、疾患を予防又は治療するための二機能性分子の使用も提供する。
【選択図】なし

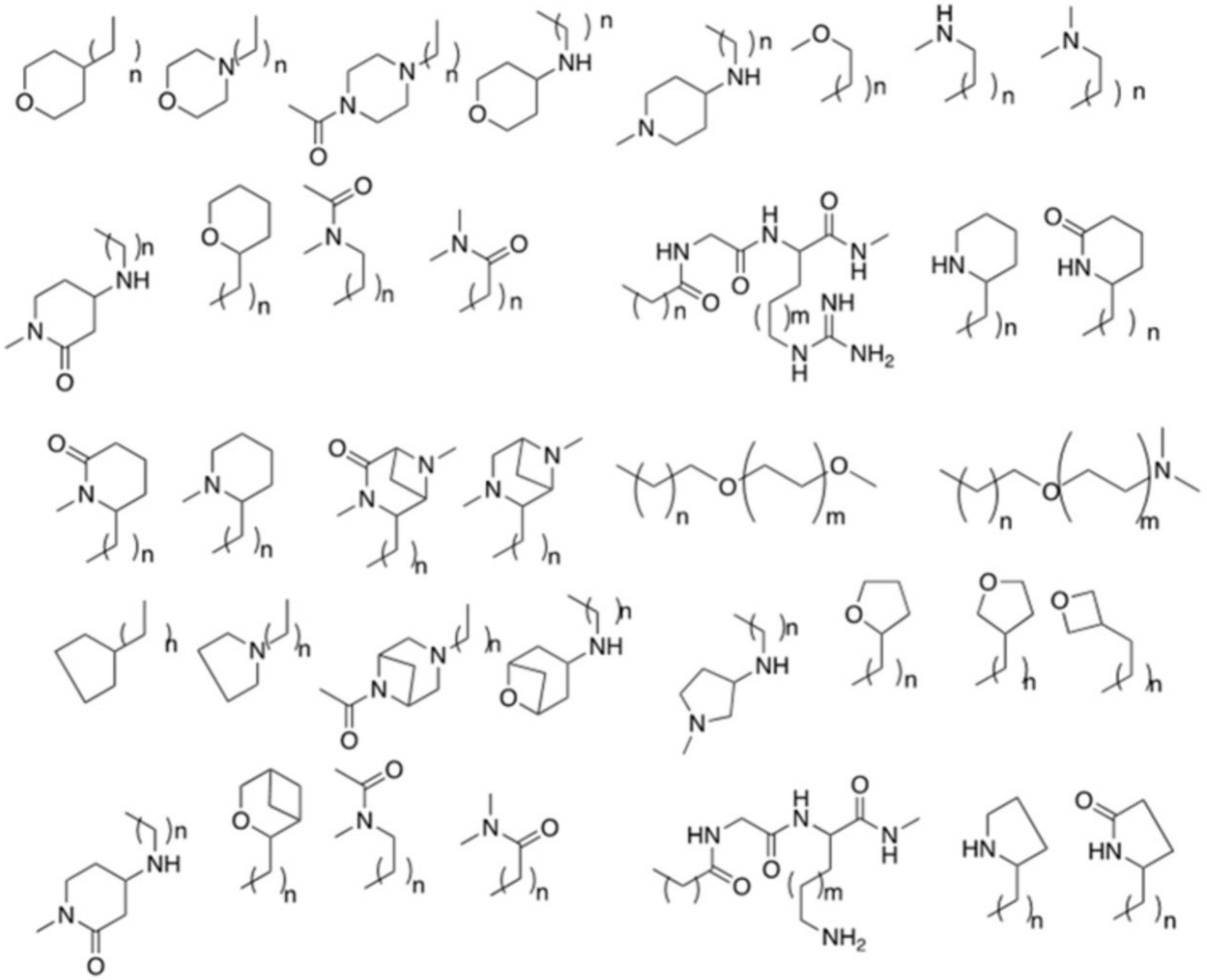
【特許請求の範囲】
【請求項１】
標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子。
【請求項２】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する、請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項３】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する、請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項４】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択される、請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項５】
前記標的タンパク質結合パートナーがキナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択される、請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項６】
前記リンカーがポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテルリンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーである、請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項７】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式Ｉにより表され、
【化１】



R_1及びR_6は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、
R_2、R_3、R_4、及びR_5は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…からなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、－NO_2、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮH_2…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

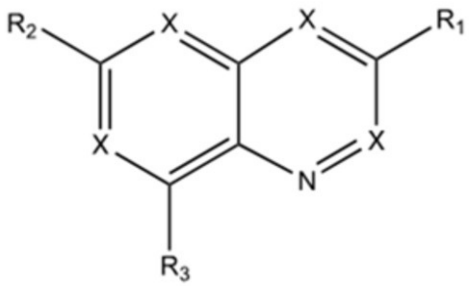
・R_7は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、

請求項１に記載の二機能性分子。

【請求項８】

前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＩＩにより表され、

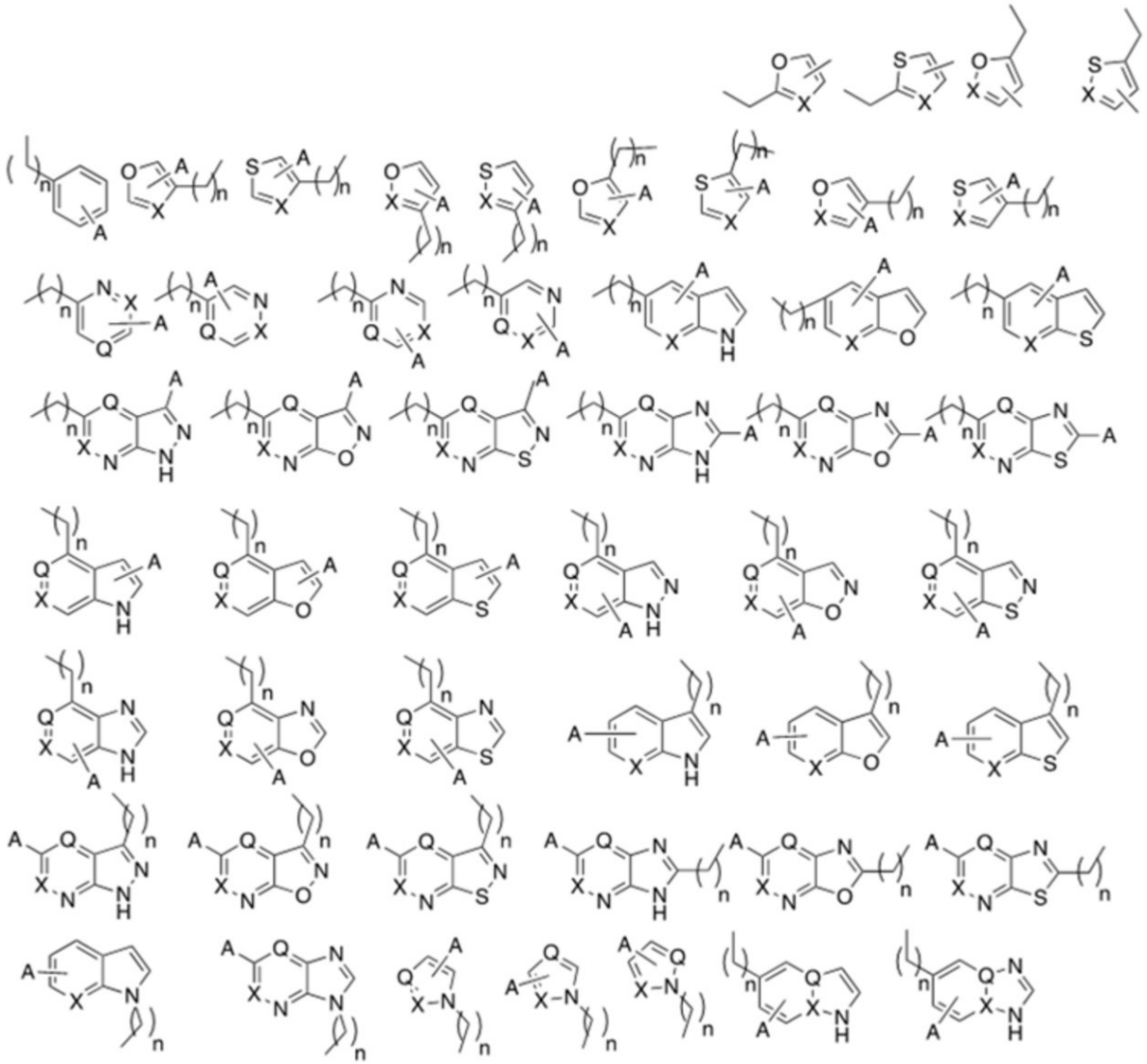
【化３】

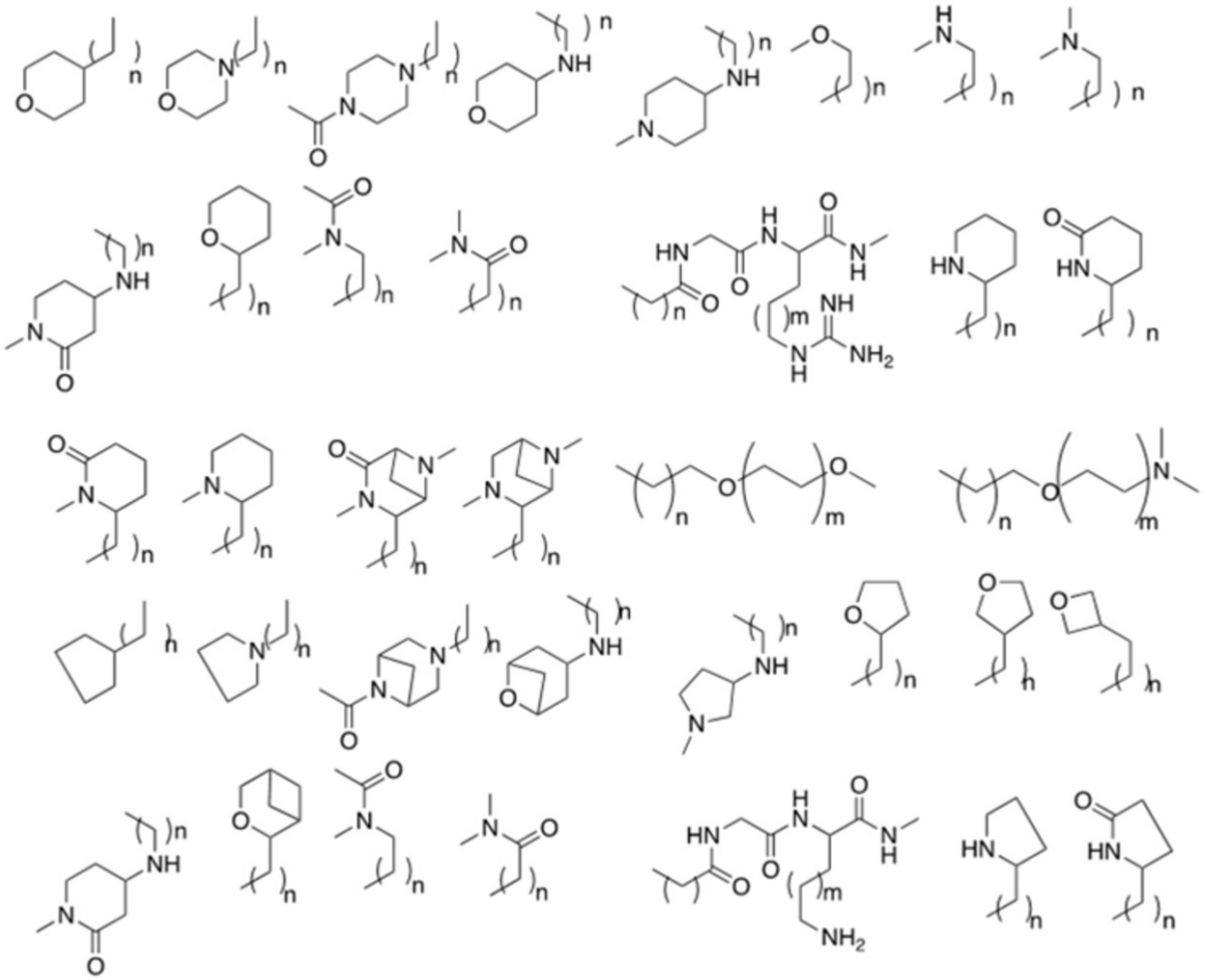


・Ｘ＝ＣＨ又はＮ、

・R_1、及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化４】

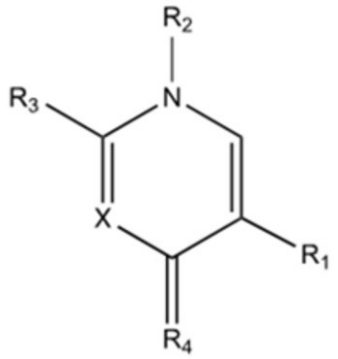




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_3は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、
請求項１に記載の二機能性分子。

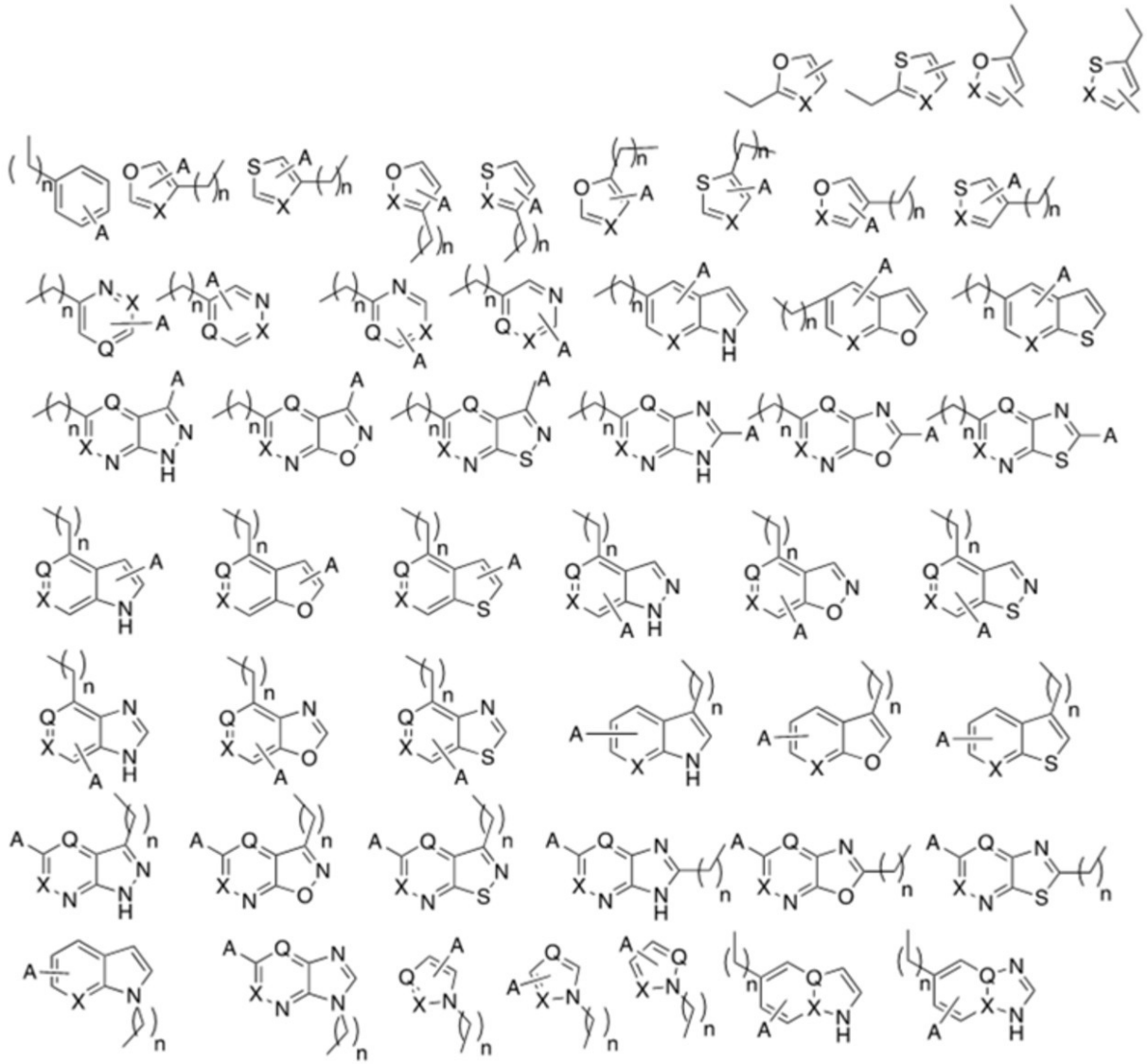
【請求項９】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＩＩＩにより表され、

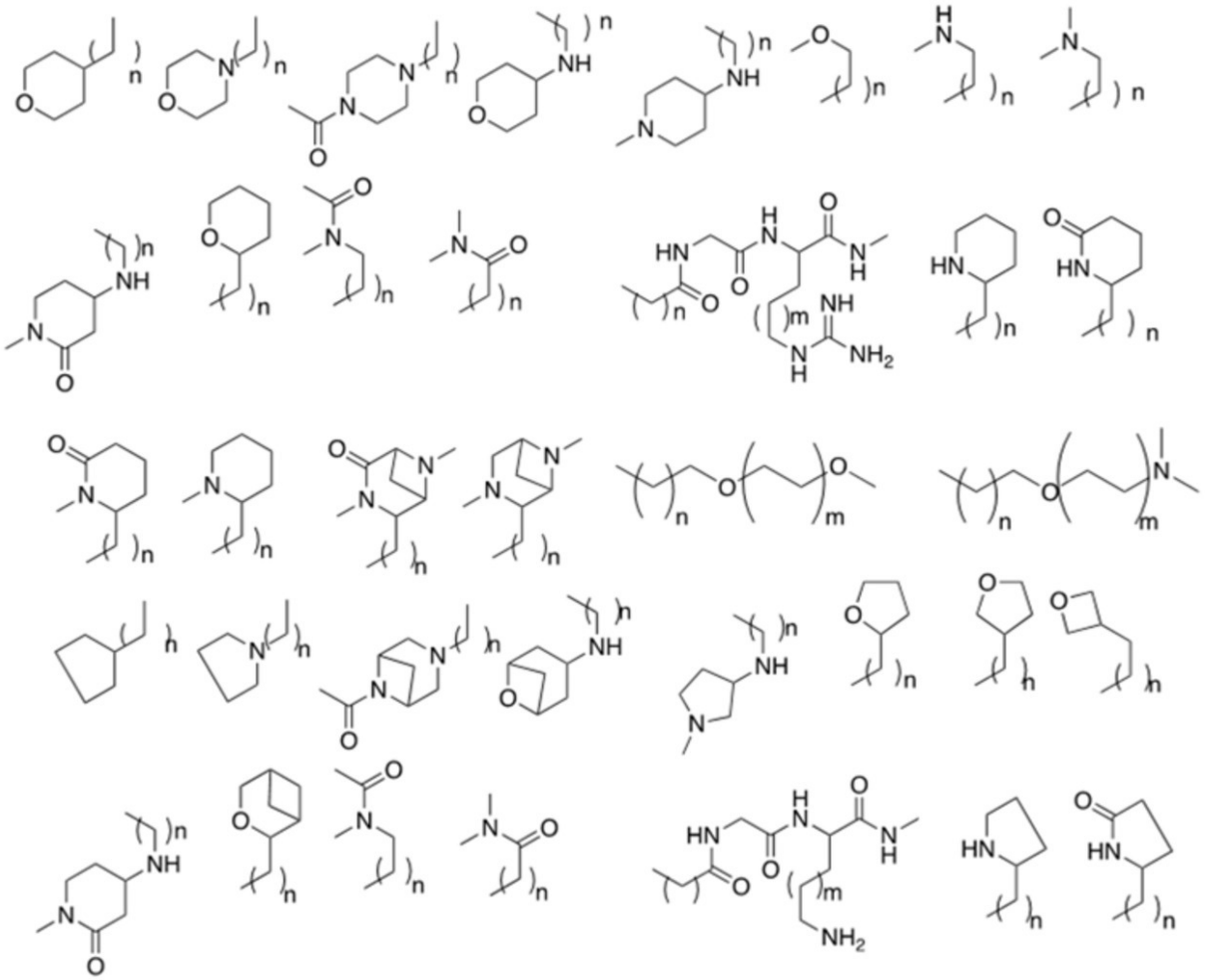
【化５】



・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、
・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化６】

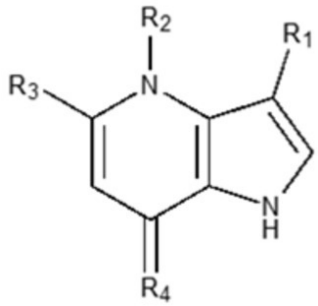




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨである、
請求項１に記載の二機能性分子。

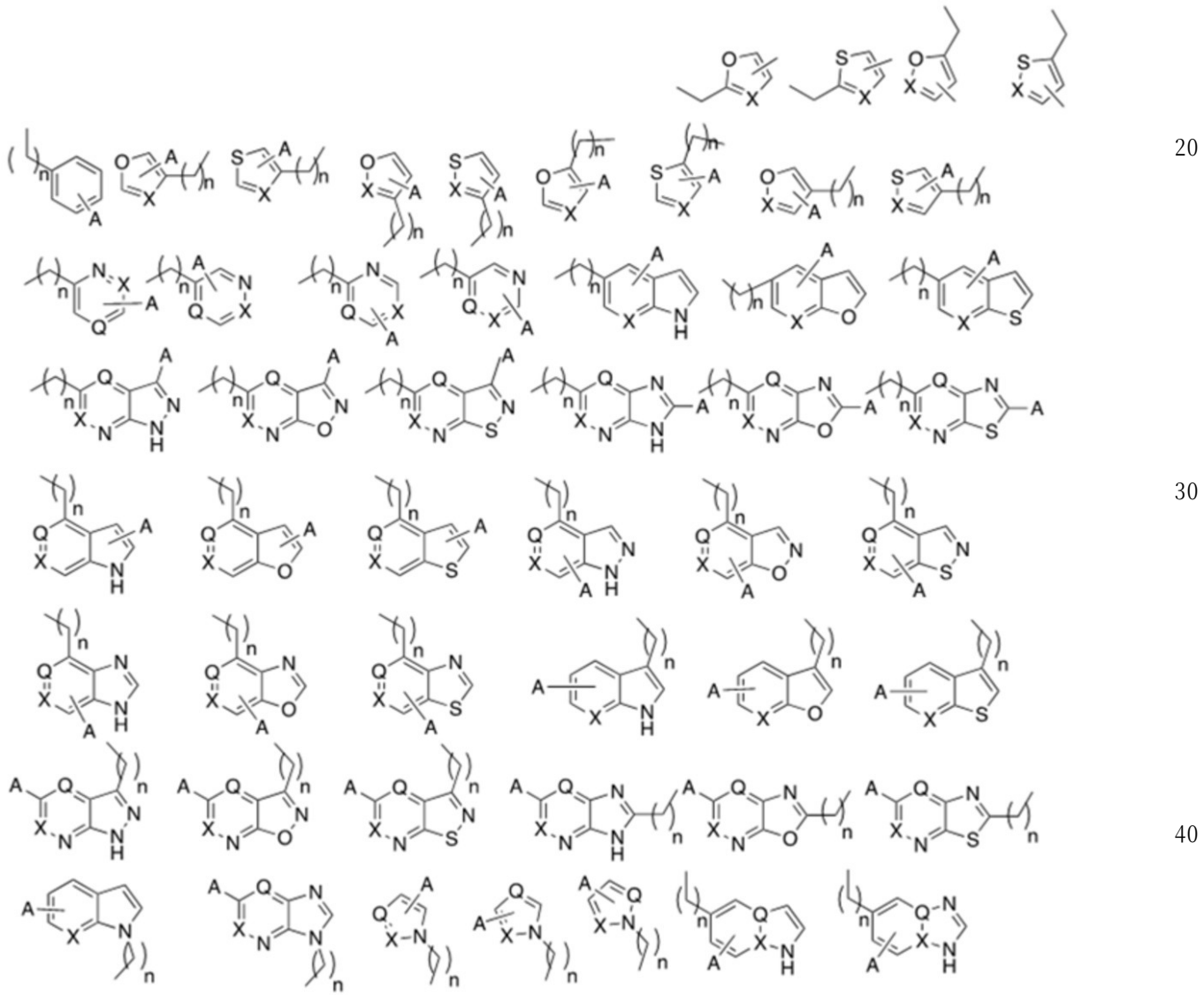
【請求項１０】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＩＶにより表され、

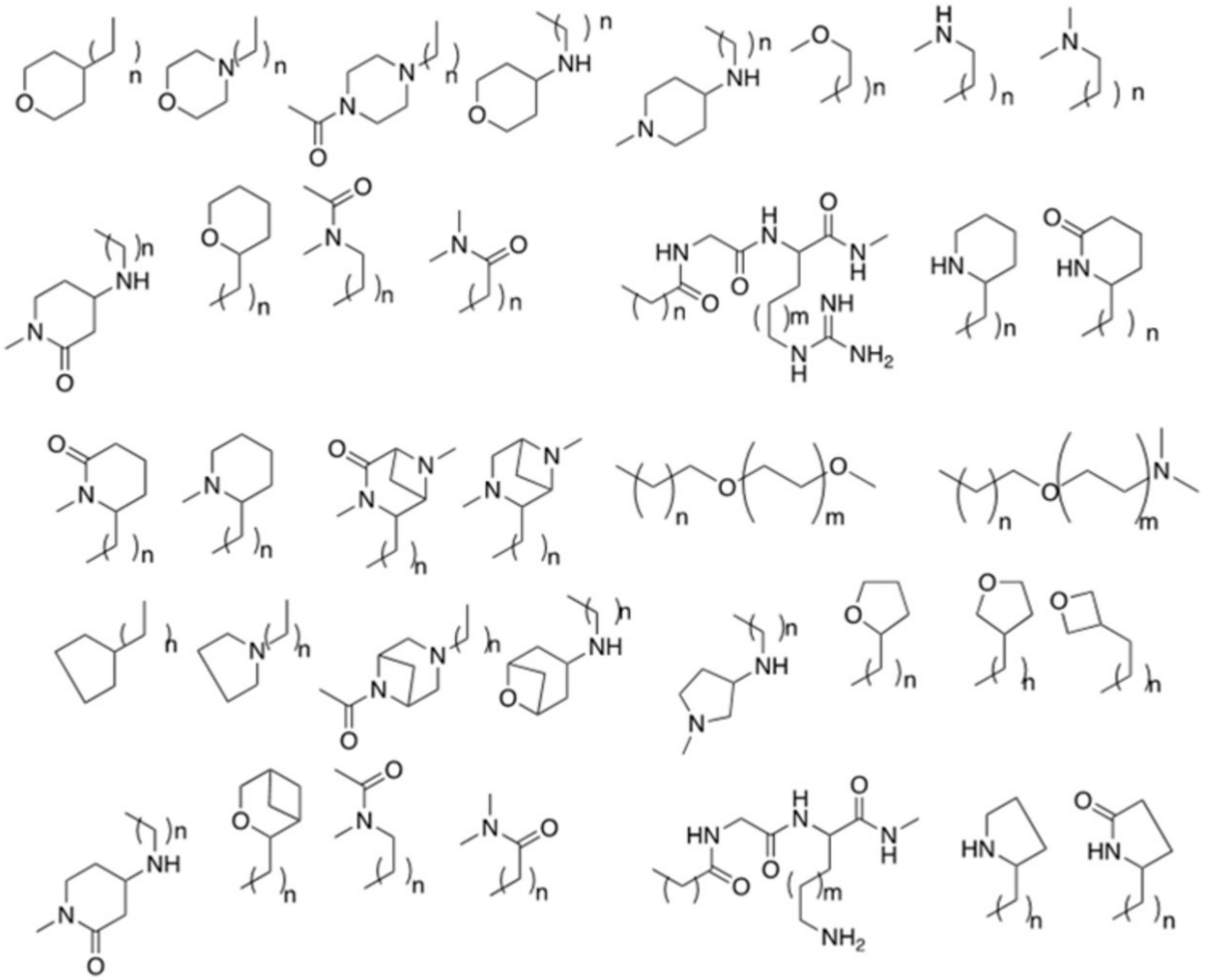
【化７】



・R_1、R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

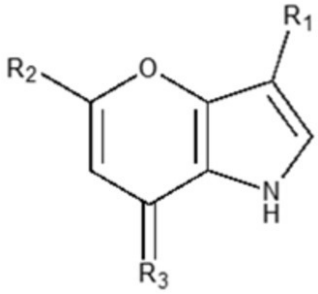
・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである、

請求項１に記載の二機能性分子。

【請求項１１】

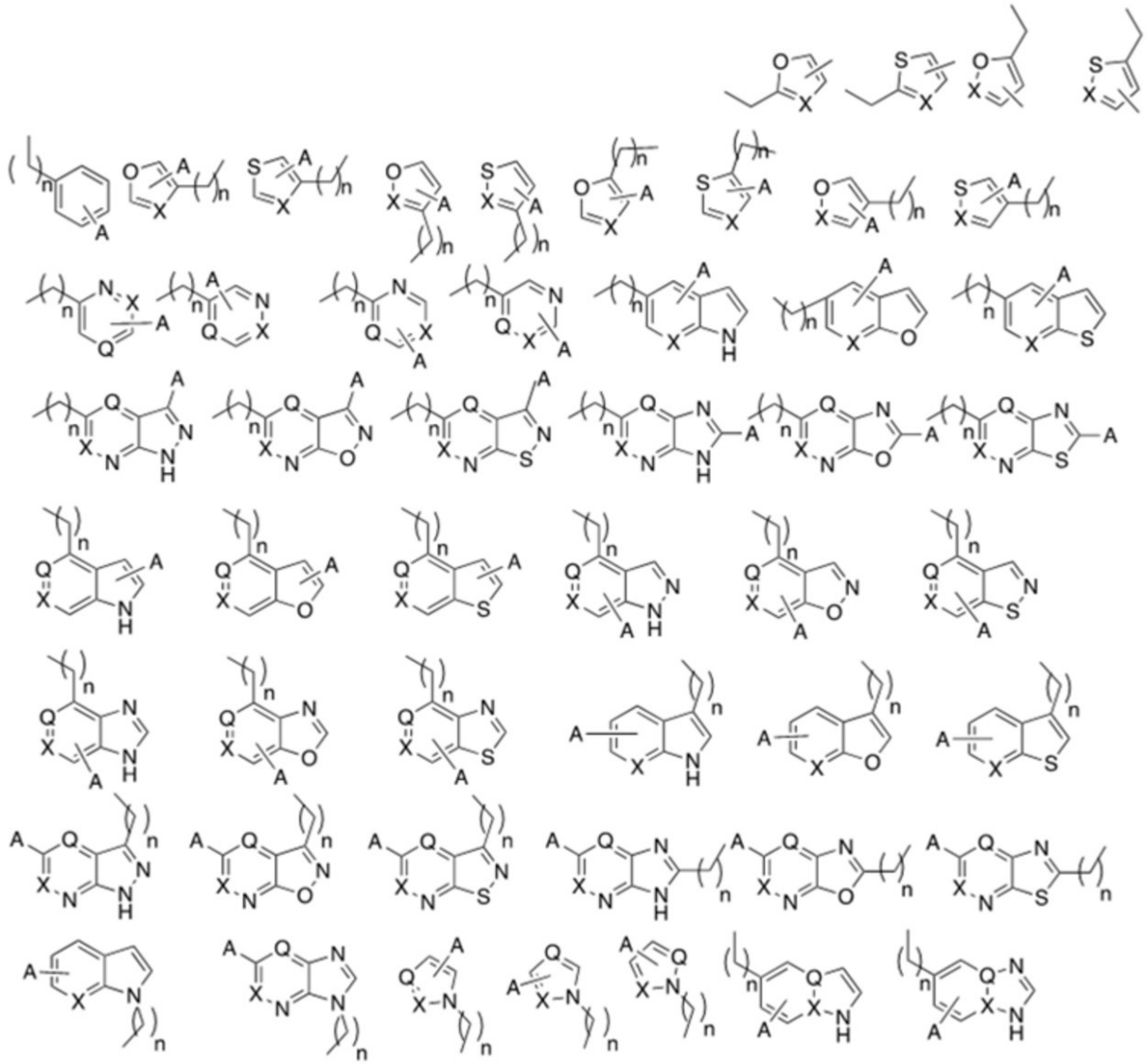
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式Ｖにより表され、

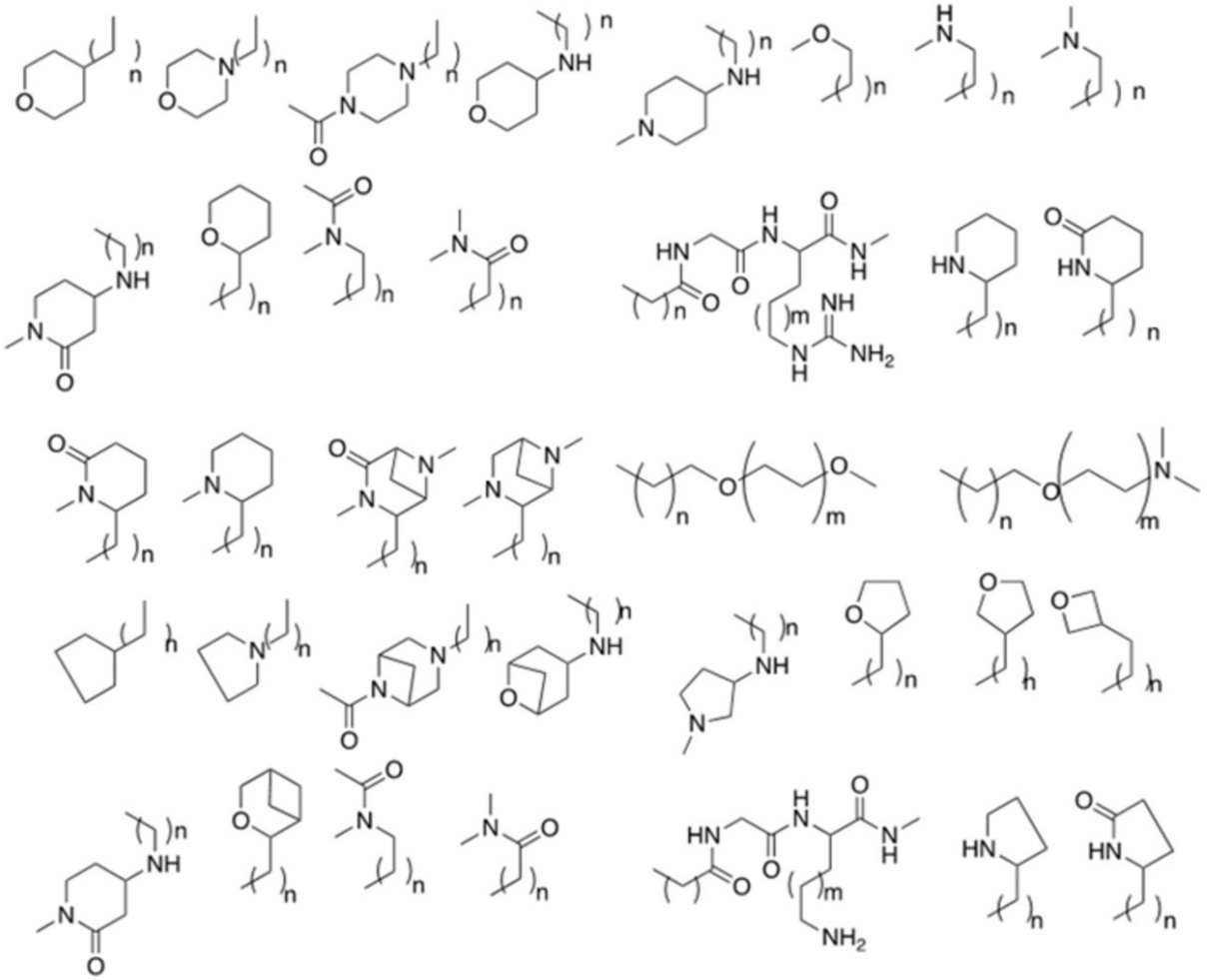
【化９】



・R_1及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化１０】

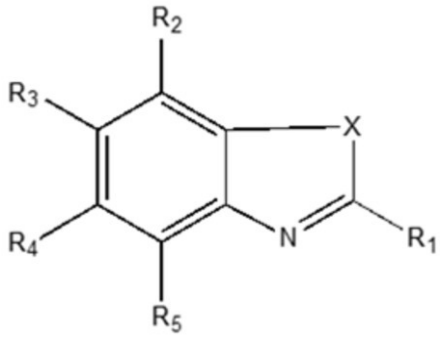




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_3は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである、
請求項１に記載の二機能性分子。

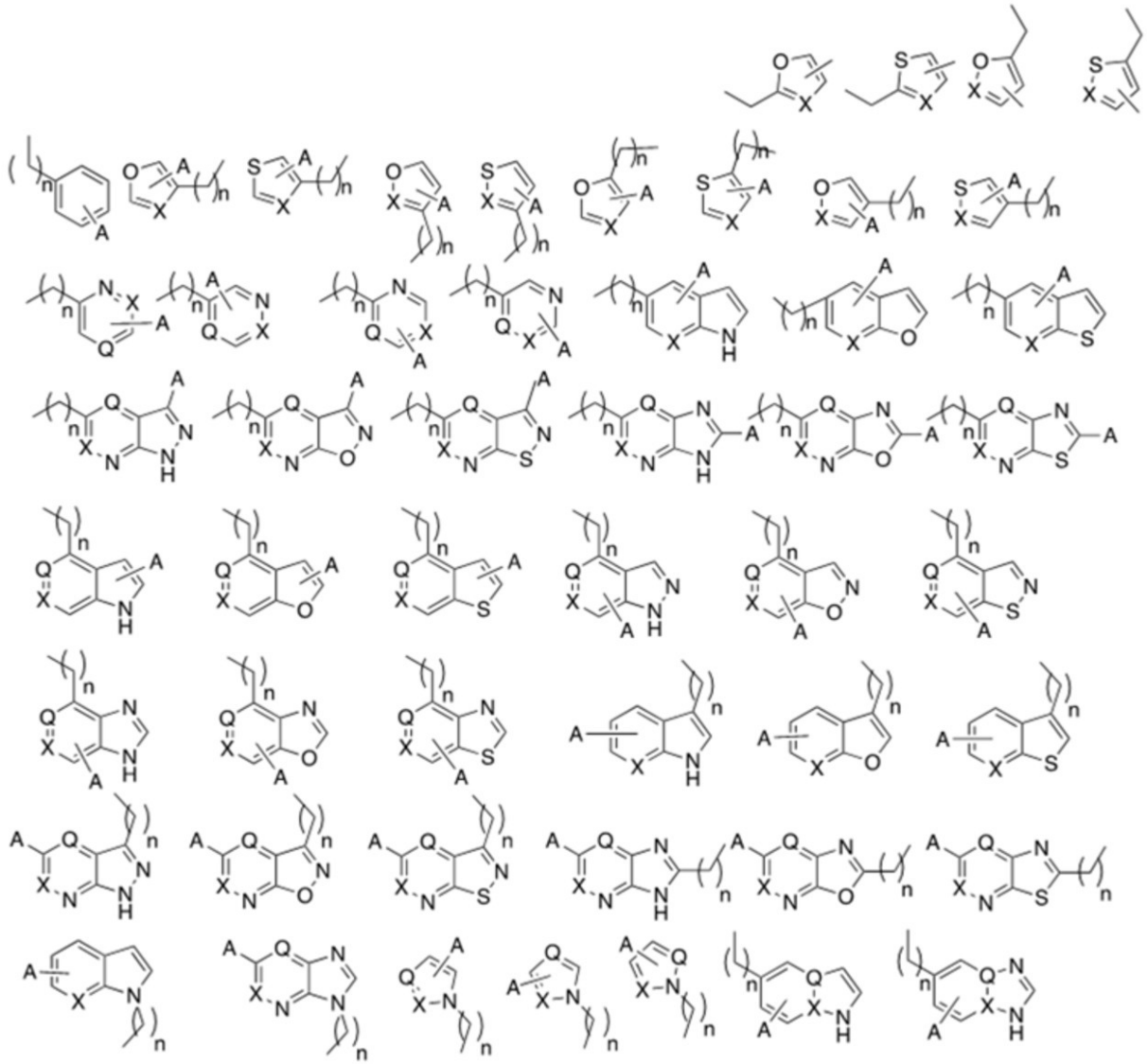
【請求項１２】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＶＩにより表され、

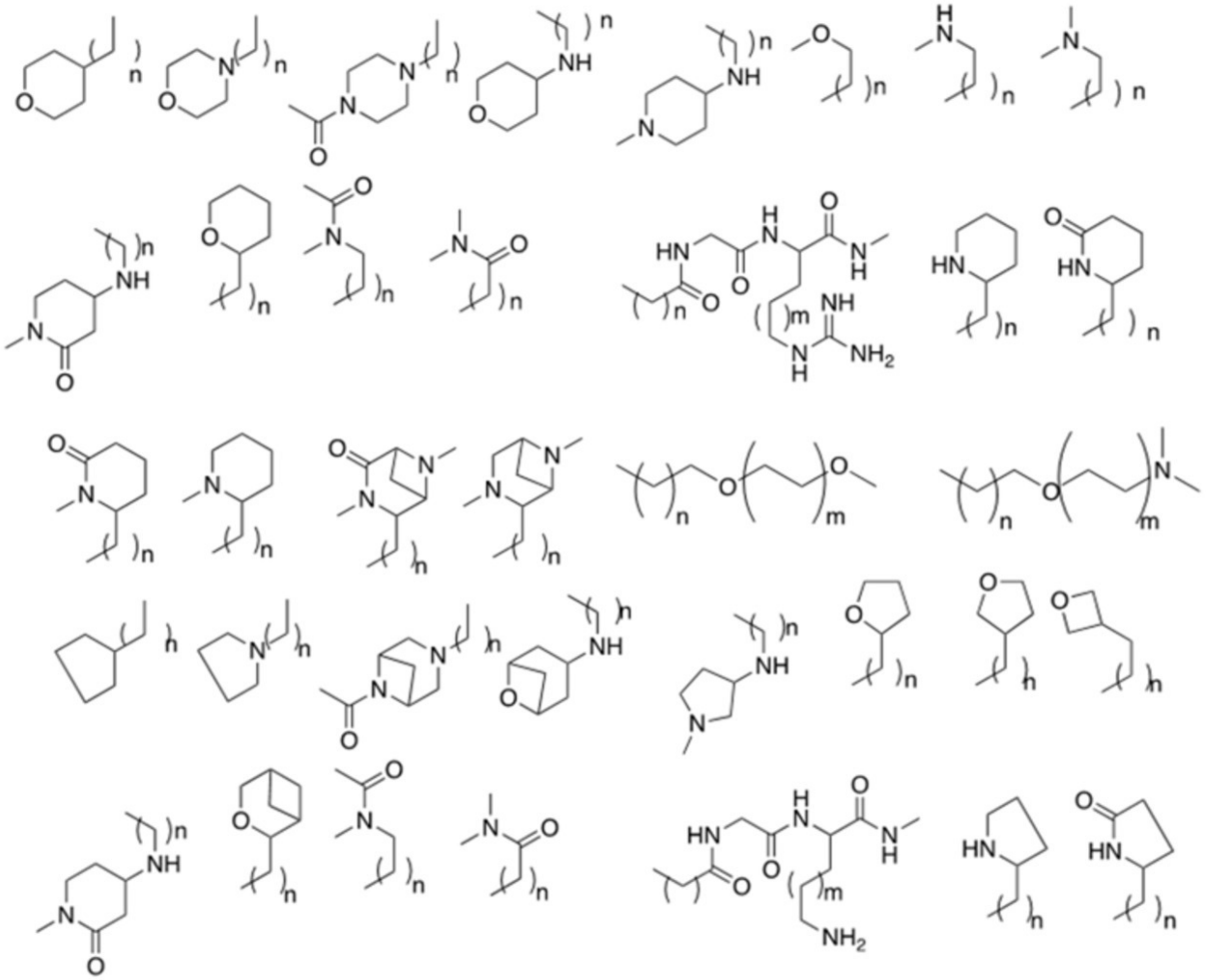
【化１１】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1及びR_4は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＨＯ…でもよく、
・R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

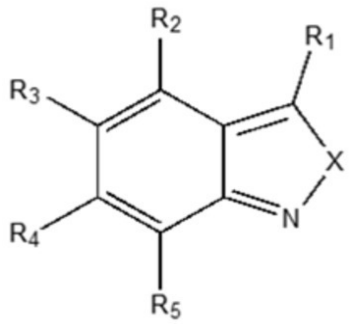
【化１２】





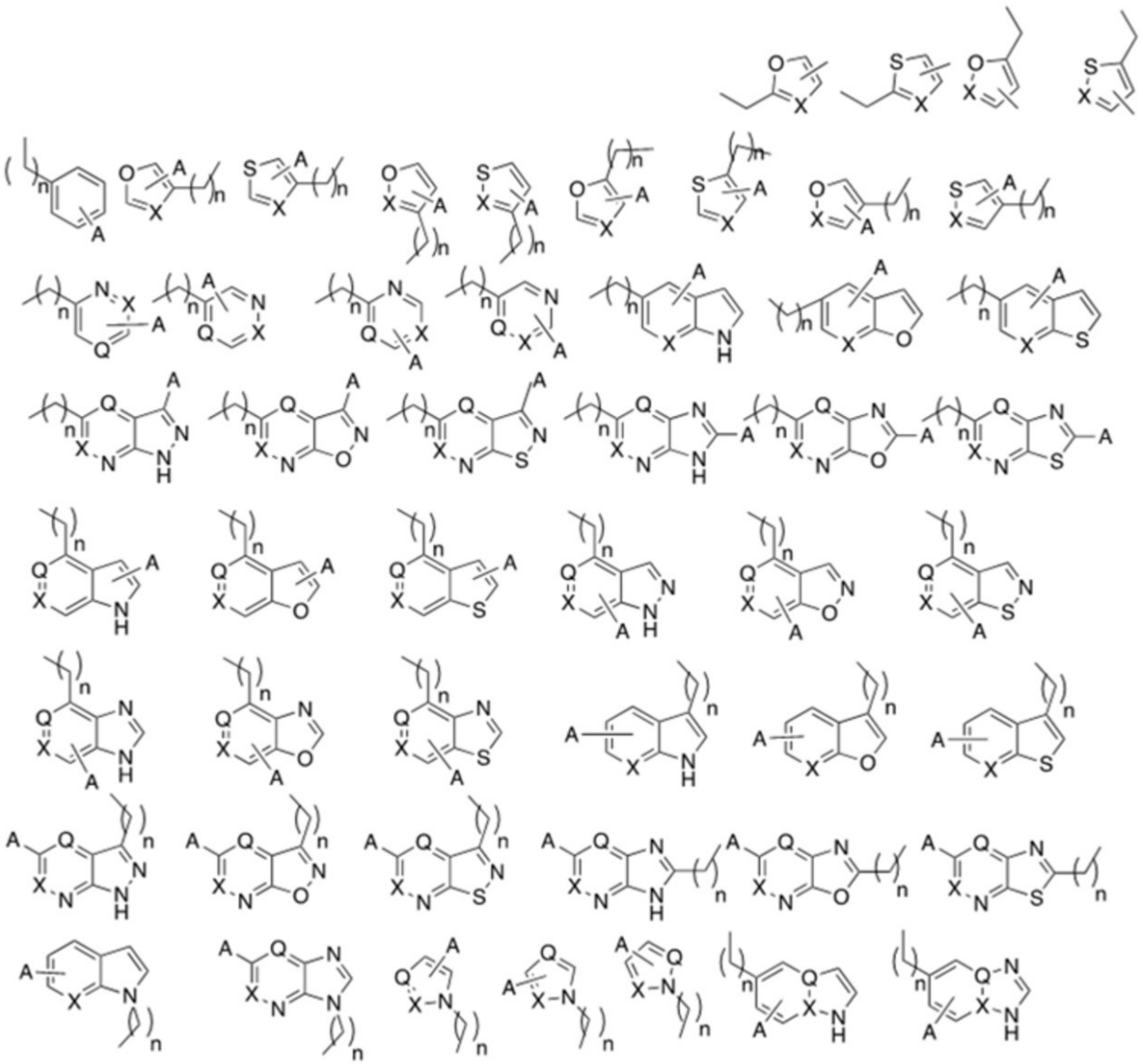
からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、
請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項１３】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＶＩＩにより表され、

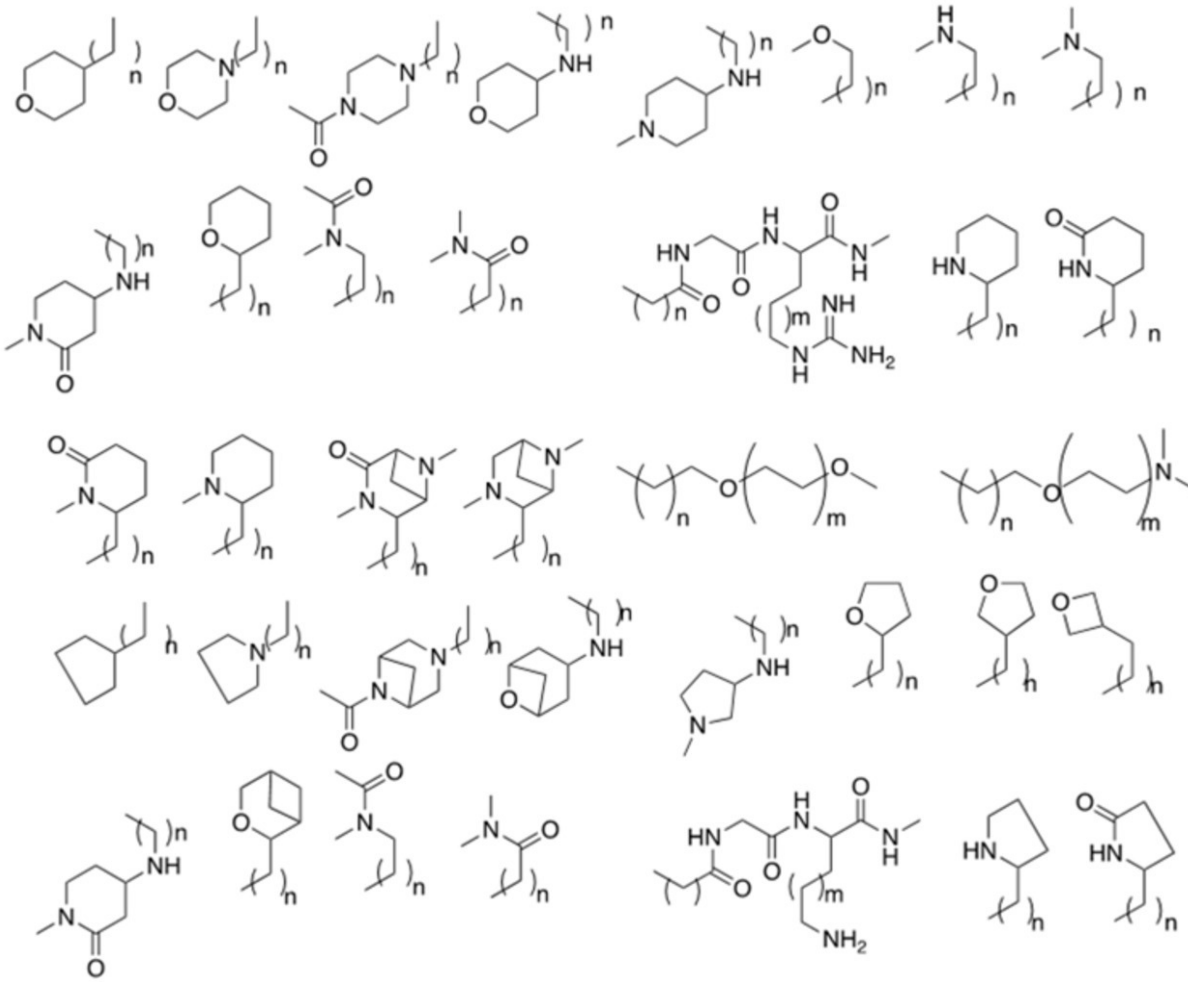
【化１３】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1、R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯ；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

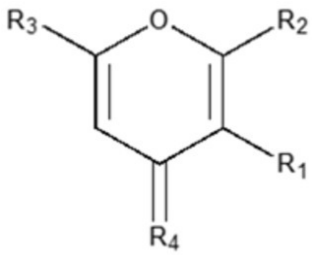
【化１４】





からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_4は、優先的には－Ｈであるが、Ｍｅ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、ＣＮ、ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＳＯＭｅ、SO_2Me、NH_2、ＮＨＭｅ、NO_2、ＣＨＯでもよく、
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、
請求項１に記載の二機能性分子。
【請求項１４】
前記Ｒｐｎ１１結合パートナーが式ＶＩＩＩにより表され、

【化１５】

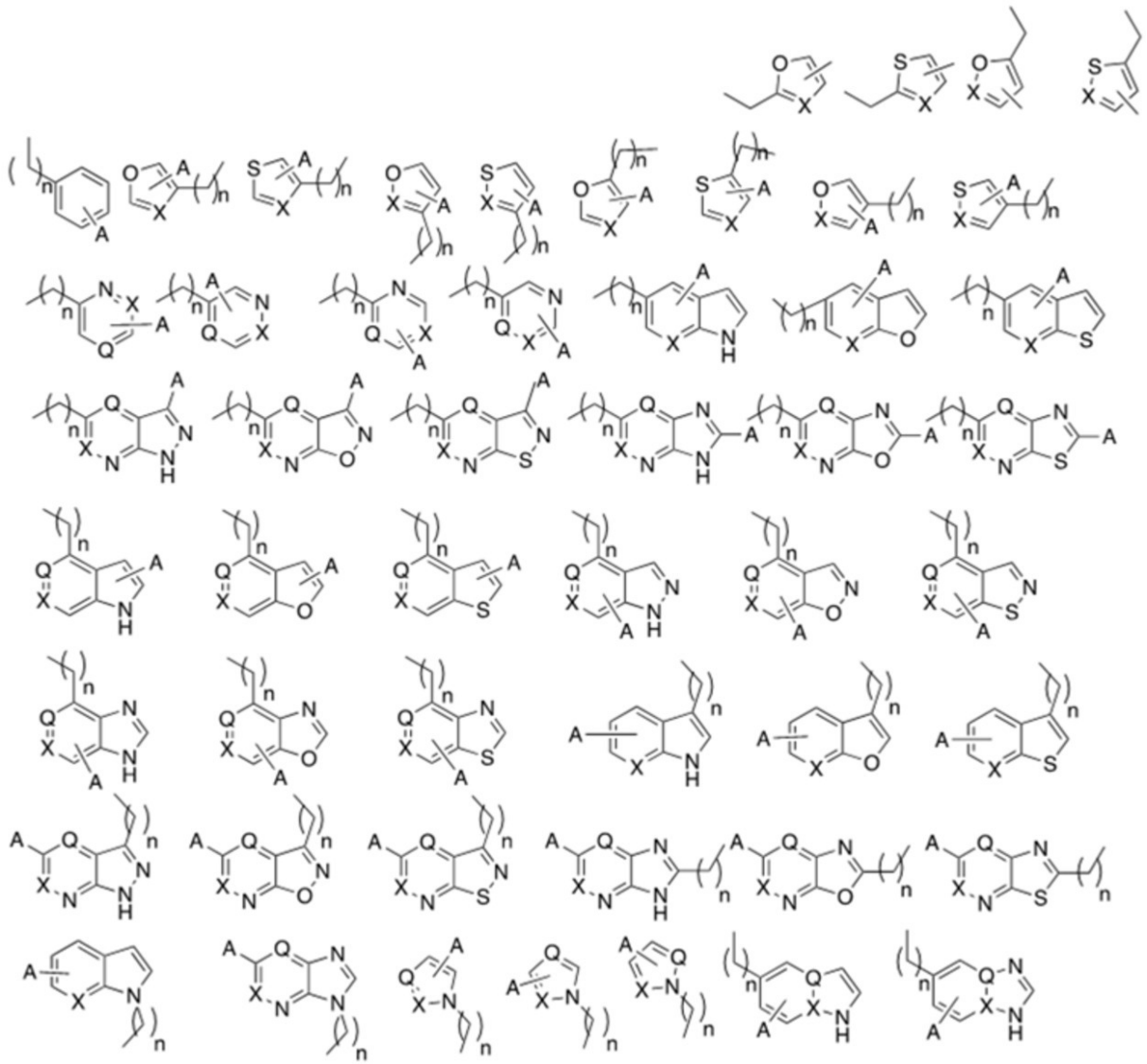


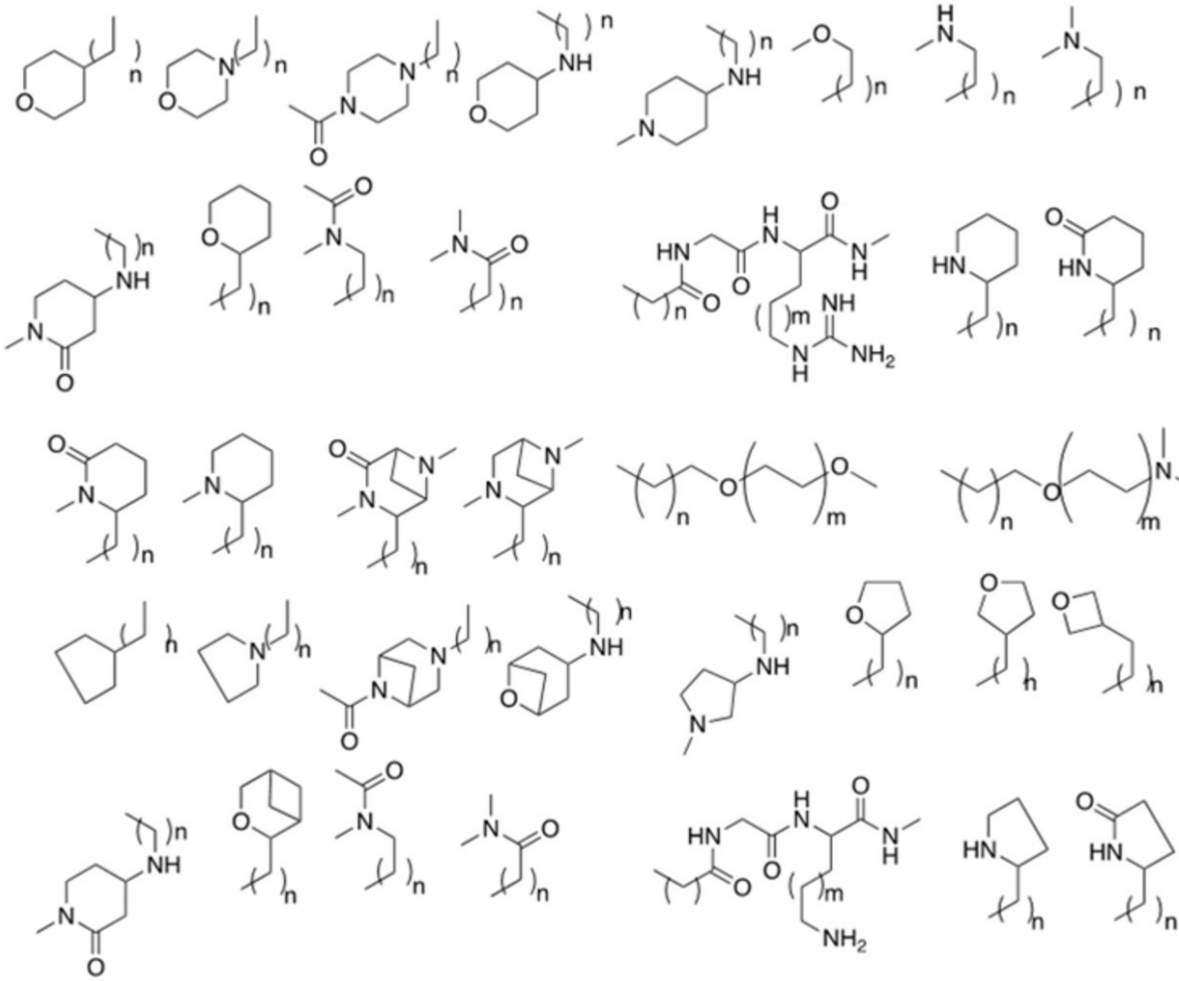
・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹ、ＮＨＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択され、

・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化１６】





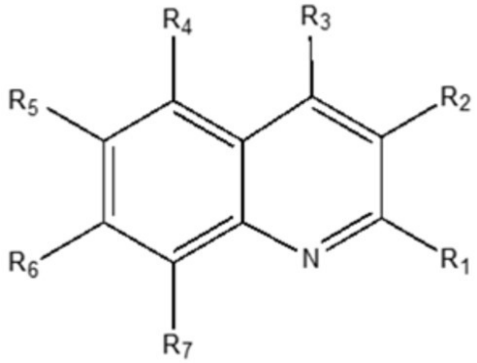
からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
且つ、R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択される、
請求項１に記載の二機能性分子。

【請求項１５】
式（ＩＸ）：
Ｒ１１Ｌ－（ＣＬ）－ＴＰＬ　　（ＩＸ）
で示され、
式中、－は、共有結合を指し；
Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、
ＣＬは、共有結合リンカーであり、
ＴＰＬは、標的タンパク質に結合するリガンドである、
化合物。

【請求項１６】

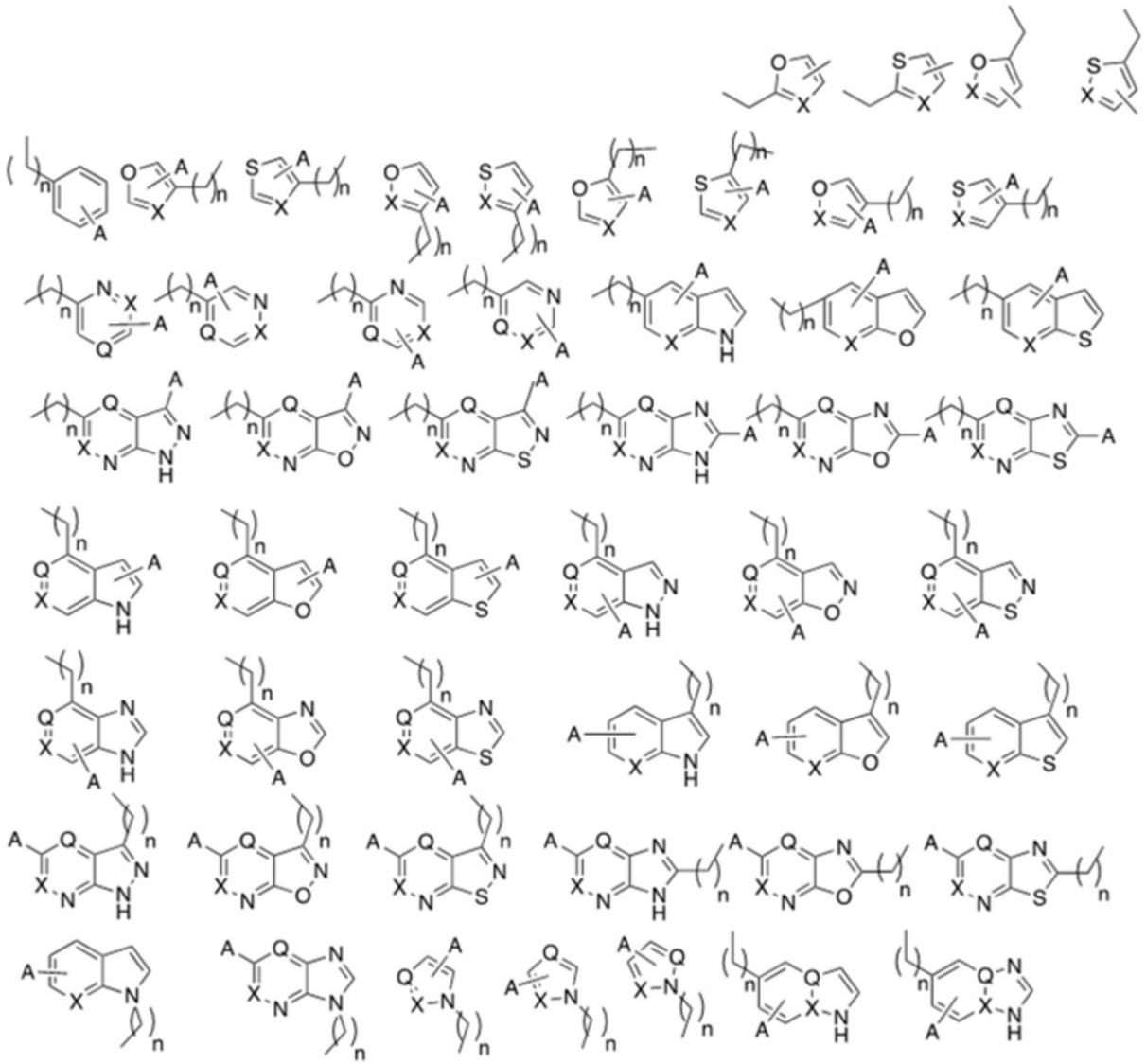
Ｒ１１Ｌが表１に示されるＲｐｎ１１リガンドの群から選択される、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
前記Ｒ１１Ｌが少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１８】
前記Ｒ１１Ｌが１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１９】
ＴＰＬはキナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質に結合する化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、又はヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうち１つである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２０】
ＣＬがポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテルリンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２１】
式（Ｘ）：
Ｒ１１Ｌ－Ａ－（ＣＬ）－Ｂ－ＴＰＬ　　（Ｘ）
で示され、
式中、－は、共有結合を指し、
Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、
ＣＬは、異なる第１の末端Ａと第２の末端Ｂを有する共有結合リンカーであり、ここで、Ａ及びＢは独立に、アミド、オキシム、ケト、炭素、エーテル、エステル、又はカルバマートであり、
ＴＰＬは、標的タンパク質に結合するリガンドであり、且つ
Ｒ１１ＬはＡに共有結合的に連結され、且つＴＰＬはＢに共有結合的に連結されている、
化合物。
【請求項２２】
ＴＰＬがキナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質に結合する化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、又はヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤のうち１つである、請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
式（ＸＩ）：
Ｒ１１Ｌ－（ＣＬ）－Ｒｘ　　（ＸＩ）
で示され、
式中、－は、共有結合を指し、
Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、
ＣＬは、Ｒｘで終わる共有結合リンカーであり、
Ｒｘは、リガンドと共有結合的化学結合を形成することができ、且つ
Ｒｘは、ＰＥＧでない、
化合物。
【請求項２４】
前記Ｒ１１Ｌが少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する、請求項２１又は２３に記載の化合物。
【請求項２５】
前記Ｒ１１Ｌが１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する、請求項２１又は２３に記載

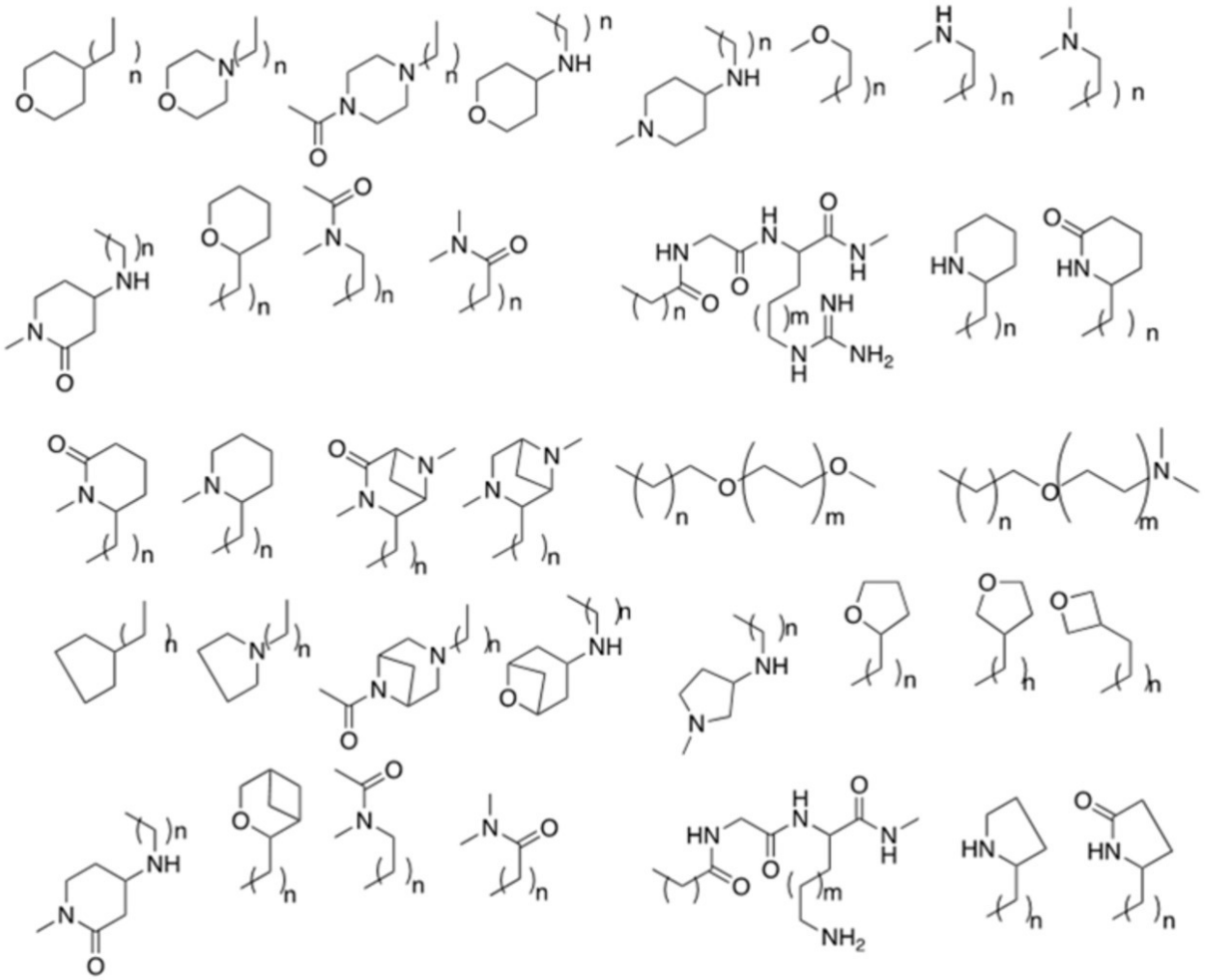
の化合物。
【請求項２６】
前記Ｒ１１Ｌが表１に示されるＲｐｎ１１リガンドの群から選択される、請求項２１又は２３に記載の化合物。
【請求項２７】
前記リンカーがポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーである、請求項２１又は２３に記載の化合物。
【請求項２８】
前記リンカーが、オキシムである第１の末端を有する、請求項２１又は２３に記載の化合物。
【請求項２９】
前記リンカーが、アミンである第２の末端を有する、請求項２１又は２３に記載の化合物。
【請求項３０】
前記Ｒ１１Ｌが式Ｉにより表され、
【化１７】



R_1及びR_6は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…でもよく
R_2、R_3、R_4、及びR_5は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…からなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化１８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、－NO_2、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮH_2…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり；

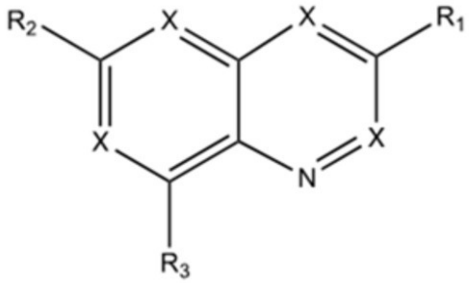
・R_7は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、

請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。

【請求項３１】

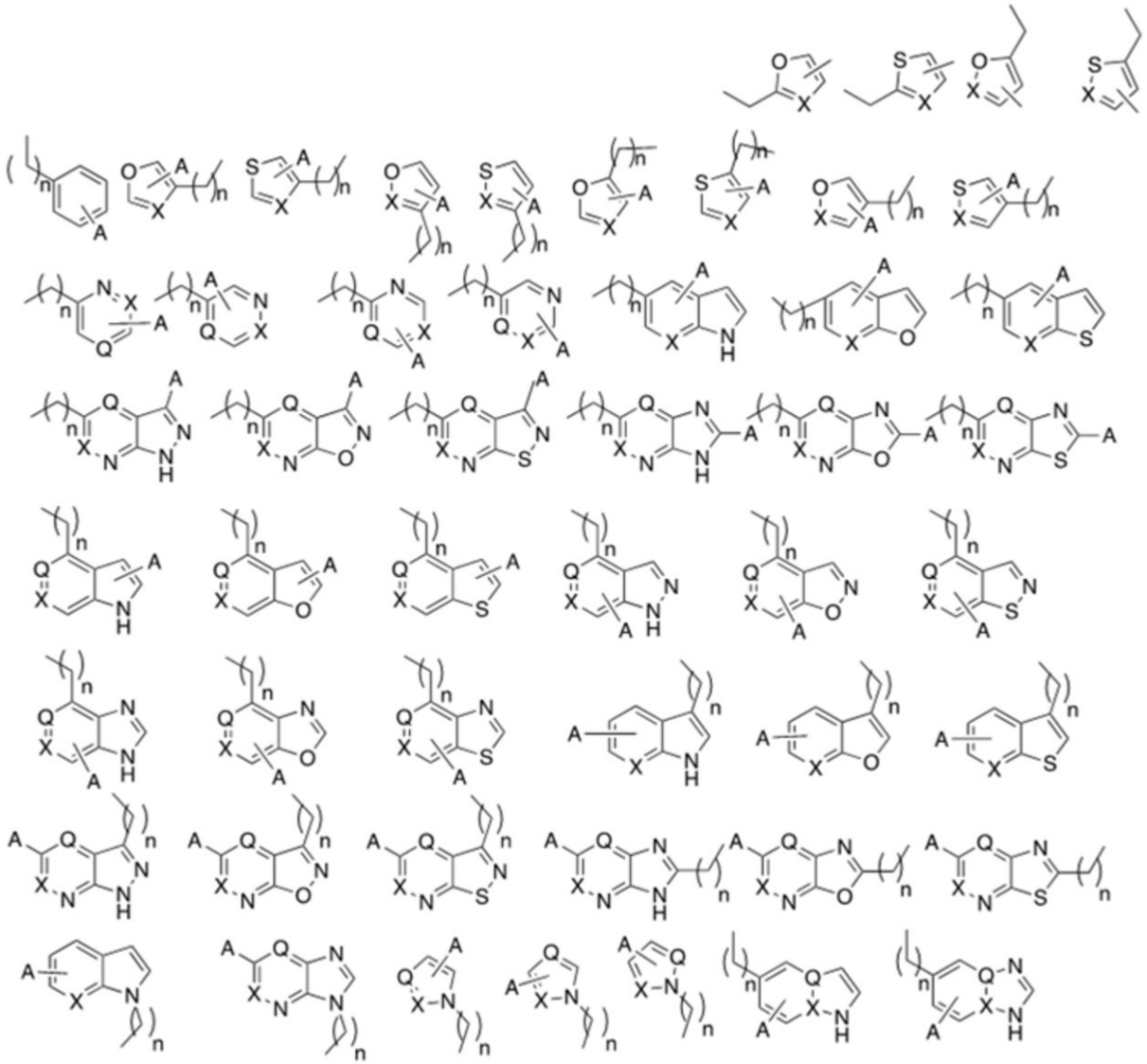
前記Ｒ１１Ｌが式ＩＩにより表され、

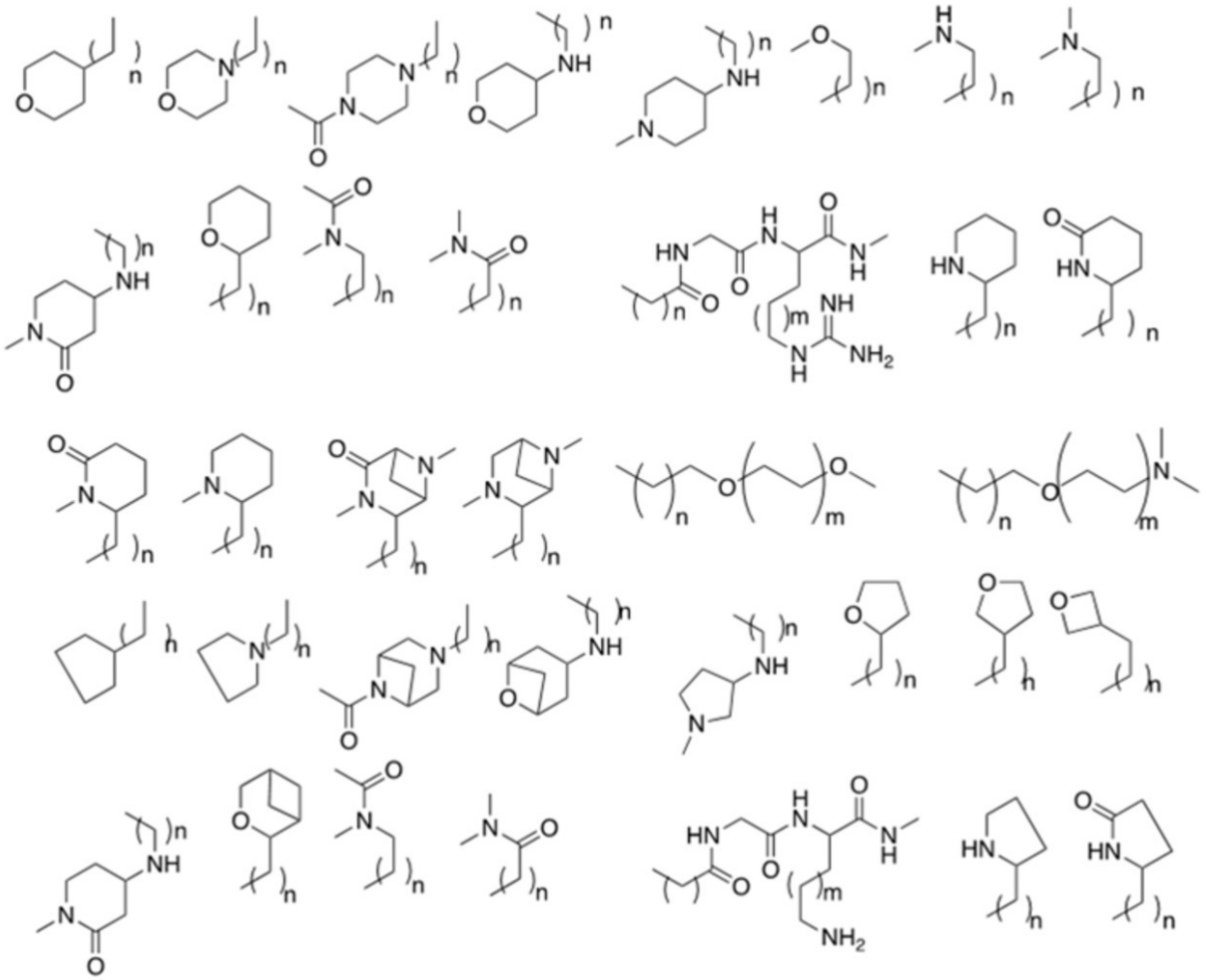
【化１９】



・Ｘ＝ＣＨ又はＮ、
・R_1、及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

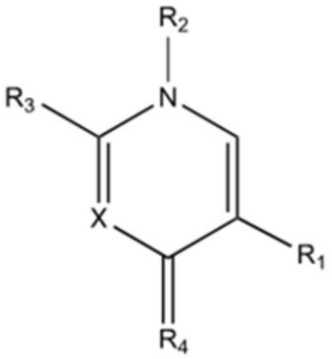
【化２０】





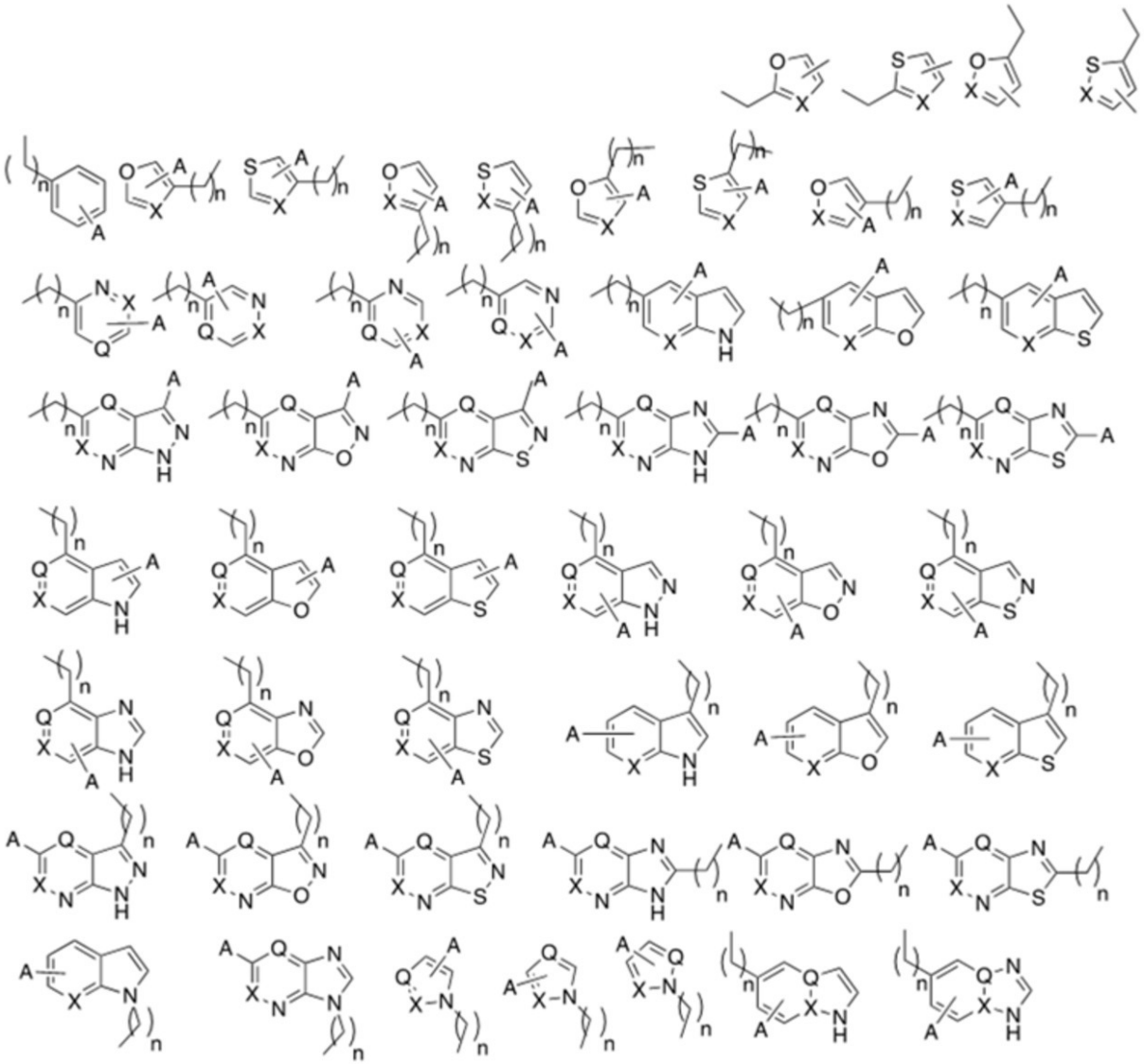
からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_3は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。
【請求項３２】
前記Ｒ１１Ｌが式ＩＩＩにより表され、

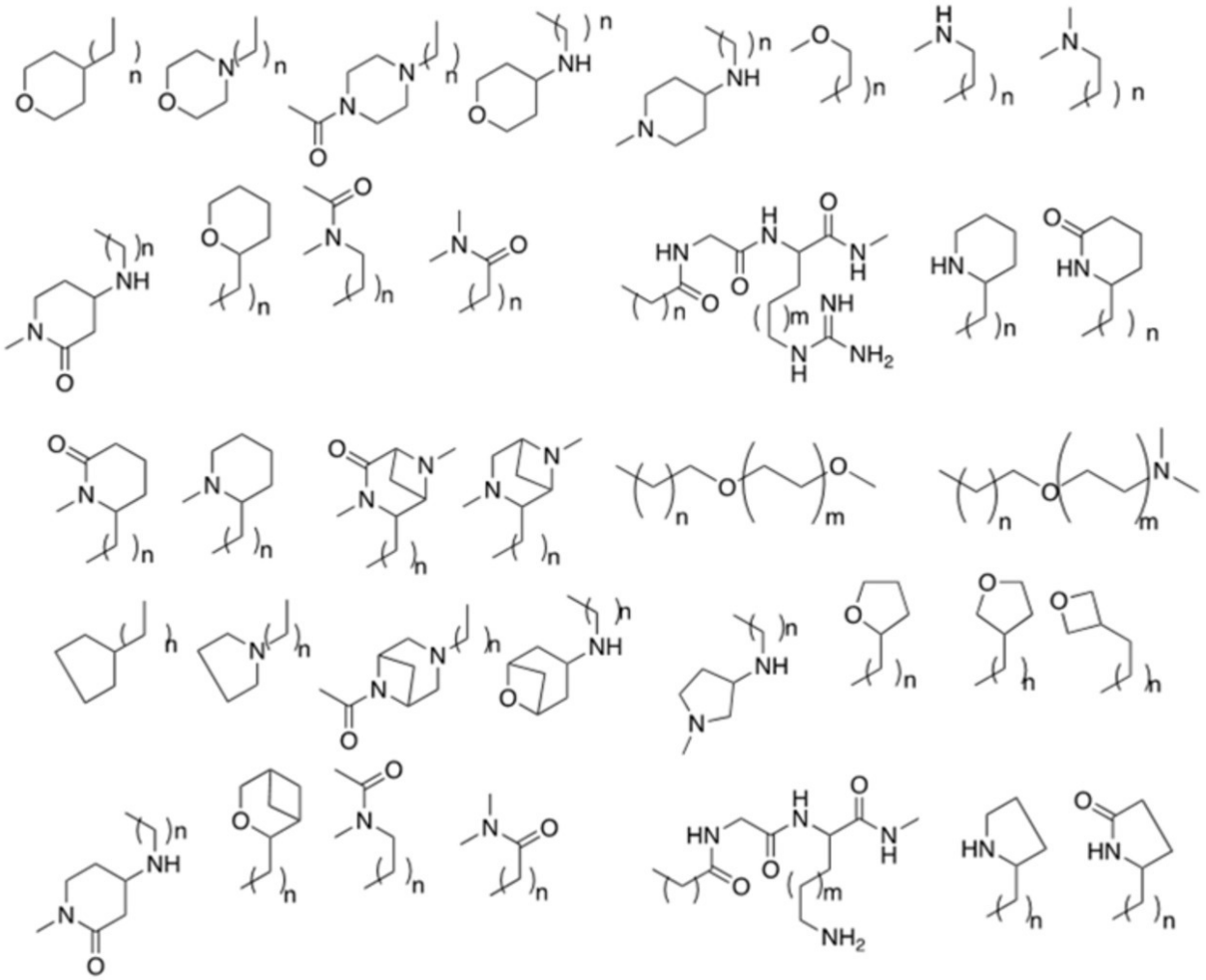
【化２１】



・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、
・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

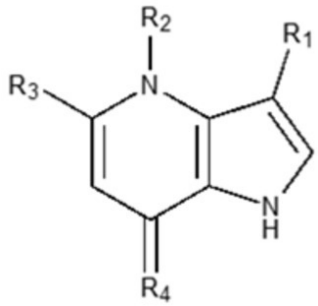
【化２２】





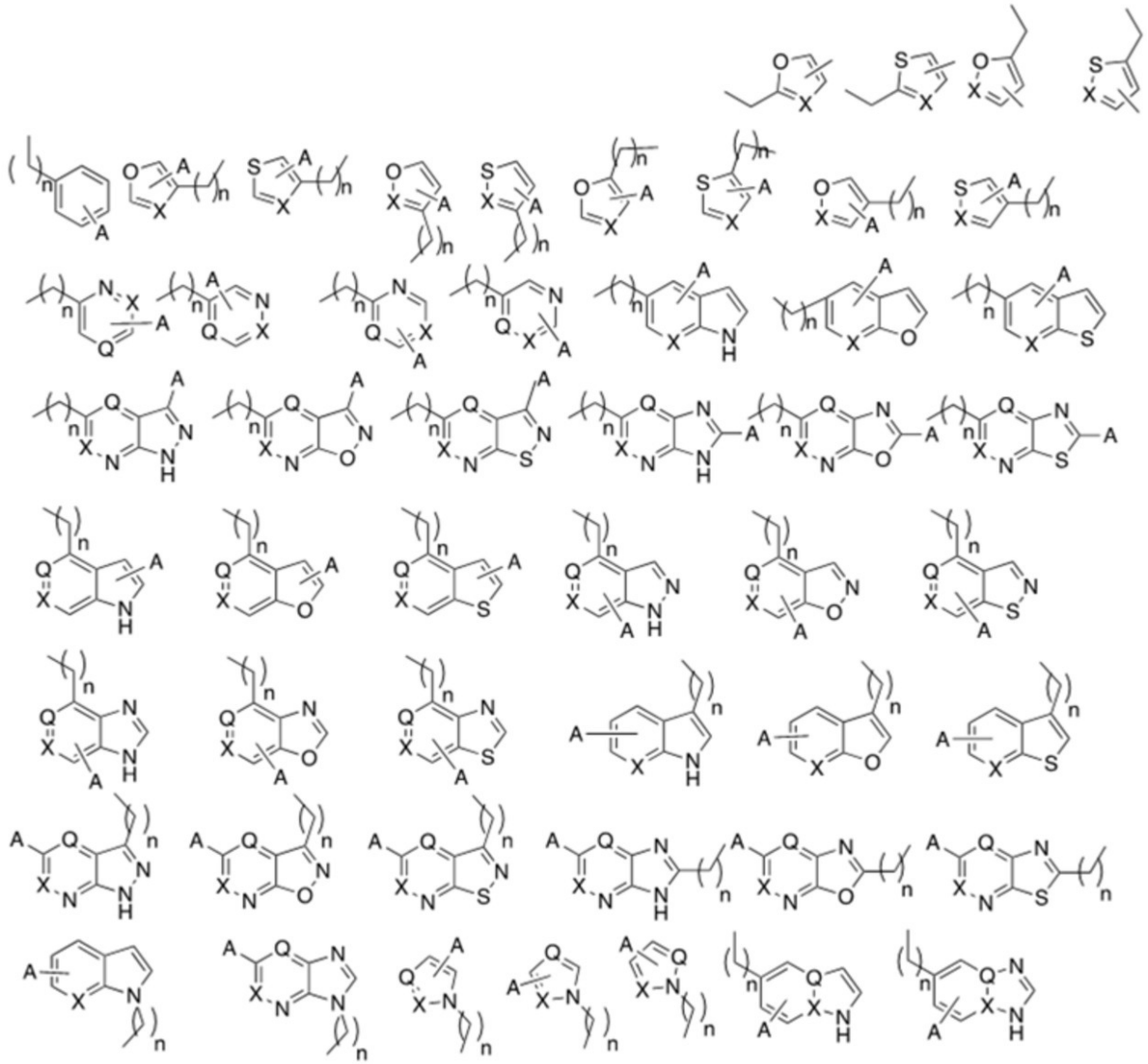
からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮＨ$_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨである、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。
【請求項３３】
前記Ｒ１１Ｌが式ＩＶにより表され、

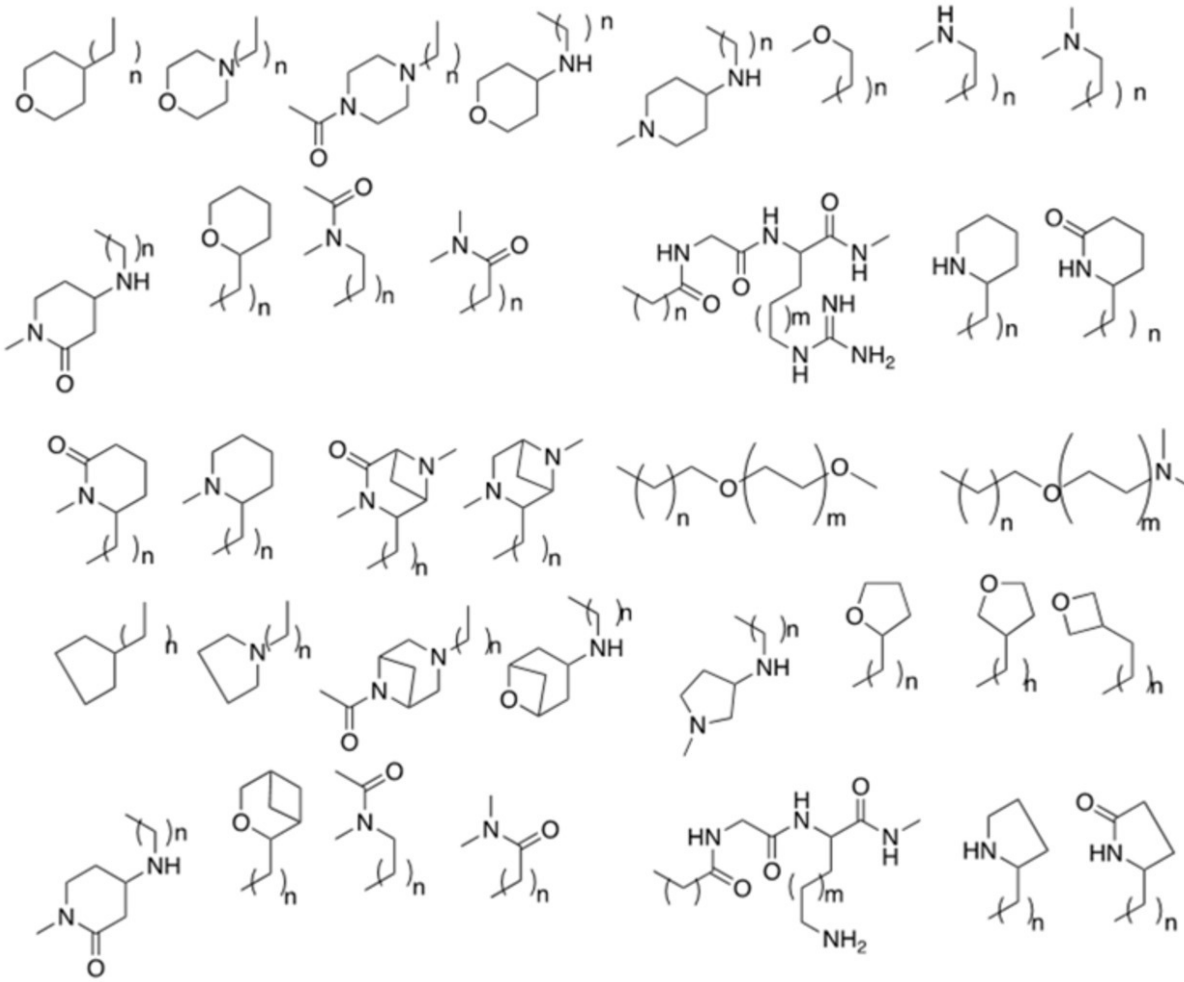
【化２３】



・R_1、R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化２４】

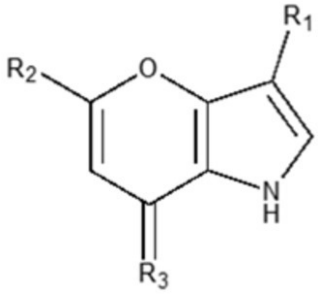




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり；
・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。

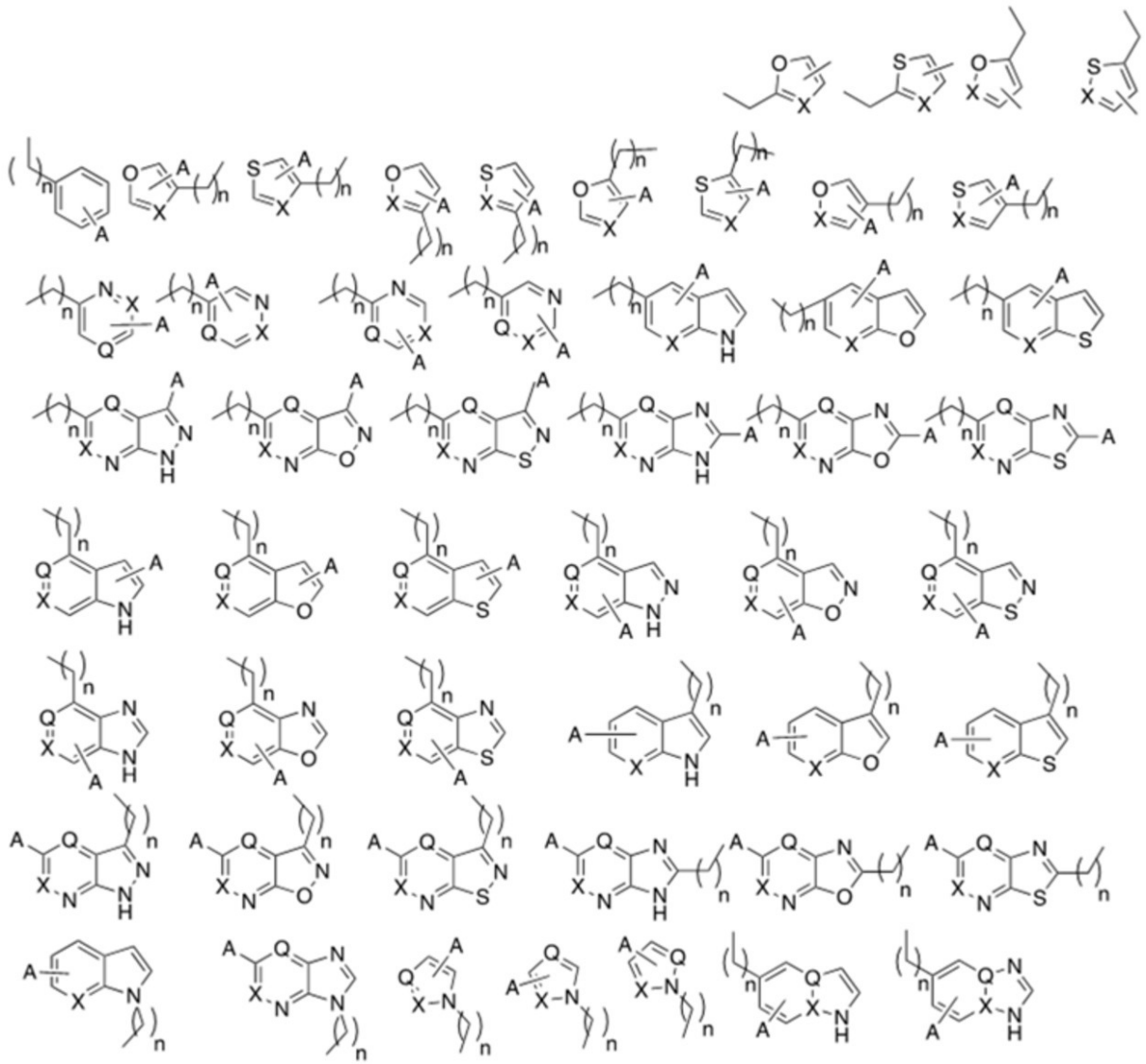
【請求項３４】
前記Ｒ１１Ｌが式Ｖにより表され、

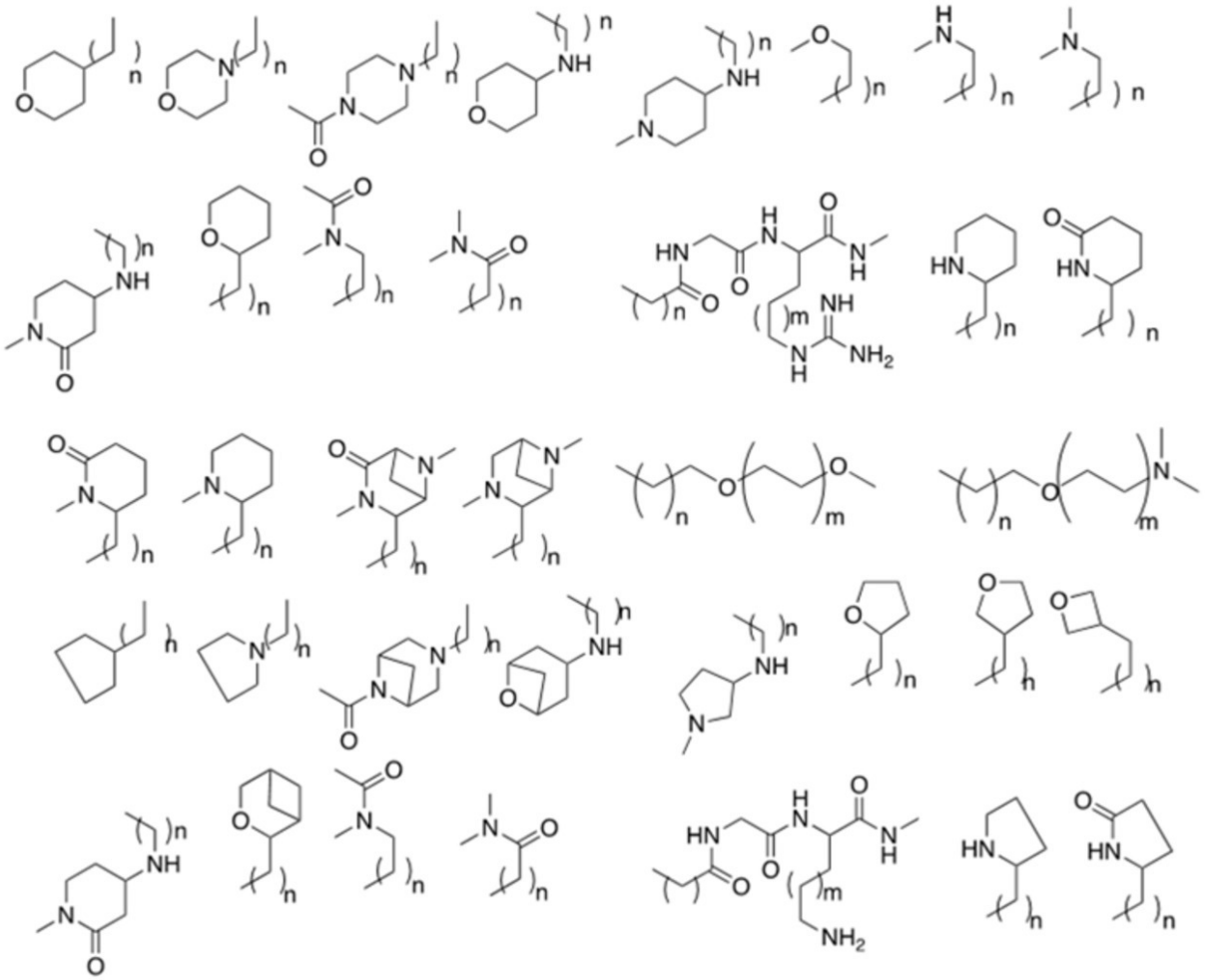
【化２５】



・R_1及びR_2が－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚが－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙが－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化２６】

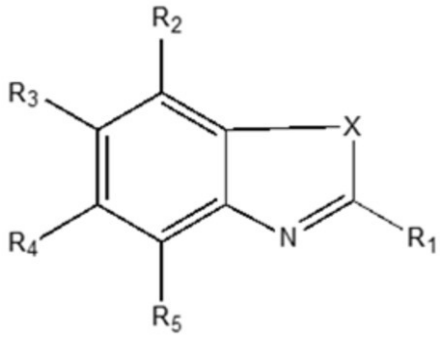




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり；
・R_3は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。

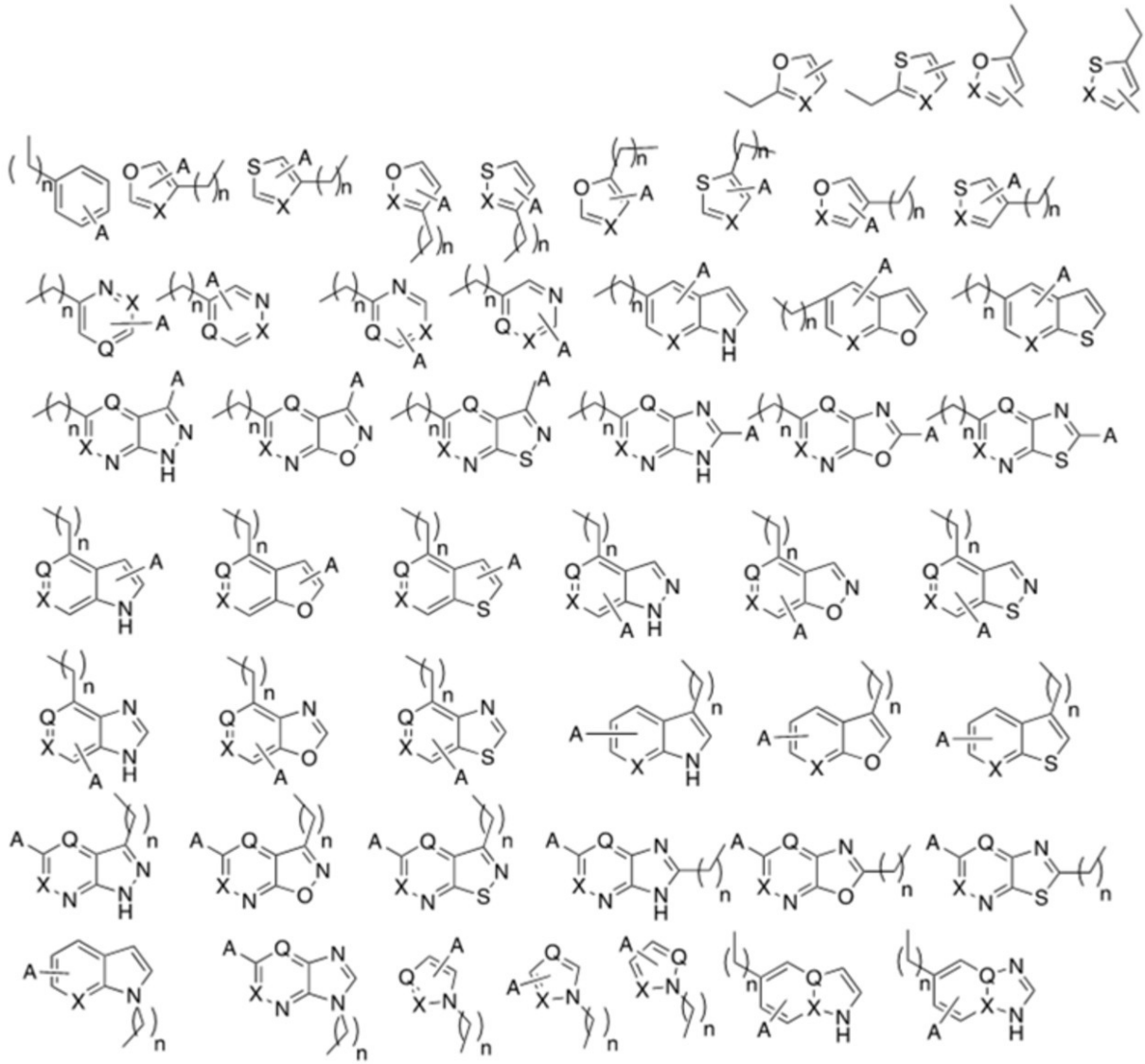
【請求項３５】
前記Ｒ１１Ｌが式ＶＩにより表され、

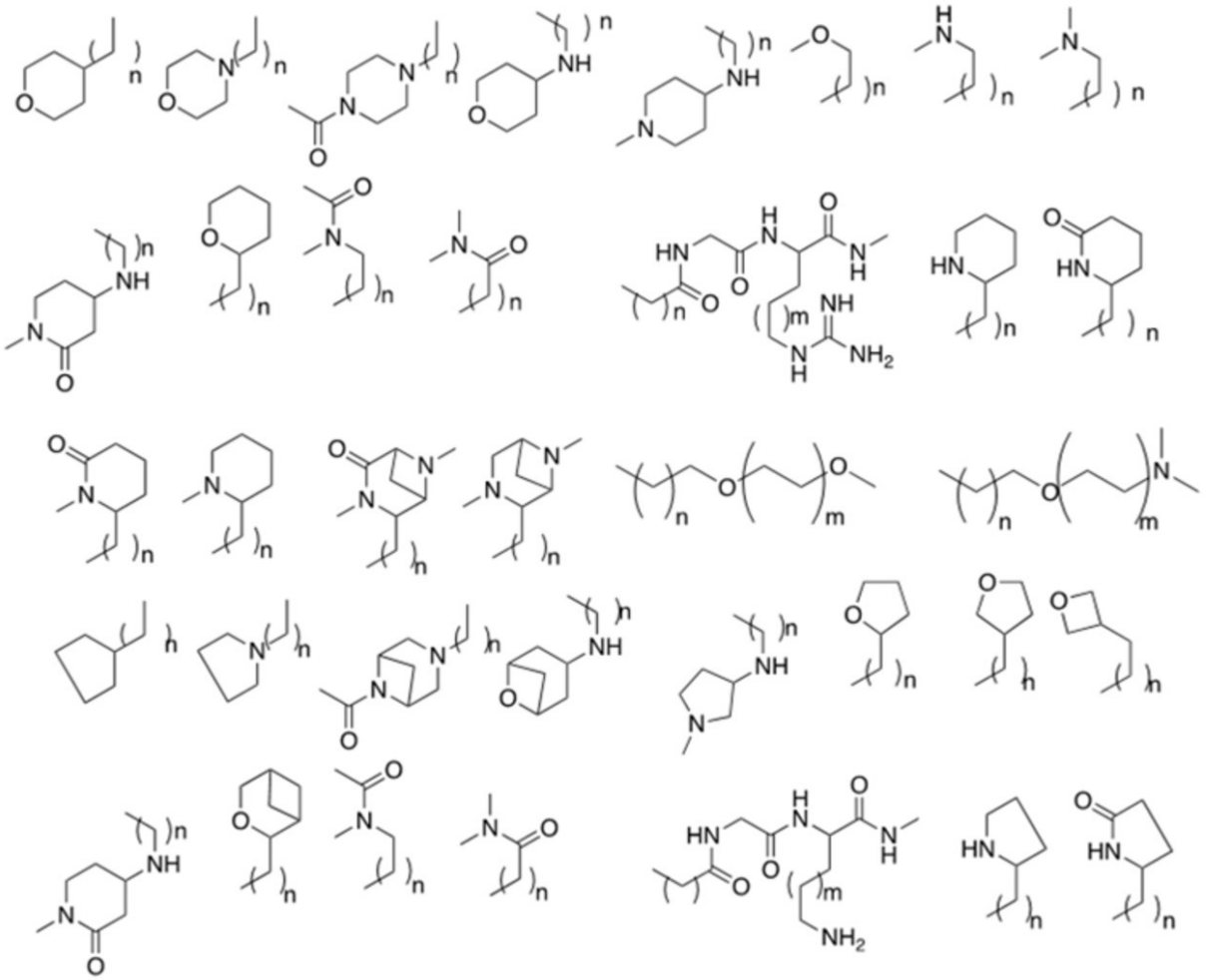
【化２７】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1及びR_4は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＨＯ…でもよく、
・R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

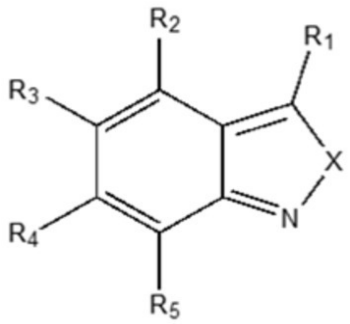
【化２８】





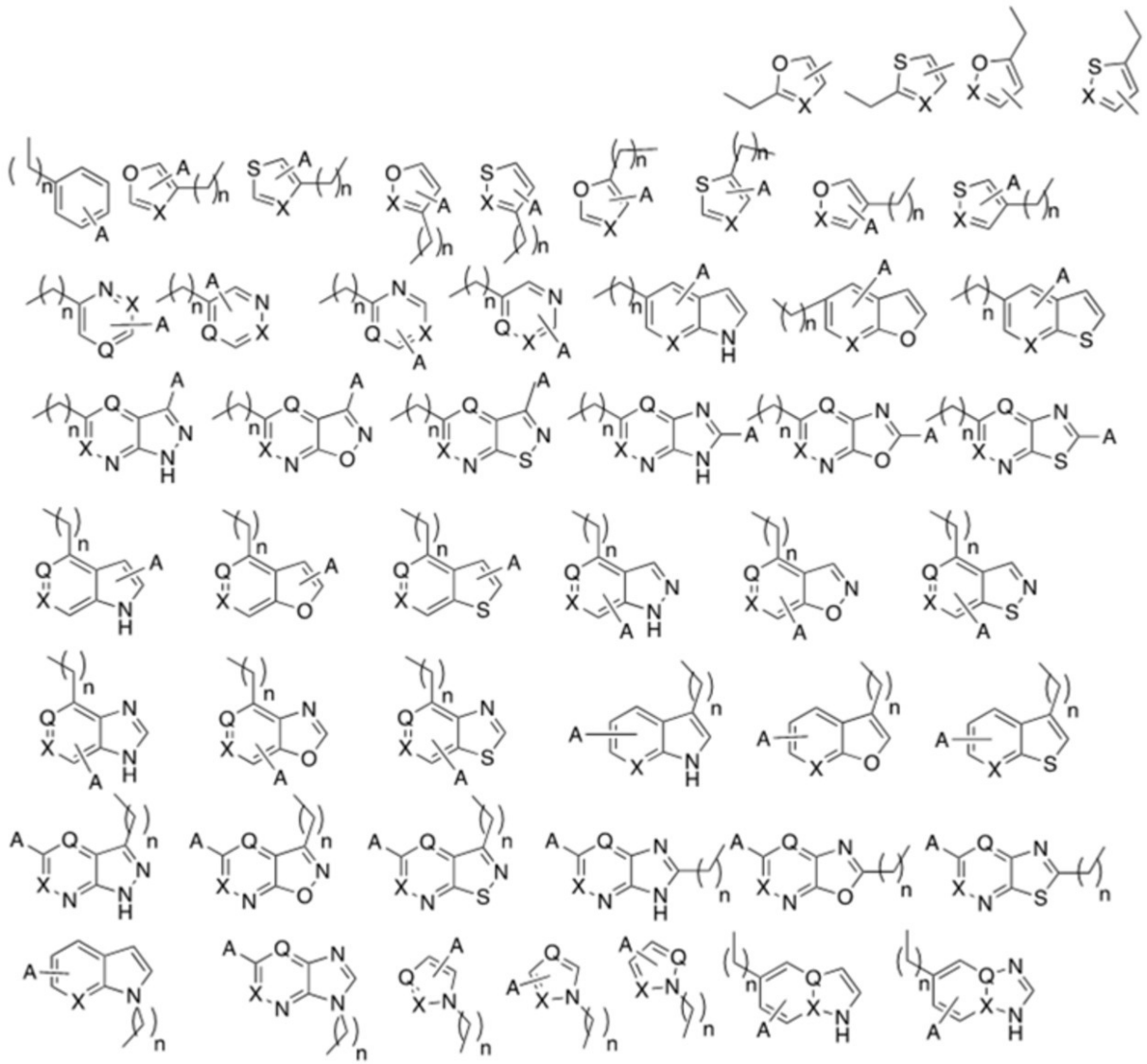
からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$。。
。であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり；
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。
【請求項３６】
前記Ｒ１１Ｌが式ＶＩＩにより表され、

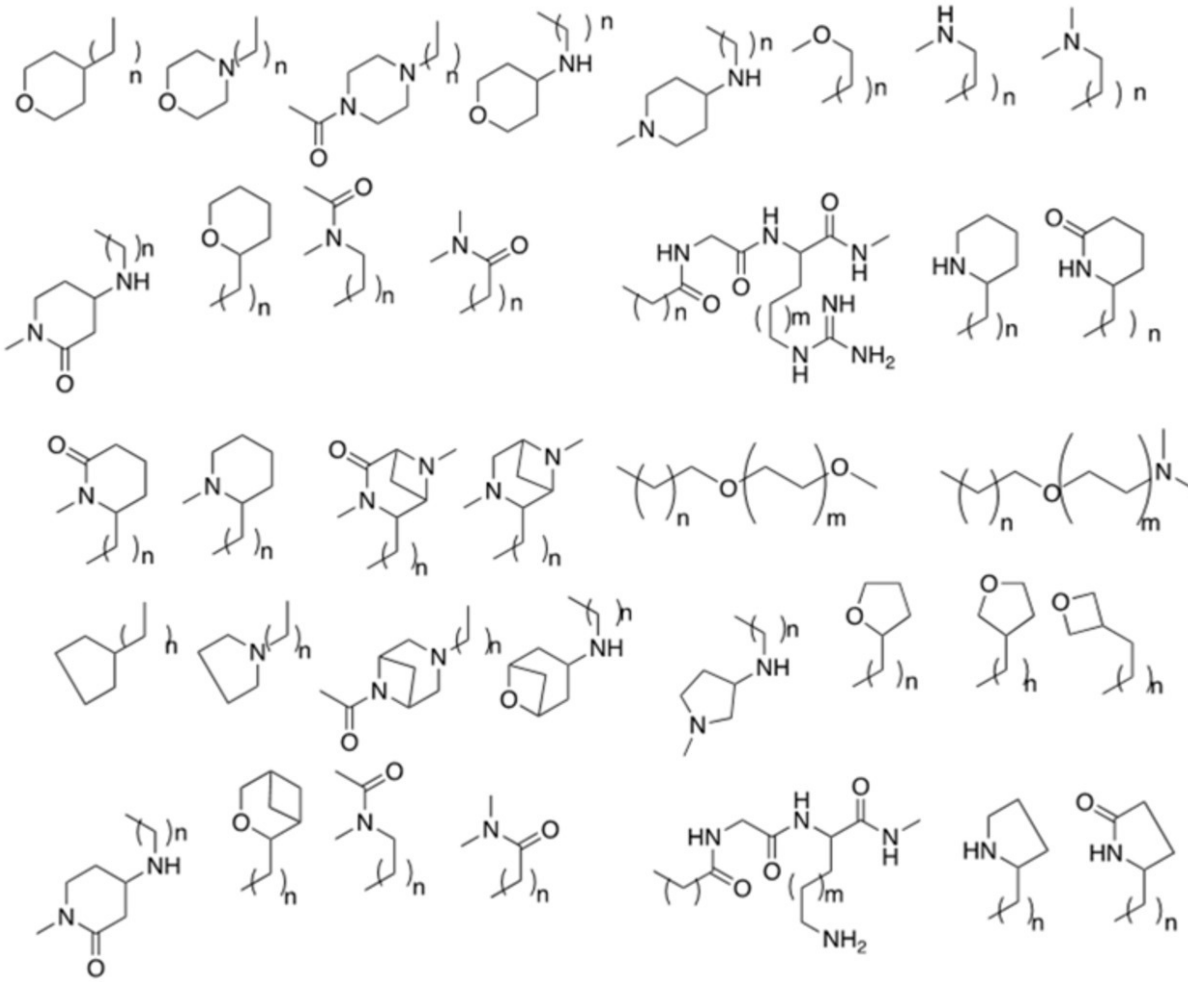
【化２９】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1、R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化３０】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、優先的には－Ｈであるが、Ｍｅ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、ＣＮ、ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＳＯＭｅ、SO_2Me、NH_2、ＮＨＭｅ、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、

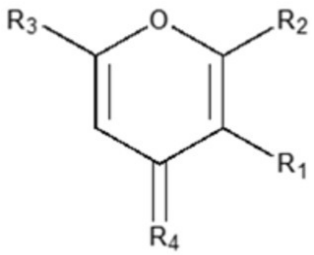
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている、

請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。

【請求項３７】

前記Ｒ１１Ｌが式ＶＩＩＩにより表され、

【化３１】

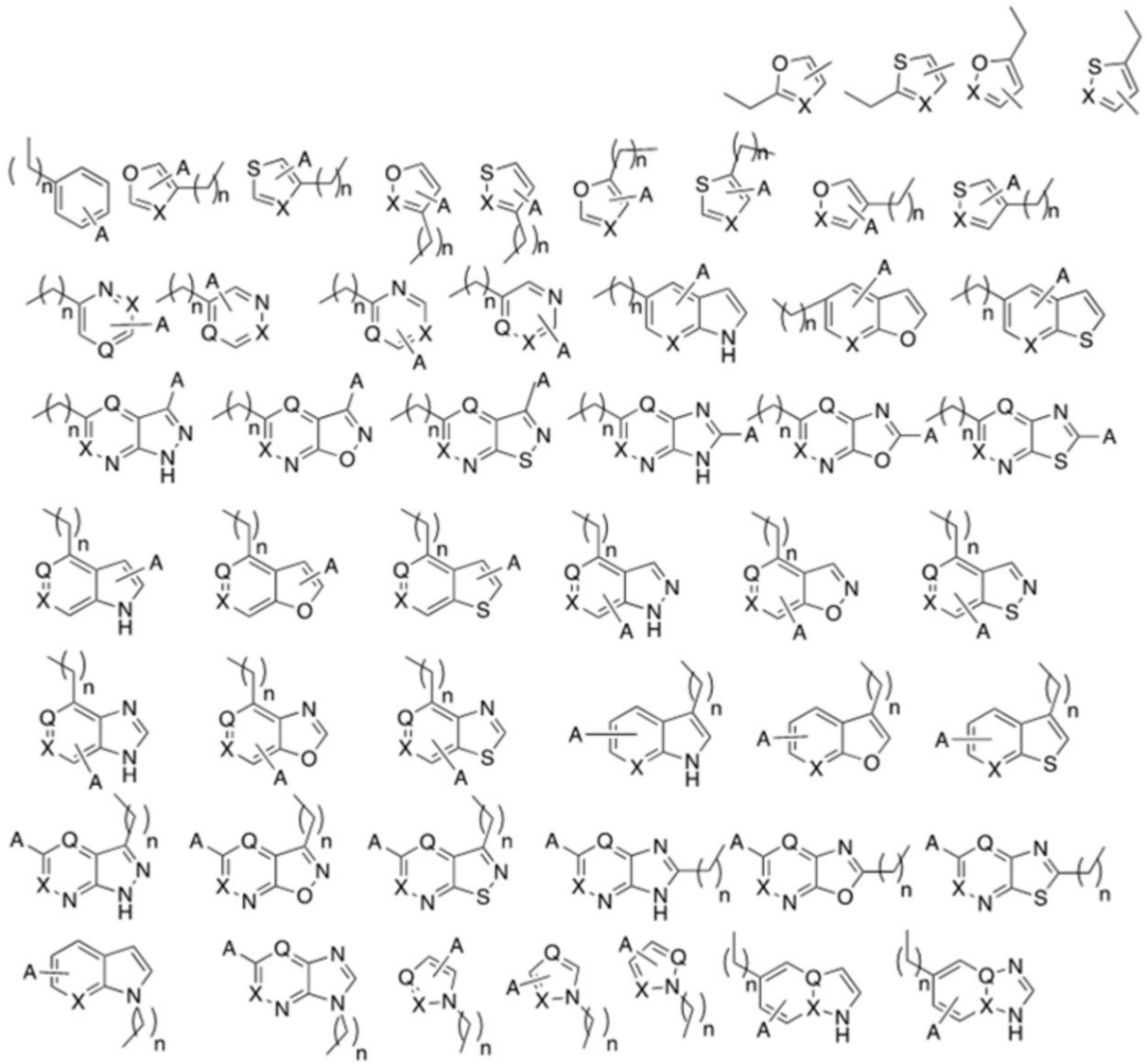


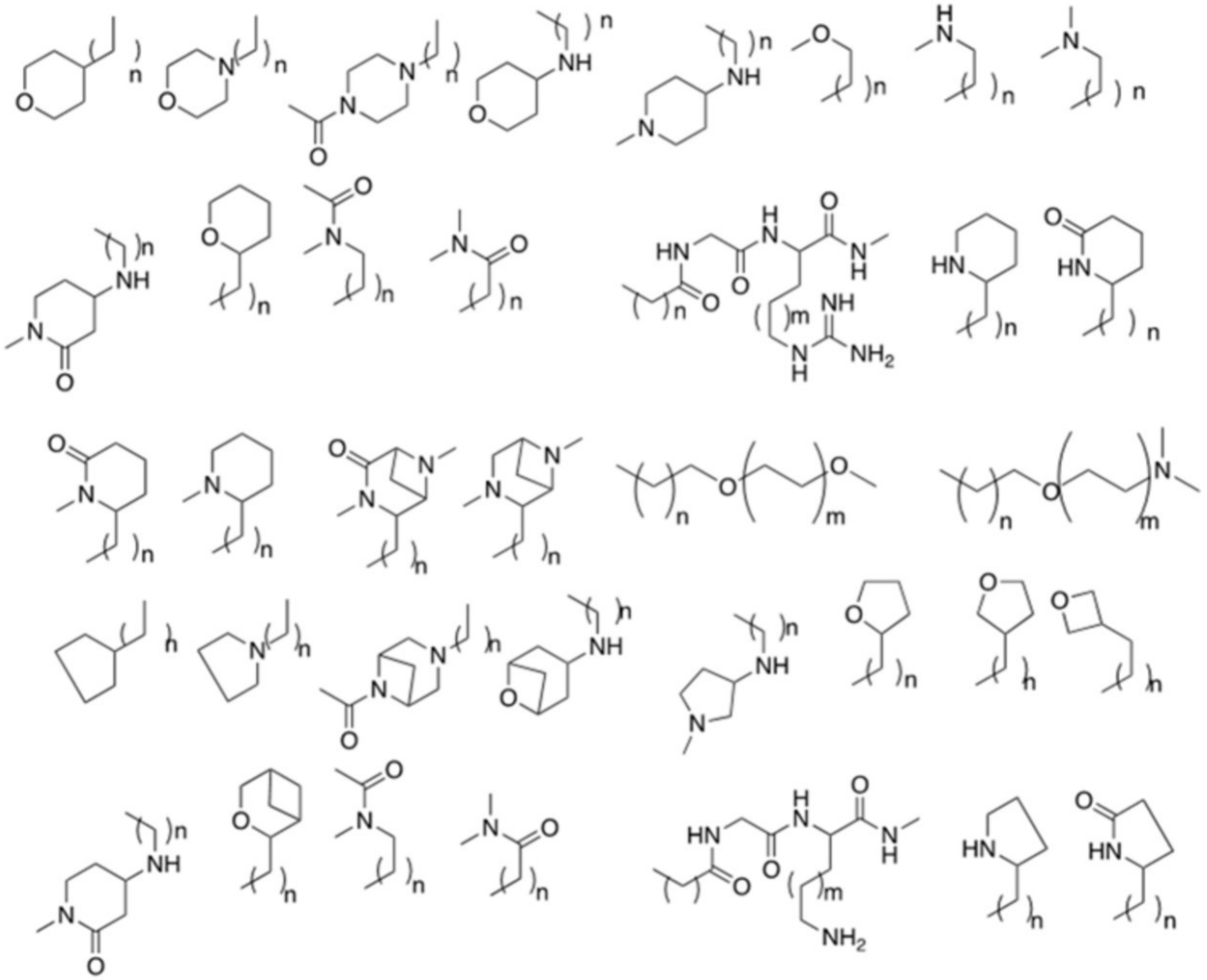
・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹ、ＮＨＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択され、

・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化３２】





からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
且つ、R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択される、
請求項１５又は請求項２１若しくは請求項２３に記載の化合物。
【請求項３８】
細胞において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記細胞を請求項１～３７のいずれか一項に記載の二機能性分子と接触させることを含む、方法。
【請求項３９】
対象において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記対象に請求項１～３７のいずれか一項に記載の二機能性分子を投与することを含む、方法。
【請求項４０】
２つの共有結合的に連結された結合パートナーを含み、第１の結合パートナーがＲｐｎ１１に結合し、第２の結合パートナーが選択された標的タンパク質に結合する二機能性分子を提供する方法であって、前記第１の結合パートナーと前記第２の結合パートナーを準

備すること、及び前記第１の結合パートナーと前記第２の結合パートナーを共有結合的に連結することを含む、方法。
【請求項４１】
標的タンパク質のタンパク質分解を促進する二機能性分子を選択する方法であって、
ａ．第１の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第１の結合パートナー候補がＲｐｎ１１に結合するかどうか判定することにより第１の結合パートナーを選択すること；
ｂ．第２の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第２の結合パートナー候補が対象とする標的タンパク質に結合するかどうか判定することにより第２の結合パートナーを選択すること；
ｃ．前記第１の結合パートナーと第２の結合パートナーを共有結合的に付着させて二機能性分子を形成すること；
ｄ．細胞を前記二機能性分子と接触させること；
ｅ．前記標的タンパク質がタンパク質分解を受けるかどうか判定すること
を含む、方法。
【請求項４２】
標的タンパク質のタンパク質分解を促進し得る二機能性分子を選択する方法であって、
（ａ）標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を準備すること、
（ｂ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又は哺乳動物において前記二機能性分子を細胞と接触させること、ここで、前記細胞はＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質を含み、接触は二機能性分子とＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質との結合を可能とする、及び
（ｃ）前記細胞において前記標的タンパク質のタンパク質分解を検出すること、ここで、検出されるタンパク質分解は、接触させない場合の標的タンパク質のタンパク質分解よりも増大している、
を含む、方法。
【請求項４３】
前記二機能性分子の不在下で標的タンパク質のタンパク質分解を測定する工程を含む、請求項４１又は４２に記載の方法。
【請求項４４】
ＲＰＮ１１分子又はそのホモログを有する真核生物又は原核生物においてｉｎ　ｖｉｖｏタンパク質分解を誘導する方法であって、前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害することなく、前記真核生物又は原核生物に請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。
【請求項４５】
前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害しない、請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物を含む細胞、組織、又は器官培養培地。
【請求項４６】
標的タンパク質を分解する方法であって、前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害することなく、請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物で前記標的タンパク質の分解を誘導する工程を含む、方法。
【請求項４７】
請求項１～３７のいずれか一項に記載の化合物と薬学上許容される担体とを含む、医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、細胞におけるタンパク質の選択的分解のための二機能性分子を対象とする。
【背景技術】
【０００２】

タンパク質分解は、細胞の恒常性を維持する、高度に調節された不可欠なプロセスである。損傷した、誤って折り畳まれた、又は過剰なタンパク質の選択的識別及び除去は、ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）によってその一部が達成される。ＵＰＰは、抗原のプロセシング、アポトーシス、オルガネラの生合成、細胞周期、ＤＮＡ転写及び修復、分化及び発生、免疫応答及び炎症、神経系及び筋肉の変性、神経網の形態形成、細胞表面受容体、イオンチャネル及び分泌経路の調整、ストレス及び細胞外モジュレーターに対する応答、リボソーム生合成、及びウイルス感染を含む、ほとんど全ての細胞プロセスの調節の中枢である。Ｅ３ユビキチンリガーゼによる、一般に末端のリシン残基への複数のユビキチン分子の共有結合が、プロテアソーム分解に向けたタンパク質のマークであり、プロテアソーム分解でタンパク質は消化されて小ペプチドとなり、やがてはその構成アミノ酸となり、新たなタンパク質の構成ブロックとして役立つ。プロテアソーム分解の欠陥が、とりわけアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋ジストロフィー、心血管疾患、及び癌を含む様々な臨床的障害に関連付けられてきた。

【０００３】

ｉｎ ｖｉｖｏにおいて種々のタンパク質のユビキチン化を促進する６００を超えるＥ３ユビキチンリガーゼが存在する。Ｅ３リガーゼは、ＨＥＣＴドメイン型Ｅ３、Ｕボックス型Ｅ３、モノマーＲＩＮＧ Ｅ３及びマルチサブユニットＣｕｌｌｉｎ－ＲＩＮＧ型Ｅ３の４つのファミリーに分けることができる。Ｂｕｌａｔｏｖ ｅｔ ａｌ．（Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．，２０１５，４６７：３６５－３８６）、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．（ＰＬＯＳ Ｏｎｅ，２００８，３，１４８７）、Ｂｅｒｎｄｓｅｎ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２０１４，２１，３０１－３０７）、Ｄｅｓｈａｉｅｓ ｅｔ ａｌ．（Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，２００９，７８，３９９－４３４）、Ｓｐｒａｔｔ ｅｔ ａｌ．（Ｂｉｏｃｈｅｍ．２０１４，４５８，４２１－４３７）、及びＷａｎｇ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ．，２０１４，１４，２３３－３４７）参照。

【０００４】

タンパク質分解誘導キメラ（Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃｈｉｍｅｒｉｃ）（ＰＲＯＴＡＣ）化合物は、リンカーにより連結された２つのリガンドから構成され、一方のリガンドは標的タンパク質に結合するためのものであり、もう一方のリガンドはＥ３ユビキチンリガーゼを動員するためのものである。従って、標的タンパク質はＥ３リガーゼへと導かれ、ユビキチン化され、その後分解される（Ｏｔｔｉｓ，Ｐ．＆Ｃｒｅｗｓ，Ｃ．Ｍ．Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ－Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｃｈｉｍｅｒａｓ：Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ａｓ ａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｓｔｒａｔｅｇｙ．ＡＣＳ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ １２，８９２－８９８（２０１７）参照）。

国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２５８１３号明細書（Ａｒｖｉｎａｓ）、国際公開第２０１６／１４６９８５号明細書（ダンディー大学）及び国際公開第２０１３／１０６６４３号明細書（イェール大学他）は、内因性タンパク質を分解のためにＥ３ユビキチンリガーゼへと動員することが意図されるイミドベースの及びヒドロキシプロリンベースのＰＲＯＴＡＣ二機能性化合物に関するものである。米国特許出願公開第２０１６／０１７６９１６号明細書、国際公開第２０１７／０２４３１８号明細書、国際公開第２０１７／０２４３１７号明細書、及び国際公開第２０１７／０２４３１９号明細書（全てダナ・ファーバー癌研究所）も、標的タンパク質をユビキチン化し、それを分解に向かわせることが知られるＥ３リガーゼリガンドを用いた標的タンパク質の分解に関するものである。

【０００５】

２６Ｓプロテアソームは、細胞質タンパク質及び核タンパク質の両方の分解に関与する大きなマルチサブユニット複合体である。このプロテアソームは、少なくとも３２の異なるサブユニットから構成される。タンパク質分解活性部位を含有する中央の２０Ｓコアシリンダー粒子の一端又は両端に１９Ｓ調節粒子のキャップが付いている。分解チャンバー

には、コア粒子の中心に走るチャネルによって到達し得る。プロテアソーム阻害剤ベルケード（登録商標）は、多発性骨髄腫の治療に関してＦＤＡ承認を受けた薬物であり、２０Ｓ内の中心触媒腔を標的とする。このチャネルへの入り口は狭く、従って、折り畳まれたタンパク質は少なくとも部分的に折り畳みが解除されなければならず、その後、２０Ｓコア粒子を通り抜け、切断され、最終的に分解され得る。１９Ｓ調節粒子は、一方は「蓋」と呼ばれ、もう一方は「底」と呼ばれる２つのサブ複合体に構成される少なくとも１９のサブユニットから構成される。調節粒子は、その機能をエネルギー的に補助するためにＡＴＰの加水分解を触媒するアデノシン三リン酸分解酵素サブユニットを含有する。これらには、分解チャネルへの入り口の開閉、基質認識の媒介、ユビキチン鎖のタンパク質分解切断（ユビキチン化タンパク質の認識後にユビキチンが再利用されるように）、折り畳み解除、及び最終的には、２０Ｓコア粒子への移行が含まれる。

【発明の概要】

【０００６】

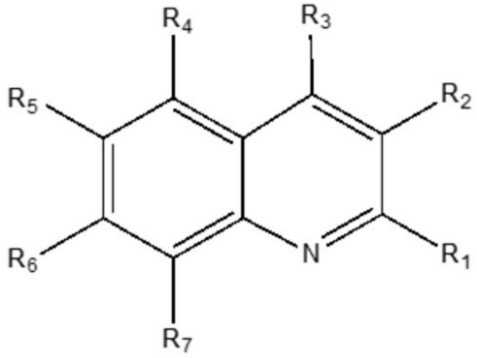
本発明は、細胞において選択された標的タンパク質の分解を促進する二機能性分子を提供する。

一実施形態では、本発明は、標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を含む。

【０００７】

好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する。好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する。Ｒｐｎ１１結合パートナーは、表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択され得る。好ましくは、標的タンパク質結合パートナーは、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択され得る。他の好ましい実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテル（ａｋｙｌ－ｅｔｈｅｒ）リンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーであり得る。好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーが式Ｉにより表される二機能性分子

【化１】

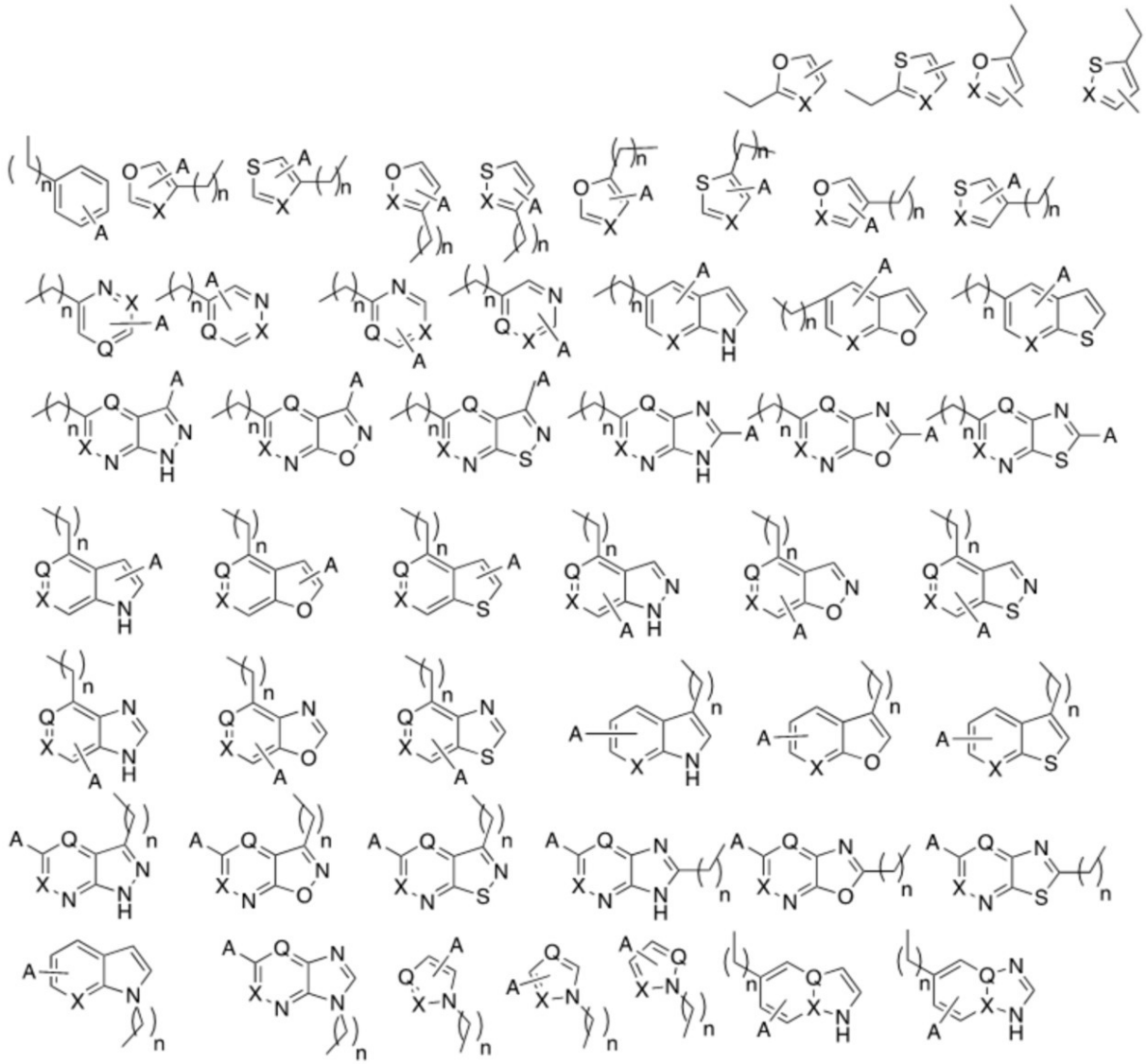


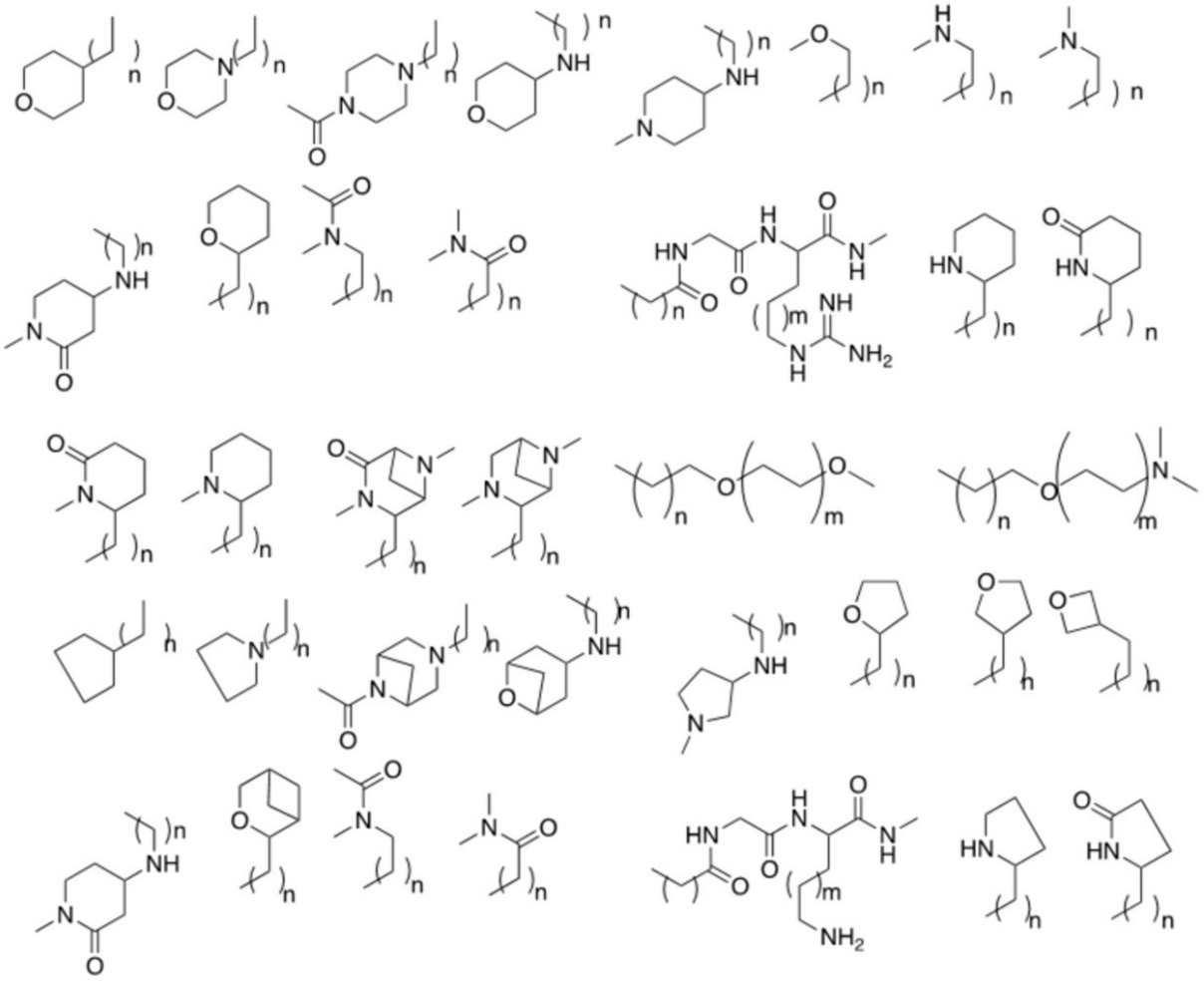
において、

R_1及びR_6は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、

R_2、R_3、R_4、及びR_5は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…からなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、－NO_2、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－ＣＳＮＨ$_2$、－ＳＯＮＨ$_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮＨ$_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

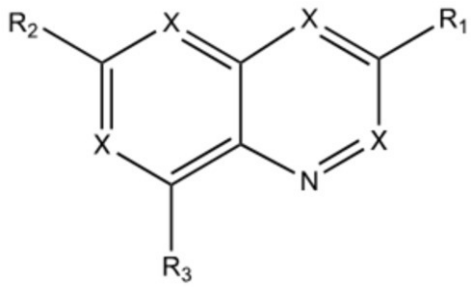
・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_7は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【０００８】

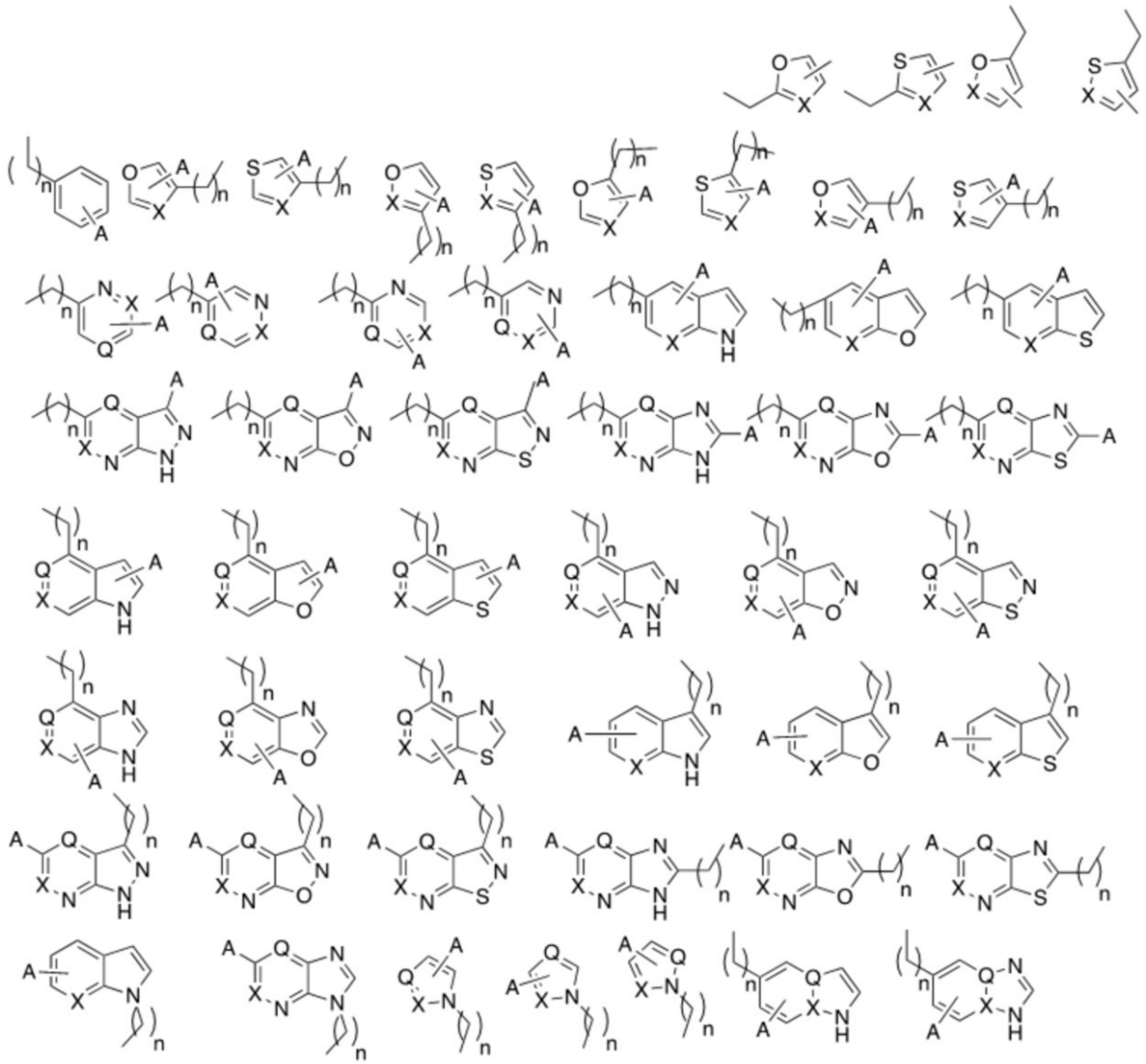
他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＩにより表されるパートナーであり、

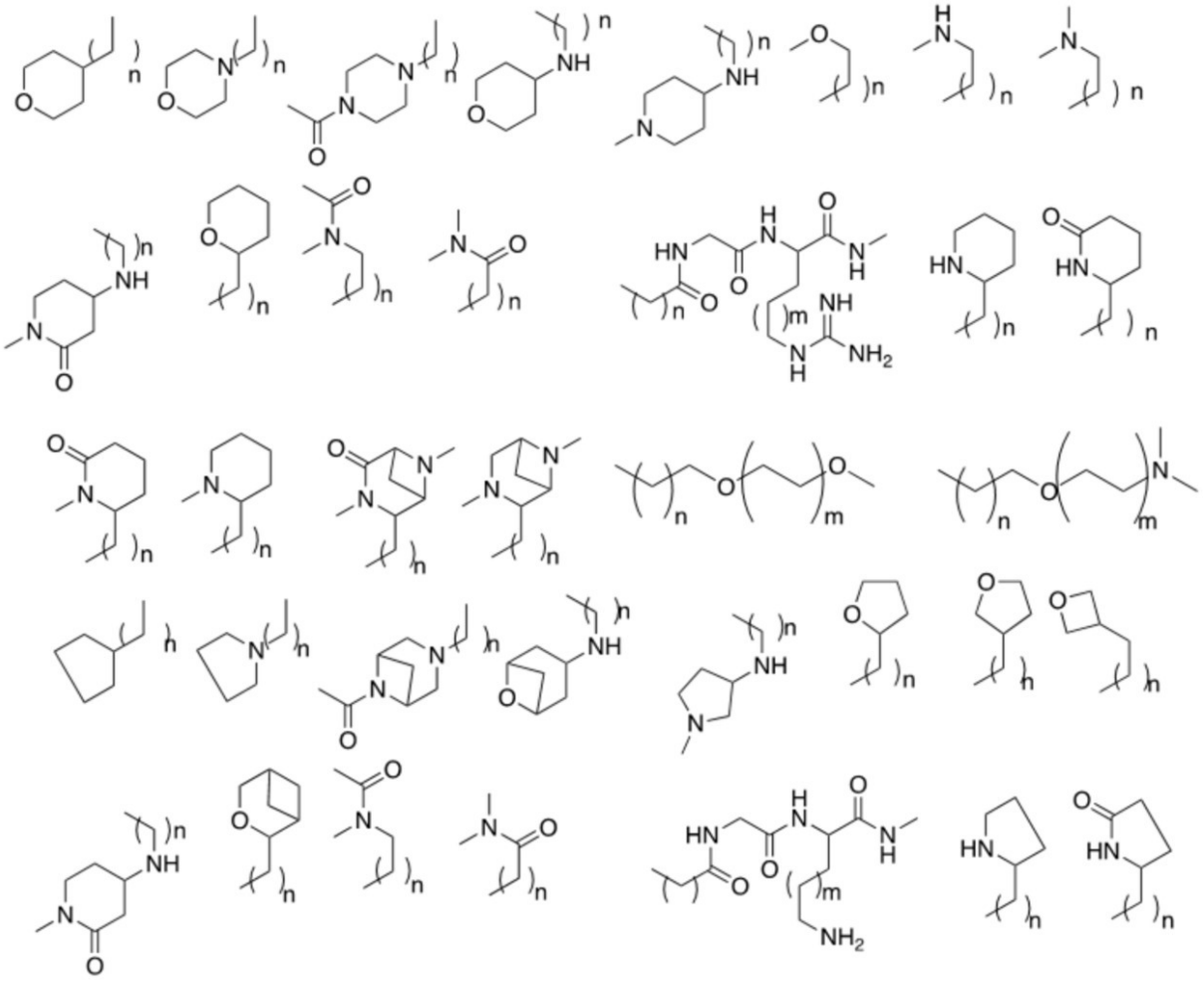
【化３】



・Ｘ＝ＣＨ又はＮ、
・R_1、及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化４】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

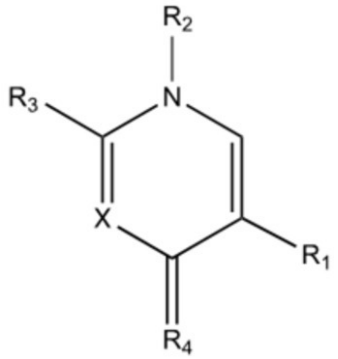
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_3は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【０００９】

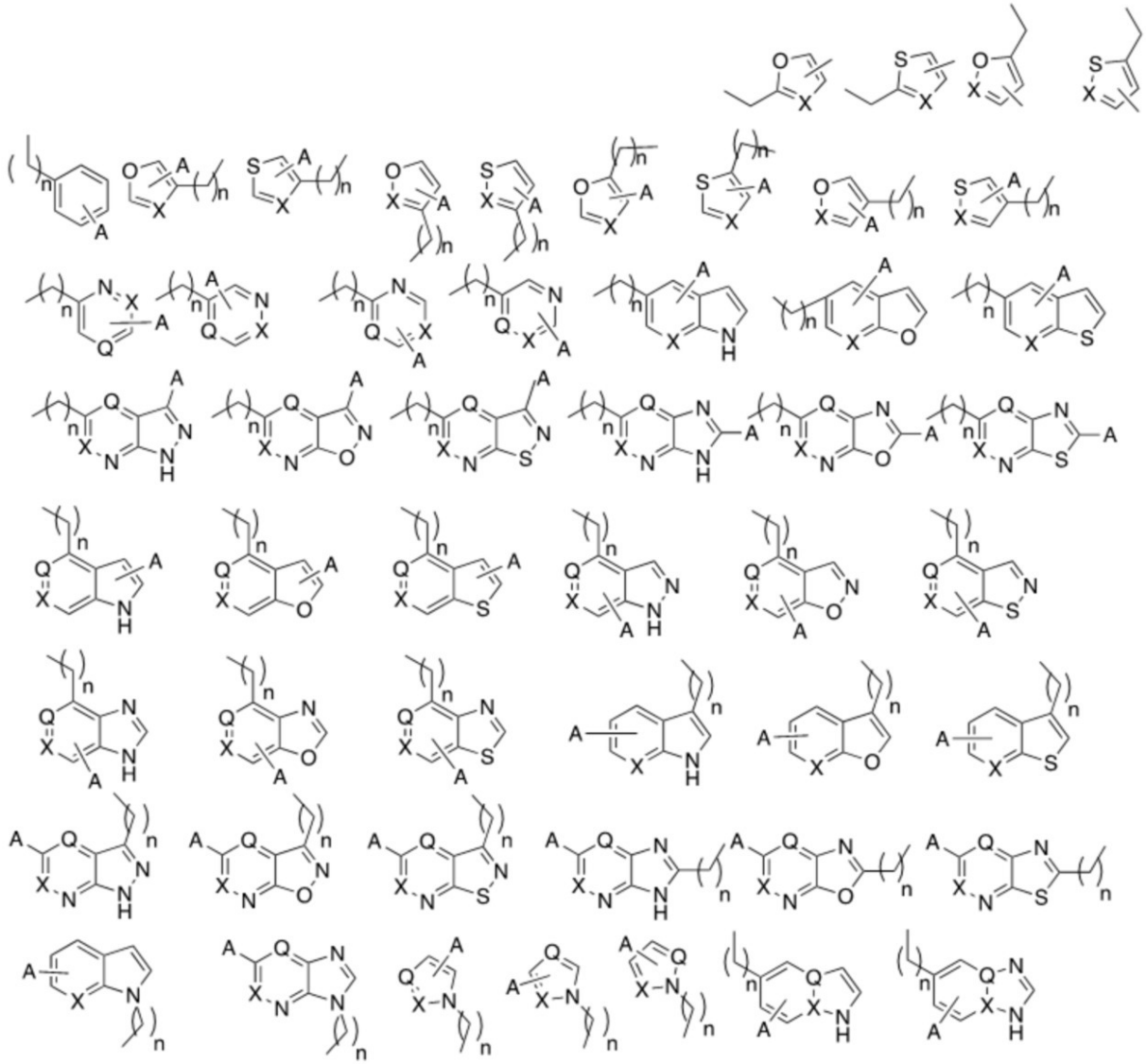
他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＩＩにより表されるパートナーであり、

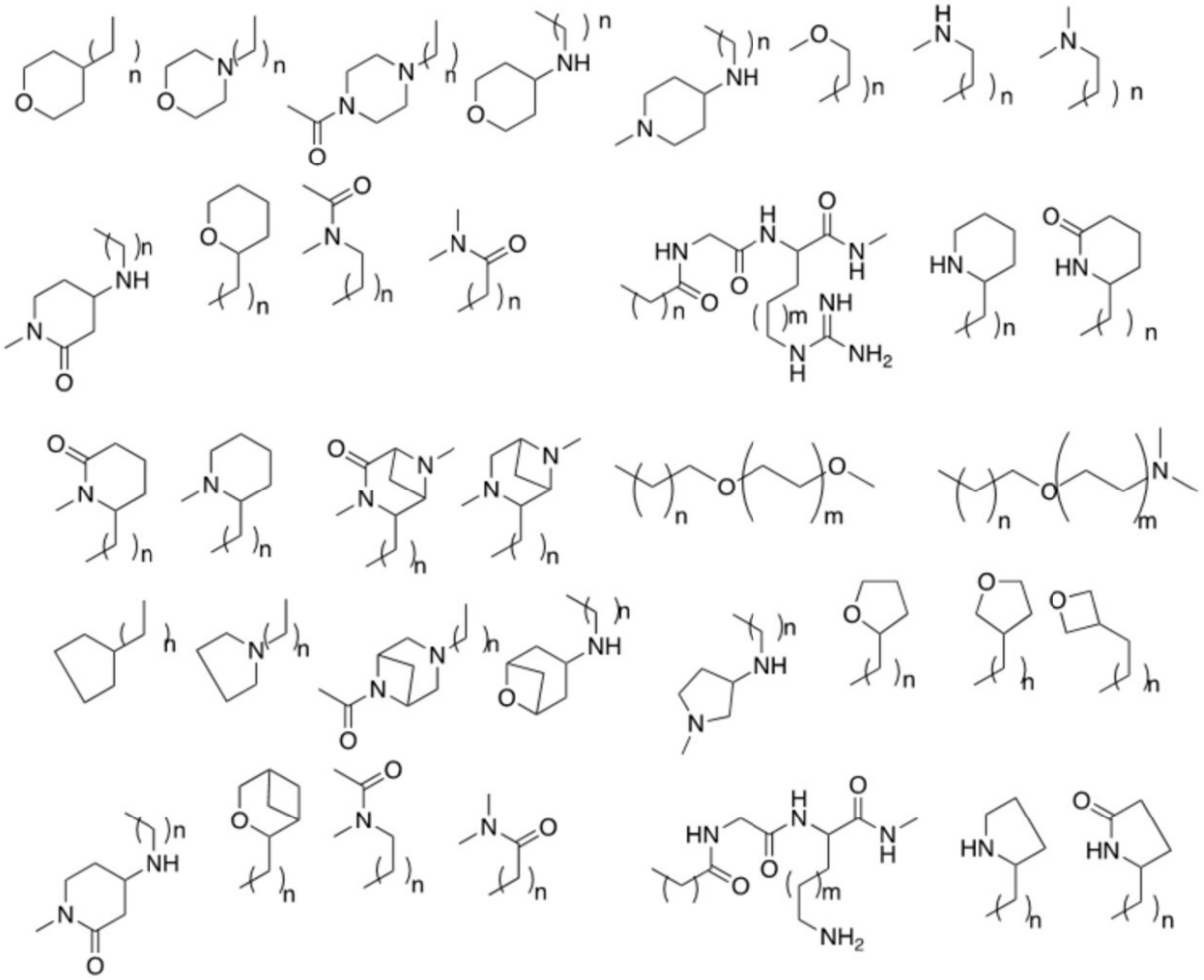
【化５】



・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、
・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化６】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

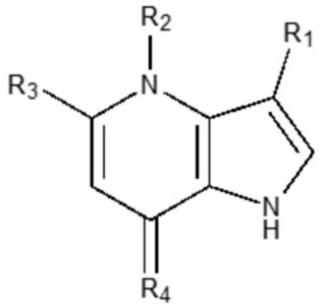
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨである。

【００１０】

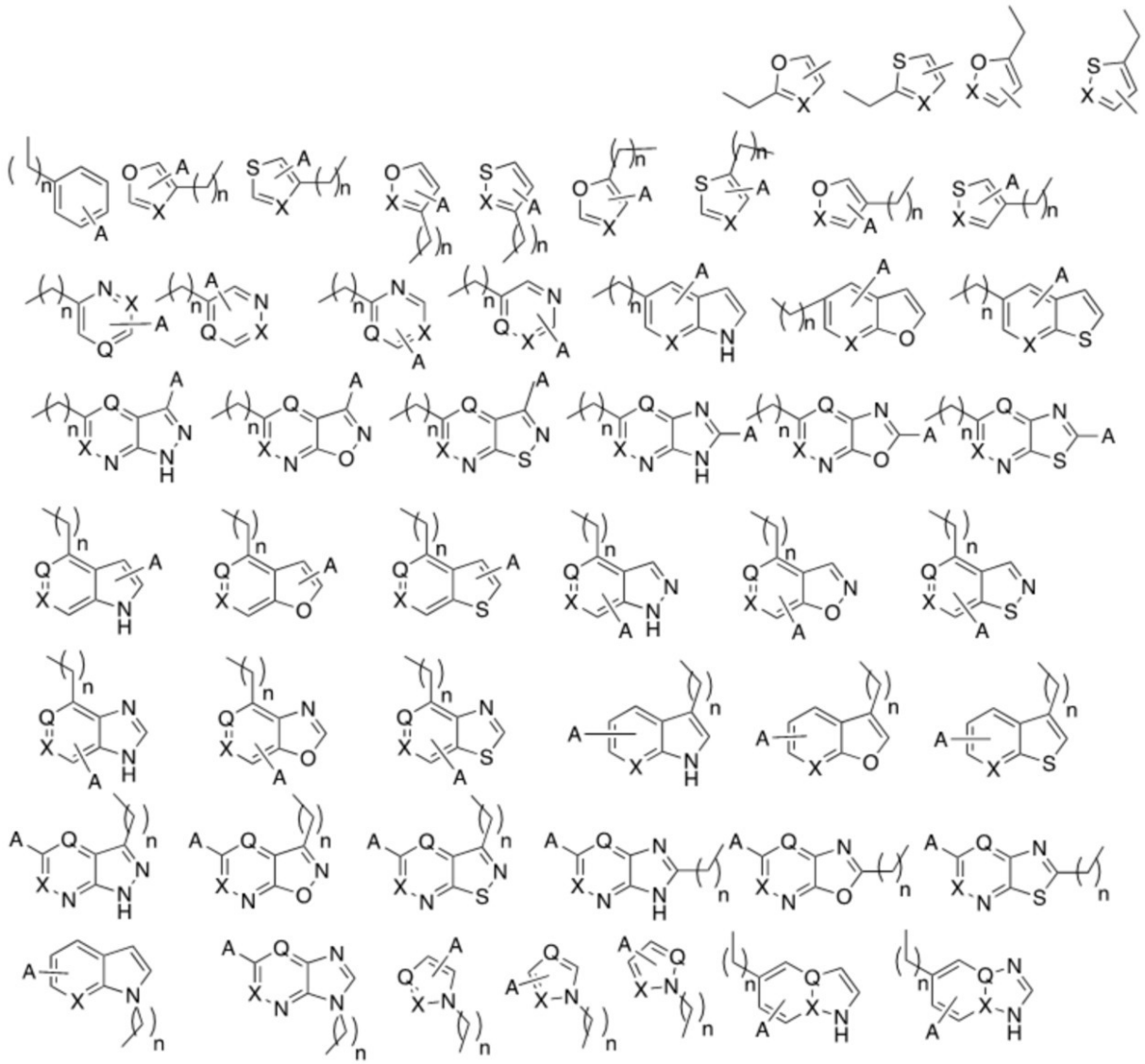
他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＶにより表されるパートナーであり、

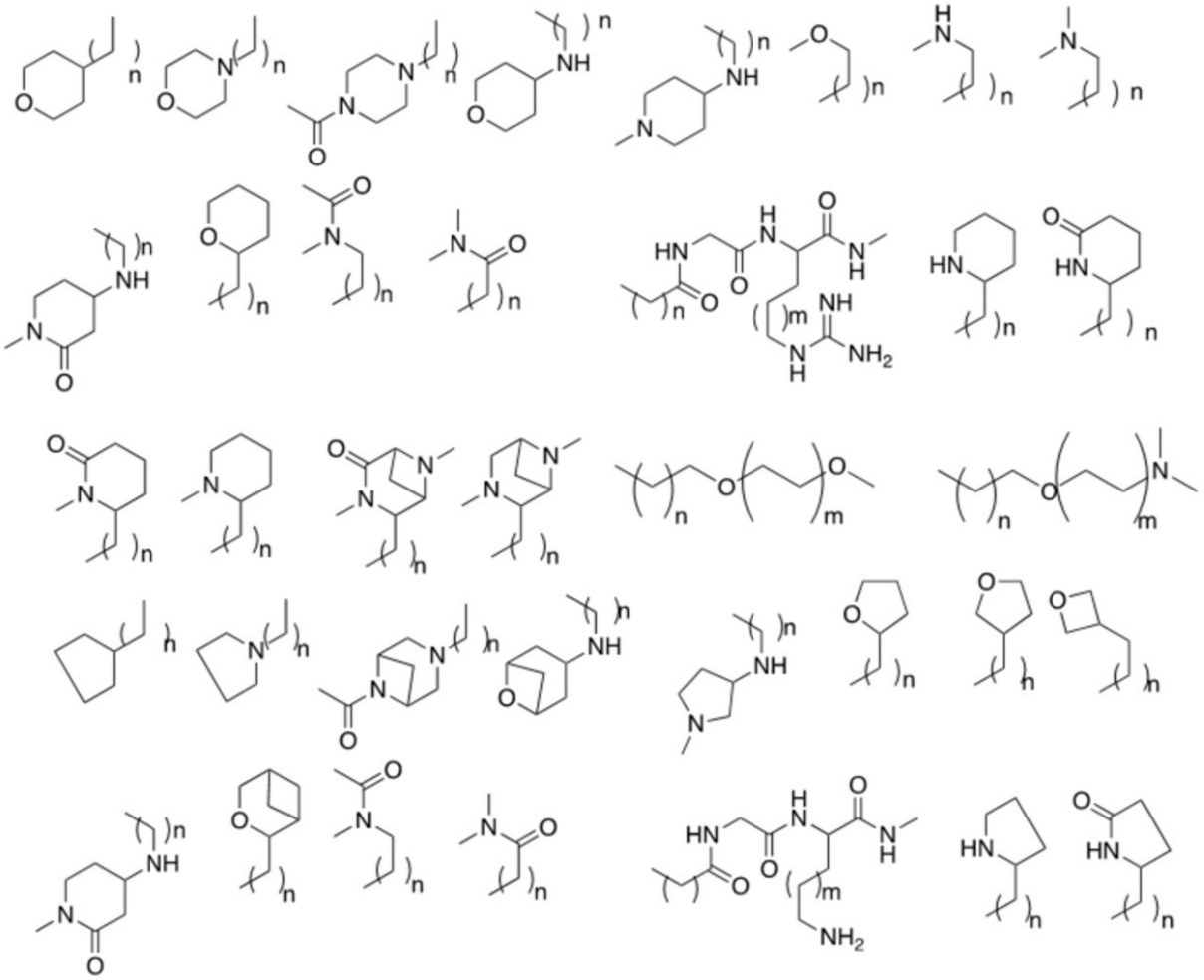
【化７】



・R_1、R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

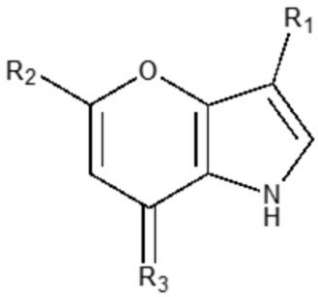
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００１１】

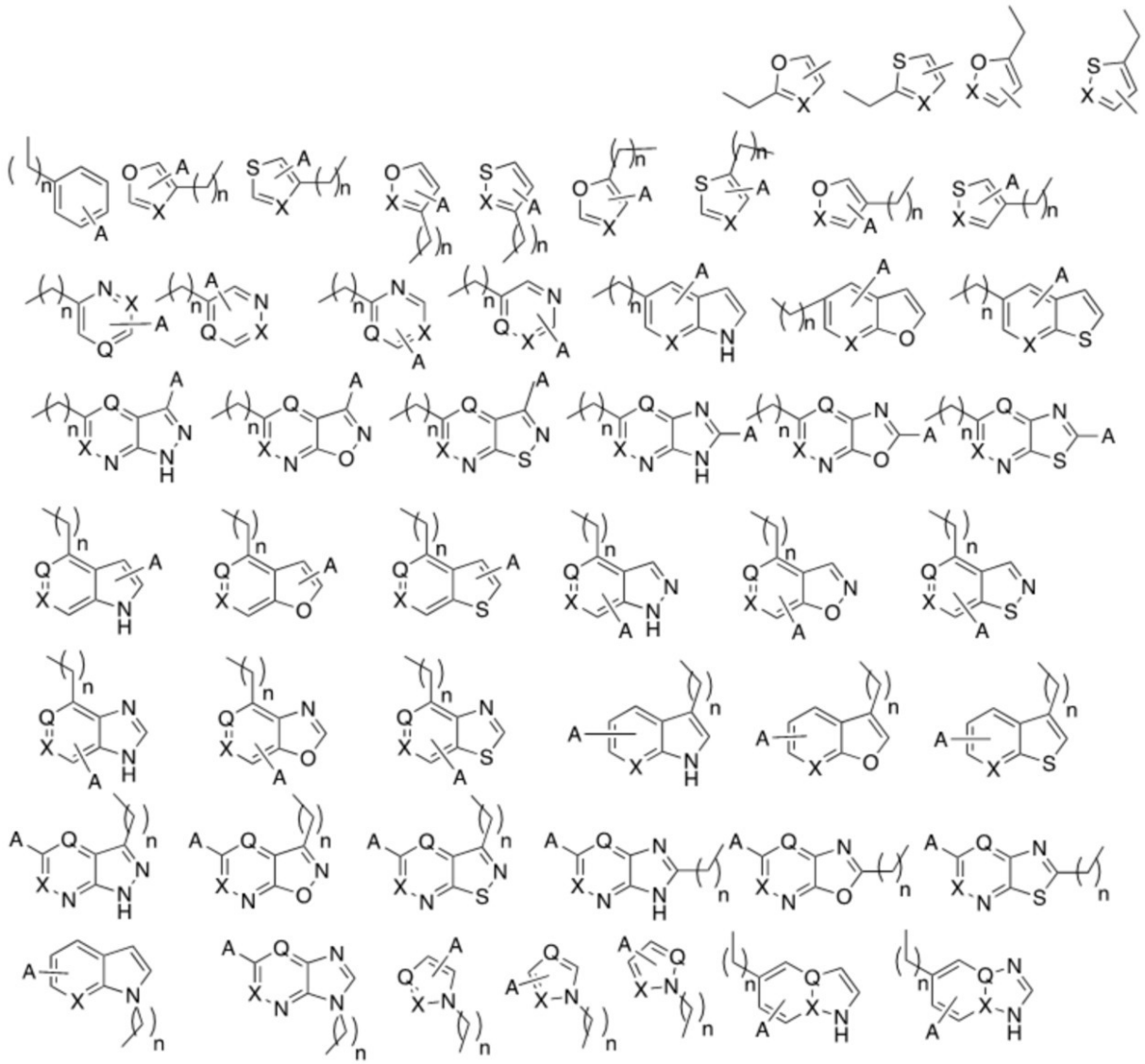
他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式Ｖにより表されるパートナーであり、

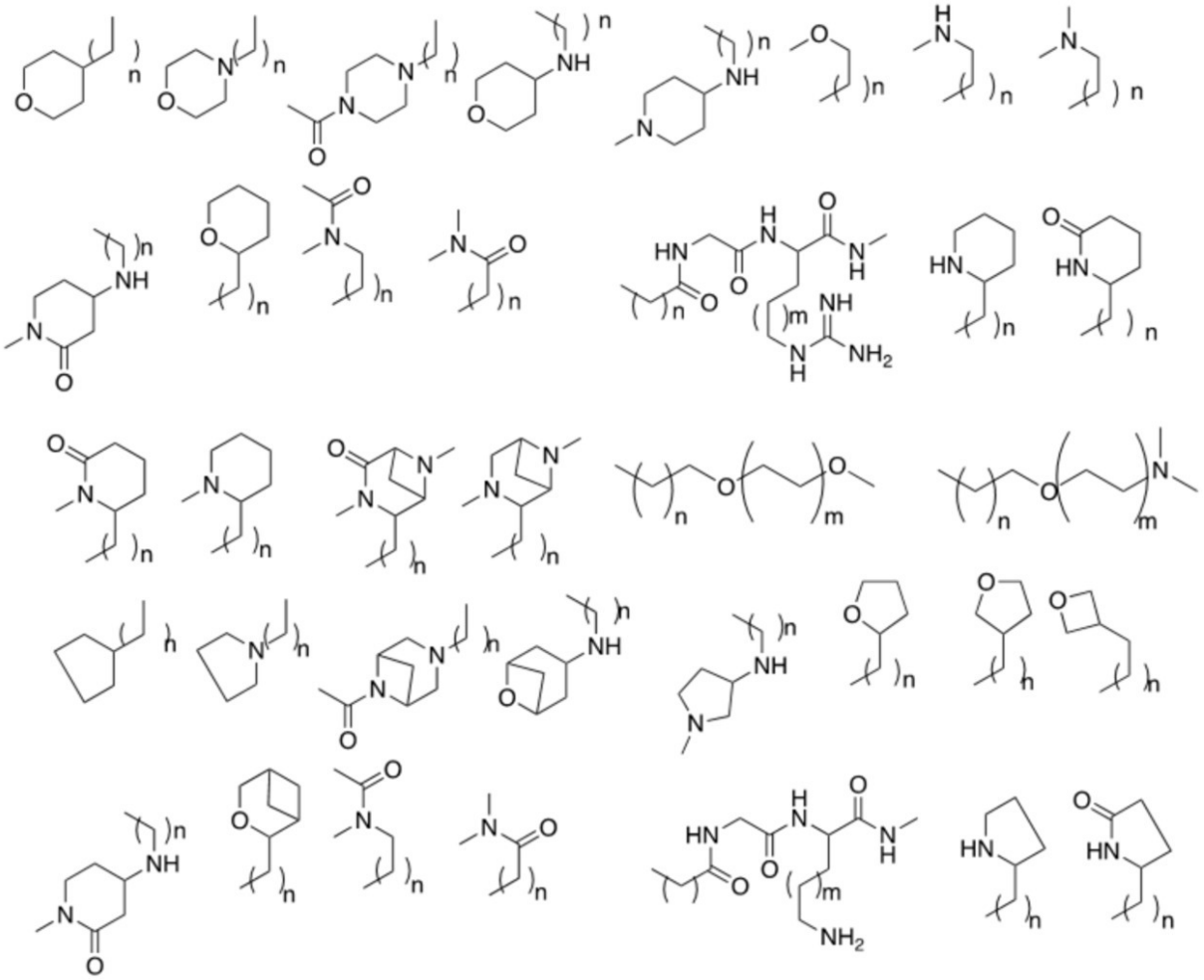
【化９】



・R_1及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化１０】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

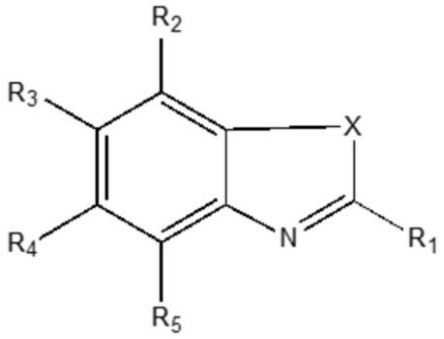
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

R_3は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００１２】

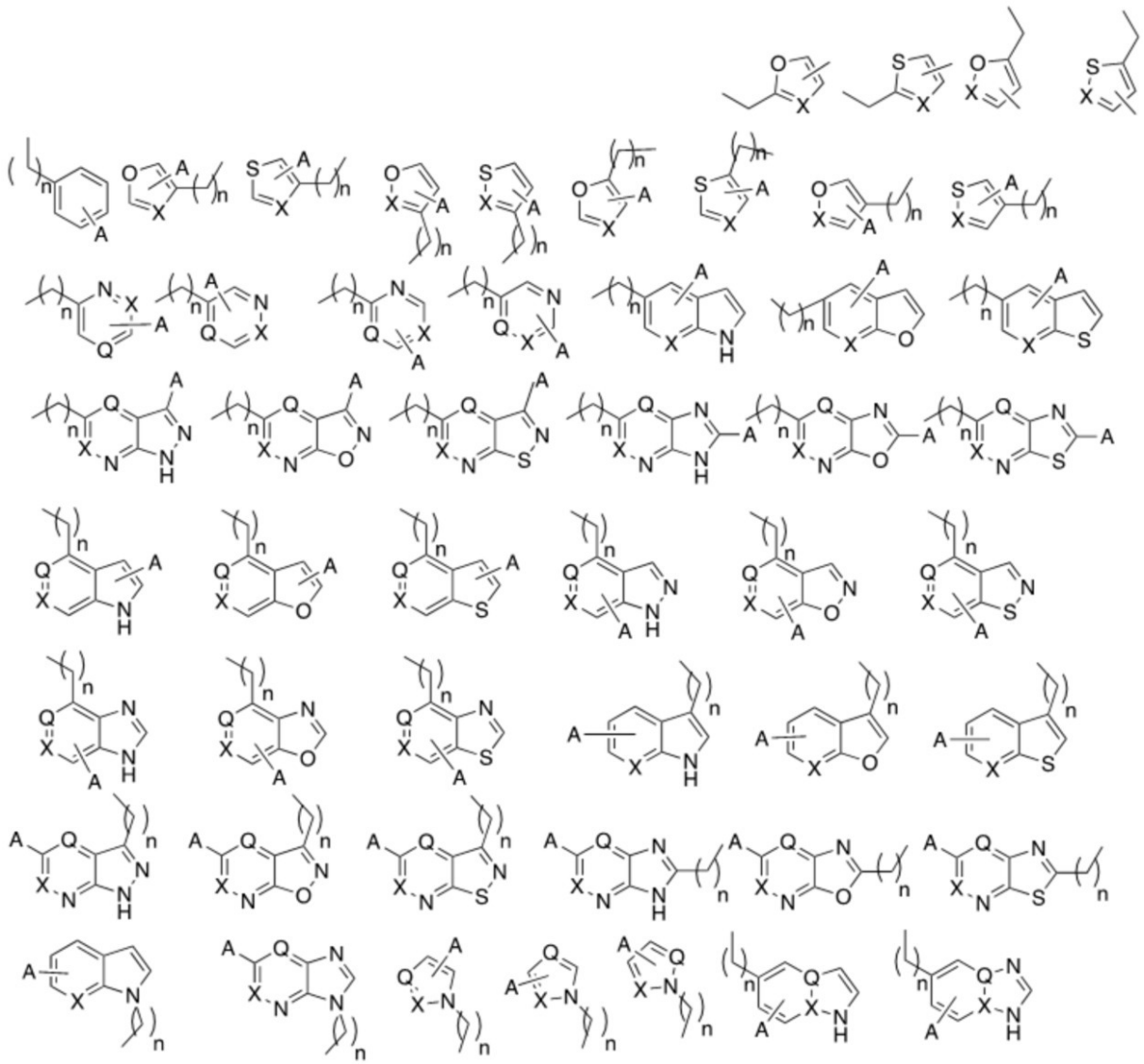
他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩにより表されるパートナーであり、

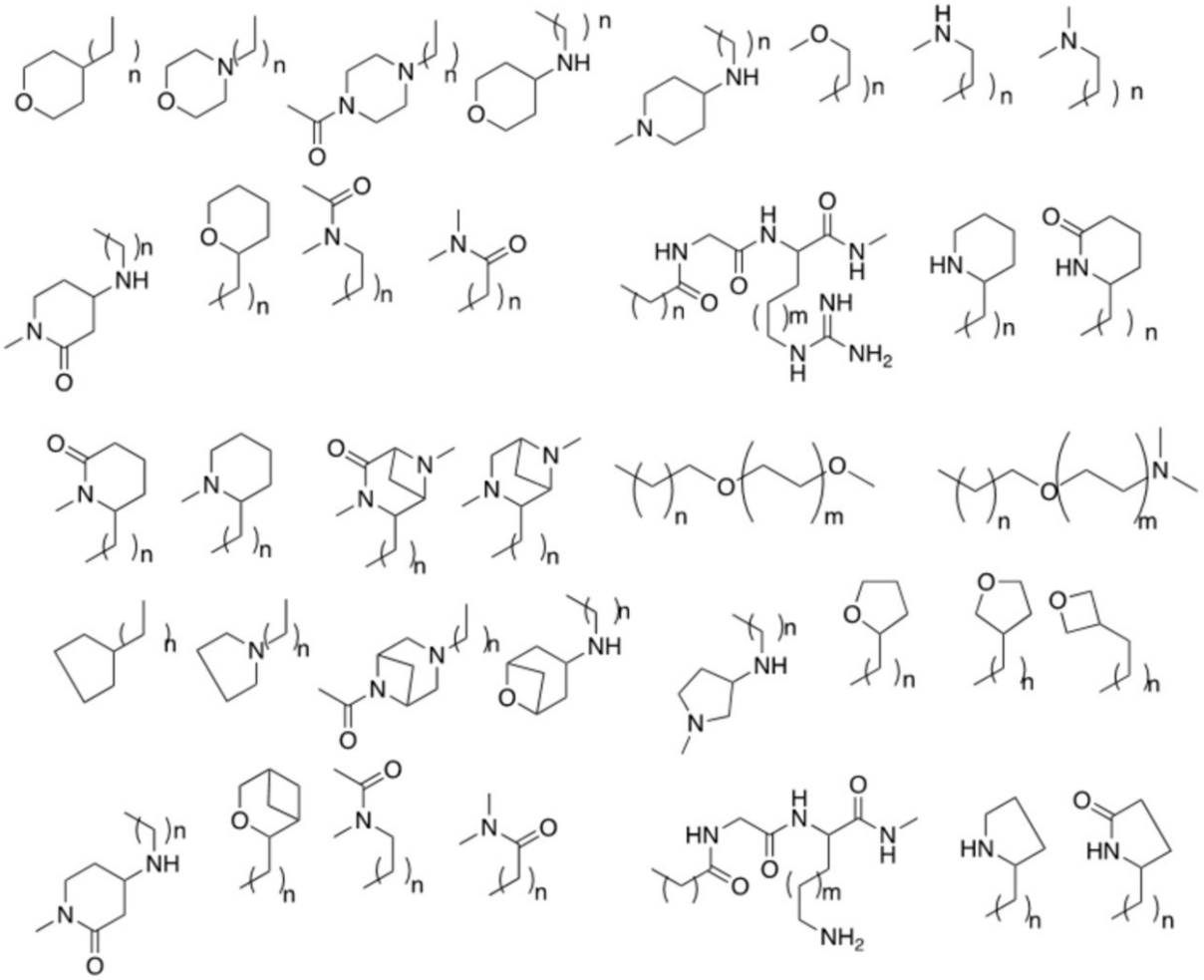
【化１１】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1及びR_4は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me $-NH_2$、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＨＯ…でもよく、
・R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化１２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

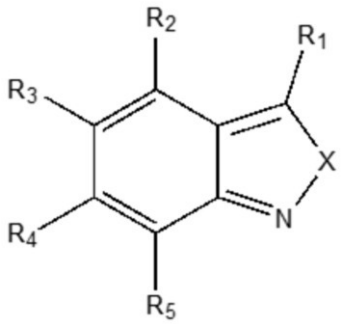
・R_2及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００１３】

他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩＩにより表されるパートナーであり、

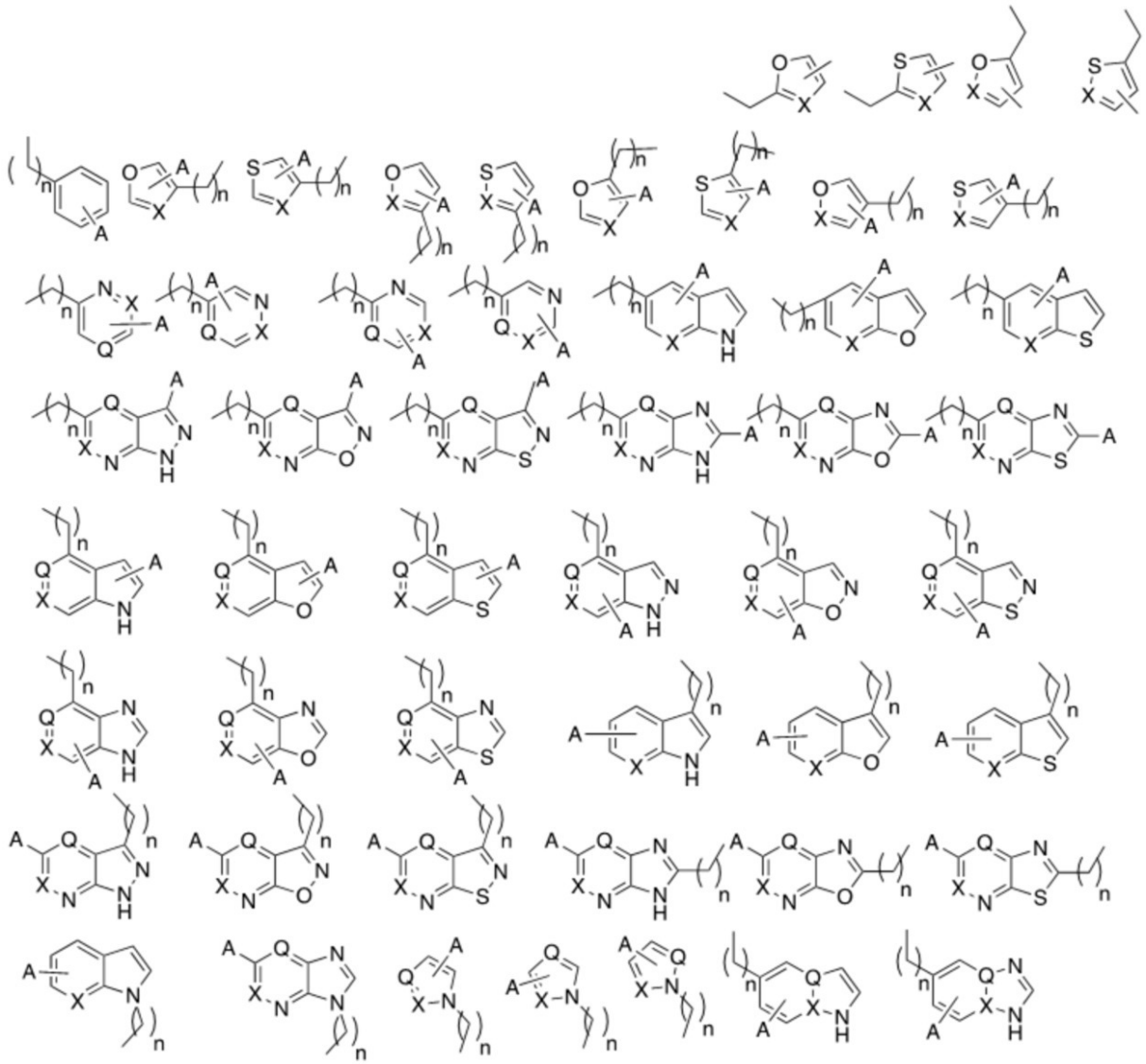
【化１３】

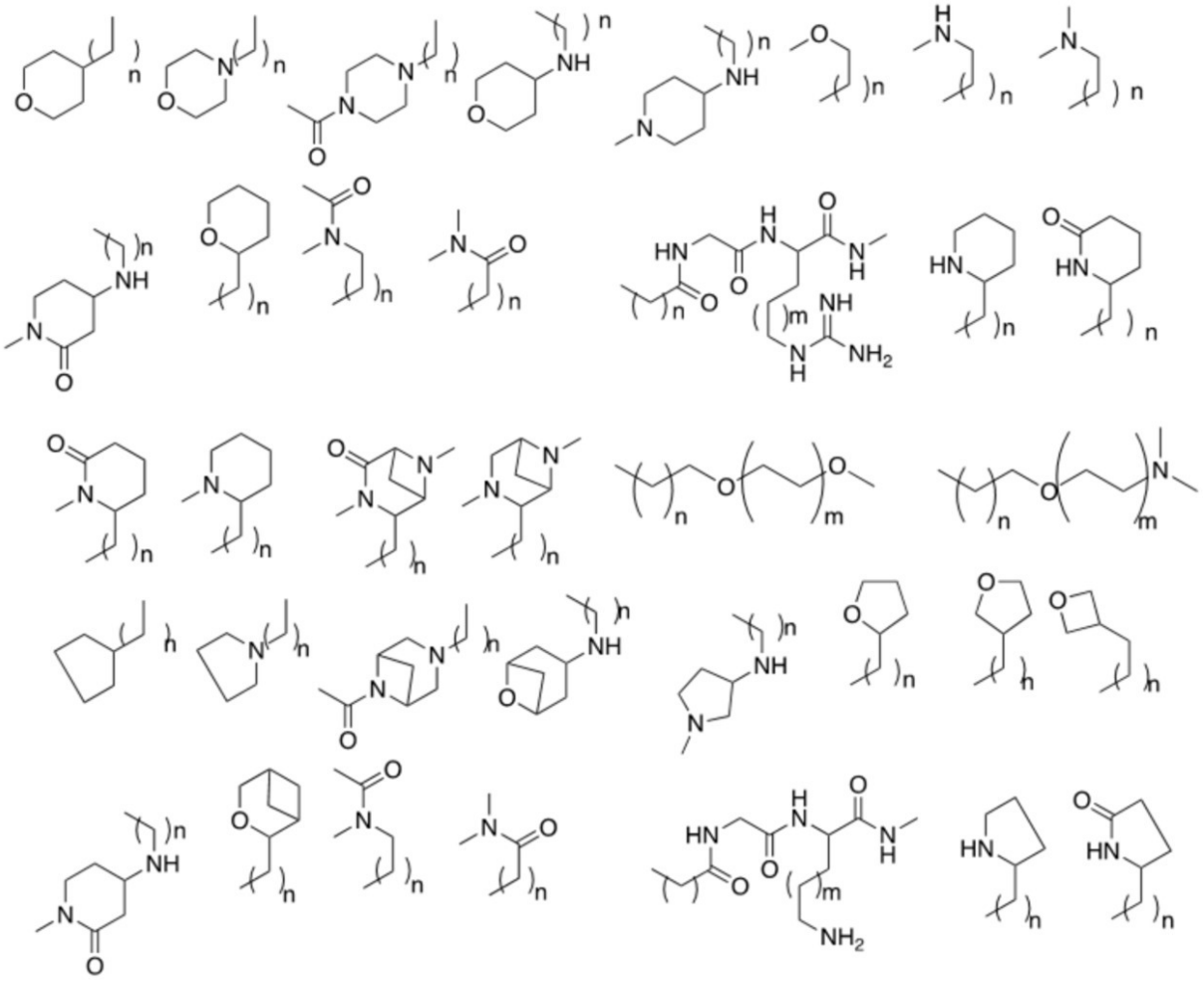


・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、

・R_1、R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化１４】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

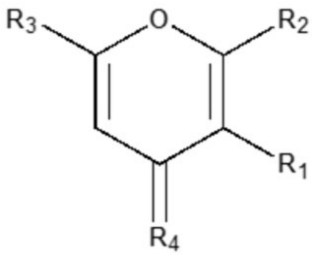
・R_4は、優先的には－Ｈであるが、Ｍｅ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、ＣＮ、ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＳＯＭｅ、SO_2Me　NH_2、ＮＨＭｅ、NO_2、ＣＨＯでもよく、

・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００１４】

他の好ましい実施形態では、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩＩＩにより表されるパートナーであり、

【化１５】

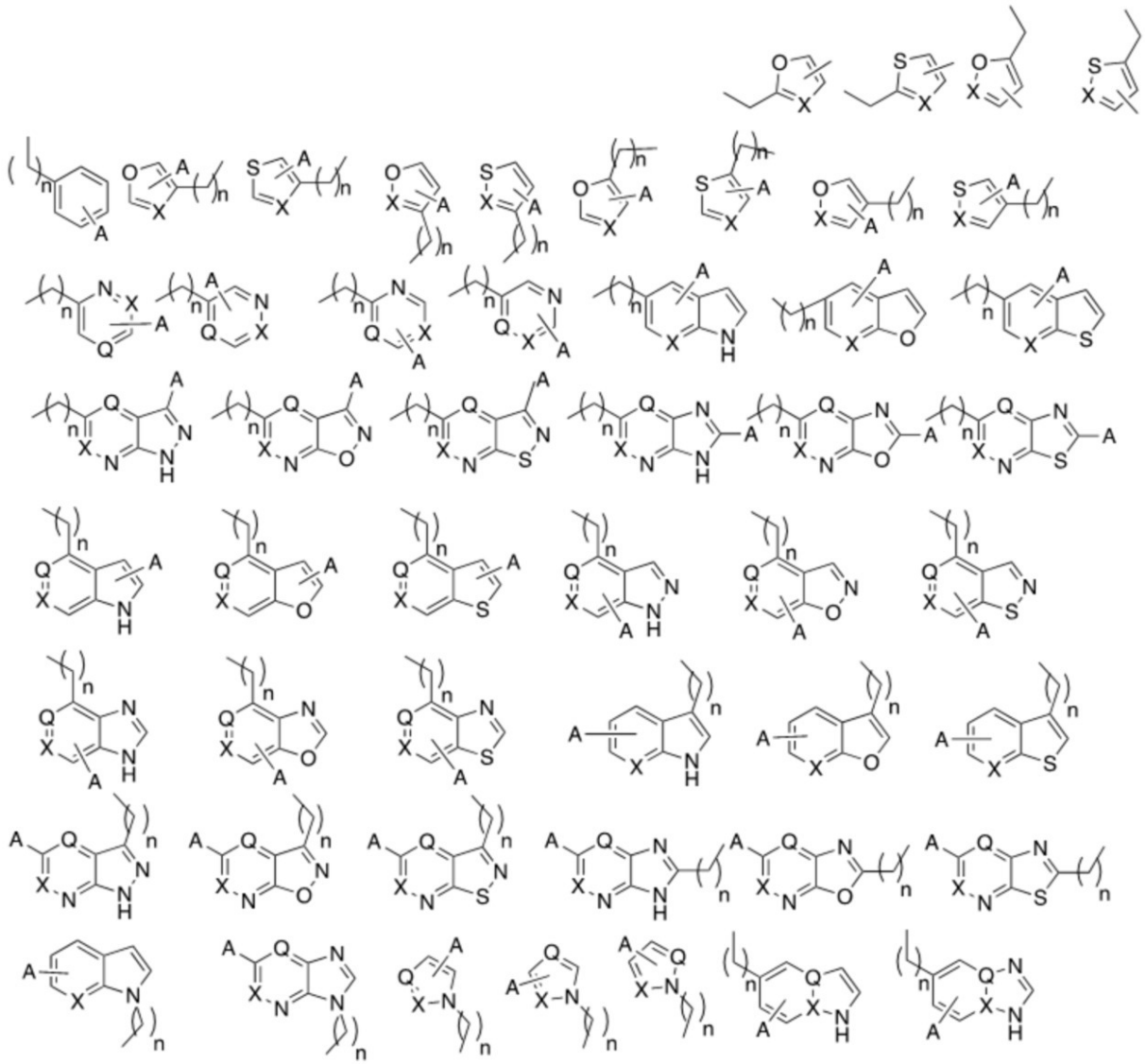


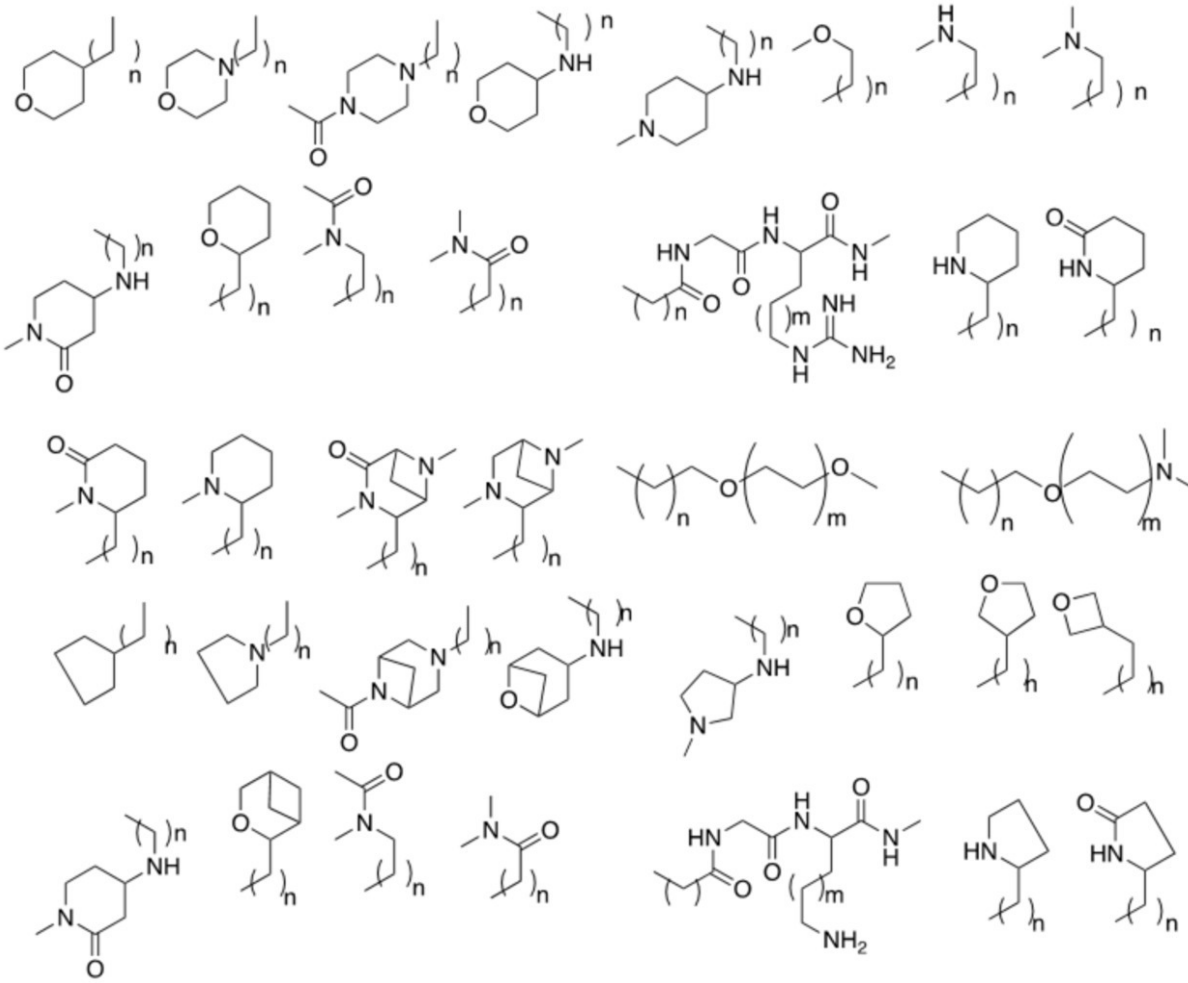
・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹ、ＮＨＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択され、

・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化１６】





からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
且つ、R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択される。

【００１５】

本発明は又、式（ＩＸ）：
Ｒ１１Ｌ－（ＣＬ）－ＴＰＬ　　（ＩＸ）
で示され、
式中、－は、共有結合を指し、
Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、
ＣＬは、共有結合リンカーであり、
ＴＰＬは、標的タンパク質に結合するリガンドである、
化合物を包含する。
Ｒ１１Ｌは、表１に示されるＲｐｎ１１リガンドの群から選択され得る。好ましくは、Ｒｐｎ１１リガンドは、少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する。好ましく

は、Ｒｐｎ１１リガンドは、１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する。Ｒｐｎ１１リガンドは、表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択され得る。

好ましくは、標的タンパク質リガンドは、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択され得る。他の好ましい実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテル（ａｋｙｌ－ｅｔｈｅｒ）リンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーであり得る。

【００１６】

本発明は又、式（Ｘ）：

Ｒ１１Ｌ－Ａ－（ＣＬ）－Ｂ－ＴＰＬ　　（Ｘ）

で示され、

式中、－は、共有結合を指し、

Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、

ＣＬは、異なる第１の末端Ａと第２の末端Ｂを有する共有結合リンカーであり、ここで、ＡとＢは独立に、アミド、オキシム、ケト、炭素、エーテル、エステル、又はカルバマートであり；

ＴＰＬは、標的タンパク質に結合するリガンドであり、且つ、

Ｒ１１ＬはＡに共有結合的に連結され、且つ、ＴＰＬはＢに共有結合的に連結されている、

化合物を包含する。

好ましくは、標的タンパク質リガンドは、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択され得る。他の好ましい実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテル（ａｋｙｌ－ｅｔｈｅｒ）リンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーであり得る。

【００１７】

本発明は又、式ＸＩ：

Ｒ１１Ｌ－（ＣＬ）－Ｒｘ　　（ＸＩ）

で示され、

式中、－は、共有結合を指し、

Ｒ１１Ｌは、Ｒｐｎ１１と結合するリガンドであり、

ＣＬは、Ｒｘで終わる共有結合リンカーであり、

Ｒｘは、リガンドと共有結合的化学結合を形成することができ、且つ

Ｒｘは、ＰＥＧでない、

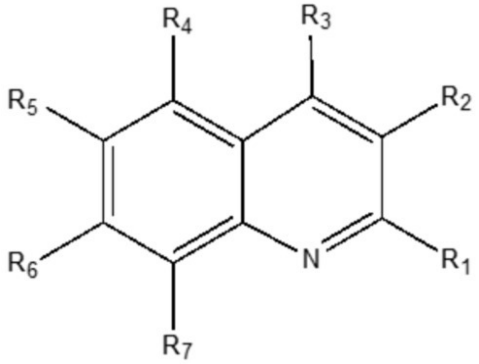
化合物を包含する。

好ましくは、Ｒ１１Ｌは、表１に示されるＲｐｎ１１リガンドの群から選択され得る。好ましくは、Ｒｐｎ１１リガンドは、少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する。好ましくは、Ｒｐｎ１１リガンドは、１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する。Ｒｐｎ１１リガンドは、表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択され得る。

【００１８】

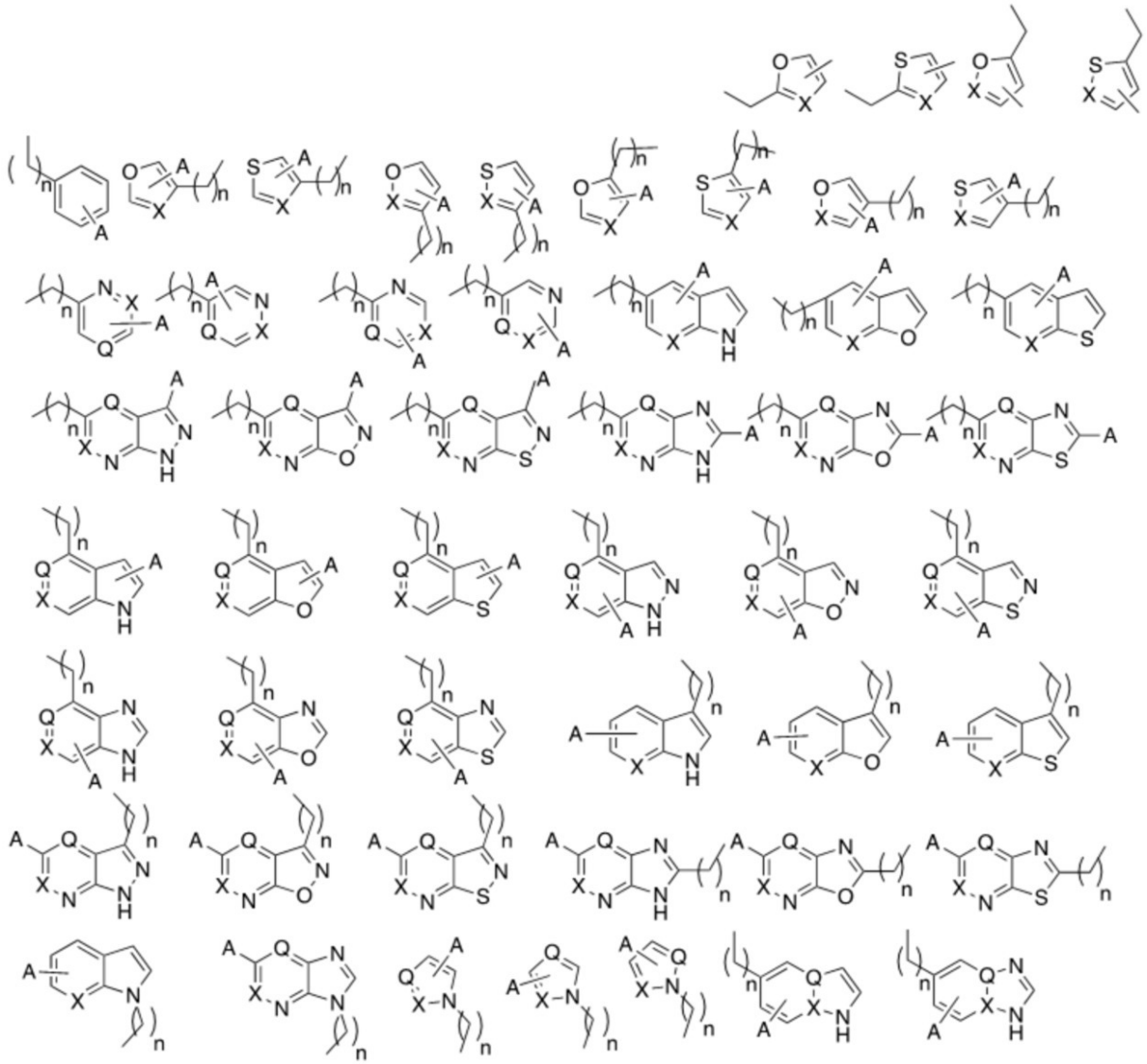
好ましくは、標的タンパク質リガンドは、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択され得る。他の好ましい実施形態では、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、アルキル－エーテルリンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーであり得る。好ましくは、リンカーは、オキシムである第１の末端を有する。好ましくは、リンカーは、アミンである第２の末端を有する。

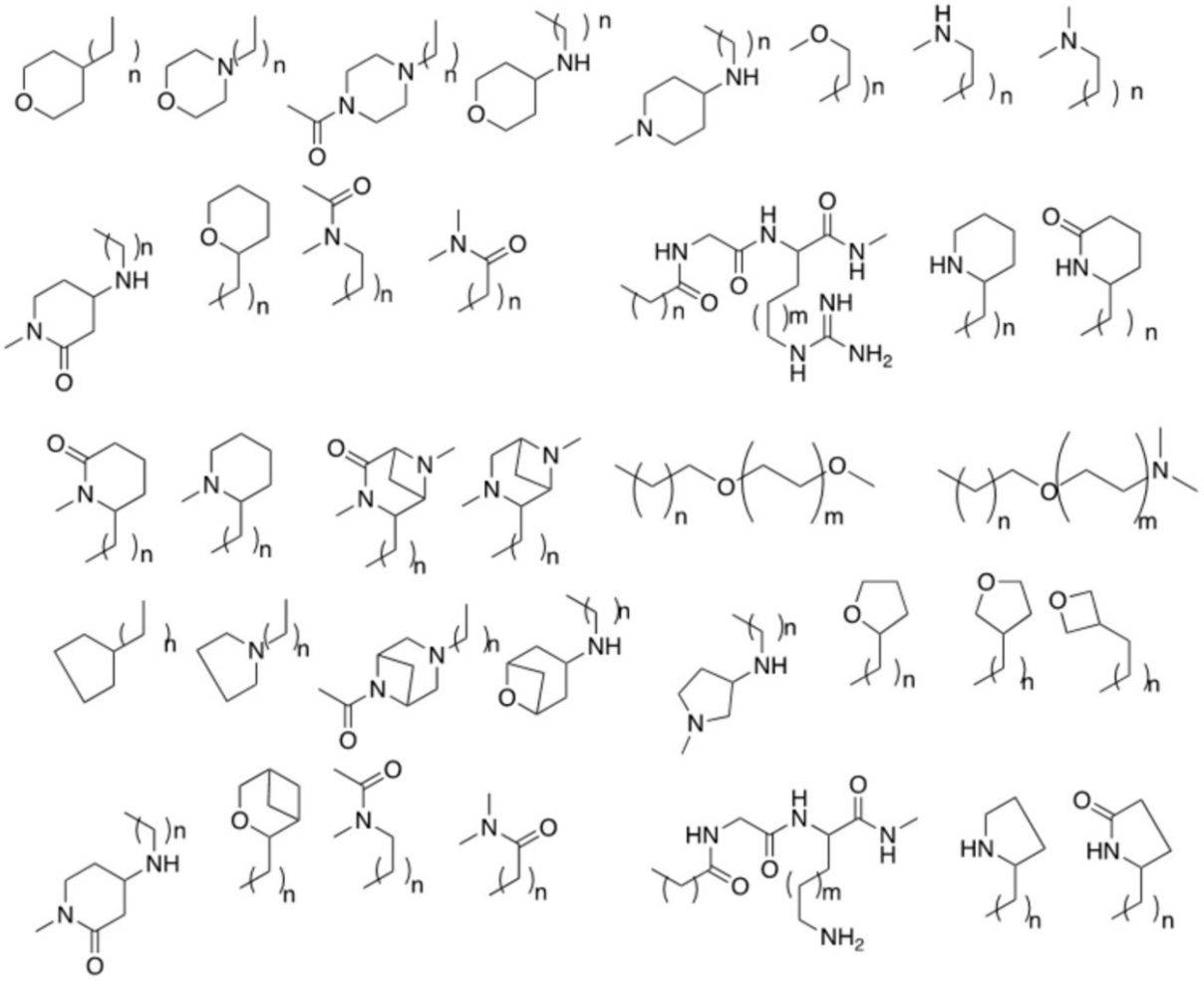
【００１９】
好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式Ｉにより表され、
【化１７】



R_1及びR_6は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Ｍｅ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、
R_2、R_3、R_4、及びR_5は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Ｍｅ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…からなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化１８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、－NO_2、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ$ON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

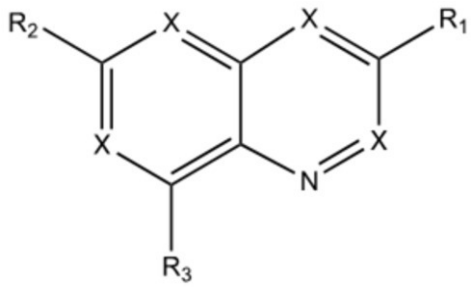
・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_7は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００２０】

好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＩＩにより表され、

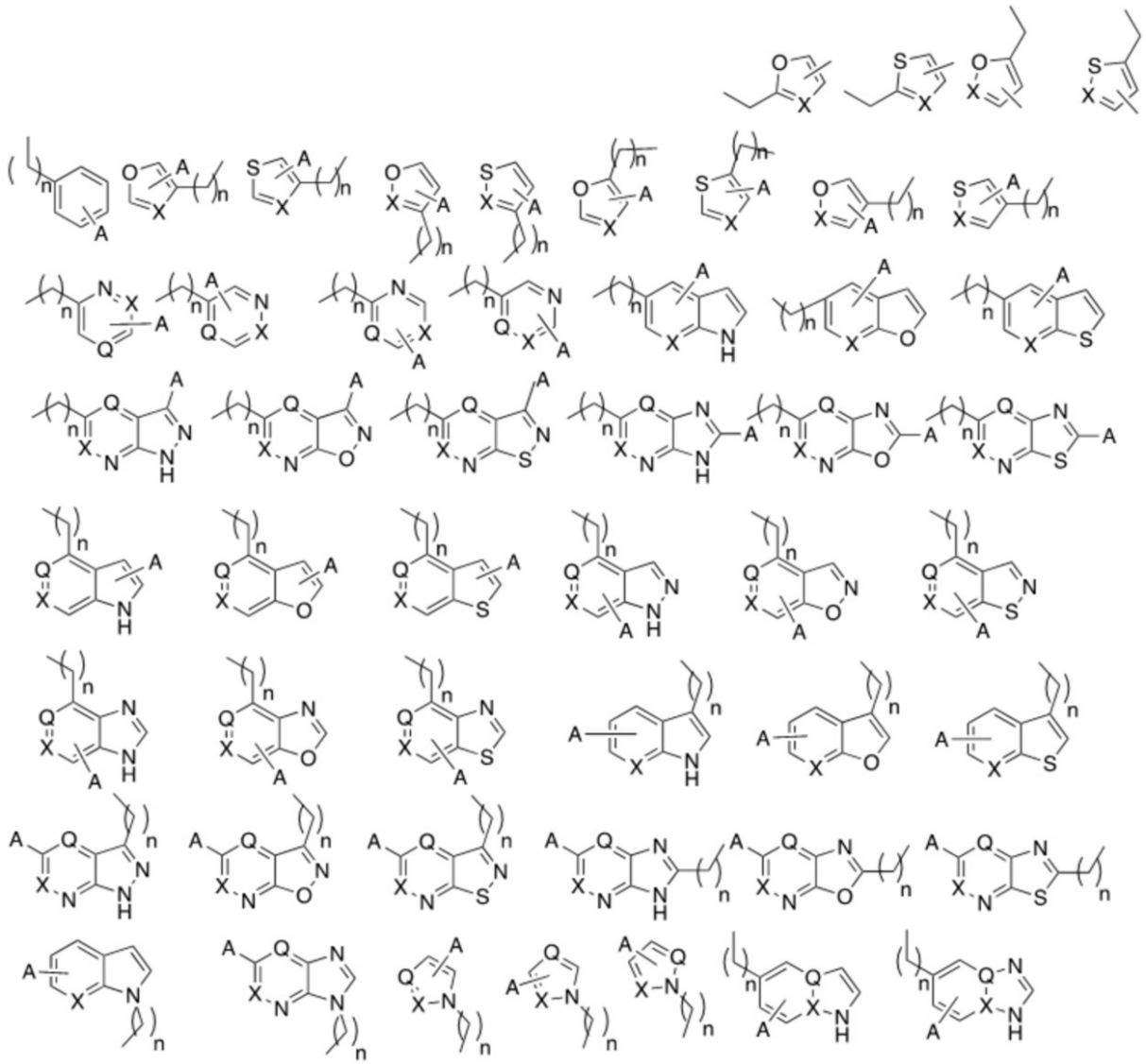
【化１９】

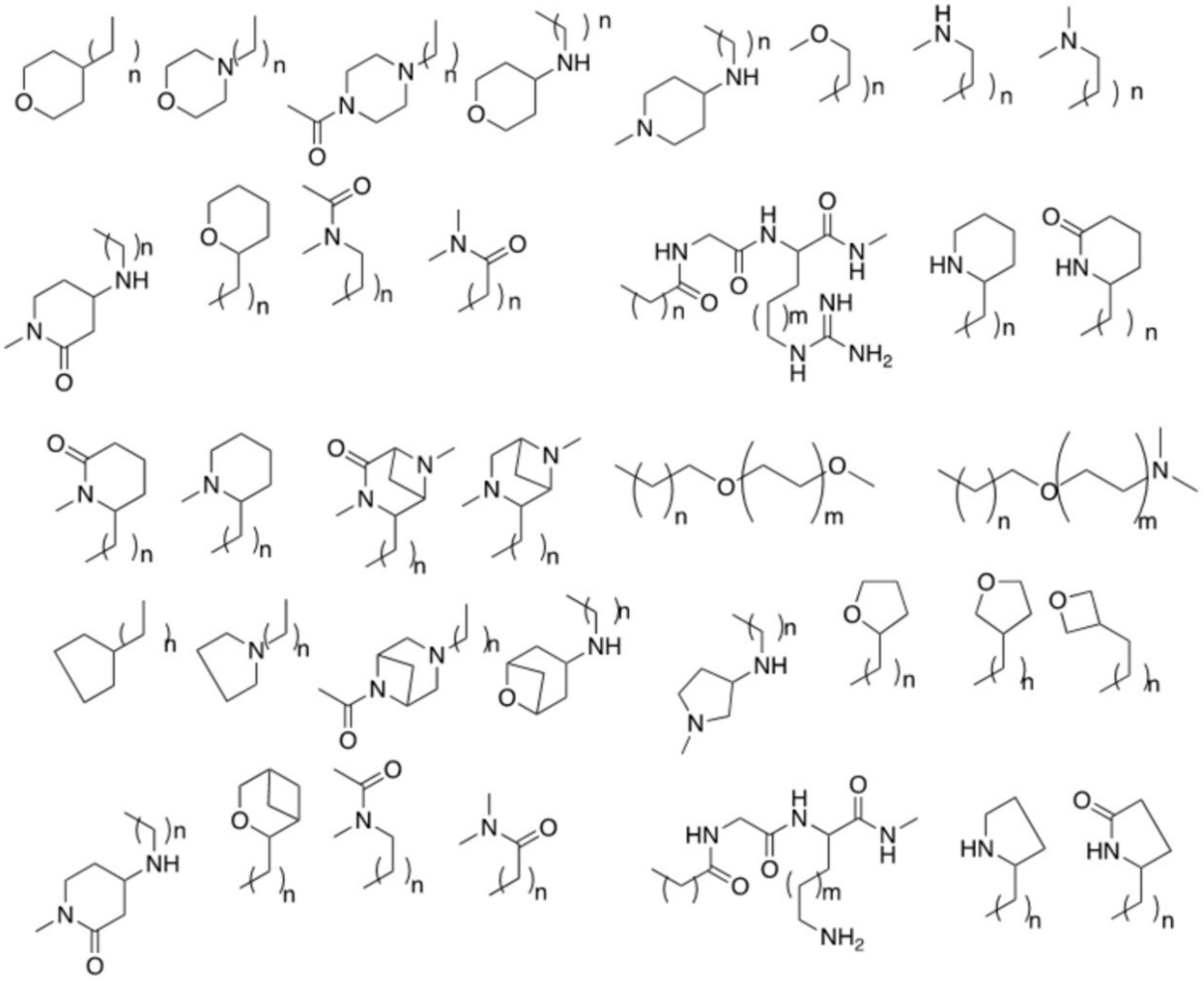


・Ｘ＝ＣＨ又はＮ、

・R_1、及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化２０】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮＨ$_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

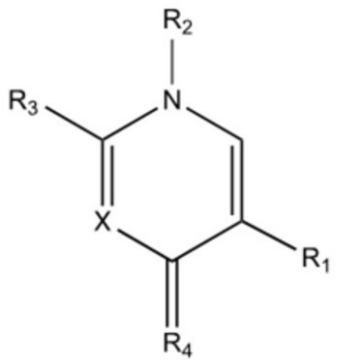
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

R_3は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００２１】

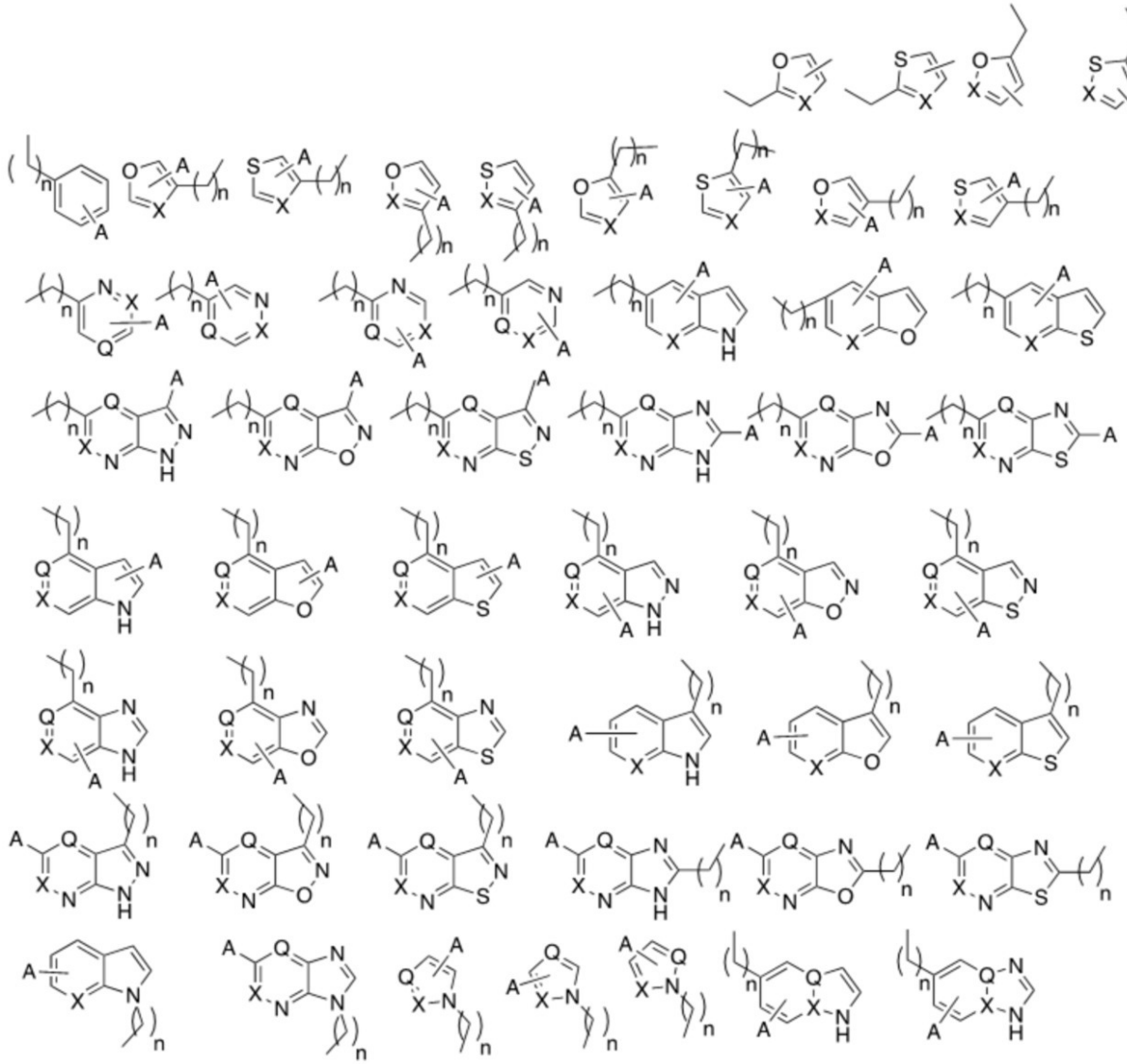
好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＩＩＩにより表され、

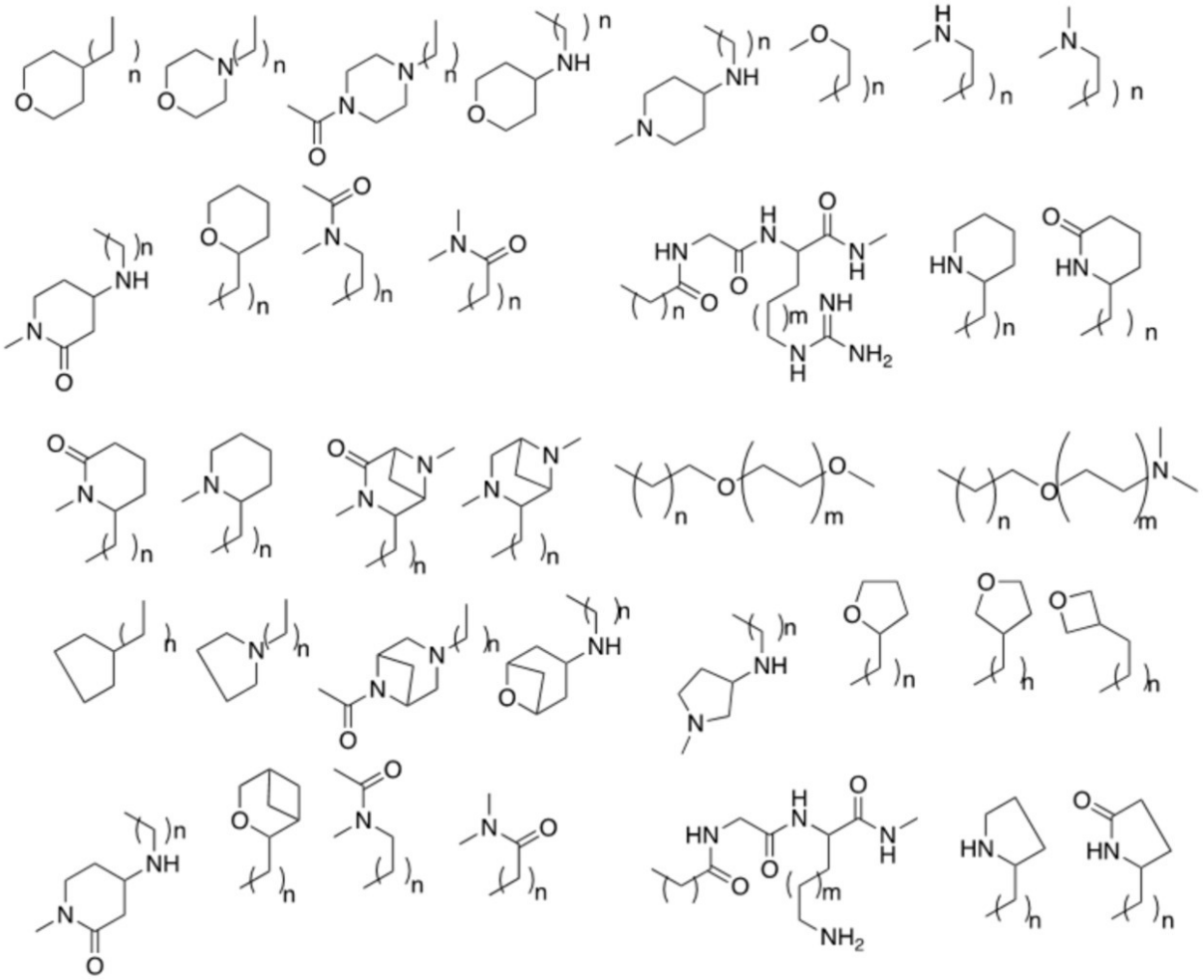
【化２１】



・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、
・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化２２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

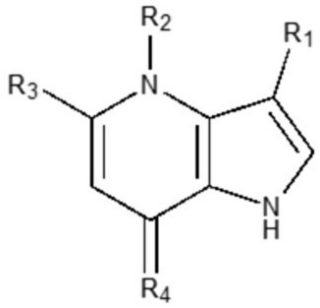
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨである。

【００２２】

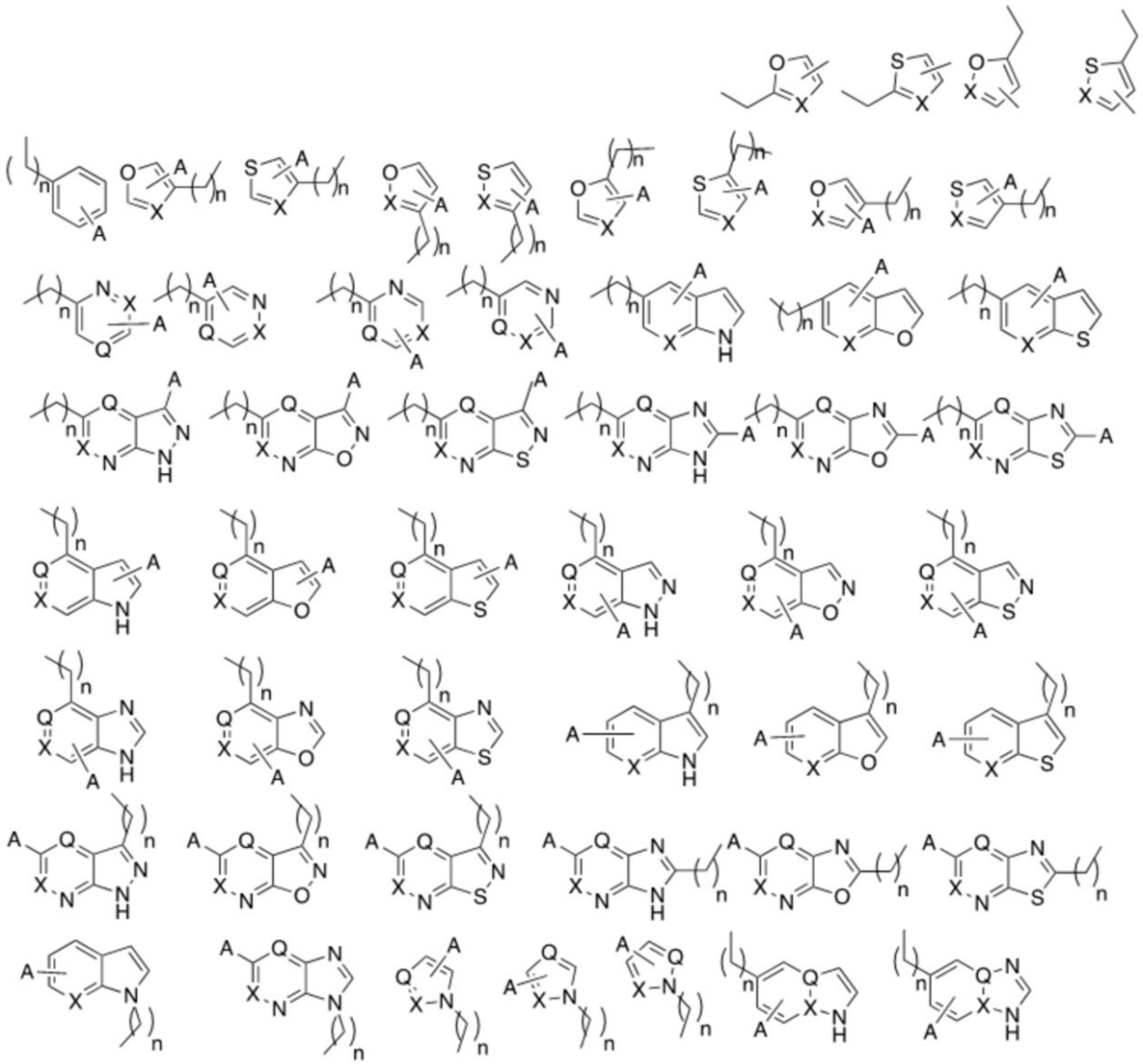
好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＩＶにより表され、

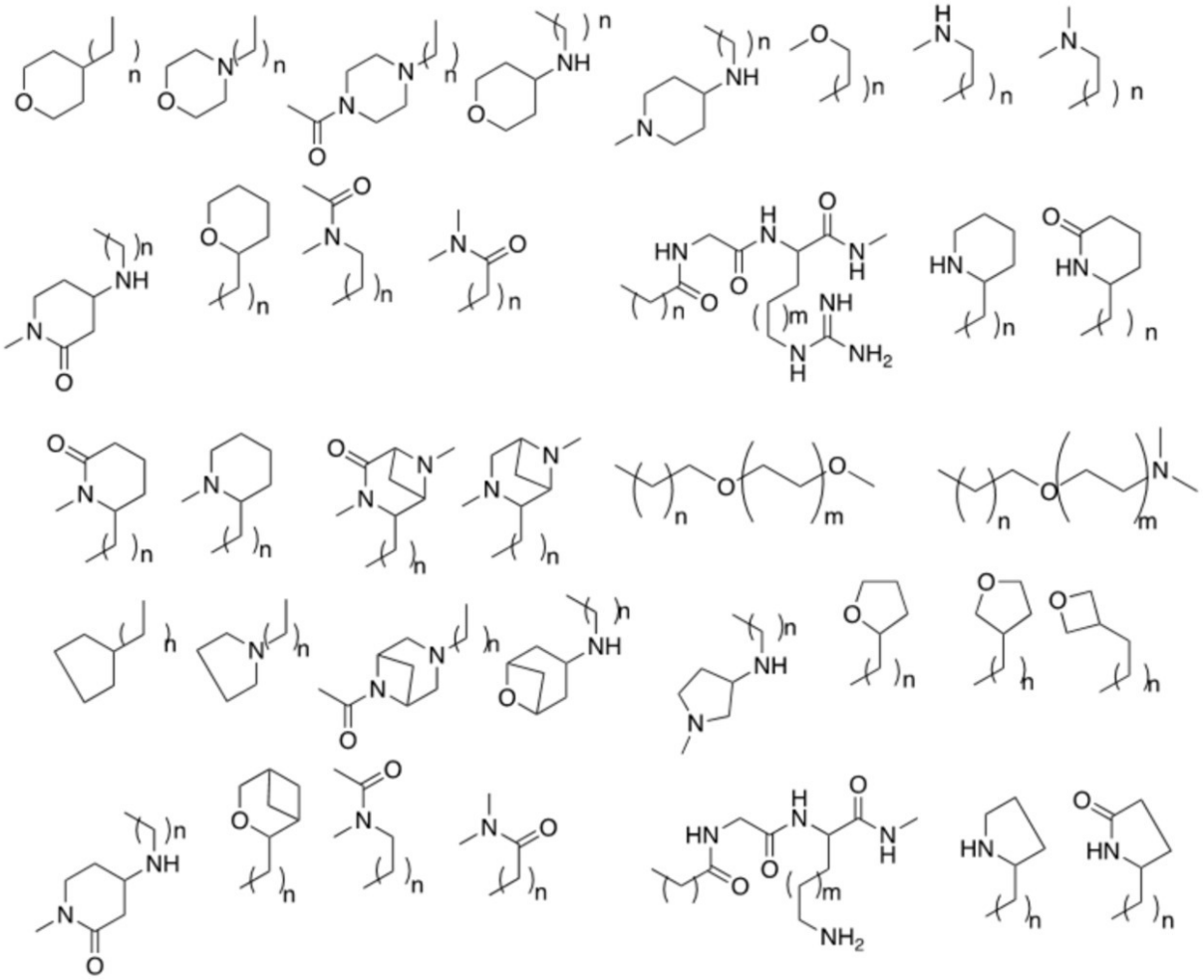
【化２３】



・R_1、R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化２４】





からなる群から選択され、

ここで、

Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－ＣＳＮＨ$_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮＨ$_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

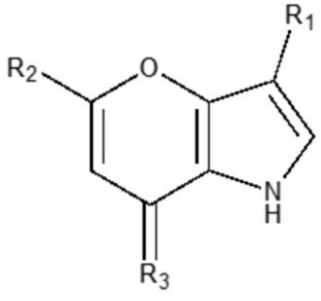
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００２３】

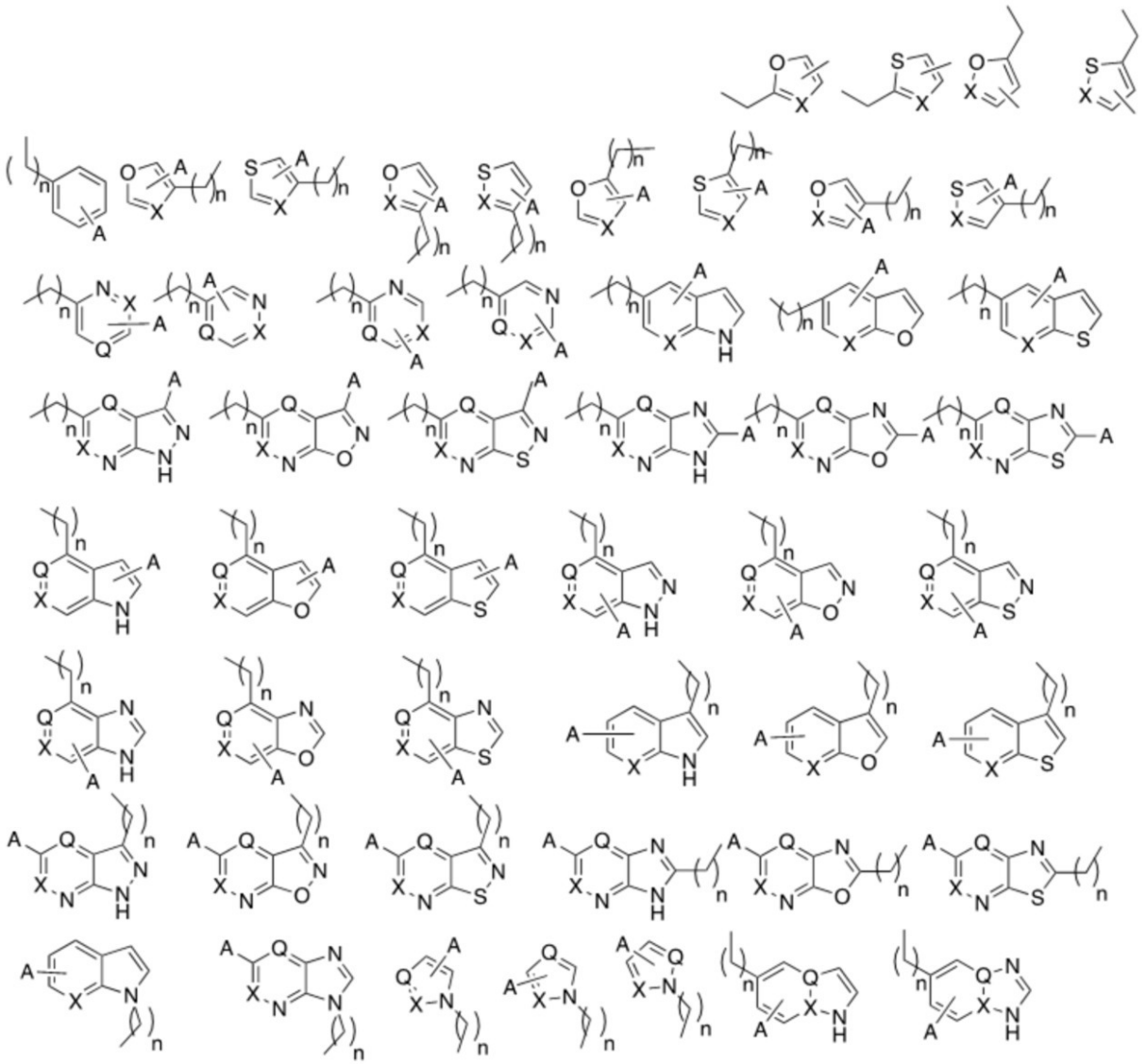
好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式Ｖにより表され、

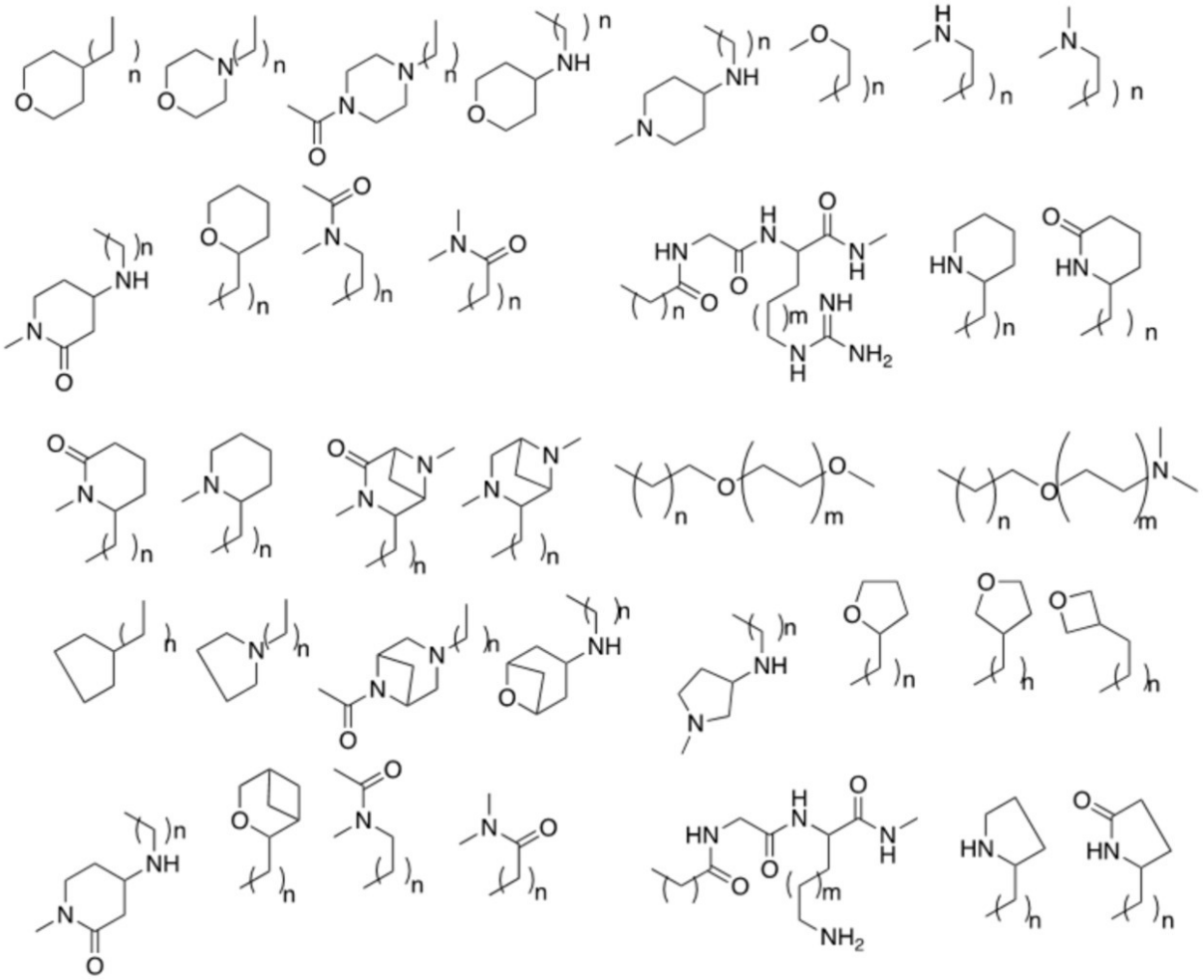
【化２５】



・R_1及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化２６】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

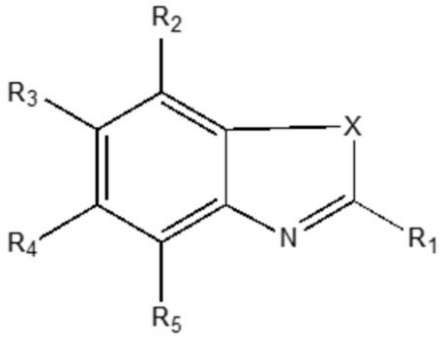
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_3は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００２４】

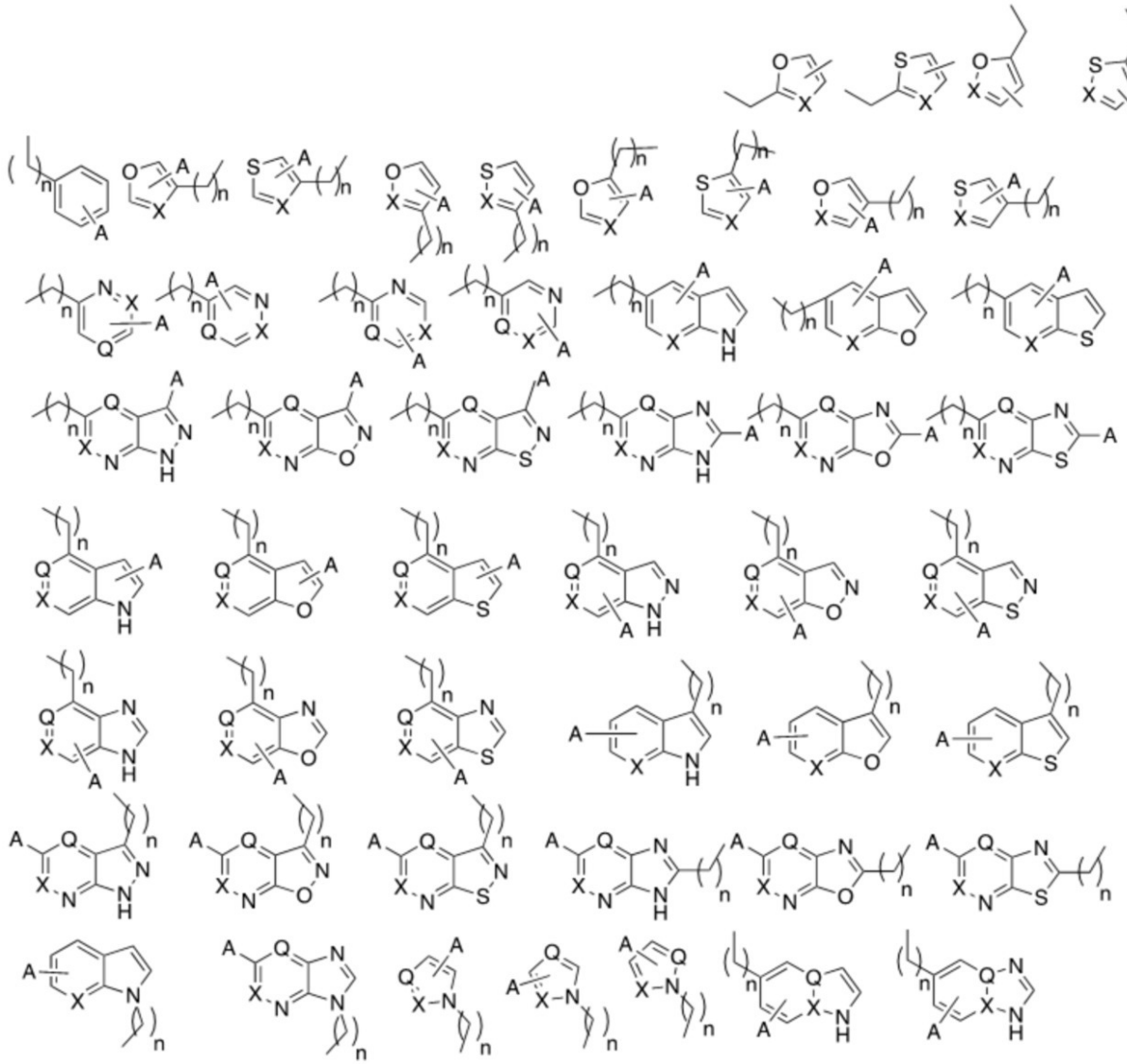
好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＶＩにより表され、

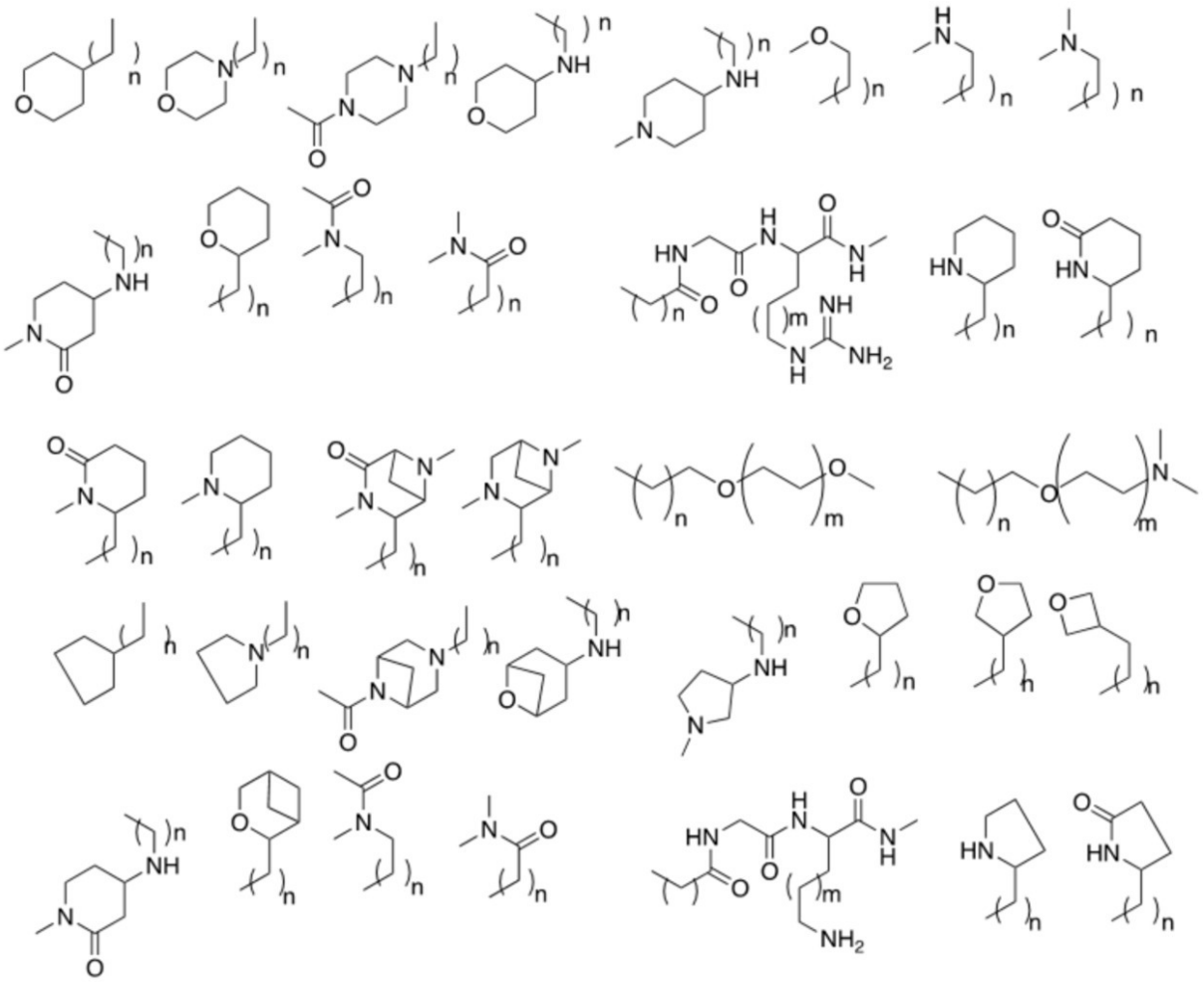
【化２７】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1及びR_4は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＨＯ…でもよく、
・R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化２８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－ＣＳＮH_2、－ＳＯＮH_2、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮH_2であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

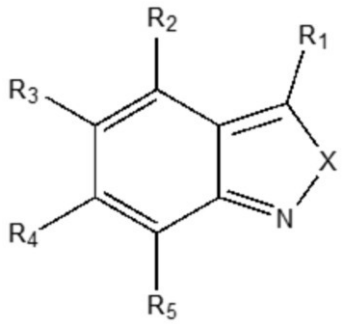
・R_2及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００２５】

好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＶＩＩにより表され、

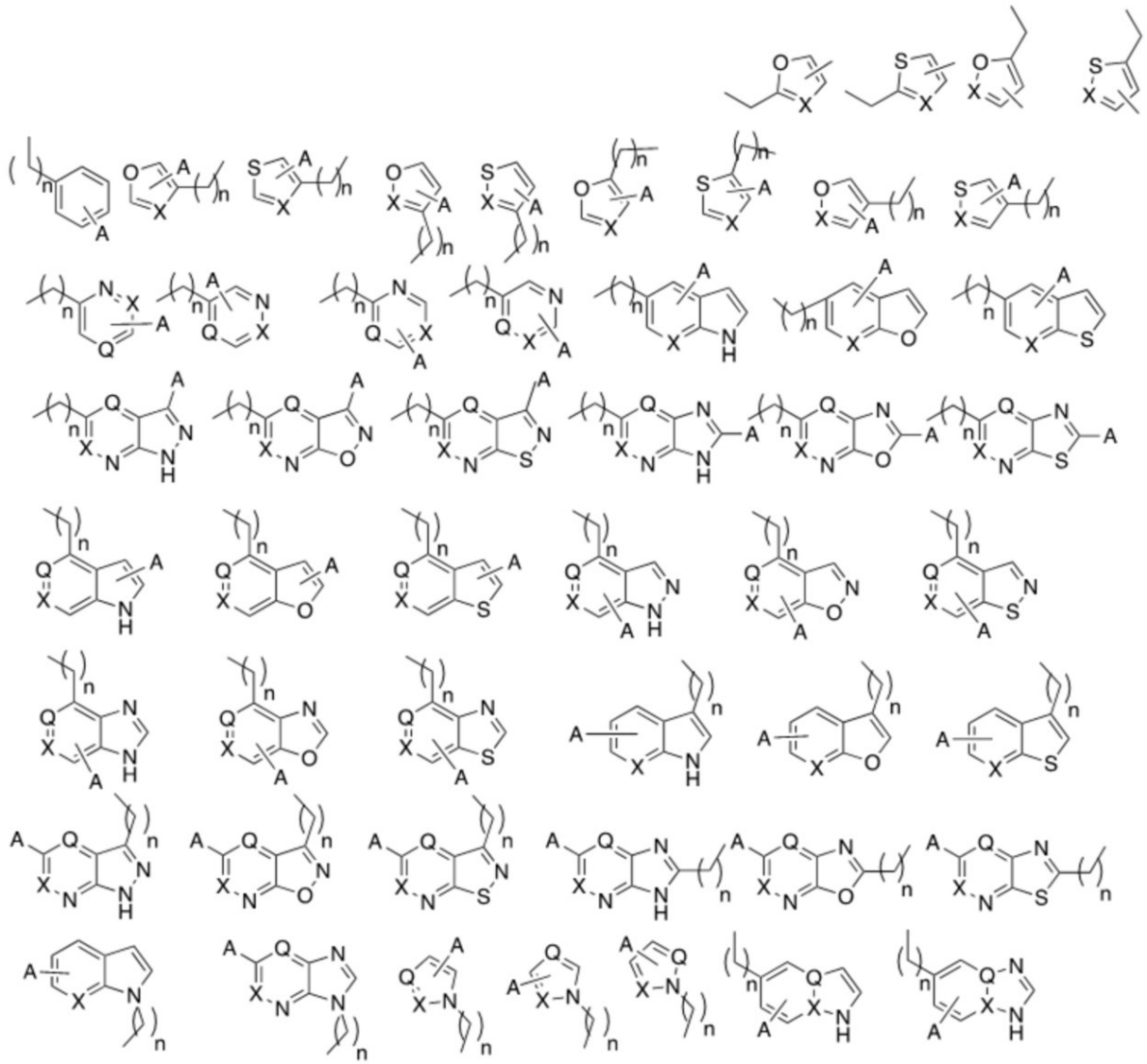
【化２９】

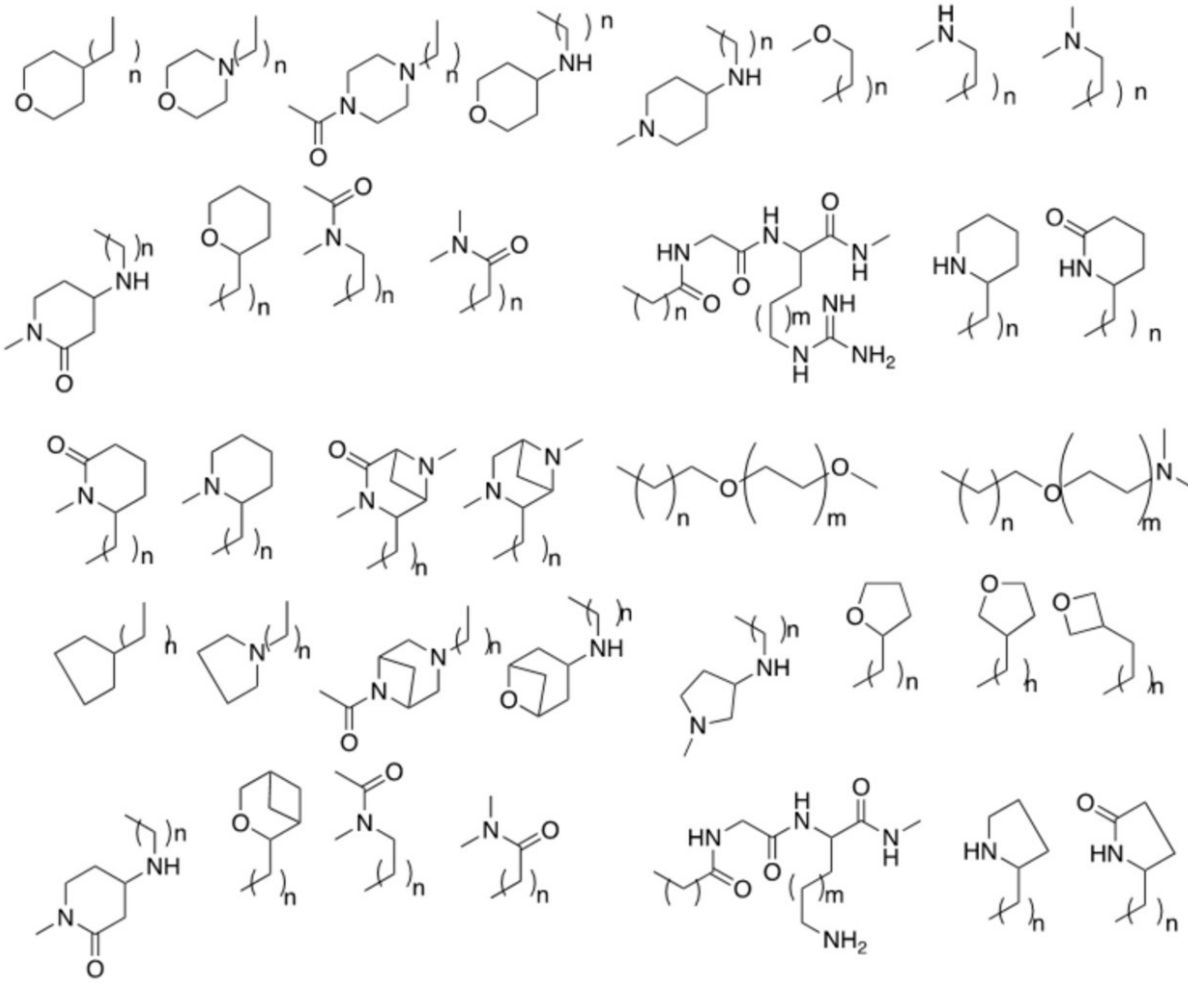


・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、

・R_1、R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化３０】



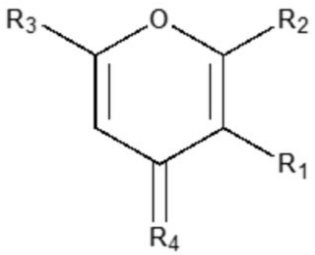


からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_4は、優先的には－Ｈであるが、Ｍｅ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、ＣＮ、ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＳＯＭｅ、SO_2Me　NH_2、ＮＨＭｅ、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００２６】

好ましくは、Ｒ１１Ｌは、式ＶＩＩＩにより表され、

【化３１】

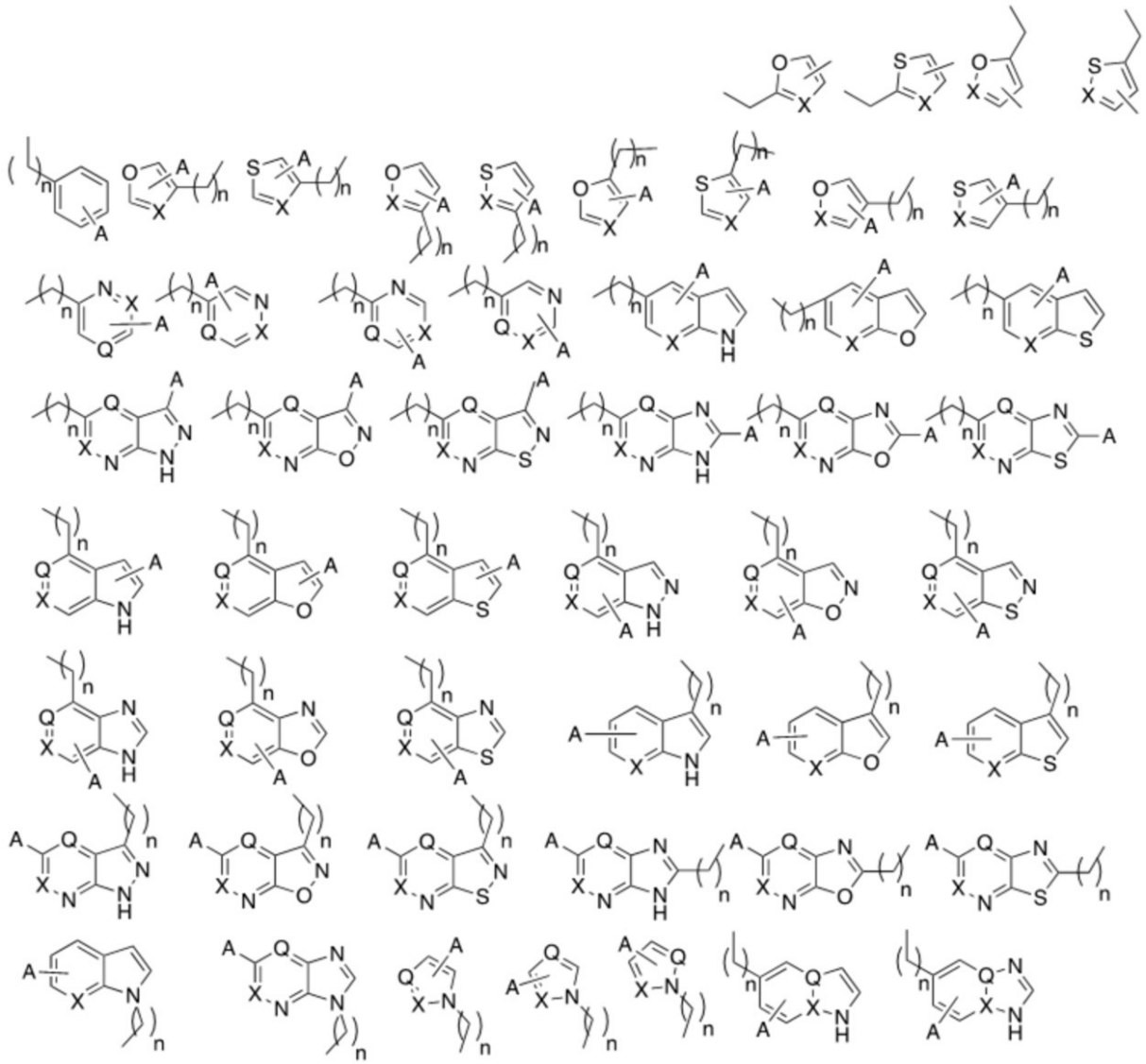


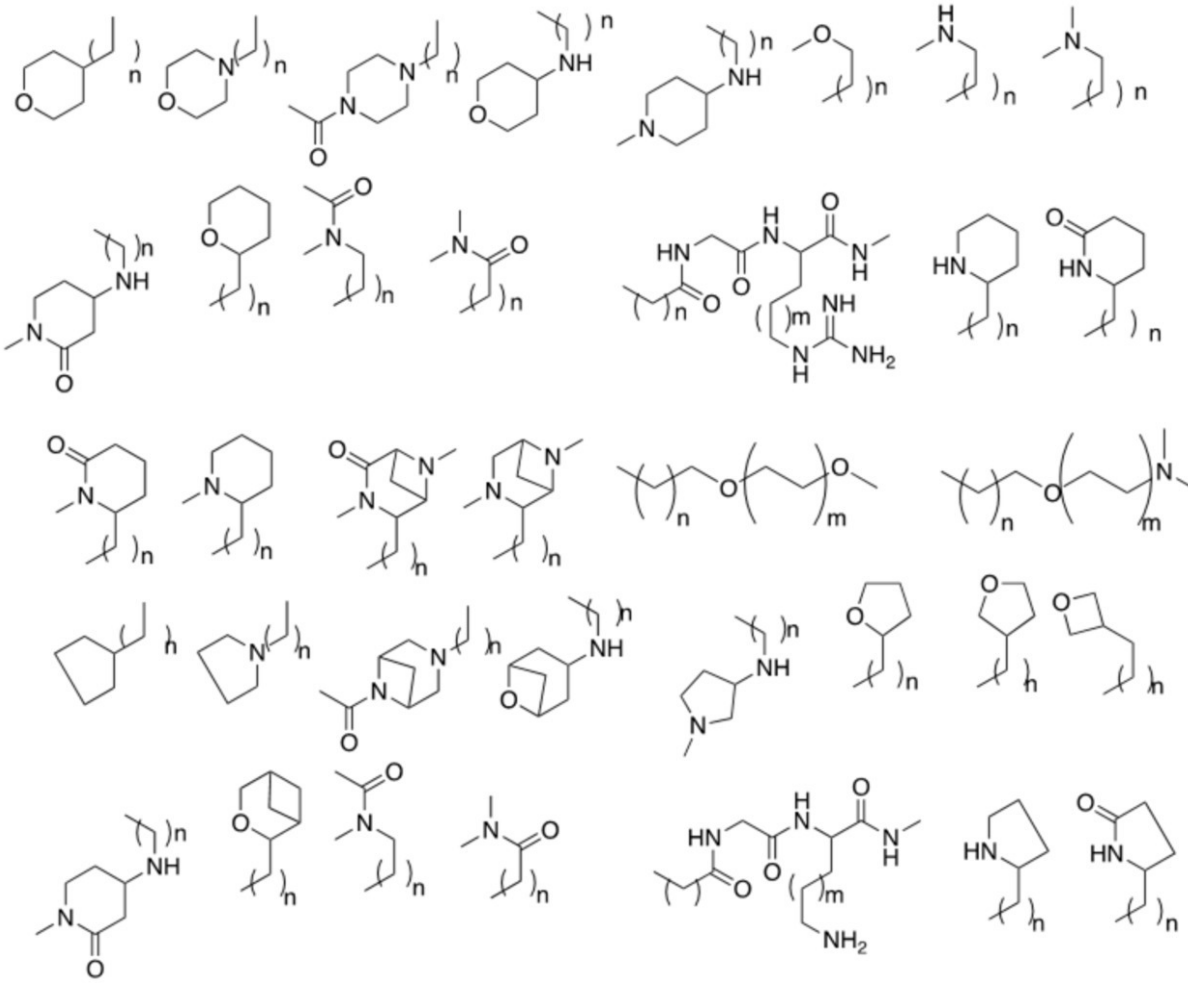
・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹ、ＮＨＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択され、

・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化３２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

且つ、R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択される。

【００２７】

本発明は又、細胞において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記細胞を前述の化合物のいずれかによる二機能性分子と接触させることを含む方法も包含する。

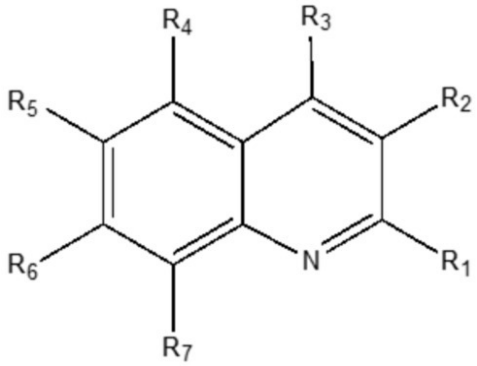
本発明は又、対象において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記対象を前述の化合物のいずれかによる二機能性分子を投与することを含む方法も包含する。

本発明は又、２つの共有結合的に連結された結合パートナーを含み、第１の結合パートナーがＲｐｎ１１に結合し、第２の結合パートナーが選択された標的タンパク質に結合する二機能性分子を提供する方法であって、第１の結合パートナー及び第２の結合パートナーを準備すること、及び前記第１の結合パートナーと前記第２の結合パートナーを共有結

合的に連結することを含む方法も包含する。
【００２８】
本発明は又、標的タンパク質のタンパク質分解を促進する二機能性分子を選択する方法であって、
ａ．第１の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第１の結合パートナー候補がＲｐｎ１１に結合するかどうか判定することにより第１の結合パートナーを選択すること；
ｂ．第２の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第２の結合パートナー候補が対象とする標的タンパク質に結合するかどうか判定することにより第２の結合パートナーを選択すること；
ｃ．前記第１の結合パートナーと第２の結合パートナーを共有結合的に付着させて二機能性分子を形成すること；
ｄ．細胞を前記二機能性分子と接触させること；
ｅ．前記標的タンパク質がタンパク質分解を受けるかどうか判定すること
を含む方法も包含する。
【００２９】
本発明は又、標的タンパク質のタンパク質分解を促進できる二機能性分子を選択する方法であって、
（ａ）標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を準備すること、
（ｂ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又は哺乳動物において前記二機能性分子を細胞と接触させること、ここで、前記細胞はＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質を含み、接触は二機能性分子とＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質との結合を可能とする、及び
（ｃ）前記細胞において前記標的タンパク質のタンパク質分解を検出すること、ここで、検出されるタンパク質分解は、接触させない場合の標的タンパク質のタンパク質分解よりも増大している、
を含む方法も包含する。
【００３０】
本発明は又、前記二機能性分子の不在下で標的タンパク質のタンパク質分解を測定する工程を含む、前述の方法のいずれかを包含する。
本発明は又、ＲＰＮ１１分子又はそのホモログを有する真核生物又は原核生物においてｉｎ　ｖｉｖｏタンパク質分解を誘導する方法であって、前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害することなく、前記真核生物又は原核生物に本明細書で示されるような化合物を投与することを含む方法も包含する。
本発明は又、前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害しない、前述の化合物のいずれかによる化合物を含む細胞、組織、又は器官培養培地も包含する。
本発明は又、標的タンパク質を分解する方法であって、前記ＲＰＮ１１による脱ユビキチン化を阻害することなく、前述の化合物のいずれかによる化合物で前記標的タンパク質の分解を誘導する工程を含む方法も包含する。
本発明は又、前述の化合物のいずれかによる化合物と薬学上許容される担体とを含む医薬組成物も包含する。
【００３１】
好ましくは、二機能性分子は、Ｒｐｎ１１結合パートナー－リンカー－Ｒとして表され、ここで、リンカーは、－［（CH_2）ｎ－（Ｖ）ｍ－（Ｚ）ｐ－（CH_2）ｑ］ｙである。
式中、ｎ、ｍ、ｐ、ｑ及びｙ＝０、１、２、３、４、５、６、７、８
Ｖ＝Ｏ、Ｓ、NR_1、ＣＯ、$CONR_1$、ＣＣ、ＣＨ＝ＣＨ、ここで、R_1＝Ｈ、アルキル、アリール又はヘテロアリール
Ｚ＝シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール
【００３２】

好ましくは、Ｒｐｎ１１（Ｒ１１Ｌ）結合パートナーは、式Ｉにより表され、いくつかの実施形態では、リンカーは、R_2、R_3、R_4及びR_5からなる群から選択される位置でＲｐｎ１１結合パートナーに連結されている。

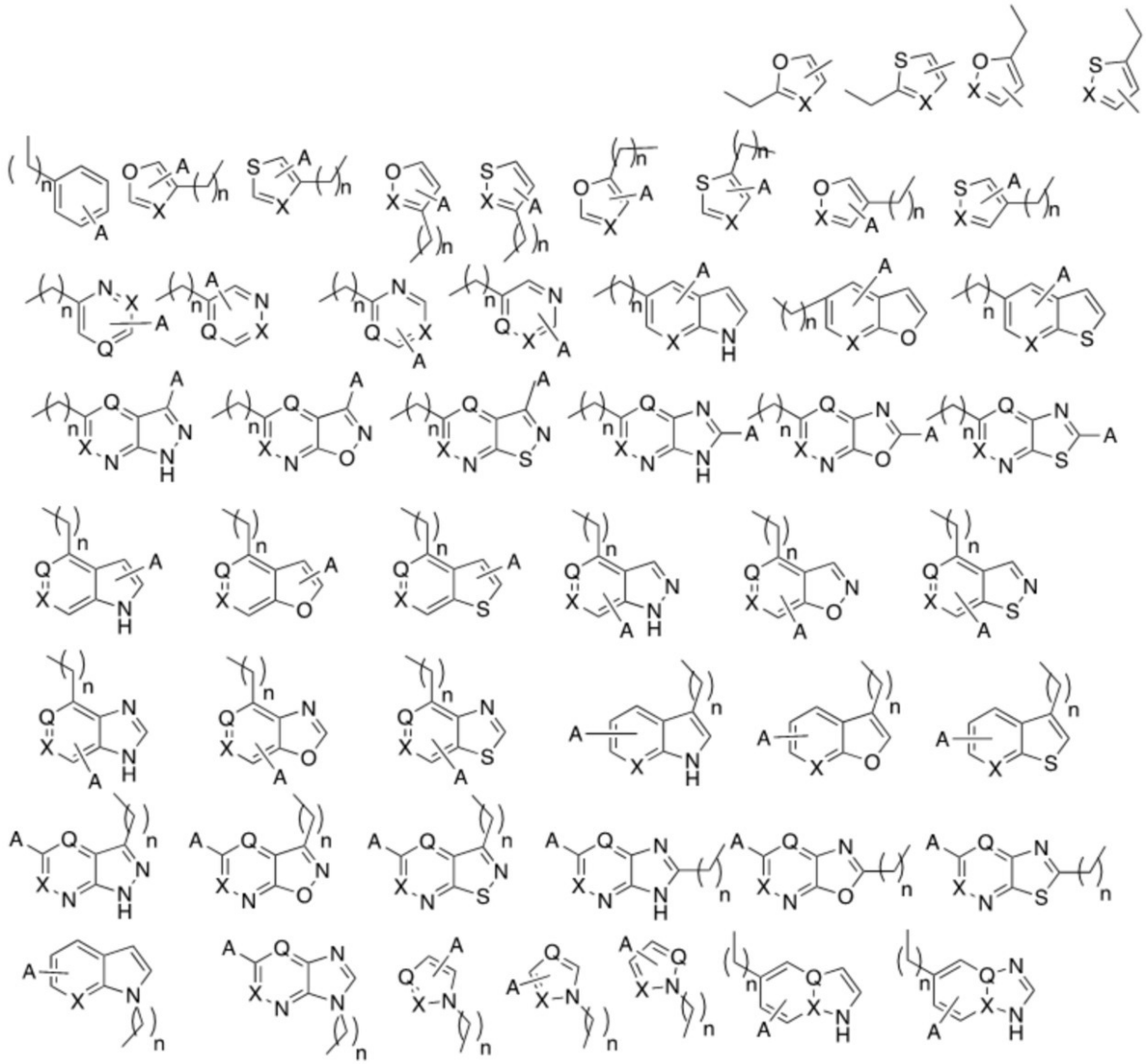
【化３３】

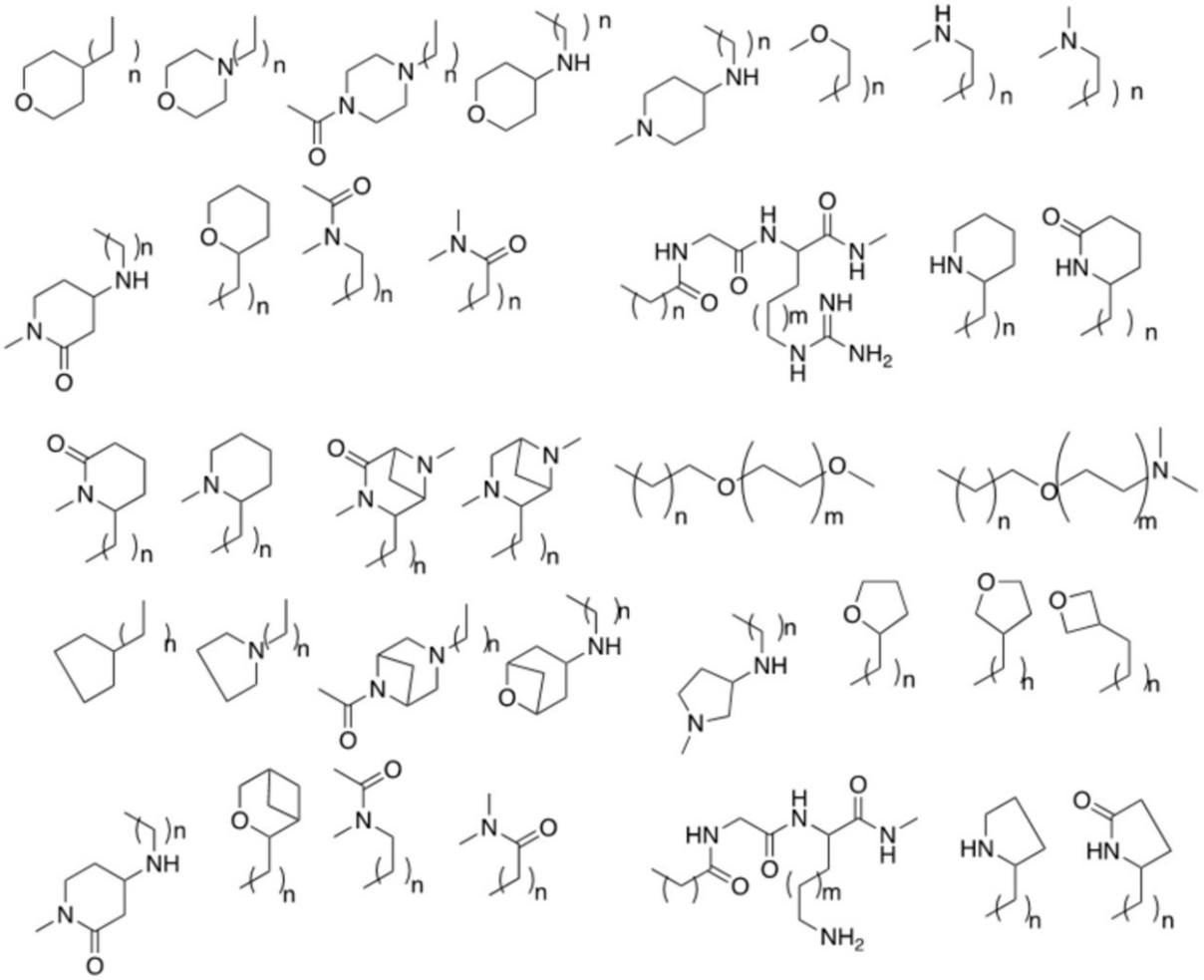


・R_1及びR_6は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Ｍｅ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、

・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Ｍｅ、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯ…からなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化３４】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、－NO_2、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－Ｃ$ON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮH_2…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

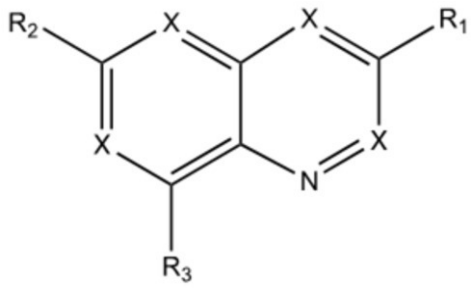
・R_2、R_3、R_4、及びR_5は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_7は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００３３】

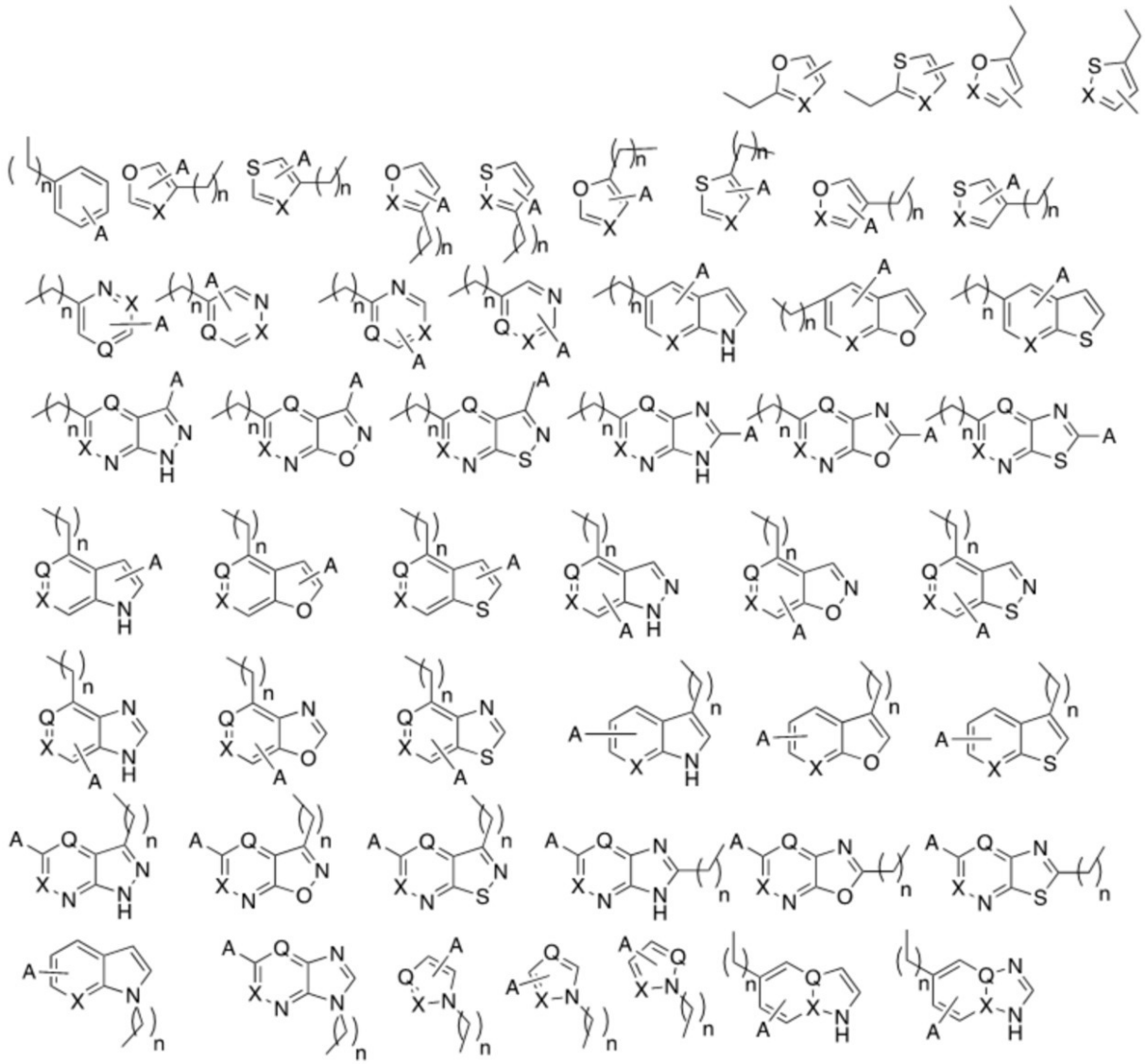
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＩにより表され、

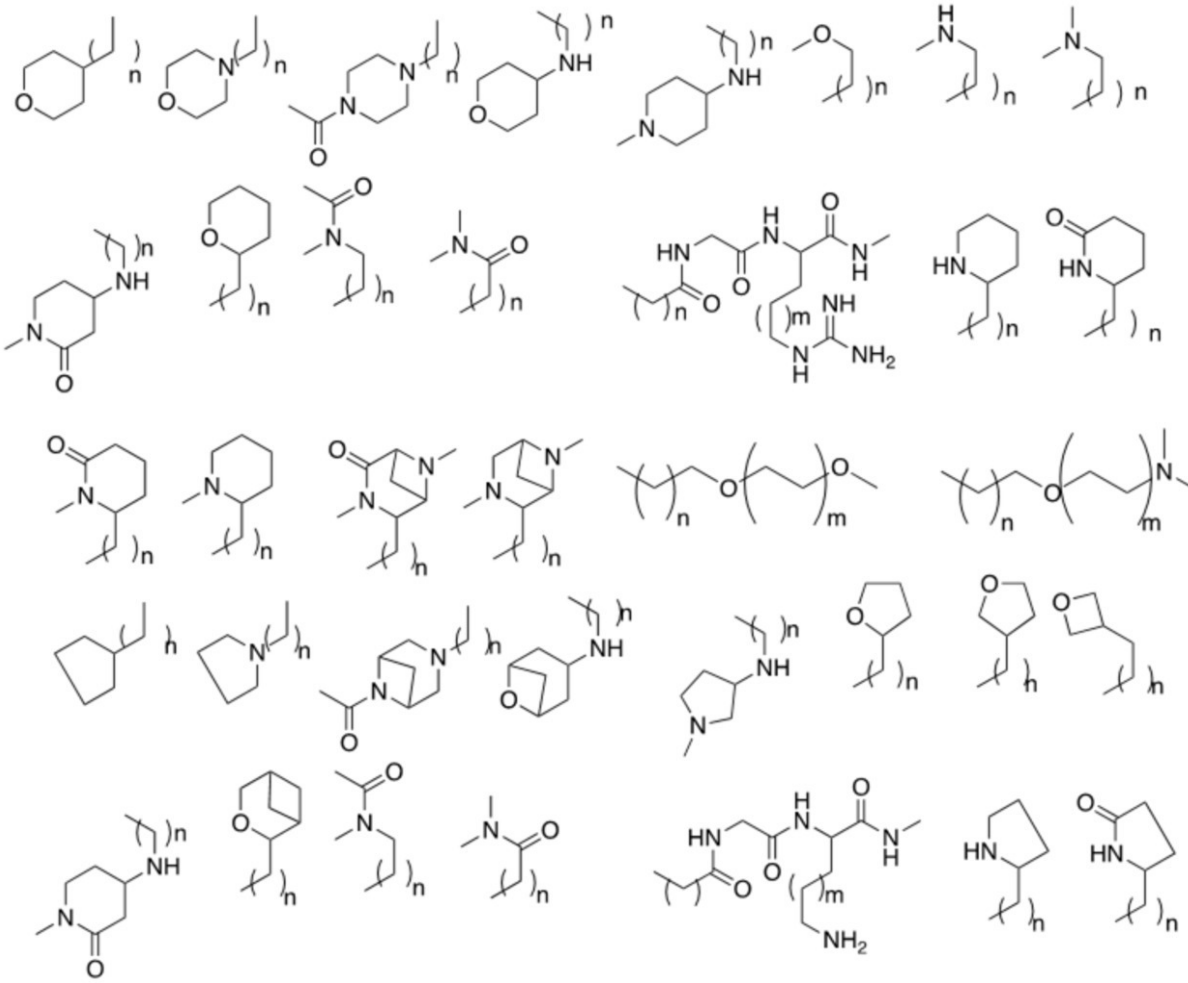
【化３５】



・Ｘ＝ＣＨ又はＮ、
・R_1、及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化３６】

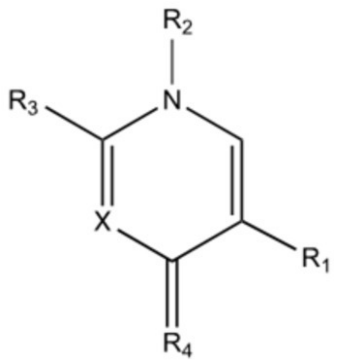




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_3は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

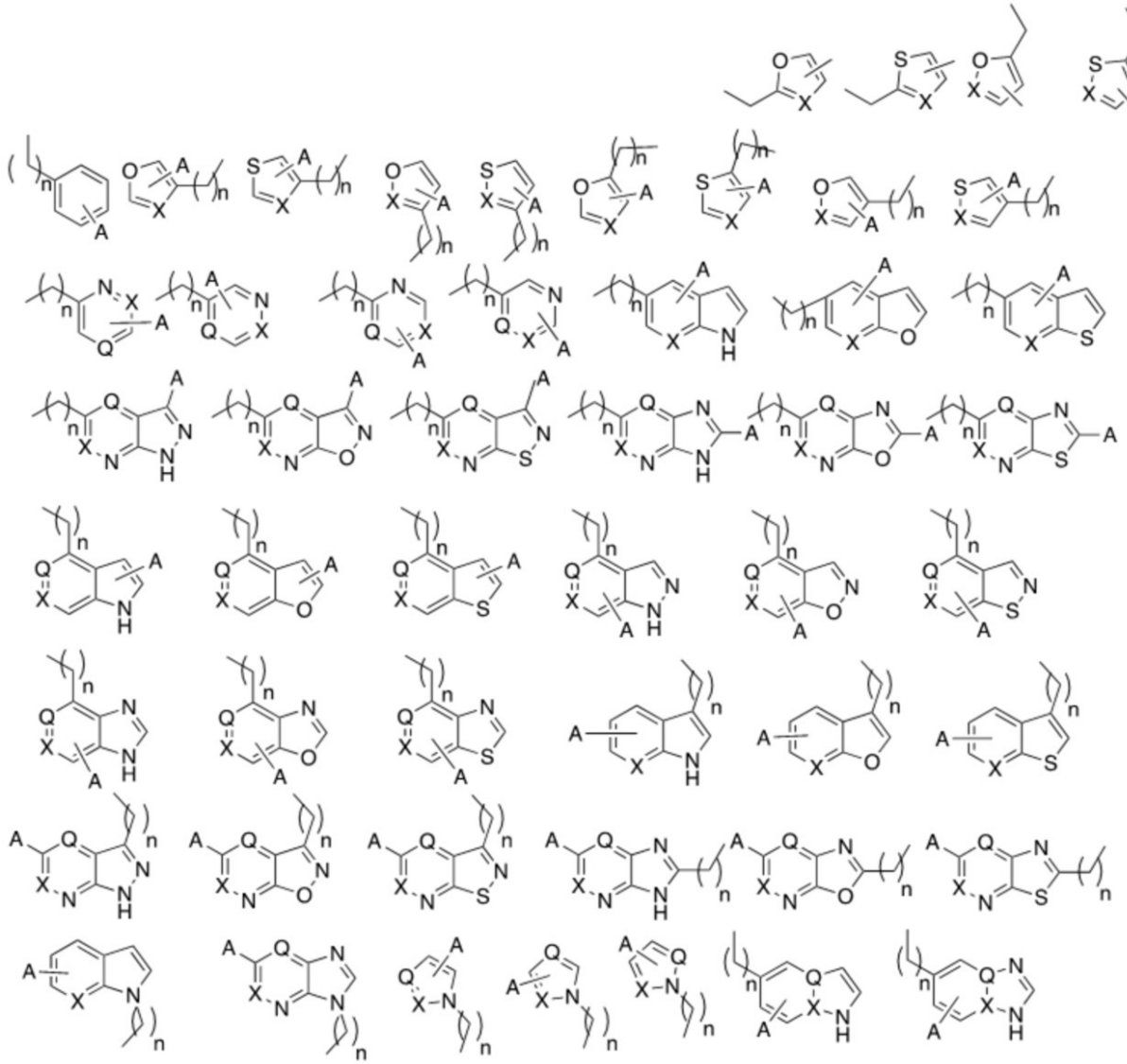
【００３４】
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＩＩにより表され、

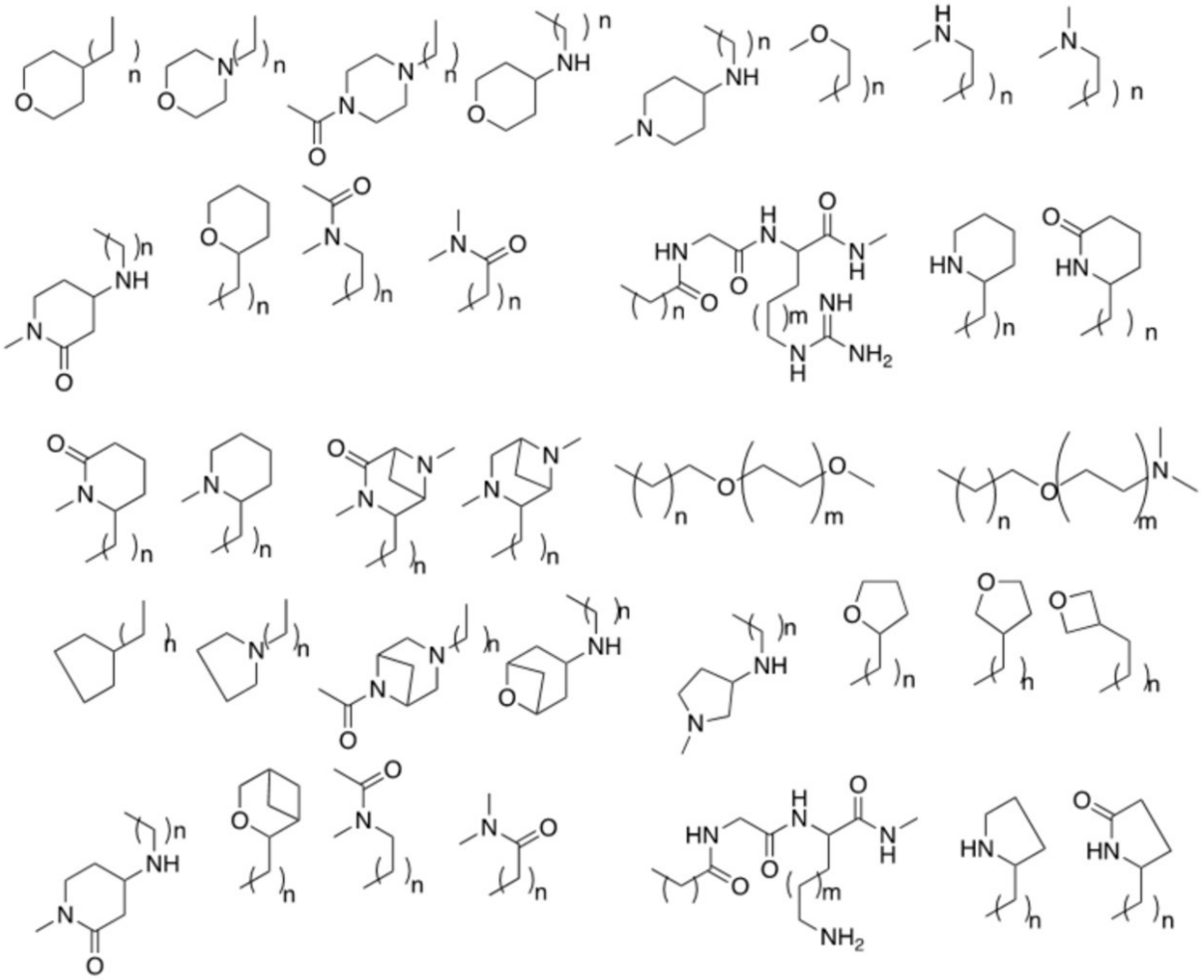
【化３７】



・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、
・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－$SOMe$、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化３８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

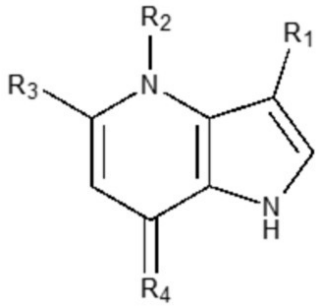
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨである。

【００３５】

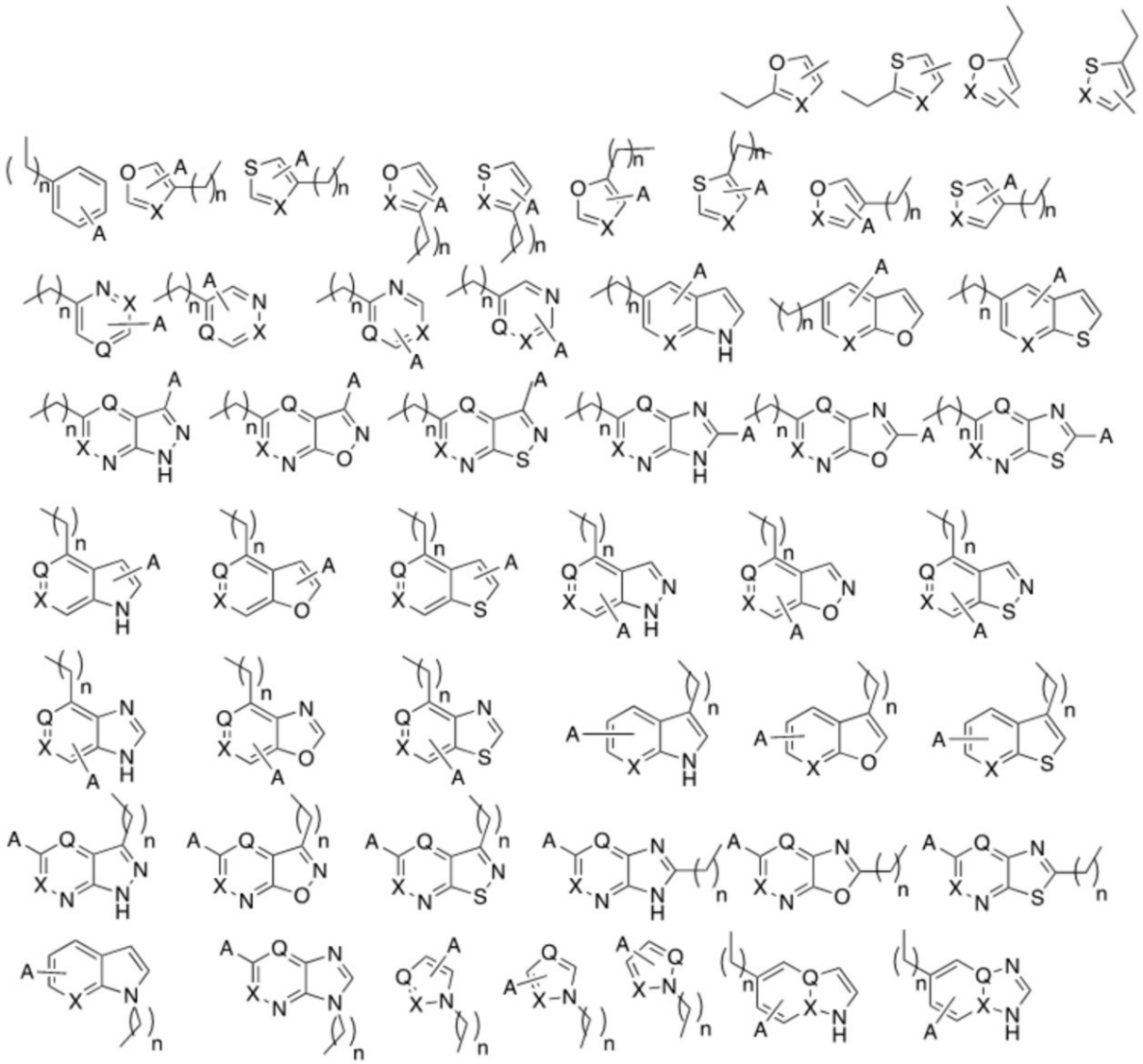
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＩＶにより表され、

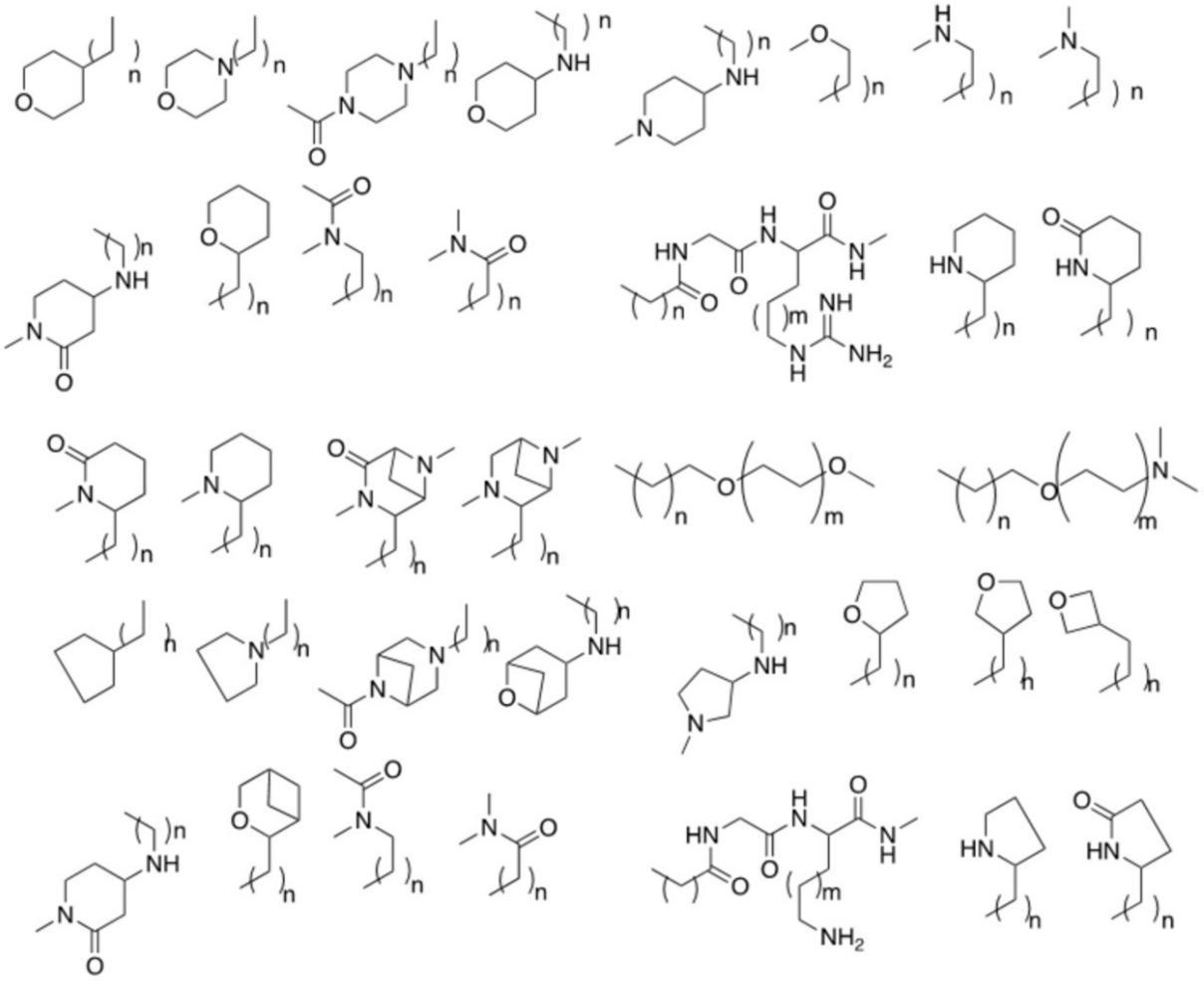
【化３９】



・R_1、R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－ＳＯ$_2$Ｍｅ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＭｅ、－ＮＭｅ$_2$、ＮＯ$_2$、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$－ＣＯＯ－、

【化４０】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

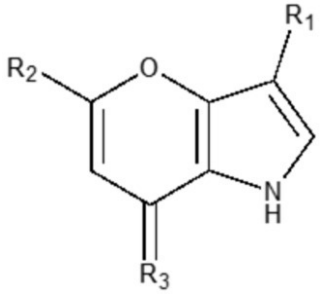
・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００３６】

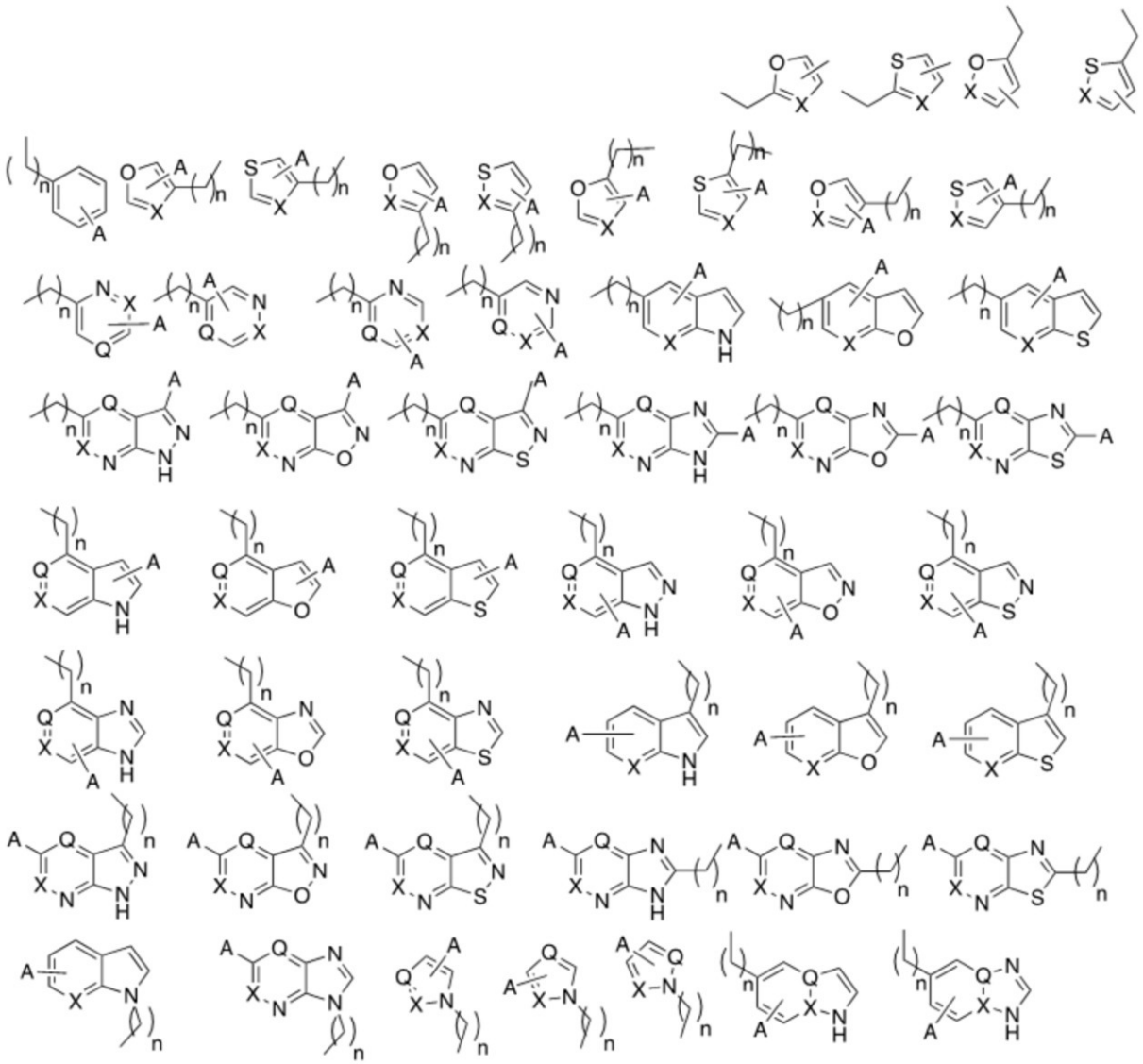
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式Ｖにより表され、

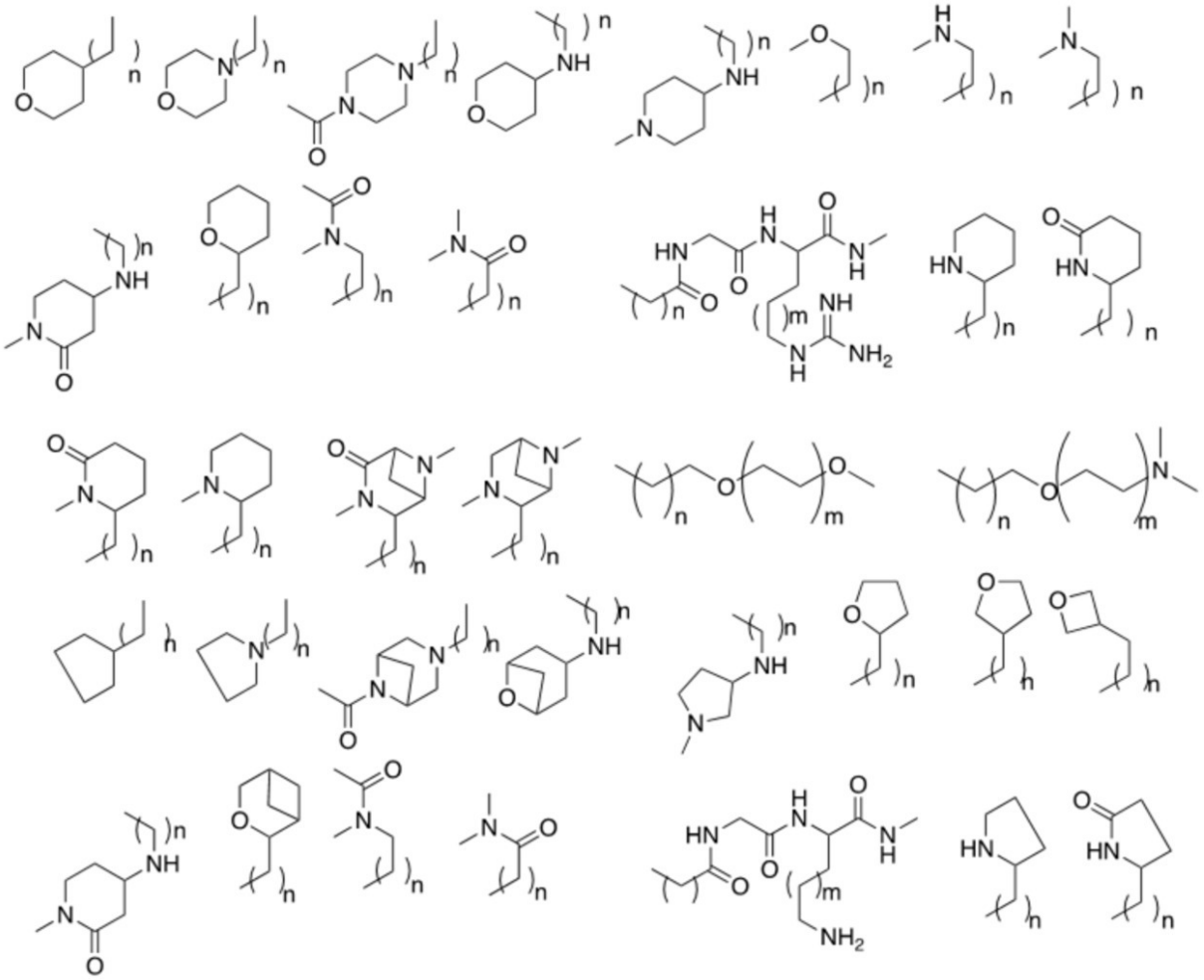
【化４１】



・R_1及びR_2は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化４２】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

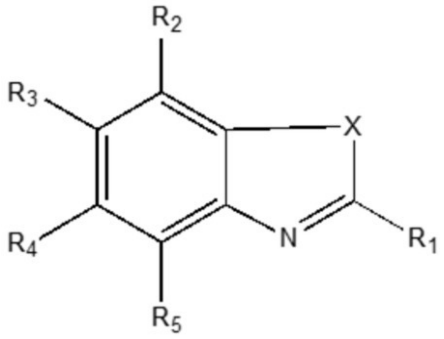
・R_1、及びR_2は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_3は、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、ＮＣＯＹである。

【００３７】

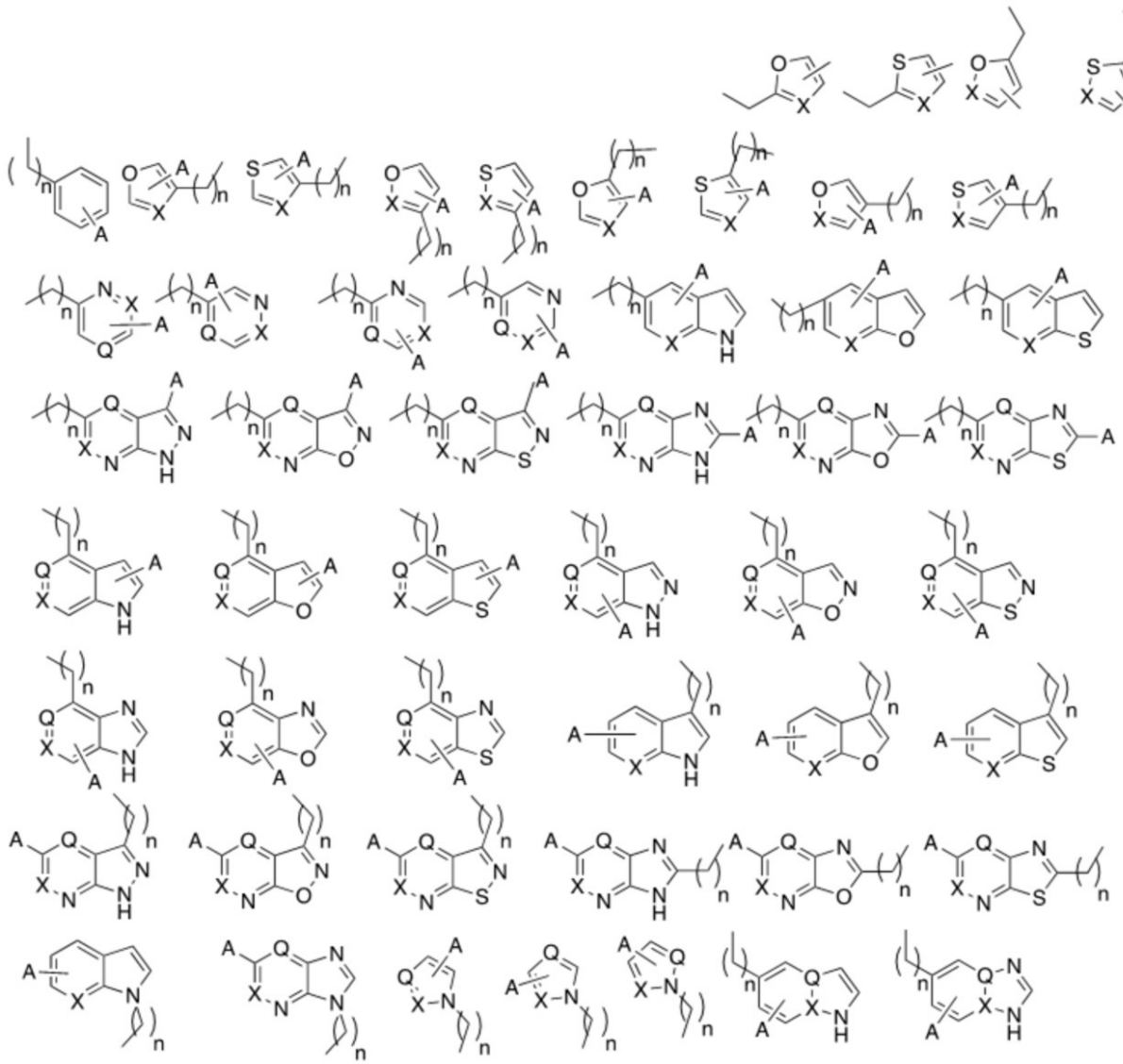
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩにより表され、

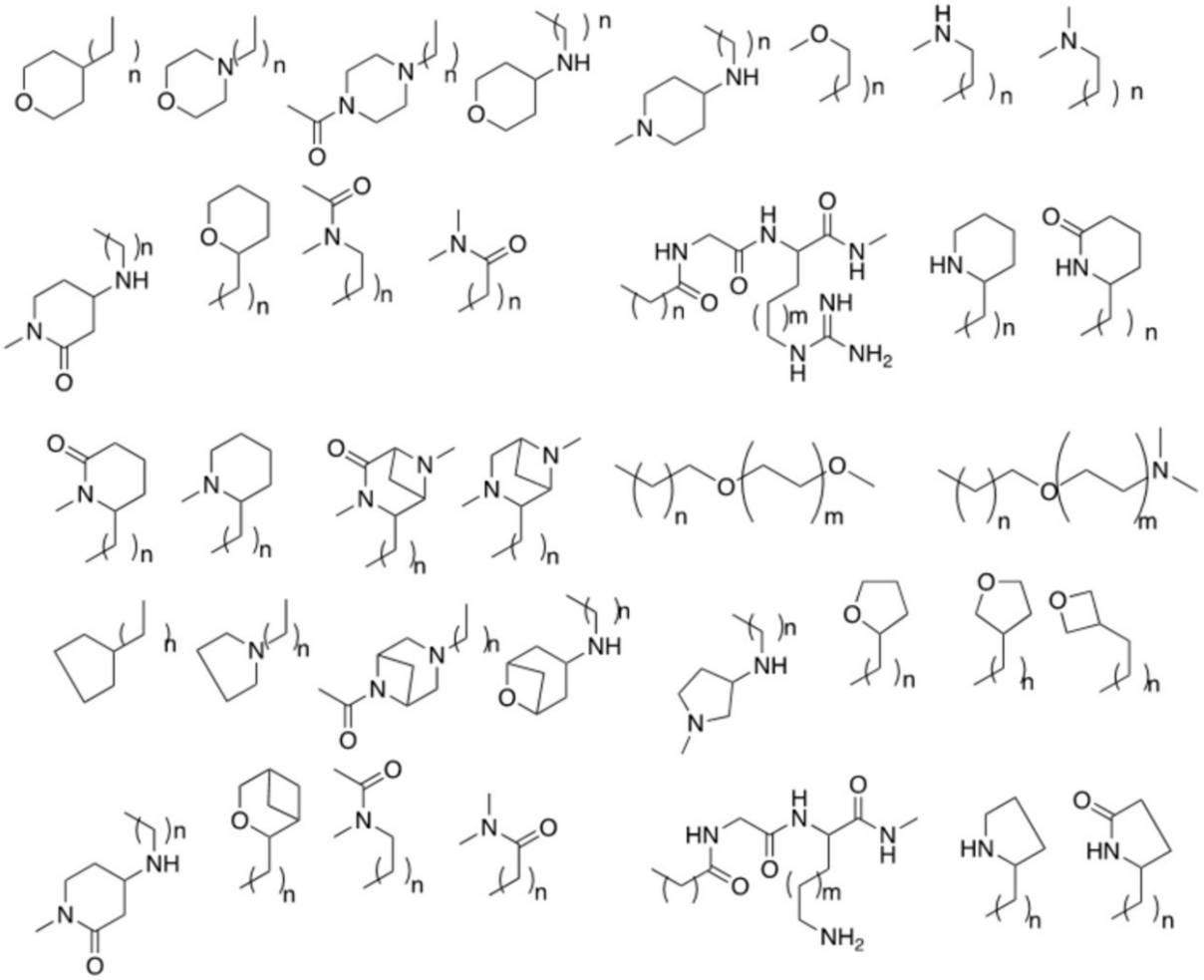
【化４３】



・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、
・R_1及びR_4は、優先的には－Ｈであるが、－Ｍｅ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me
－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＨＯ…でもよく、
・R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化４４】

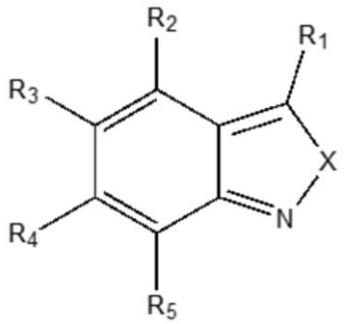




からなる群から選択され、
ここで、
－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－ＳＯＮＨＮＨ$_2$であり、
－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、
ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、
・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００３８】
好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩＩにより表され、

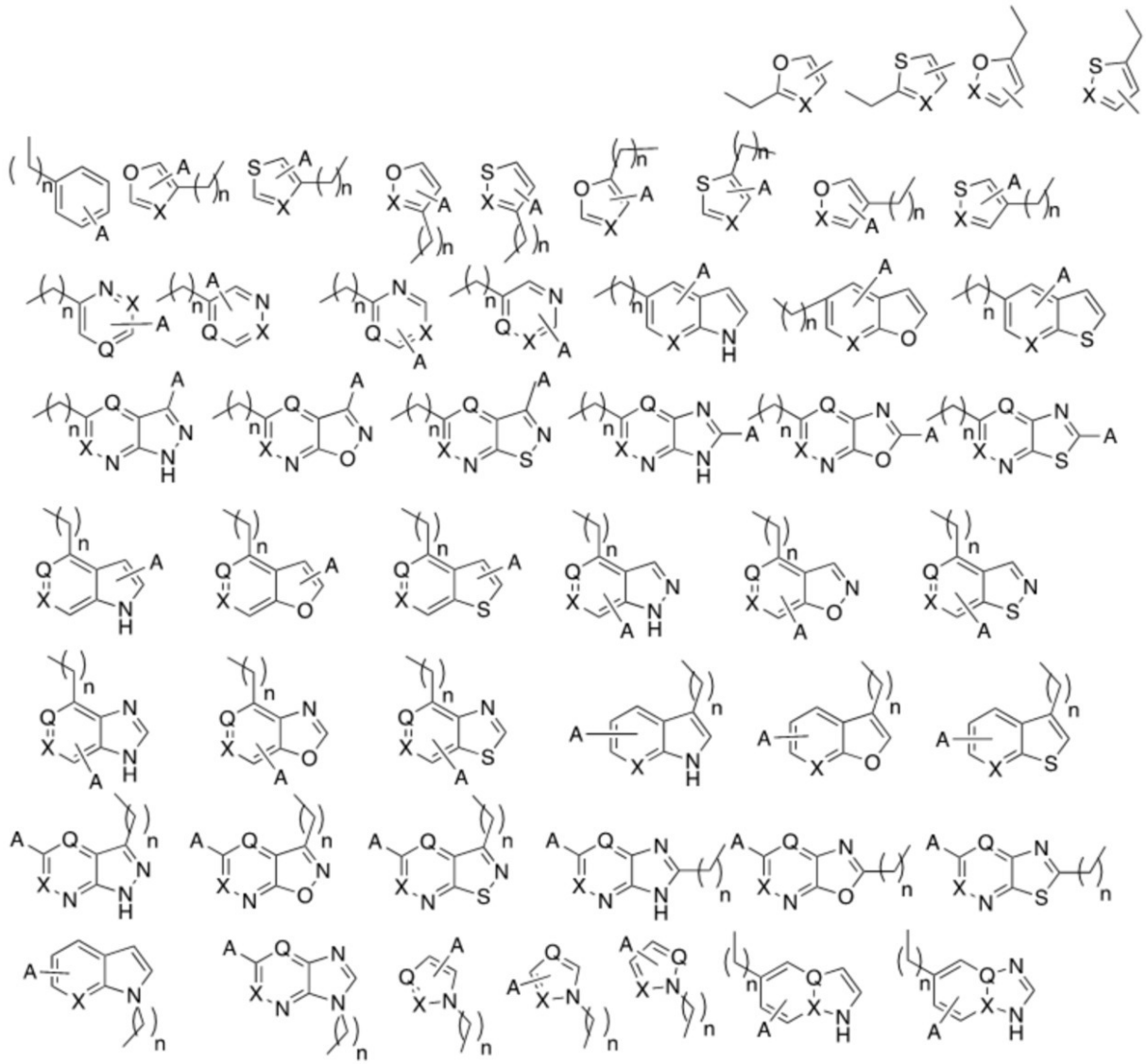
【化４５】

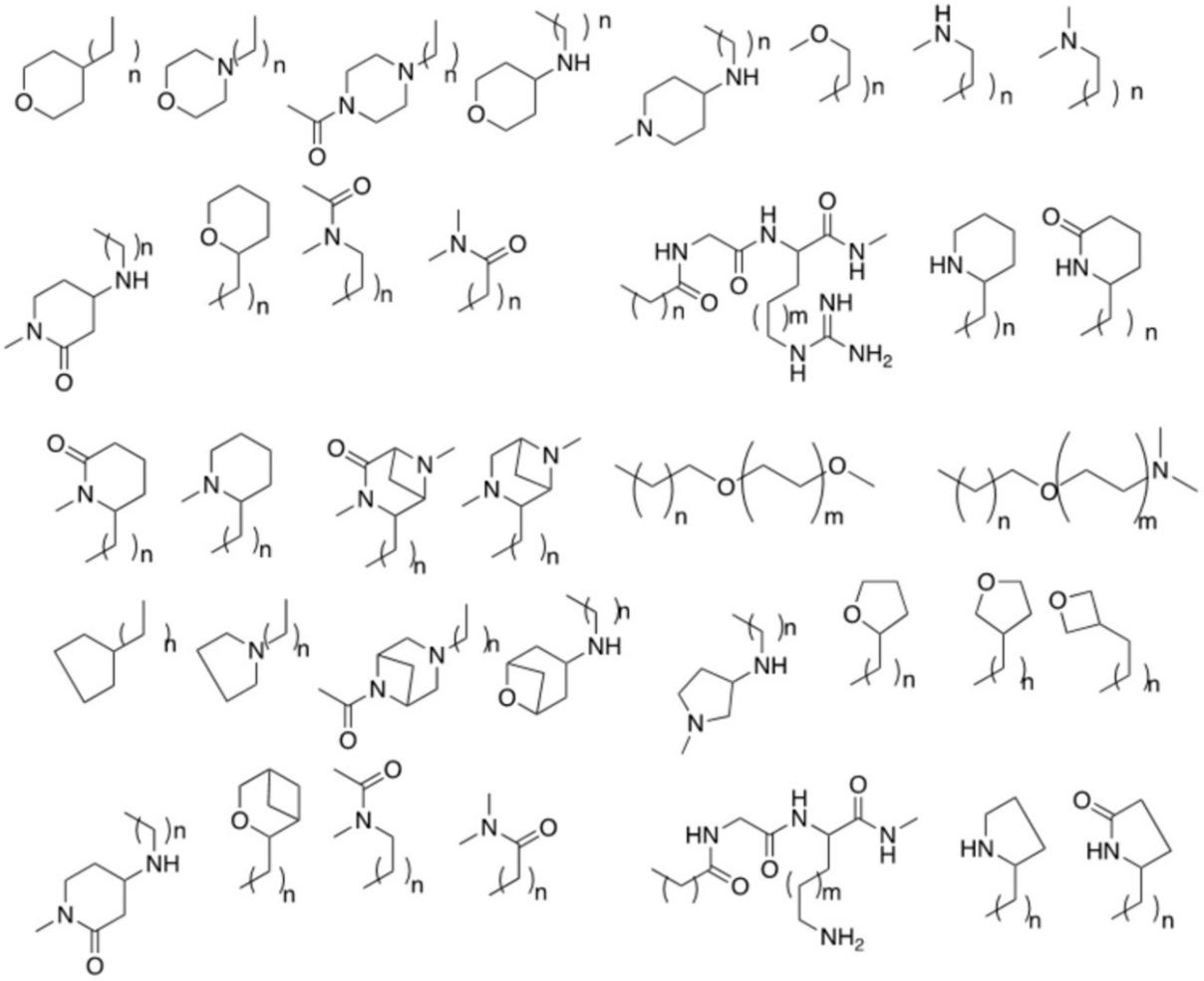


・Ｘ＝ＮＨ、Ｏ、Ｓ、CH_2、

・R_1、R_2、及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、OCH_3、$-CF_3$、－ＣＯＯＨ、$-CH_2NH_2$、$-CH_3$、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、$-SO_2Me$、$-NH_2$、－ＮＨＭｅ、$-NMe_2$、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、$-NH_2$、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、$-CH_3$、$-CH_2-COO-$、

【化４６】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－$CONHCH_3$、－$CON(CH_3)_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

・R_1、R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

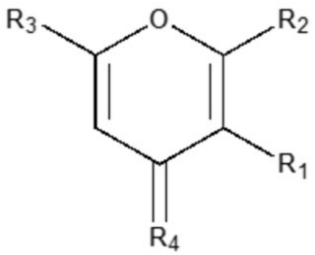
・R_4は、優先的には－Ｈであるが、Ｍｅ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、CHF_2、CH_2F、ＣＮ、ＯＭｅ、ＳＭｅ、ＳＯＭｅ、SO_2Me　NH_2、ＮＨＭｅ、NO_2、ＣＨＯ…でもよく、

・R_5は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、ＳＳＹ、ＳＣＯＹ、ＯＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記されている。

【００３９】

好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、式ＶＩＩＩにより表され、

【化４７】

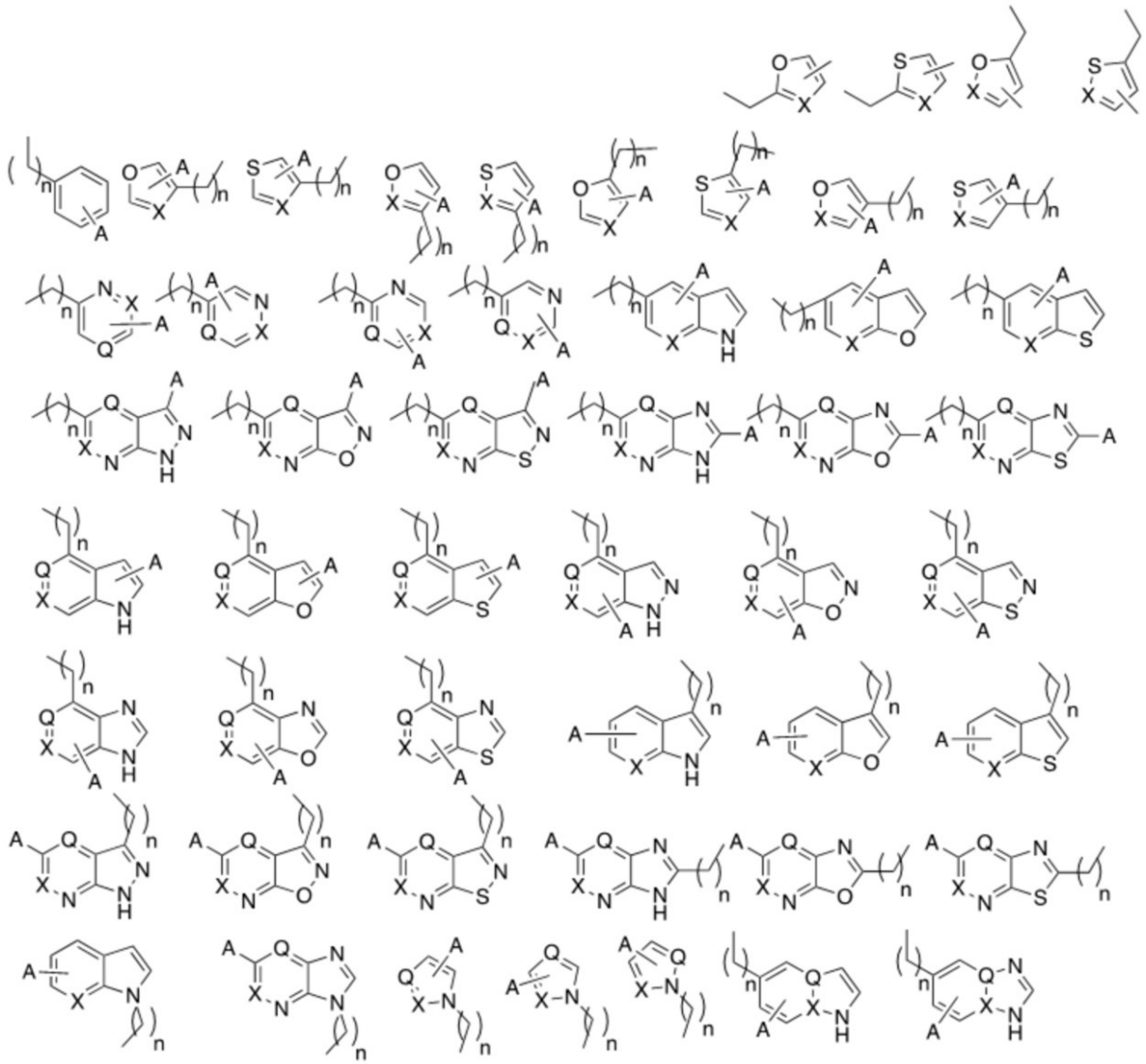


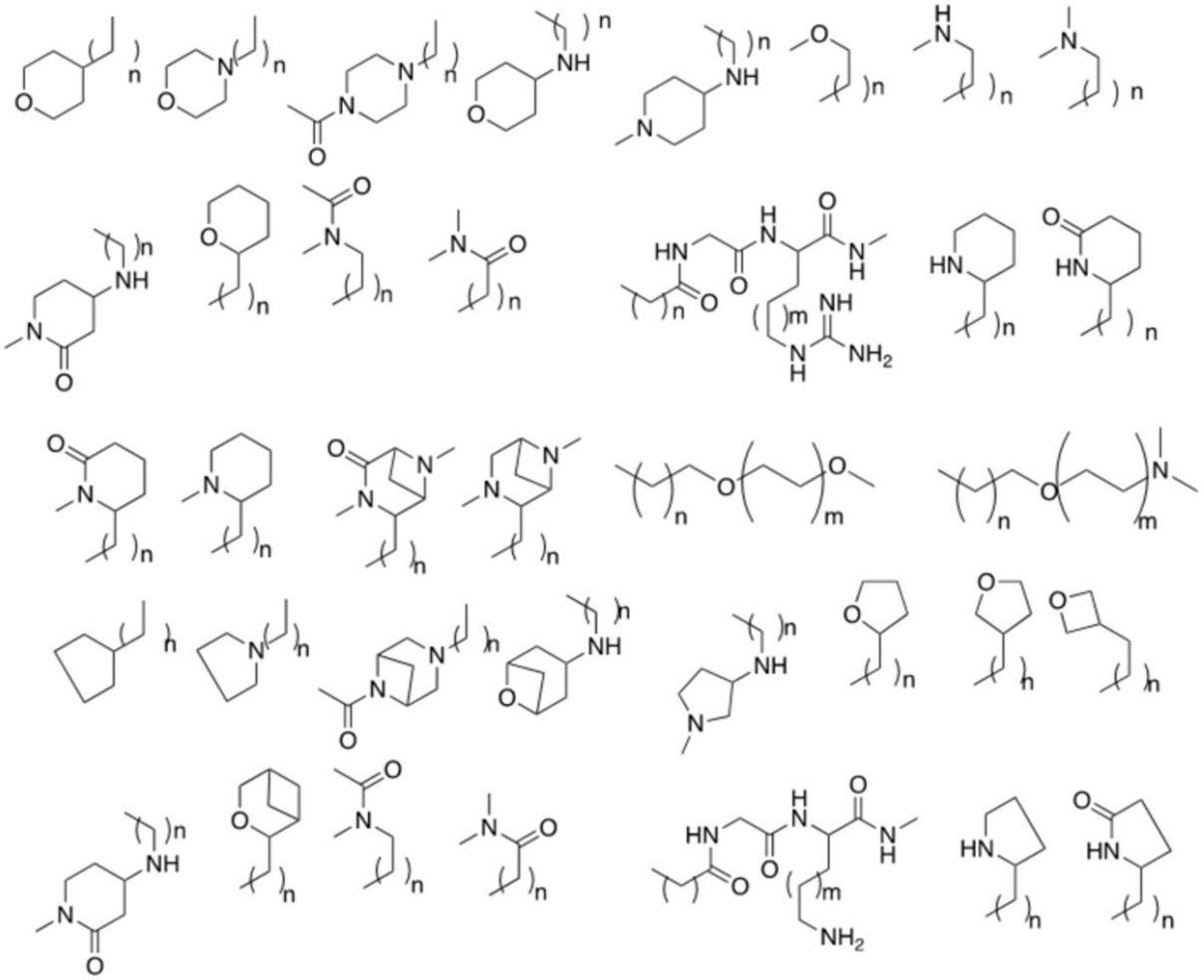
・R_1は、－ＳＨ、－NH_2、－ＯＨ、－ＳＳＹ、－ＳＣＯＹ、－ＯＣＯＹ、ＮＨＣＯＹからなる群から選択され、ここで、Ｙは上記され、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択され、

・R_2及びR_3は、－ＣＯ－Ｚ、－OCH_3、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－CH_2NH_2、－CH_3、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me、－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NMe_2、NO_2、ＣＨＯからなる群から選択され；Ｚは、－NH_2、－ＮＨＹ、－ＯＨ、及び－ＯＹからなる群から選択され；Ｙは、－CH_3、－CH_2－ＣＯＯ－、

【化４８】





からなる群から選択され、

ここで、

－Ａは、－Ｈ、－Ｍｅ、－Ｃｌ、－Ｆ、－Ｂｒ、－Ｉ、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－ＣＮ、－ＯＭｅ、－ＳＭｅ、－ＳＯＭｅ、－SO_2Me　－NH_2、－ＮＨＭｅ、－NO_2、－ＣＯＯＨ、－ＣＨＯ、－$COCH_3$、－CO_2CH_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2F、－SCF_3、－$SCHF_2$、－SCH_2F、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＣＨ$_3$、－ＣＯＮ（CH_3）$_2$、－$CSNH_2$、－$SONH_2$、－SO_2NH_2、－$SONHNH_2$…であり、

－Ｘ及びＱは、Ｎ又はＣＨであり、

ｎ＝０、１、２、３又は４；ｍ＝０、１、２、３又は４、

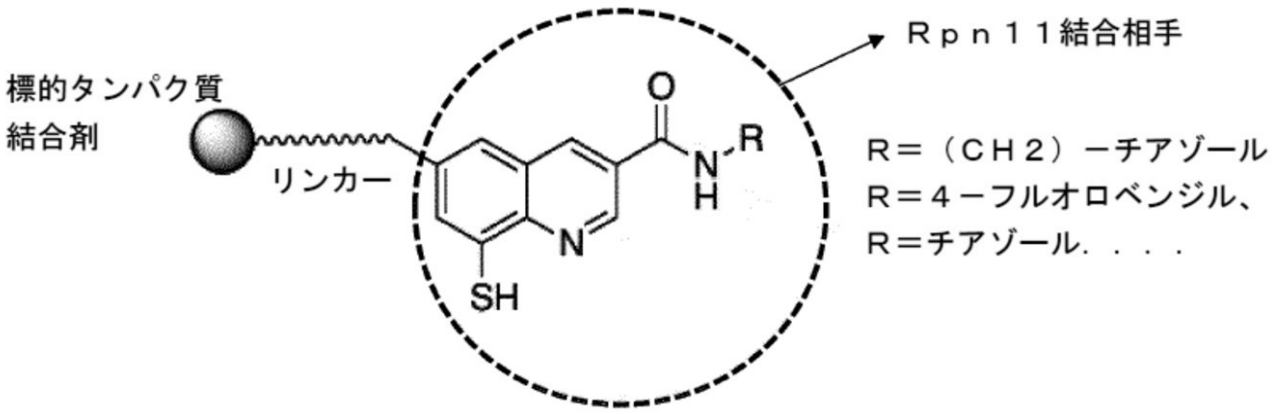
・R_2、及びR_3は、タンパク質結合剤に連結したＣＯＮＨ－、Ｏ－、CH_2－、ＨＮ－、ＣＣ－　Ｓ－リンカーであり、

・R_4は、－Ｓ、－ＮＨ、－Ｏからなる群から選択される。

【００４０】

一実施形態では、二機能性分子は下記の通りである。

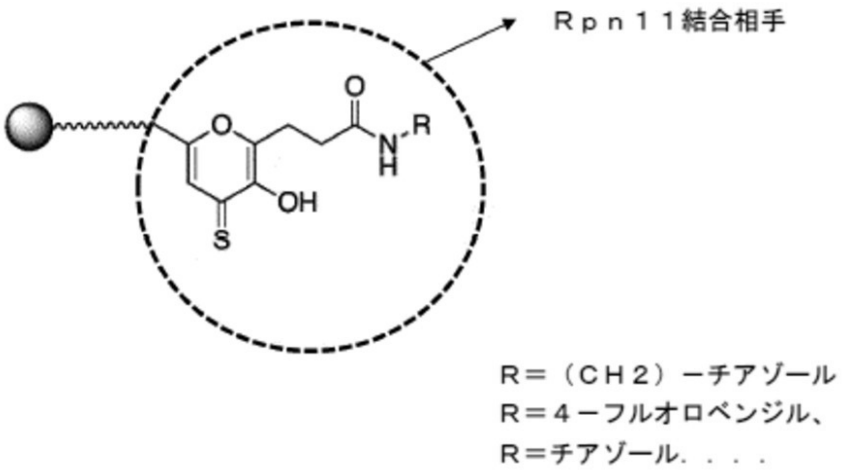
【化４９】



【００４１】

一実施形態では、二機能性分子は下記の通りである。

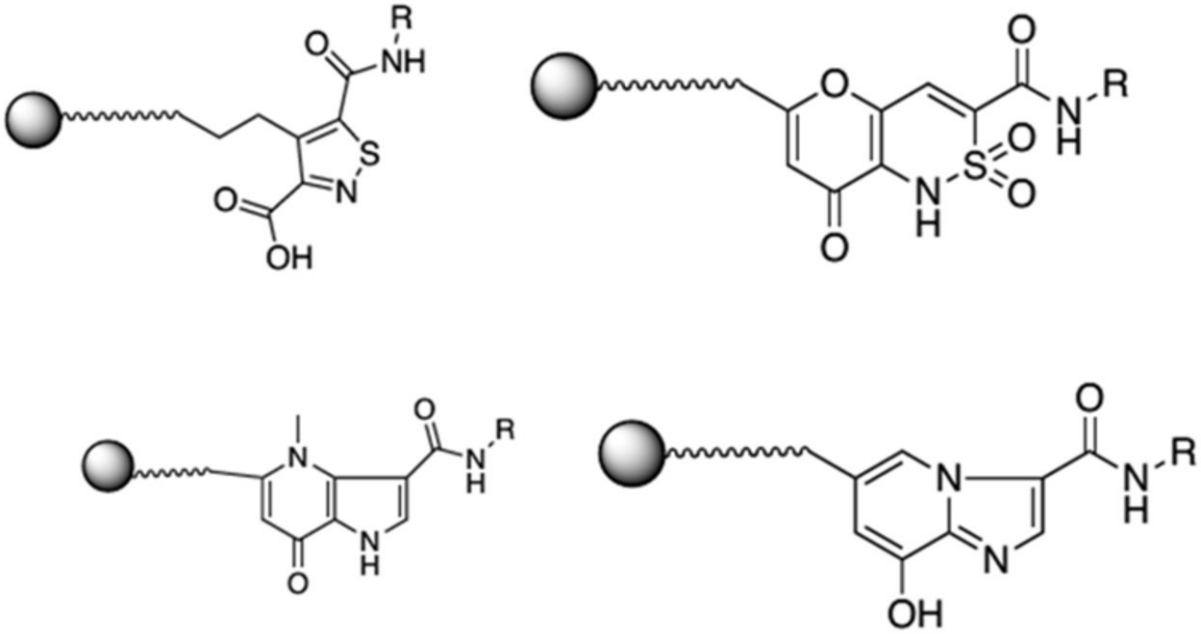
【化５０】

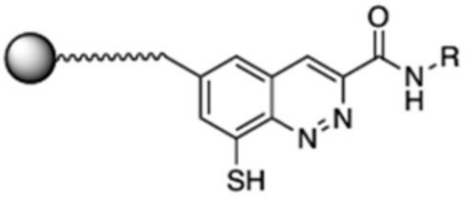
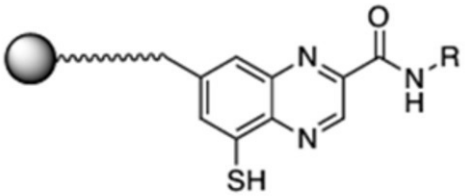
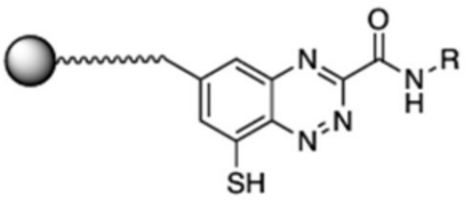
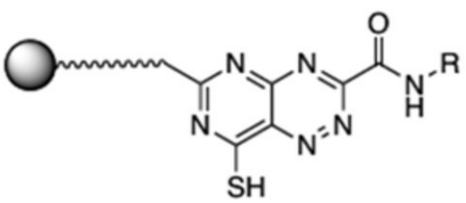
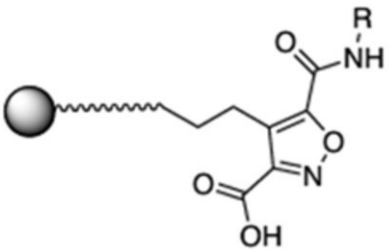
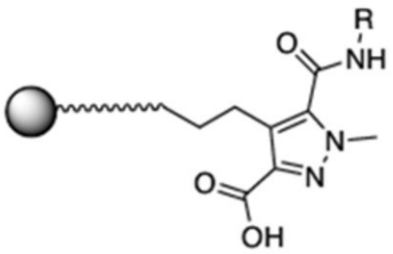
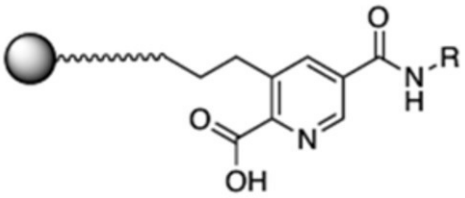
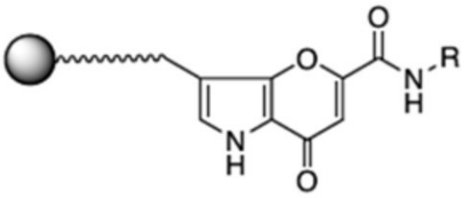


【００４２】

一実施形態では、二機能性分子は、下記からなる群から選択される。

【化５１】



ここで、
Ｒ＝（ＣＨ２）－チアゾール
Ｒ＝４－フルオロベンジル、
Ｒ＝チアゾール．．．．

【００４３】

好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に結合されない場合には、１０ｎＭ～１０μＭの範囲の親和性でＲｐｎ１１に結合する。より好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に結合されない場合には、少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合する。

好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に結合されない場合には、１ｎＭ～１μＭの範囲の解離定数（Ｋｄ）でＲｐｎ１１に結合する。より好ましくは、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に結合されない場合には、１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合する。

Ｒｐｎ１１結合パートナーは、表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択され得る。

【００４４】
標的タンパク質結合パートナーは、キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、ＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤、熱ショックタンパク質９０阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び抗体からなる群から選択され得る。
二機能性分子は、標的タンパク質のタンパク質分解を促進する。
好ましくは、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーである。好ましくは、リンカーは、オキシムである第１の末端を有し、且つ／又はリンカーは、アミンである第２の末端を有する。リンカーは、２～１２回のＰＥＧリピートを含んでよく、且つ／又は２～１２回の（CH_2）ｎリピートを含んでよい。
【００４５】
本発明は又、リンカーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む結合分子を含み、このリンカーは、第２の結合パートナーに連結することができる。
この結合分子において、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、１０ｎＭ～１０μＭの範囲の親和性でＲｐｎ１１に結合し得る。Ｒｐｎ１１結合パートナーは、少なくとも１０ｎＭの親和性でＲｐｎ１１に結合し得る。
この結合分子において、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、１ｎＭ～１μＭの範囲の解離定数（Ｋｄ）でＲｐｎ１１に結合し得る。Ｒｐｎ１１結合パートナーは、１μＭ未満のＫｄでＲｐｎ１１に結合し得る。
Ｒｐｎ１１結合パートナーは、表１に示されるＲｐｎ１１結合分子の群から選択され得る。
好ましくは、リンカーは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカー、炭化水素リンカー、又は複合ＰＥＧ、アルキルリンカーである。好ましくは、リンカーは、オキシムである第１の末端を有し、且つ／又はリンカーは、アミンである第２の末端を有する。リンカーは、２～１２回のＰＥＧリピートを含んでよく、且つ／又は２～１２回の（CH_2）ｎリピートを含んでよい。
【００４６】
本発明は又、細胞において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記細胞を、標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子と接触させることを含む方法も含む。
本発明の方法は又、対象において標的タンパク質のタンパク質分解の増大を得る方法であって、前記対象に標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を投与することによる方法を含む。
本発明は又、２つの共有結合的に連結された結合パートナーを含み、第１の結合パートナーがＲｐｎ１１に結合し、第２の結合パートナーが選択された標的タンパク質に結合する二機能性分子を提供する方法であって、前記第１の結合パートナーと前記第２の結合パートナーを準備すること、及び前記第１の結合パートナーと前記第２の結合パートナーを共有結合的に連結することを含む方法も含む。
【００４７】
本発明は又、標的タンパク質のタンパク質分解を促進する二機能性分子を選択する方法であって、
ａ．第１の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第１の結合パートナー候補がＲｐｎ１１に結合するかどうか判定することにより第１の結合パートナーを選択すること；
ｂ．第２の結合パートナー候補を準備すること、及び前記第２の結合パートナー候補が対象とする標的タンパク質に結合するかどうか判定することにより第２の結合パートナーを選択すること；
ｃ．前記第１の結合パートナーと第２の結合パートナーを共有結合的に付着させて二機能性分子を形成すること；

ｄ．細胞を前記二機能性分子と接触させること；
ｅ．前記標的タンパク質がタンパク質分解を受けるかどうか判定すること
を含む方法も含む。
【００４８】
本発明の方法は又、標的タンパク質のタンパク質分解を促進し得る二機能性分子を選択する方法であって、
（ａ）標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を準備すること、
（ｂ）ｉｎ　ｖｉｔｒｏ又は哺乳動物において前記二機能性分子を細胞と接触させること、ここで、前記細胞はＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質を含み、接触は二機能性分子とＲｐｎ１１及び前記標的タンパク質との結合を可能とする、及び
（ｃ）前記細胞において前記標的タンパク質のタンパク質分解を検出すること、ここで、検出されるタンパク質分解は、工程（ｂ）のような接触を行わない場合の標的タンパク質のタンパク質分解よりも増大している、
を含む方法も含む。
【００４９】
この方法は又、二機能性分子の不在下で標的タンパク質のタンパク質分解を測定する工程も含み得る。
本発明は又、二機能性分子のライブラリーを含み、このライブラリーは複数の二機能性分子を含み、この複数の二機能性分子は、選択された標的タンパク質結合パートナーに共有結合的に連結された複数のＲｐｎ１１結合パートナーを含む。従って、標的タンパク質結合パートナーは予め選択され、Ｒｐｎ１１結合パートナーは、事前に決定されない。このライブラリーは、二機能性分子のＲｐｎ１１結合パートナー候補の標的タンパク質分解促進活性を決定するために使用することができる。
本発明は又、二機能性分子のライブラリーを含み、このライブラリーは複数の二機能性分子を含み、この複数の二機能性分子は、複数の標的タンパク質結合要素及び選択されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む。従って、Ｒｐｎ１１結合パートナーは予め選択され、標的タンパク質は、事前に決定されない。このライブラリーは、標的タンパク質分解を促進するための推定標的タンパク質結合パートナーの活性及び標的タンパク質の結合剤としてのその価値を決定するために使用することができる。
【００５０】
本発明は又、標的タンパク質のタンパク質分解を促進する二機能性分子を特定するために、二機能性分子候補のライブラリーをスクリーニングする方法も提供する。この方法は、細胞をライブラリー由来の二機能性分子のプールとともにインキュベートすること；前記細胞において標的タンパク質の量をモニタリングすること；前記細胞において標的タンパク質の量に低下をもたらす二機能性分子のサブプールを特定すること；前記細胞を特定されたサブプール由来の二機能性分子とともにインキュベートすること；前記細胞において標的タンパク質の量をモニタリングすること；及び前記細胞において標的タンパク質の量に低下をもたらす二機能性分子を特定することを含む。
これらの及び付加的な本発明の組成物及び方法は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲に示される。
【図面の簡単な説明】
【００５１】
【図１】図１は、ＨＥＫ２９３細胞を１μＭの化合物で４時間処理した後の、Ｂｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４の免疫ブロット分析を示す。ＭＺ１を陽性対照として使用した。各レーンの下に報告される値は、平均０．１％ＤＭＳＯ対照と比較したＢＥＴの存在量を示す。
【図２】図２は、ＨＥＫ２９３細胞を示された濃度の１１ＪＱ７（親化合物）又は１１ＪＱ１６（プロドラッグ）で４時間処理した後のＢｒｄ４の免疫ブロット分析を示す。各レーンの下に報告される値は、０．１％ＤＭＳＯ対照と比較したＢＥＴの存在量を示す。

【図３】図３は、ＨＥＫ２９３細胞を１μＭの１１ＪＱ１５（有効化合物）又は１１ＪＱ１７（不活性ｔｅｒｔ－ブチル）で４時間処理した後のＢｒｄ４の代表的免疫ブロット分析を示す。バンド強度はチューブリン負荷対照に対して正規化し、０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。分解データをプロットし、Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈｐａｄバージョＮ８）を用いて分析し、バーは３回の独立した実験の平均±ＳＥＭである。

【図４】図４は、ＨＥＫ２９３細胞を漸増濃度の１１ＪＱ１６又は１１ＪＱ１５で４時間処理した後のＢｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４タンパク質レベルの免疫ブロット分析を示す。ＭＺ１及び１１ＪＱ１７は、それぞれ陽性対照及び陰性対照として１μＭで使用した。

【図５】図５は、ＨＥＫ２９３細胞を種々の時間、１１ＪＱ１６又は１１ＪＱ１５で１μＭ処理した後のＢｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４タンパク質レベルの免疫ブロット分析を示す。ＭＺ１及び１１ＪＱ１７は、それぞれ陽性対照及び陰性対照として１μＭ（４時間）で使用した。

【図６Ａ】図６Ａは、１０μＭボルテゾミブ、１０μＭカプジミン、及び１０μＭのＪＱ１の存在下及び不在下で、ＨＥＫ２９３細胞を１μＭの１１ＪＱ１５又はＭＺ１で４時間処理した後のＢｒｄ４タンパク質レベルの代表的免疫ブロットを示す。

【図６Ｂ】図６Ｂでは、Ｂｒｄ４バンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、平均０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。各バーは、２反復で行った３回の独立した実験（ｎ＝３）の平均±ＳＥＭである。

【図６Ｃ】図６Ｃは、１０μＭボルテゾミブ、２０μＭカプジミン、及び１０μＭのＪＱ１の存在下及び不在下で、ＨｅＬａ細胞を１μＭの１１ＪＱ１６又はＭＺ１で４時間処理した後のＢｒｄ４タンパク質レベルの免疫ブロットを示す。

【図７】図７は、網羅的ＴＭＴ標識プロテオミクスによる選択的ＢＥＴブロモドメイン分解を示す。ＨＥＫ２９３細胞をＤＭＳＯ、１μＭの１１ＪＱ１５又は１μＭの１１ＪＱ１７で４時間処理した。図７（左）は、１１ＪＱ１５をＤＭＳＯ処理と比較した場合の７８８２タンパク質の存在量の変化倍率、並びにそれらの各ｐ値（ｔ検定；ｎ＝３）を示し；図７（右）は、１μＭの１１ＪＱ１７をＤＭＳＯ処理と比較した場合の７８８２タンパク質の存在量の変化倍率を示す（ｎ＝３）。

【図８】図８は、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて測定した場合の、１μＭカプジミン系代表的化合物で処理した後のＭＶ４－１１細胞における抗増殖効果を示す。ＪＱ１及びカプジミン（ＣＰＺ）を並行して処理し、ＭＺ１及び１１ＪＱ１８をそれぞれ陽性対照及び陰性対照として使用した。

【図９】図９は、ＢＥＴ阻害剤ＪＱ１と比較した場合の、漸増濃度の１１ＪＱ１６で処理した後のＭＶ４－１１細胞におけるＢｒｄ４、ｃ－ＭＹＣ、切断ＰＡＲＰ（Ｃ－ＰＡＲＰ）レベルの代表的免疫ブロットを示す。１１ＪＱ１８を陰性対照として使用した。

【図１０】図１０は、精製ヒトＲｐｎ１１－Ｒｐｎ８ヘテロ二量体に対するカプジミン系化合物のＩＴＣ滴定を示す。

【発明を実施するための形態】

【００５２】

詳細な説明

本発明は、Ｒｐｎ１１及び選択された標的タンパク質に同時に結合することができ、それにより、タンパク質分解による標的タンパク質の分解を促進する二機能性分子を提供する。

選択された標的タンパク質を、タンパク質分解を受けるようにプロテアソームへ動員することに関する組成物及び方法を記載する。これは本発明によれば、Ｒｐｎ１１と選択された標的タンパク質の両方に結合する二機能性分子を用いて達成される。よって、本発明は、標的タンパク質の結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む、二重の結合機能を有する分子を提供する。本発明は、プロテアソームによる選択された標的タンパク質の分解を促進する。

【００５３】
定義：
本明細書で使用する場合、「二機能性分子」は、各末端に官能基を有し、第１の官能基はＲｐｎ１１結合パートナーであり、第２の官能基は標的タンパク質結合パートナーである。二機能性分子は、Ｒｐｎ１１と選択された標的タンパク質に同時に結合することができる。
用語「ユビキチン化」は、所与のタンパク質のユビキチン連結のプロセスを指し、それにより、そのタンパク質はそのタンパク質への１以上の（ｏｎｅ　ｏｒｅ　ｍｏｒｅ）ユビキチン分子の共有結合を受ける（これは一般にそのタンパク質の表面リシン残基への、又はそのＮ末端へのユビキチンの付着を介して起こる）。ユビキチン分子の共有結合は、プロテアソーム分解に向けるタンパク質のマークであり、その結果、タンパク質は消化されて小ペプチドとなる。
用語「ユビキチン非依存性分解」は、タンパク質分解の前に標的タンパク質のユビキチン化を必要としない、選択された標的タンパク質のタンパク質分解を意味する。
又、そうではないことが明示されない限り、２つ以上の工程又は行為を含む本明細書で特許請求されるいずれの方法においても、その方法の工程又は行為の順序は、その方法の工程又は行為が列挙されている順序に必ずしも限定されないことも理解されるべきである。
【００５４】
特許請求の範囲並びに上記の明細書において、「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「を備える（ｃａｒｒｙｉｎｇ）」、「を有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「を含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「包含する（ｉｎｖｏｌｖｉｎｇ）」、「保持する（ｈｏｌｄｉｎｇ）」、「から構成される（ｃｏｍｐｏｓｅｄ　ｏｆ）」などのような全ての移行句は、オープンエンドである、すなわち、限定されるものではないが含むことを意味すると理解されるべきである。米国特許審査便覧第２１１１．０３節に示されているように移行句「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ)」及び「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」のみがそれぞれクローズド又はセミクローズドの移行句であるものとする。
用語「併用投与」及び「併用投与する」とは、複数の治療薬が同時にある程度まで患者内に存在する限り、同時投与（２種類以上の治療薬の同時の投与）及び時間差投与（１又は複数の付加的治療薬の投与とは異なる時点での１以上の治療薬の投与）の両方を指す。
【００５５】
用語「溶媒和物」は、特定の化合物の、そのような化合物の生物学的有効性を保持する、１以上の溶媒分子を伴った薬学上許容される形態を指す。溶媒和物の例としては、例えば、水（水和物を形成するため）、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、エタノールアミン、又はアセトンなどの溶媒と組み合わせた本発明の化合物が挙げられる。又、２種類以上の溶媒と組み合わせた本発明の化合物などの溶媒和物混合物の製剤も含まれる。
例えば、アルキル、ｍ、ｎなどの各表現の定義は、それが任意の構造において２つ以上存在する場合、同じ構造の他の場所でのその定義とは独立であることが意図される。
【００５６】
「置換」又は「で置換された」は、そのような置換が置換された原子及び置換基の許容される価数に従い、及びその置換が安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離、又は他の反応によるなどの変換を自発的に受けない化合物をもたらすという暗に示される条件を含むことが理解されるであろう。
用語「置換された」は、又、有機化合物の全ての許容される置換基を含むことも企図する。広い態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分岐型及び非分岐型、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。例示的置換基として、例えば、本明細書の以下に記載されるものが挙げられる。許容される置換基は、１以上であってよく、適当な有機化合物に関して同じであっても異なっていてもよい。

本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、及び／又はヘテロ原子の価数を満たす本明細書に記載の有機化合物のいずれかの許容される置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によって何ら限定されるものではないことを意図する。

【００５７】

用語「低級」は、以下に列挙する基のいずれかに付く場合、その基が７個未満の炭素（すなわち、６個以下の炭素）を含有することを示す。例えば、「低級アルキル」は、１～６個の炭素を含有するアルキル基を指し、「低級アルケニル」は、２～６個の炭素を含有するアルケニル（ａｌｋｙｅｎｙｌ）基を指す。

用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合又は炭素－炭素三重結合を有する化合物及び／又は基に関する。

用語「脂肪族」は、本明細書で使用する場合、直鎖又は分岐鎖であるが環式ではない（「非環式」又は「開鎖」基としても知られる）化合物及び／又は基に関する。

用語「環式」は、本明細書で使用する場合、一環、又は２以上の環（例えば、スピロ、縮合、架橋）を有する化合物及び／又は基に関する。「単環式」は、一環を有する化合物及び／又は基を指し；「二環式」は、二環を有する化合物及び／又は基を指す。

【００５８】

用語「芳香族」は、４ｎ＋２個の電子（ｎは整数の絶対値である）を含有する環状共役分子部分を特徴とする平面構造又は多環式構造を指す。縮合又は連結した環を含有する芳香族分子は又、二環式芳香環とも呼ばれる。例えば、炭化水素環構造中にヘテロ原子を含有する二環式芳香環は、二環式ヘテロアリール環と呼ばれる。

用語「炭化水素」は、本明細書で使用する場合、完全に水素と炭素からなる有機化合物を指す。

本発明の目的では、化学元素は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ、第６７版、１９８６－８７の見返しの元素の周期表ＣＡＳバージョンに従って特定される。

【００５９】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用する場合、当技術分野で認識され、炭素又は水素以外のいずれの元素の原子も指す。例示的ヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄及びセレンが挙げられる。

用語「アルキル」は、１～２０個、１～１５個、又は１～１０個の炭素原子を含有する脂肪族又は環式炭化水素基を意味する。アルキルの代表例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、２－メチルシクロペンチル、１－（１－エチルシクロプロピル）エチル及び１－シクロヘキシルエチルが挙げられる。

用語「シクロアルキル」は、３～１５個、３～１０個、又は３～７個の炭素原子を含有する環式炭化水素基を指すアルキルのサブセットである。シクロアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル及びシクロブチルが挙げられる。

【００６０】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用する場合、２～１０個の炭素を含有し、且つ、２個の水素の除去により形成された少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖又は分岐鎖炭化水素基を意味する。アルケニルの代表例としては、限定されるものではないが、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、及び３－デセニルが挙げられる。

用語「アルキニル」は、本明細書で使用する場合、２～１０個の炭素原子を含有し、且つ、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖又は分岐鎖炭化水素１５ラジカルを意味する。アルキニルの代表例としては、限定されるものではないが、アセチレニル、１－プロピニル、２－プロピニル、３－ブチニル、２－ペンチニル、及び１－ブチニル

が挙げられる。

【００６１】

用語「アルキレン」は、当技術分野で認識され、本明細書で使用する場合、上記で定義されたようなアルキル基の２個の水素原子を除去することにより得られるジラジカルに関する。

用語「カルボシクリル」は、本明細書で使用する場合、完全に飽和しているか又は１以上の不飽和結合を有する、３～１２個の炭素原子を含有する単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式など）炭化水素基を意味し、疑念を避けるため、この不飽和度は芳香環系（例えば、フェニル）によるものではない。カルボシクリル基の例としては、１－シクロプロピル、１－シクロブチル、２－シクロペンチル、１－シクロペンテニル、３－シクロヘキシル、１－シクロヘキセニル及び２－シクロペンテニルメチルが挙げられる。

【００６２】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用する場合、完全に飽和していてもよいし、又は１以上の不飽和単位を含有することができ（疑念を避けるため、この不飽和度は芳香環系によるものではない）、窒素、酸素、又は硫黄などの少なくとも１個のヘテロ原子を含む３～１２個の原子を有する、限定されるものではないが、単環式、二環式及び三環式環を含む非芳香族環系のラジカルを指す。本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない例示の目的では、以下が複素環式環の例となる：アジリジニル、アジリニル、オキシラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシラニル、ジアジリニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエチル、フリル、ジオキシアラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリル、ベンズトリアゾリル、ナフチリジニル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キニクルジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル及びテトラヒドロフラニル。

【００６３】

本発明のヘテロシクリル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ（ａｌｋｙｅｎｙｌｏｘｙ）、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、フルオロアルキルチオ、アルケニルチオ（ａｌｋｙｅｎｙｌｔｈｉｏ）、アルキニルチオ、スルホン酸（ｓｕｌｆｏｎｉ　ａｃｉｄ）、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、フルオルアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルコキシスルホニル、ハロアルコキシスルホニル、フルオロアルコキシスルホニル、アルケニルオキシスルホニル、アルキニルオキシスルホニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｏｎｙ）、アミノスルホニル、スルフィン酸、アルキルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、フルオルアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルコキシスルフィニル、ハロアルコキシスルフィニル、フルオロアルコキシスルフィニル、アルケニルオキシスルフィニル、アルキニルオキシスルフィニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｉｎｙ）、アミノスルフィニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、フルオロアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ハロアルキルカルボニルオキシ、フルオロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルス

ルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシ、フルオロアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、ハロアルコキシスルホニルオキシ、フルオロアルコキシスルホニルオキシ、アルケニルオキシスルホニルオキシ、アルキニルオキシスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、ハロアルキルスルフィニルオキシ、フルオロアルキルスルフィニルオキシ、アルケニルスルフィニルオキシ、アルキニルスルフィニルオキシ、アルコキシスルフィニルオキシ、ハロアルコキシスルフィニルオキシ、フルオロアルコキシスルフィニルオキシ、アルケニルオキシスルフィニルオキシ、アルキニルオキシスルフィニルオキシ、アミノスルフィニルオキシ、アミノ、アミド、アミノスルホニル、アミノスルフィニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスホリル、シリル、シリルオキシ、及びアルキレン部分（例えば、メチレン）を介してヘテロシクリル基に結合された前記置換基のいずれかからなる群から独立に選択される０、１、２、３、４又は５個の置換基で置換されている。

【００６４】

用語「アリール」は、本明細書で使用する場合、フェニル、ナフチル、フェナントレニル、又はアントラセニル基を意味する。本発明のアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ（ａｌｋｙｅｎｙｌｏｘｙ）、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、フルオロアルキルチオ、アルケニルチオ（ａｌｋｙｅｎｙｌｔｈｉｏ）、アルキニルチオ、スルホン酸、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、フルオルアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルコキシスルホニル、ハロアルコキシスルホニル、フルオロアルコキシスルホニル、アルケニルオキシスルホニル、アルキニルオキシスルホニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｏｎｙ）、アミノスルホニル、スルフィン酸、アルキルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、フルオルアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルコキシスルフィニル、ハロアルコキシスルフィニル、フルオロアルコキシスルフィニル、アルケニルオキシスルフィニル、アルキニルオキシスルフィニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｉｎｙ）、アミノスルフィニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル　ハロアルコキシカルボニル、フルオロアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ハロアルキルカルボニルオキシ、フルオロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシ、フルオロアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、ハロアルコキシスルホニルオキシ、フルオロアルコキシスルホニルオキシ、アルケニルオキシスルホニルオキシ、アルキニルオキシスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、ハロアルキルスルフィニルオキシ、フルオルアルキルスルフィニルオキシ、アルケニルスルフィニルオキシ、アルキニルスルフィニルオキシ、アルコキシスルフィニルオキシ、ハロアルコキシスルフィニルオキシ、フルオロアルコキシスルフィニルオキシ、アルケニルオキシスルフィニルオキシ、アルキニルオキシスルフィニルオキシ、アミノスルフィニルオキシ、アミノ、アミド、アミノスルホニル、アミノスルフィニル、シアン、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスホリル、シリル、シリルオキシ、及びアルキレン部分（例えば、メチレン）を介してヘテロシクリル基に結合された前記置換基のいずれかからなる群から独立に選択される１、２、３、４又は５個の置換基で任意選択により置換されていてもよい。

【００６５】

用語「アリーレン」は、当技術分野で認識され、本明細書で使用する場合、上記で定義されたようなアリール環の２個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。

用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、本明細書で使用する場合、上記で定

義されたようなアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるようなアリール基を意味する。

アラルキルの代表例としては、限定されるものではないが、ベンジル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、及び２－ナフト－２－イルエチルが挙げられる。

用語「ビアリール」は、本明細書で使用する場合、アリール置換アリール、アリール置換ヘテロアリール、ヘテロアリール置換アリール又はヘテロアリール置換ヘテロアリールを意味し、アリール及びヘテロアリールは本明細書で定義される通りである。代表例としては、４－（フェニル）フェニル及び４－（４－メトキシフェニル）ピリジニルが挙げられる。

【００６６】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用する場合、窒素、酸素、又は硫黄などの少なくとも１個のヘテロ原子を含む３～１２個の原子を有する、限定されるものではないが、単環式、二環式及び三環式環を含む芳香環系のラジカルを含む。本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきでない例示の目的では：アミノベンズイミダゾール、ベンズイミダゾール、アザインドリル、ベンゾ（ｂ）チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリル又はトロパニル。本発明のヘテロアリール基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ（ａｌｋｙｅｎｙｌｏｘｙ）、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、フルオロアルキルチオ、アルケニルチオ（ａｌｋｙｅｎｙｌｔｈｉｏ）、アルキニルチオ、スルホン酸、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、フルオルアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルコキシスルホニル、ハロアルコキシスルホニル、フルオロアルコキシスルホニル、アルケニルオキシスルホニル、アルキニルオキシスルホニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｏｎｙ）、アミノスルホニル、スルフィン酸、アルキルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、フルオルアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルコキシスルフィニル、ハロアルコキシスルフィニル、フルオロアルコキシスルフィニル、アルケニルオキシスルフィニル、アルキニルオキシスルフィニル（ａｌｋｙｎｙｌｏｘｙｓｕｌｆｉｎｙ）、アミノスルフィニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、フルオロアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ハロアルキルカルボニルオキシ、フルオロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシ、フルオロアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、ハロアルコキシスルホニルオキシ、フルオロアルコキシスルホニルオキシ、アルケニルオキシスルホニルオキシ、アルキニルオキシスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、ハロアルキルスルフィニルオキシ、フルオルアルキルスルフィニルオキシ、アルケニルスルフィニルオキシ、アルキニルスルフィニルオキシ、アルコキシスルフィニルオキシ、ハロアルコキシスルフィニルオキシ、フルオロアルコキシスルフィニルオキシ、アルケニルオキシスルフィニルオキシ、アルキニルオキシスルフィニルオキシ、アミノスルフィニルオキシ、アミノ、アミド、アミノスルホニル、アミノスルフィニル、シアノ、ニトロ

、アジド、ホスフィニル、ホスホリル、シリル、シリルオキシ、及びアルキレン部分（例えば、メチレン）を介してヘテロアリール基に結合された前記置換基のいずれかからなる群から独立に選択される０、１、２、３、４又は５個の置換基で置換されている。

【００６７】

用語「ヘテロアリーレン」は、当技術分野で認識され、本明細書で使用する場合、上記で定義されたようなヘテロアリール環の２個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。

用語「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアラルキル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなアルキル基を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるようなヘテロアリールを意味する。ヘテロアリールアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、ピリジン－３－イルメチル及び２－（チエン－２－イル）エチルが挙げられる。

用語「縮合ビシクリル」は、本明細書で使用する場合、２環がオルト縮合し、各環が２個の融合原子を含む合計４、５、６又は７個の原子（すなわち、炭素及びヘテロ原子）を含有し、且つ、各環は完全に飽和していてもよいし、１以上の不飽和単位を含んでいてもよく、又は完全に不飽和であってもよい（例えば、場合によっては芳香族）、二環式環系のラジカルを意味する。疑念を避けるため、この縮合ビシクリルの不飽和度は、アリール又はヘテロアリール部分によるものではない。用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ又は－Ｆを意味する。

【００６８】

用語「ハロアルキル」は、少なくとも１個の水素が本明細書に定義されるようなハロゲンで置換された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。ハロアルキルの代表例としては、限定されるものではないが、クロロメチル、２－フルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、及び２－クロロ－３－フルオロペンチルが挙げられる。

用語「フルオロアルキル」は、水素の一部又は全てがフッ素で置換された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。

用語「ハロアルキレン」は、本明細書で使用する場合、上記で定義されたようなハロアルキル基の２個の水素原子を除去することによって得られるジラジカルに関する。

用語「ヒドロキシ」は、本明細書で使用する場合、－ＯＨ基を意味する。

【００６９】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、及びヘキシルオキシが挙げられる。用語「アルケニルオキシ（ａｌｋｙｅｎｙｌｏｘｙ）」、「アルキニルオキシ」、「カルボシクリルオキシ」、及び「ヘテロシクリルオキシ」も同様に定義される。

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で使用する場合、少なくとも１個の水素が本明細書に定義されるようなハロゲンで置換された、本明細書に定義されるようなアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシの代表例としては、限定されるものではないが、クロロメトキシ、２－フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、及びペンタフルオロエトキシが挙げられる。用語「フルオロアルキルオキシ」も同様に定義される。

用語「アリールオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアリール基を意味する。用語「ヘテロアリールオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなヘテロアリール基を意味する。用語「ヘテロアリールオキシ」も同様に定義される。

用語「アリールアルコキシ」又は「アリールアルキルオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアリールアルキル基を意味する。用語「ヘテロアリールアルコキシ」も同様に定義される。アリールオ

キシ及びヘテロアリールアルコキシの代表例としては、限定されるものではないが、２－クロロフェニルメトキシ、３－トリフルオロメチル－フェニルエトキシ、及び２，３－ジメチルピリジニルメトキシが挙げられる。

【００７０】

用語「スルフヒドリル」又は「チオ」は、本明細書で使用する場合、－ＳＨ基を意味する。

用語「アルキルチオ」は、本明細書で使用する場合、硫黄を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルチオの代表例としては、限定されるものではないが、メチルチオ、エチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、及びヘキシルチオが挙げられる。用語「ハロアルキルチオ」、「フルオロアルキルチオ」、「アルケニルチオ（ａｌｋｙｅｎｙｌｔｈｉｏ）」、「アルキニルチオ」、「カルボシクリルチオ」、及び「ヘテロシクリルチオ」も同様に定義される。

用語「アリールチオ」は、本明細書で使用する場合、硫黄を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアリール基を意味する。用語「ヘテロアリールチオ」も同様に定義される。

用語「アリールアルキルチオ」又は「アラルキルチオ」は、本明細書で使用する場合、硫黄を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアリールアルキル基を意味する。用語「ヘテロアリールアルキルチオ」も同様に定義される。

用語「スルホニル」は、本明細書で使用する場合、－Ｓ（＝Ｏ）２－基を指す。

用語「スルホン酸」は、本明細書で使用する場合、－Ｓ（＝Ｏ）２ＯＨを指す。

【００７１】

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなスルホニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルスルホニルの代表例としては、限定されるものではないが、メチルスルホニル及びエチルスルホニルが挙げられる。用語「ハロアルキルスルホニル」、「フルオロアルキルスルホニル（ｆｌｕｏｒｏａｌｋｙｌｓｕｌｆｏｎｙｌ）」、「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「カルボシクリルスルホニル」、「ヘテロシクリルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」も同様に定義される。

用語「アルコキシスルホニル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなスルホニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルコキシ基を意味する。

アルコキシスルホニルの代表例としては、限定されるものではないが、メトキシスルホニル、エトキシスルホニル及びプロポキシスルホニルが挙げられる。用語「ハロアルコキシスルホニル」、「フルオロアルコキシスルホニル」、「アルケニルオキシスルホニル」、「アルキニルオキシスルホニル」、「カルボシクリルオキシスルホニル」、「ヘテロシクリルオキシスルホニル」、「アリールオキシスルホニル」、「アラルキルオキシスルホニル」、「ヘテロアリールオキシスルホニル」及び「ヘテロアラルキルオキシスルホニル」も同様に定義される。

【００７２】

用語トリフリル、トシル、メシル、及びノナフリルは、当技術分野で認識され、それぞれトリフルオロメタンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル、メタンスルホニル、及びノナフルオロブタンスルホニル基を指す。用語トリフラート、トシラート、メシラート、及びノナフラートは、当技術分野で認識され、それぞれ前記の基を含有するトリフルオロメタンスルホン酸エステル、ｐ－トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステル、及びノナフルオロブタンスルホン酸エステル官能基及び分子を指す。

用語「アミノスルホニル」は、本明細書で使用する場合、スルホニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアミノ基を意味する。

用語「スルフィニル」は、本明細書で使用する場合、－Ｓ（＝Ｏ）－基を指す。スルフィニル基は、スルホニル基に関して上記で定義された通りである。用語「スルフィン酸」

は、本明細書で使用する場合、－Ｓ（＝Ｏ）ＯＨを指す。
用語「オキシ」は、－Ｏ－基を指す。
用語「カルボニル」は、本明細書で使用する場合、－Ｃ（＝Ｏ）－基を意味する。
用語「チオカルボニル」は、本明細書で使用する場合、－Ｃ（＝５）－基を意味する。
用語「ホルミル」は、本明細書で使用する場合、－Ｃ（＝Ｏ）水素基を意味する。
用語「アシル」は、本明細書で使用する場合、形態－Ｃ（＝Ｏ）Ｒのいずれの基又はラジカルも指し、ここで、Ｒは有機基である。アシル基の一例は、アセチル基（－Ｃ（＝Ｏ）CH_3）である。

【００７３】

用語「アルキルカルボニル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキル基を意味する。アルキルカルボニルの代表例としては、限定されるものではないが、アセチル、１－オキソプロピル、２，２－ジメチル－１－オキソプロピル、１－オキソブチル、及び１－オキソペンチルが挙げられる。用語「ハロアルキルカルボニル」、「フルオロアルキルカルボニル」、「アルケニルカルボニル」、「アルキニルカルボニル」、「カルボシクリルカルボニル」、「ヘテロシクリルカルボニル」、「アリールカルボニル」、「アラルキルカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、及び「ヘテロアラルキルカルボニル」も同様に定義される。
用語「カルボキシル」は、本明細書で使用する場合、－CO_2H基を意味する。
用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書で使用する場合、本明細書に定義されるようなカルボニル基を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルコキシ基を意味する。アルコキシカルボニルの代表例としては、限定されるものではないが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、及びｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルが挙げられる。

【００７４】

用語「ハロアルコキシカルボニル」、「フルオロアルコキシカルボニル」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルキニルオキシカルボニル」、「カルボシクリルオキシカルボニル」、「ヘテロシクリルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、及び「ヘテロアラルキルオキシカルボニル」も同様に定義される。
用語「アルキルカルボニルオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキルカルボニル基を意味する。アルキルカルボニルオキシの代表例としては、限定されるものではないが、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、及びｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシが挙げられる。用語「ハロアルキルカルボニルオキシ」、「フルオロアルキルカルボニルオキシ」、「アルケニルカルボニルオキシ」、「アルキニルカルボニルオキシ」、「カルボシクリルカルボニルオキシ」、「ヘテロシクリルカルボニルオキシ」、「アリールカルボニルオキシ」、「アラルキルカルボニルオキシ」、「ヘテロアリールカルボニルオキシ」、及び「ヘテロアラルキルカルボニルオキシ」も同様に定義される。

【００７５】

用語「アルキルスルホニルオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアルキルスルホニル基を意味する。用語「ハロアルキルスルホニルオキシ」、「フルオロアルキルスルホニルオキシ」、「アルケニルスルホニルオキシ」、「アルキニルスルホニルオキシ」、「アリールスルホニルオキシ」、「ヘテロアラルキルスルホニルオキシ」、「アルケニルオキシスルホニルオキシ」、「ヘテロシクリルオキシスルホニルオキシ」、「カルボシクリルスルホニルオキシ」、「アラルキルスルホニルオキシ」、「ハロアルコキシスルホニルオキシ」、「アルキニルオキシスルホニルオキシ」、「アリールオキシスルホニルオキシ」、「ヘテロシクリルスルホニルオキシ」、「ヘテロアリールスルホニルオキシ」、「フルオロアルコキシスルホニルオキシ」、「カルボシクリルオキシスルホニルオキシ」、「アラルキルオキシス

ルホニルオキシ」、「ヘテロアリールオキシスルホニルオキシ」及び「ヘテロアラルキルオキシスルホニルオキシ」も同様に定義される。

用語「アミノ」又は「アミン」は、本明細書で使用する場合、－NH_2並びにそれらの水素の一方又は両方がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル並びに上記で定義されるスルホニル及びスルフィニル基からなる群から選択される置換基で独立に置換された；又は両方の水素が一緒にアルキレン基で置換された場合の（窒素を含有する環を形成する）、その置換誘導体を指す。代表例としては、限定されるものではないが、メチルアミノ、アセチルアミノ、及びジメチルアミノが挙げられる。

【００７６】

用語「アミド」は、本明細書で使用する場合、カルボニルを介して親分子部分に付加された、本明細書に定義されるようなアミノ基を意味する。

用語「シアン」は、本明細書で使用する場合、－ＣＮ基を意味する。

用語「ニトロ」は、本明細書で使用する場合、－NO_2基を意味する。

用語「アジド」は、本明細書で使用する場合、－$_{N3}$基を意味する。

用語「ホスフィニル」又は「ホスフィノ」としては、本明細書で使用する場合、－ＰＨ３並びにそれらの水素の１個、２個又は３個がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、及びアミノからなる群から選択される置換基で独立に置換されたその置換誘導体が含まれる。

【００７７】

用語「ホスホリル」は、本明細書で使用する場合、－Ｐ（＝Ｏ）ＯＨ２並びにそれらのヒドロキシルの一方又は両方がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、及びアミノからなる群から選択される置換基で独立に置換されたその置換誘導体を指す。

用語「シリル」は、本明細書で使用する場合、Ｈ３Ｓｉ－並びにそれらの水素の１個、２個又は３個がアルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、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から選択される置換基で独立に置換されたその置換誘導体を含む。代表例としては、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＳ／ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、及び［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル（ＳＥＭ）が挙げられる。

【００７８】

用語「シリルオキシ」は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子に付加された、本明細書に定義されるようなシリル基を意味する。

略号Ｍｅ、Ｅｔ、Ｐｈ、Ｔｆ、Ｎｆ、Ｔｓ、Ｍｓ、Ｃｂｚ、及びＢｏｃはそれぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニルメタンスルホニル、カルボベンジルオキシ、及びｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルを表す。有機化学の熟練者が利用する略号の更なる総覧は、ｔ

ｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙの各巻の初号に見られ、この一覧は一般に、Ｓｔａｎｄａｒｄ Ｌｉｓｔ ｏｆ Ａｂｂｒｅｖｉａｔｉｏｎｓという名称の表に示されている。

「疾患に関連するタンパク質発現」とは、その病理が少なくとも部分的に不適当なタンパク質発現（例えば、誤った時点及び／又は誤った細胞での発現）、過剰なタンパク質発現又は変異型タンパク質の発現に関連している疾患又は障害を意味する。一実施形態では、変異型タンパク質疾患は、変異型タンパク質が細胞、組織、又は器官の正常な生物活性に干渉する場合に引き起こされる。

【００７９】

「変異型タンパク質」とは、参照（野生型）タンパク質に比べてその一次構造、二次構造又は三次構造に影響を及ぼす変化を有するタンパク質を意味する。

「増強する」とは、少なくとも約１０％、１５％、２５％、５０％、７５％、又は１００％の正の変化を意味する。

「低下する」とは、少なくとも約１０％、２５％、５０％、７５％、又は１００％の負の変化を意味する。

「選択的分解」とは、他のタンパク質には実質的に影響を及ぼさないように標的タンパク質に優先的に影響を及ぼす分解を意味する。種々の実施形態において、分解されるのは非標的タンパク質の約４５％、３５％、２５％、１５％、１０％、又は５％未満である。

Ｒｐｎ１１は、再利用のためにユビキチンを遊離させるために、ユビキチン鎖と基質の接合点で切断することによりユビキチン化基質からのポリユビキチン鎖の除去を補助する脱ユビキチン化酵素である。Ｒｐｎ１１により触媒されるユビキチン再利用段階は、タンパク質分解に必要である。Ｒｐｎ１１は、メタロプロテアーゼである(Ｐｅｒｅｚ ｅｔ ａｌ．２０１７ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．６０：１３４３－１３６１及び米国特許出願公開第２０１７０５０９３１号明細書)。Ｒｐｎ１１は、タンパク質基質の折り畳みが解除され、分解される前に、ポリユビキチン鎖からユビキチン分子を加水分解するためにメタロプロテアーゼ活性を呈する。ヒトＲｐｎ１１は又、ＰＳＭＤ１４及びＰＯＨ１としても知られる。

【００８０】

Ｒｐｎ１１のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列（ヒト）

ＰＳＭＤ１４－Ｏ００４８７

Ｒｐｎ１１のヌクレオチド配列

ａｔｇｇａｃａｇａｃｔｔｃｔｔａｇａｃｔｔｇｇａｇｇａｇｇｔａｔｇｃｃｔｇｇａｃ
ｔｇｇｇｃｃａｇｇｇｇｃｃａｃｃｔａｃａｇａｔｇｃｔｃｃｔｇ
ｃａｇｔｇｇａｃａｃａｇｃａｇａａｃａａｇｔｃｔａｔａｔｃｔｃｔｔｃｃｃｔｇｇｃ
ａｃｔｇｔｔａａａａａｔｇｔｔａａａａｃａｔｇｇｃｃｇｔｇｃ
ｔｇｇａｇｔｔｃｃａａｔｇｇａａｇｔｔａｔｇｇｇｔｔｔｇａｔｇｃｔｔｇｇａｇａａ
ｔｔｔｇｔｔｇａｔｇａｔｔａｔａｃｃｇｔｃａｇａｇｔｇａｔｔ
ｇａｔｇｔｇｔｔｔｇｃｔａｔｇｃｃａｃａｇｔｃａｇｇａａｃａｇｇｔｇｔｃａｇｔｇ
ｔｇｇａｇｇｃａｇｔｔｇａｔｃｃａｇｔｇｔｔｃｃａａｇｃｔａ
ａａａｔｇｔｔｇｇａｔａｔｇｔｔｇａａｇｃａｇａｃａｇｇａａｇｇｃｃｇｇａｇａｔ
ｇｇｔｔｇｔｔｇｇｔｔｇｇｔａｔｃａｃａｇｔｃａｃｃｃｔｇｇ
ｃｔｔｔｇｇｔｔｇｔｔｇｇｃｔｔｔｃｔｇｇｔｇｔｇｇａｔａｔｃａａｃａｃｔｃａｇ
ｃａｇａｇｃｔｔｔｇａａｇｃｃｔｔｇｔｃｇｇａｇａｇａｇｃｔ
ｇｔｇｇｃａｇｔｇｇｔｔｇｔｇｇａｔｃｃｃａｔｔｃａｇａｇｔｇｔａａａａｇｇａａ
ａｇｇｔｔｇｔｔａｔｔｇａｔｇｃｃｔｔｃａｇａｔｔｇａｔｃａ
ａｔｇｃｔａａｔａｔｇａｔｇｇｔｃｔｔａｇｇａｃａｔｇａａｃｃａａｇａｃａａａｃ
ａａｃｔｔｃｇａａｔｃｔｇｇｇｔｃａｃｔｔａａａｃａａｇｃｃ
ａｔｃｔａｔｃｃａｇｇｃａｔｔａａｔｔｃａｔｇｇａｃｔａａａｃａｇａｃａｔｔａｔ
ｔａｃｔｃｃａｔｔａｃｔａｔｔａａｃｔａｔｃｇｇａａａａａｔ
ｇａａｃｔｇｇａａｃａｇａａｇａｔｇｔｔｇｃｔａａａｔｔｔｇｃａｔａａｇａａａｇａ

ｇｔｔｇｇａｔｇｇａａｇｇｔｔｔｇａｃａｃｔｔｃａｇｇａｃｔ
ａｃａｇｔｇａａｃａｔｔｇｔａａａｃａｃａａｔｇａａｔｃａｇｔｇｇｔａａａａｇａ
ｇａｔｇｔｔｇｇａａｔｔａｇｃｃａａｇａａｔｔａｃａａｔａａ
ｇｇｃｔｇｔａｇａａｇａａｇａａｇａｔａａｇａｔｇａｃａｃｃｔｇａａｃａｇｃｔｇ
ｇｃａａｔａａａｇａａｔｇｔｔｇｇｃａａｇｃａｇｇａｃｃｃｃ
ａａａｃｇｔｃａｔｔｔｇｇａｇｇａａｃａｔｇｔｇｇａｔｇｔａｃｔｔａｔｇａｃｃｔ
ｃａａａｔａｔｔｇｔｃｃａｇｔｇｔｔｔａｇｃａｇｃｔａｔｇｔ
ｔｇｇａｔａｃｔｇｔｃｇｔａｔｔｔａａａｔａａ
Ｒｐｎ１１のアミノ酸配列
ＭＤＲＬＬＲＬＧＧＧＭＰＧＬＧＱＧＰＰＴＤＡＰＡＶＤＴＡＥＱＶＹＩＳＳＬＡＬＬＫ
ＭＬＫＨＧＲＡＧＶＰＭＥＶＭＧＬＭＬＧＥ
ＦＶＤＤＹＴＶＲＶＩＤＶＦＡＭＰＱＳＧＴＧＶＳＶＥＡＶＤＰＶＦＱＡＫＭＬＤＭＬＫ
ＱＴＧＲＰＥＭＶＶＧＷＹＨＳＨＰＧＦＧＣ
ＷＬＳＧＶＤＩＮＴＱＱＳＦＥＡＬＳＥＲＡＶＡＶＶＶＤＰＩＱＳＶＫＧＫＶＶＩＤＡＦ
ＲＬＩＮＡＮＭＭＶＬＧＨＥＰＲＱＴＴＳＮ
ＬＧＨＬＮＫＰＳＩＱＡＬＩＨＧＬＮＲＨＹＹＳＩＴＩＮＹＲＫＮＥＬＥＱＫＭＬＬＮＬ
ＨＫＫＳＷＭＥＧＬＴＬＱＤＹＳＥＨＣＫＨ
ＮＥＳＶＶＫＥＭＬＥＬＡＫＮＹＮＫＡＶＥＥＥＤＫＭＴＰＥＱＬＡＩＫＮＶＧＫＱＤＰ
ＫＲＨＬＥＥＨＶＤＶＬＭＴＳＮＩＶＱＣＬ
ＡＡＭＬＤＴＶＶＦＫ

【００８１】

「選択された標的タンパク質」は、当業者が細胞又は哺乳動物、例えば、ヒト対象において選択的に分解及び／又は阻害しようとするタンパク質である。本発明によれば、標的タンパク質の分解は、標的タンパク質が本明細書に示されるように二機能性分子に曝された際に起こる。標的タンパク質の分解は、その細胞においてタンパク質レベルを低下させ、標的タンパク質の作用を低減する。本発明が影響を与えるタンパク質レベルの制御は、病状又は病態の治療を提供し、それは標的タンパク質を介し、患者の細胞においてそのタンパク質のレベルを低下させることによって調整される。

「標的タンパク質結合パートナー」は、選択された標的タンパク質に結合するパートナーを指す。標的タンパク質結合パートナーは、標的タンパク質と選択的に結合する分子である。本発明による二機能性分子は、標的タンパク質が、二機能性分子が結合していない場合よりもタンパク質分解を受けやすいように十分な結合親和性で標的タンパク質に結合する標的タンパク質結合パートナーを含有する。

用語「選択された標的タンパク質」は、タンパク質分解の標的とされるように当業者により選択されるタンパク質を指す。

【００８２】

用語「リンカー」は、その最も簡単な形態において、－CH_2－のリピートサブユニットを含むアルキルリンカーを指し、リピート数は１～５０、例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１９、１～１８、１～１７、１～１６、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３及び１～２である。用語「リンカー」は又、例えば、約１～５０のエチレングリコールサブユニットを有する、エチレングリコール（C_2H_4O）のリピートサブユニットを含むポリエチレングリコール（ＰＥＧ）リンカーも指し、例えば、リピート数は１～１００、例えば、１～５０、１～４０、１～３０、１～２０、１～１９　１～１８、１～１７、１～１６、１～１５、１～１４、１～１３、１～１２、１～１１、１～１０、１～９、１～８、１～７、１～６、１～５、１～４、１～３及び１～２である。「リンカー」は、標的タンパク質結合パートナーとＲｐｎ１１結合パートナーが特定の距離内にあるような長さ及びフレキシビリティーのものであることが望まれる。例えば、本発明の二機能性分子の、リンカーによって連結されたＲｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク

質結合パートナーは、１８～９５Å、例えば、２～４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には１８～２５Å、４～６のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には２５～３３Å、６～８のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には３３～３９Å、８～１２のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には３９～５３Å、及び１２～２４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には５３～９５Åの距離だけ離れてよい。一実施形態では、本発明の二機能性分子の、リンカーによって連結されたＲｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーは、７～８０原子、例えば、２～４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には７～１３原子、４～６のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には１３～１９原子、６～８のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には１９～２５原子、８～１２のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には２５～４１原子、及び１２～２４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には４１～８０原子の距離だけ離れてよい。いくつかの実施形態では、リンカーは、単一原子、例えば、－ＣＨ$_2$－又は－Ｏ－である。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドリンカーである。

【００８３】

本発明のリンカーは、リンカー中の回転可能な結合の数に相当するフレキシビリティー度を有し得る。回転可能な結合は、非末端重原子に結合した一重の非環結合と定義される。アミド（Ｃ－Ｎ）結合は、高い回転エネルギー障壁のために回転可能とは考えられない。本発明は、特定のフレキシビリティー度又はフレキシビリティー範囲を有するリンカーを提供する。このようなリンカーは、リンカーのフレキシビリティーを低減するために環、二重結合及びアミドを含めることによって設計することができる。高いフレキシビリティー度を有するリンカーは、非置換ＰＥＧ又はアルキルリンカーであろう。

本発明は又、プロドラッグも含む。本明細書で使用する場合、用語「プロドラッグ」は、ｉｎ　ｖｉｖｏで何らかの生理学的化学プロセスによって親薬物に変換される薬剤を指す（例えば、プロドラッグは、生理学的ｐＨになった際に所望の薬物形態に変換される）。プロドラッグは、場合によっては親薬物よりも投与が容易であり得るので有用である場合が多い。プロドラッグは、例えば、経口投与によってバイオアベイラビリティがあり得るが、親薬物には無い。プロドラッグは又、医薬組成物の溶解度が親薬物よりも改善されている場合がある。プロドラッグの例は、限定されるものではないが、水溶性が有益でない細胞膜の伝達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、次に、水溶性が有益である細胞内に入ると代謝的に加水分解されてカルボン酸となるという本発明の化合物である。プロドラッグは、多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬物よりも水溶性が高く、それにより薬物の静脈内投与を容易にし得る。プロドラッグは又、最終的な薬物よりも高いレベルの経口バイオアベイラビリティを有し得る。投与後、プロドラッグは、血液又は組織中に最終的な薬物を送達するために酵素的又は化学的に開裂される。

【００８４】

例示的プロドラッグは、開裂時に対応する遊離酸を遊離し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成残基としては、限定されるものではないが、フリー水素が（Ｃｉ－Ｃ４）アルキル、（Ｃ２－Ｃｉ２）アルカノイルオキシメチル、（Ｃ４－Ｃ９）１－（アルカノイルオキシ）エチル、５～１０個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルカノイルオキシ）－エチル、３～６個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、４～７個の炭素原子を有する１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、５～８個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、３～９個の炭素原子を有するＮ－（アルコキシカルボニル）アミノメチル、４～１０個の炭素原子を有する１－（Ｎ－（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、３－フタリジル、４－クロトノラクトニル、γ－ブチロラクトン－４－イル、ジ－Ｎ，Ｎ－（Ｃｉ－Ｃ２）アルキルアミノ（Ｃ２－Ｃ３）アルキル（例えば、ジメチルアミノエチル）、カルバモイル(carbamoyl)－（Ｃｉ－Ｃ２）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃｉ－Ｃ２）－アルキルカルバ

モイル（ａｌｋｙｌｃ　ａｒｂａｍｏｙ１）－（Ｃｉ－Ｃ２）アルキル及びピペリジノ－、ピロリジノ－又はモルホリノ（Ｃ２－Ｃ３）アルキルにより置換されているカルボン酸置換基（例えば、－Ｃ（０）２Ｈ又はカルボン酸含有部分）が含まれる。

他の例示的プロドラッグは、ヒドロキシル又はアミン置換基のフリー水素が（Ｃ１－Ｃ６）アルカノイルオキシメチル、１（（Ｃ１－Ｃ６）アルカノイルオキシ）エチル、１－メチル（ｍｅｔｈｙ１）－１４（Ｃｉ－Ｃ６）アルカノイルオキシ）エチル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシカルボニル－オキシメチル、Ｎ－（Ｃｉ－Ｃ６）アルコキシカルボニルアミノ－メチル、スクシノイル、（Ｃ１－Ｃ６）アルカノイル、ａ－アミノ（Ｃ１－Ｃ４）アルカノイル、アリールアシル（ａｒｙｌａｃｔｙｌ）及びａ－アミノアシル、又はａ－アミノアシル－ａ－アミノアシル（ここで、前記ａ－アミノアシル部分は独立に、タンパク質に見られる天然Ｌ－アミノ酸のいずれかである）、－Ｐ（０）（ＯＨ）２、－Ｐ（０）（Ｏ（Ｃ１－Ｃ６）アルキル）２又はグリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離から生じるラジカル）により置換されている、本発明の化合物のアルコール又はアミンを遊離する。

【００８５】

「保護基」という句は、本明細書で使用する場合、潜在的に反応性のある官能基を望まない化学変換から保護する一時的置換基を意味する。このような保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、並びにアルデヒド及びケトンそれぞれのアセタール及びケタールが挙げられる。保護基化学の分野は総説されている（Ｇｒｅｅｎｅ，　Ｔ．Ｗ．；　Ｗｕｔｓ，　Ｐ．Ｇ．Ｍ．　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，　２ｎｄ　ｅｄ．；　Ｗｉｌｅｙ：　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，　１９９１）。本発明の化合物の保護形態も本発明の範囲に含まれる。

用語「化学的に保護された形態」は、本明細書で使用する場合、１以上の反応性官能基が望ましくない化学反応から保護される、すなわち、保護された基又は保護基（マスクされた基又はマスキング基としても知られる）の形態にある化合物に関する。このような基は化学的に保護された形態で有効化合物を調製、精製する及び／又は取り扱うために便利な又は望ましいものであり得る。

【００８６】

反応性官能基を保護することにより、他の保護されてない反応性官能基を含む反応は、保護された基に影響を及ぼすことなく遂行でき、保護基は通常、その分子の残りの部分に実質的に影響を及ぼすことなく、後の工程で除去され得る。例えば、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｔ．Ｇｒｅｅｎ　ａｎｄ　Ｐ．Ｗｕｔｓ，　Ｗｉｌｅｙ，　１９９１）、及びＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｔ．Ｇｒｅｅｎ　ａｎｄ　Ｐ．Ｗｕｔｓ；第３版；Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ，　１９９９）を参照。

例えば、ヒドロキシ基は、エーテル（－ＯＲ）又はエステル（－ＯＣ（＝０）Ｒ）として、例えば、ｔ－ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル（ジフェニルメチル）、又はトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリメチルシリル又はｔ－ブチルジメチルシリルエーテル；又はアセチルエステル（－ＯＣ（＝Ｏ）CH_3、－ＯＡｃ）として保護され得る。

例えば、アルデヒド又はケトン基はそれぞれアセタール又はケタールとして保護することができ、この場合、カルボニル基（Ｃ（＝Ｏ））が、例えば第１級アルコールとの反応によってジエーテル（Ｃ（ＯＲ）２）に変換される。このアルデヒド又はケトン基は、酸の存在下で大過剰の水を用いる加水分解によって容易に再生される。

【００８７】

例えば、アミン基は、例えば、アミド（－ＮＲＣ（＝Ｏ）Ｒ）又はウレタン（－ＮＲＣ（＝Ｏ）ＯＲ）として、例えば、メチルアミド（－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ３）；ベンジルオキシアミド（－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＯＣＨ２Ｃ６Ｈ５ＮＨＣｂｚ）；ｔ－ブトキシアミド（－

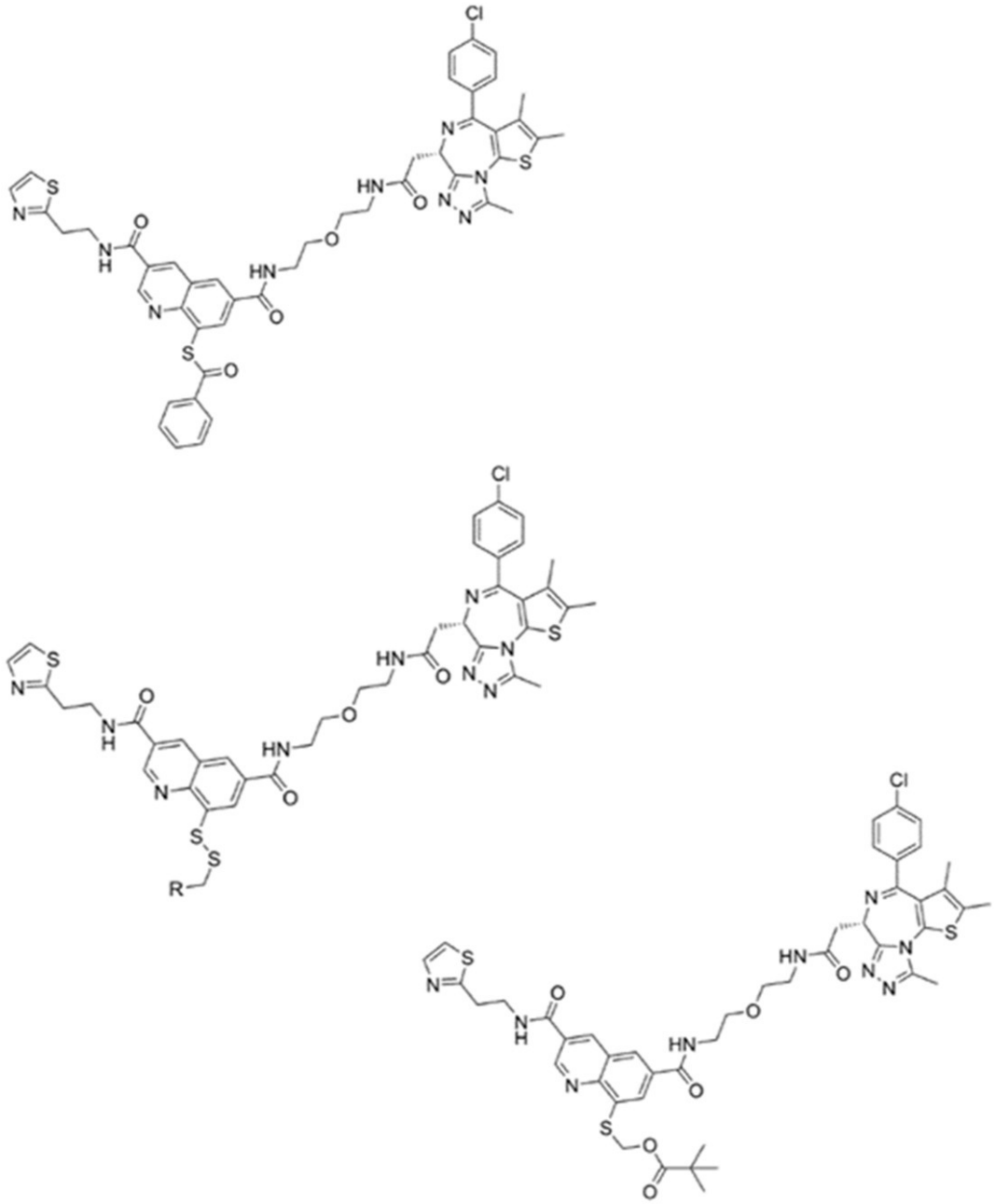
ＮＨＣ＝（＝０）０Ｃ（ＣＨ３）３、－ＮＨＢｏｃ）；２－ビフェニル－２－プロポキシアミド（－ＮＨＣ（＝０）０Ｃ（ＣＨ３）２Ｃ６Ｈ４Ｃ６Ｈ５ＮＨＢｏｃ）、９－フルオレニルメトキシアミド（－ＮＨＦｍｏｃ）、６－ニトロベラトリルオキシアミド（－ＮＨＮｖｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルオキシアミド（－ＮＨＴｅｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルオキシアミド（－ＮＨＴｒｏｃ）、アリルオキシアミド（－ＮＨＡｌｌｏｃ）、２－（フェニルスルホニル）エチルオキシアミド（－ＮＨＰｓｅｃ）として；又は好適な場合では（例えば、環式アミン）、ニトロキシドラジカルとして保護され得る。

例えば、カルボン酸基は、エステル又はアミドとして、例えば、ベンジルエステル；ｔ－ブチルエステル；メチルエステル；又はメチルアミドとして保護され得る。例えば、チオール基は、チオエーテル（－ＳＲ）として、例えば、ベンジルチオエーテル；又はアセトアミドメチルエーテル（－ＳＣＨ２ＮＨＣ（＝Ｏ）ＣＨ３）として保護され得る。

【００８８】

化学保護基の開裂又は加水分解によって活性化されるプロドラッグのいくつかの代表例を以下に示す。

【化５２】



【００８９】

低酸素症活性化プロドラッグ

本発明のプロドラッグは又、低酸素活性化プロドラッグも含み得る。低い酸素（低酸素）の領域は、病的状態、細菌感染及び腫瘍環境を含む多様な範囲の生物学的状況において生じる。腫瘍発達の際、代謝が活発な腫瘍細胞の数が多いために、酸素供給はすぐに成長制限因子となる。不十分な酸素供給の問題に応答して、腫瘍の脈管構造を作り出すために血管新生のプロセスが開始される。しかしながら、この脈管構造は多くの異常な特徴を有し、それは腫瘍をなんとか維持するものの、その結果として低酸素領域も生じ、その領域では、腫瘍細胞のうち最も攻撃的な画分だけが生き残ることができる。これらの低酸素領域は機能的血管から＞１００μｍの距離で生じ、それらは慢性及び急性の両方であり得る。低酸素細胞は、細胞の死滅に必要とされる放射線により誘導されるＤＮＡ損傷は酸素依

存的に起こるので、放射線療法に耐性がある。低酸素細胞は最も攻撃的な腫瘍画分を含み、それらの細胞は、患者の予後の改善を図って治療するために最も重要である。本発明のプロドラッグは、本発明の薬物化合物をこれらの治療が困難な腫瘍領域に標的化するために低酸素と及び酸素正常状態の間の化学的環境の実質的な違いを利用する。

【００９０】

本明細書で使用する場合、用語「低酸素活性化プロドラッグ(Hypoxia activated prodrug)」又は「ＨＡＰ」は、プロドラッグが対応する薬物に比べて活性が低いか又は不活性であり、且つ、薬物と１以上の生体還元性基を含むプロドラッグを指す。ＨＡＰには、限定されるものではないが、単電子移動酵素（例えば、シトクロムＰ４５０レダクターゼ）及び二電子移動（又は水素移動）酵素を含む多様な還元剤及び還元酵素によって活性化されるプロドラッグが含まれる。いくつかの実施形態では、ＨＡＰは、２－ニトロイミダゾール誘発性低酸素活性化プロドラッグである。ＨＡＰの例としては、限定されるものではないが、ＴＨ－３０２及びＴＨ－２８１が挙げられる。ＴＨ－３０２を合成する方法は、本明細書の一部として援用される米国特許出願公開第２０１０／０１３７２５４号及び同第２０１０／０１８３７４２号明細書に記載されている。

【００９１】

本発明の標的薬は、当業者に周知の技術を使用することによって容易に低酸素活性化プロドラッグに変換され得る。例えば、Ｏ’　Ｃｏｎｎｏｒらは、Ｃｈｋ１及びオーロラＡキナーゼ阻害剤の低酸素感受性プロドラッグが、既知のＣｈｋ１及びオーロラＡキナーゼ阻害剤に生体還元性４－ニトロベンジル基を付加することによって作出され、それにより、適切な化合物を低酸素領域に標的化するという目標を達成し得ることを示した。多くの低酸素活性化プロドラッグが、生体還元性官能基として１－メチル－２－ニトロイミダゾール基を使用している。５つの異なる化学部分、すなわち、ニトロ基、キノン、芳香族Ｎ－オキシド、脂肪族Ｎ－オキシド及び遷移金属が、生体還元に感受性があると特定されている。それらの広い使用を考えれば、ニトロアリール系化合物が生体還元性プロドラッグの開発に最も使用しやすいものである。４－ニトロベンジル及び１－メチル－２－ニトロイミダゾール基に加え、ニトロフランベースの基及びニトロチオフェンベースの基も生体還元性化合物の基礎として使用されてきた。基本的に、どの生体還元性基を使用するか選択する場合に最も重要な考慮事項は、生体還元を受けるその性質とこのプロセスが起こる酸素濃度である。加えて、良好な脱離基となる薬物成分の性質は、プロドラッグからのその遊離速度に役割を持つ。４－ニトロベンジル、ニトロフランベースの基及びニトロチオフェンベースの基を生物学的に有効な化合物に付着させるために必要な試薬は、商業的供給者から容易に入手可能である。Ｏ’　Ｃｏｎｎｏｒらは又、生物学的に有効な化合物に付着させるための有用な合成ハンドルを用いてある範囲の誘導体を合成するために最適化プロトコールも記載している（Ｏ’　Ｃｏｎｎｏｒ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔ　Ｐｒｏｔｏｃ．　２０１６　Ａｐｒ；１１（４）：７８１－９４，その内容は全て本明細書の一部として援用される)。

【００９２】

Ｓｕｎら（Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　２０１２　Ｆｅｂ　１；１８（３）：７５８－７０，その内容は全て本明細書の一部として援用される)は、最適な低酸素活性化プロドラッグのための設計基準を記載し、それには十分な腫瘍送達及び浸透を確保するための薬物動態特性；酸素濃度非依存性活性化又は不活化レダクターゼに対する安定性；重度低酸素の腫瘍組織でのみ活性化し、中等度低酸素の正常組織では活性化しない高い低酸素選択性；及びプロドラッグを活性化させるには十分に低酸素状態でない隣接腫瘍細胞も、拡散性のエフェクター部分によってやはり標的化されるバイスタンダー効果が含まれる。プロドラッグのいくつかの初期の例（Ｓｏｍｅ　ｅａｒｌｙ　ｅｘａｍｐｌｅｓ　ａｒｅ　ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ）としては、ポルフィロマイシンなどのキノン生体還元薬、チラパザミンなどのＮ－オキシド、及びＣＩ－１０１０などのニトロ芳香族薬剤が含まれる。臨床試験が進んだプロドラッグのいくつかの例としては、チラパザミン、ＰＲ１０４、ＡＱ４Ｎ、及びＴＨ－３０２（２８－３１）が含まれる。ＴＨ－３０２（１－メチル－２

－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール５－イル）Ｎ，Ｎ０－ビス（２－ブロモエチル）ジアミドホスフェートは、臭素化型イソホスホルアミドマスタードの２－ニトロイミダゾール連結プロドラッグである。ＴＨ－３０２の２－ニトロイミダゾール部分は、細胞内１電子還元酵素の基質であり、重度の低酸素条件で還元された場合にＢｒ－ＩＰＭを遊離する。ヒト癌細胞株を用いるｉｎ　ｖｉｔｒｏ細胞傷害性アッセイ及びクローン原性アッセイは、ＴＨ－３０２が酸素正常条件下ではほとんど細胞傷害活性がなく、低酸素条件下では細胞傷害効力を大幅に増強したことを示す。ＴＨ－３０２のニトロイミダゾール部分は、発明のプロドラッグ化合物を作出するために標的薬化合物に組み込むことができる。

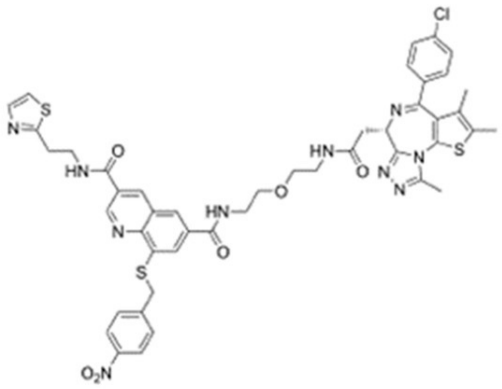
【００９３】

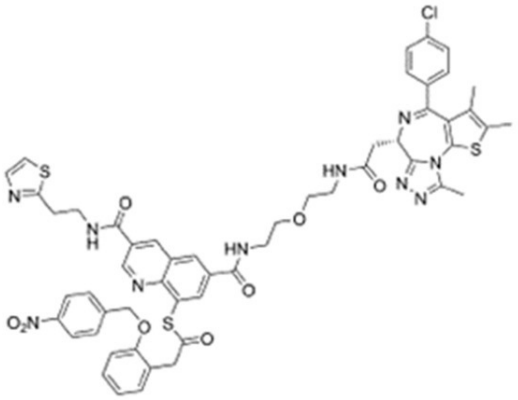
Ｒｕｉ　Ｚｈｕら（Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　２０１１，　５４，　７７２０　７７２８；その内容は全て本明細書の一部として援用される)は、低酸素活性化プロドラッグ化合物の開発のための部分としての４－ニトロベンジルオキシカルボニル誘導体の使用を記載している。Ｒｕｉ　Ｚｈｕらは、低酸素感受性又は低酸素活性化プロドラッグを作出するために標的薬と結合させることができる３つの異なる部分を開示している。それには、４－ニトロベンジル　（６－（ベンジルオキシ）－９Ｈ－プリン－２－イル）カルバマート（１）及びそのモノメチル（２）及びｇｅｍ－ジメチル類似体が含まれる。Ｒｕｉ　Ｚｈｕらは又、プロドラッグの作出に使用される部分を選択するための望ましい特性について教示している。それらは（ａ）ニトロ基の還元の容易さ及び程度、（ｂ）側鎖に対するニトロ基の適切な位置、及び（ｃ）ＣＯ結合のフラグメンテーションの容易さ（ここで、ニトロ基がヒドロキシルアミノ又はアミノ官能基に変換されると、Ｃはベンジル炭素となる）を含む。

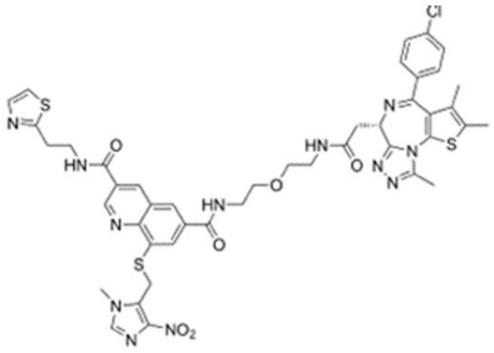
【００９４】

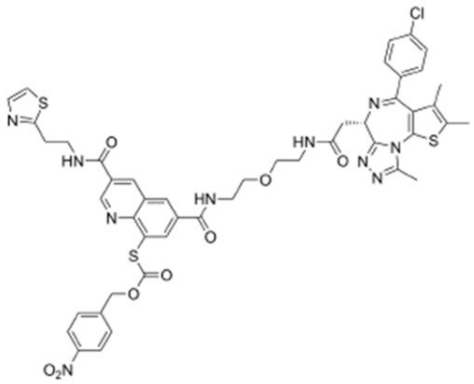
腫瘍微小環境に見られる低酸素状態によって活性化されるプロドラッグのいくつかの代表例を以下に示す。

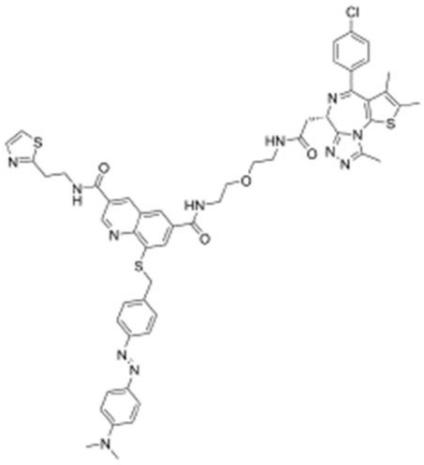
【化５３】

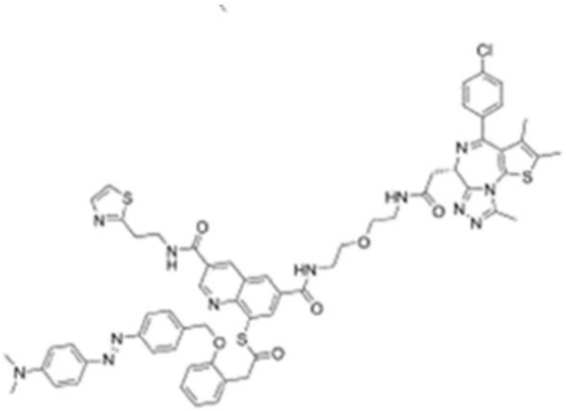


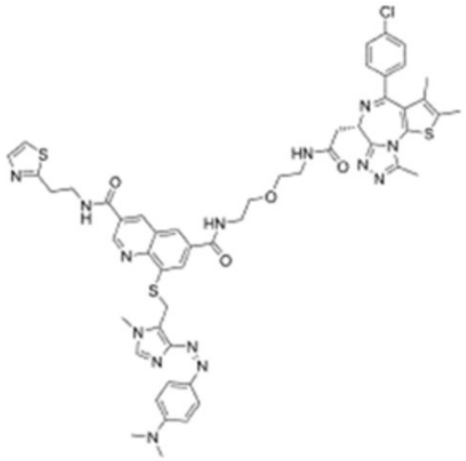


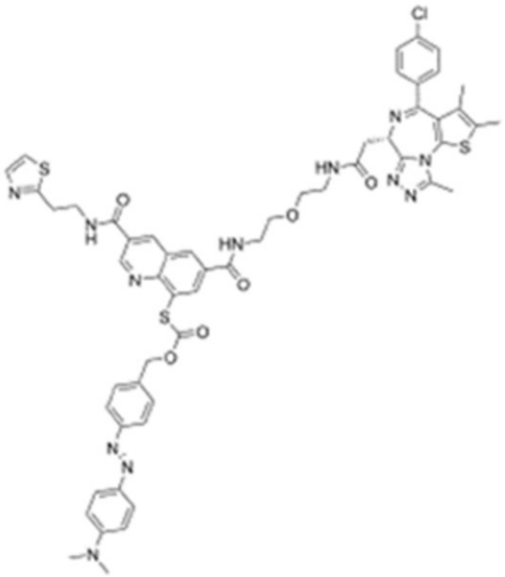












【００９５】

ｐＨ感受性プロドラッグ

本発明のプロドラッグは又、ｐＨ感受性プロドラッグも含み得る。本明細書で使用する場合、用語「ｐＨ感受性プロドラッグ」は、プロドラッグが対応する薬物に比べて活性が低いか又は不活性であり、且つ、薬物及び１以上のｐＨ不安定性基を含むプロドラッグを指す。ｐＨ感受性プロドラッグは、酸性微小環境に曝されるとｐＨ不安定性基の開裂を受け、それにより、標的薬を活性化し、部位指定遊離を促進する。ｐＨ感受性プロドラッグは、１以上のｐＨ感受性部分と治療薬を含む経口投与に適合した胃保持特性を含んでよく、このｐＨ感受性部分は、小腸又は酸性腫瘍微小環境又はエンドソーム若しくはリソソーム環境の高いｐＨ（約ｐＨ５）で治療標的薬の放出を可能とする。

ｐＨ誘導性の薬物放出は、癌に対する卓越したタイプの療法であり、集中的に開発されてきた。癌細胞のエンドソーム内のｐＨ値（ｐＨ５．０～６．５）及びリソソーム内のｐＨ値（ｐＨ４．５～５．０）は、７．４の生理学的ｐＨよりも酸性であることがよく知られている。ｐＨ感受性結合の導入によって、標的薬はポリマー主鎖にコンジュゲートさせることでき、これが癌細胞に内部移行された際にリザーバーとして働き得る。分解時、治療用弾頭がそのままその元の活性形態で放出され、治療効果を及ぼし得る。

【００９６】

近赤外線（ＮＩＲ）を用いた光温熱療法（Ｐｈｏｔｏｔｈｅｒｍａｌ ｔｈｅｒａｐｙ）（ＰＴＴ）は、癌組織の破壊に複合的効果を提供するための化学療法の有力な補助と考えられてきた。加えて、ＰＴＴから発生する熱は、細胞代謝及び細胞膜の透過性を高めることができ、これが癌細胞の薬物取り込みを促進して治療効果を高める。

本発明の標的薬は、当業者に周知の技術を使用することにより、ｐＨ感受性プロドラッグに容易に変換させることができる。例えば、Ｓｕｎら（Ｍｏｌ． Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ２０１８， １５， ３３４３－３３５５； その内容は全て本明細書の一部として援用される)は、ＤＯＸ（ドキソルビシン）及びＳＮ３８（７－エチル－１０－ヒドロキシルカンプトテシン）を癌細胞に同時送達するための無積載のｐＨ応答性ナノメディシンを作製するための簡単な方法を記載している。この無積載ナノメディシンは、プロドラッグ（ＰＥＧ－ＣＨ＝Ｎ－ＤＯＸ）及びＳＮ３８から構成された。ＰＥＧとＤＯＸの間のｐＨ感受性部分又はイミンリンカーは、酸性条件で急速な薬物放出を促進した。このようなｐＨ感受性プロドラッグは、有効な細胞取り込み能、高い腫瘍浸透力、並びに血管透過性・滞留性亢進（ｅｎｈａｎｃｅｄ ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｔｙ ａｎｄ ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ）（ＥＰＲ）効果を介して増強された受動的標的化力を発揮する。このようなｐＨ感受性イミンリンカーは、当業者に知られた標準的な合成化学法を用いてｐＨ感受性プロドラッグを作出するために本発明の標的薬と結合させることができる。

【００９７】

同様に、Ｚｈａｎｇら（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ １２８ （２０１８） ２６０ ２７１，その内容は全て本明細書の一部として援用される)は、ＮＩＲ誘発性化学－光温熱共同療法のためのｐＨ感受性プロドラッグコンジュゲートポリドーパミンを記載している。化学療法と光温熱療法（ＰＴＴ）の組合せは、腫瘍の有効な医学的処置に極めて望ましいことを示す。Ｚｈａｎｇらは、カンプトテシン（ＣＰＴ）含有ポリマープロドラッグ（ＰＣＰＴ）が、可逆的付加－開裂移動（ｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ ａｄｄｉｔｉｏｎ－ｆｒａｇｍｅｎｔａｔｉｏｎ ｔｒａｎｓｆｅｒ)（ＲＡＦＴ）法を用いたｐＨ感受性カンプトテシン（ＣＰＴ）プロドラッグモノマーとＭＰＣの重合によって作製され得ることを教示している。ｐＨ感受性ポリマープロドラッグは、化学療法と光温熱療法の組合せのためのアミド化化学によってポリドーパミン（ＰＤＡ）ナノ粒子の表面に係留された。酸性微小環境において多官能性ナノ粒子から急速に放出される活性型のＣＰＴは、二官能性シリルエーテル結合の開裂によるものである。一方、ＰＤＡは近赤外線（ＮＩＲ）エネルギーを高い効率で熱に変換することができ、これにより、得られたナノ粒子は光温熱療法の有効なプラットフォームとなる。ｉｎ ｖｉｔｒｏ分析により、ＰＤＡ@ＰＣＰＴナノ粒子がＨｅＬａ細胞によって有効に取り込まれ、ＣＰＴを癌細胞の核に送達できたことが確認された。細胞生存アッセイでは、８０８ｎｍの光照射下でＨｅＬａ癌細胞への明白なｉｎ ｖｉｔｒｏ細胞傷害性が示された。又、ＰＤＡ@ＰＣＰＴナノ粒子から提供された併用療法で、担癌マウスモデルにおいて有意な腫瘍退縮も見られた。

【００９８】

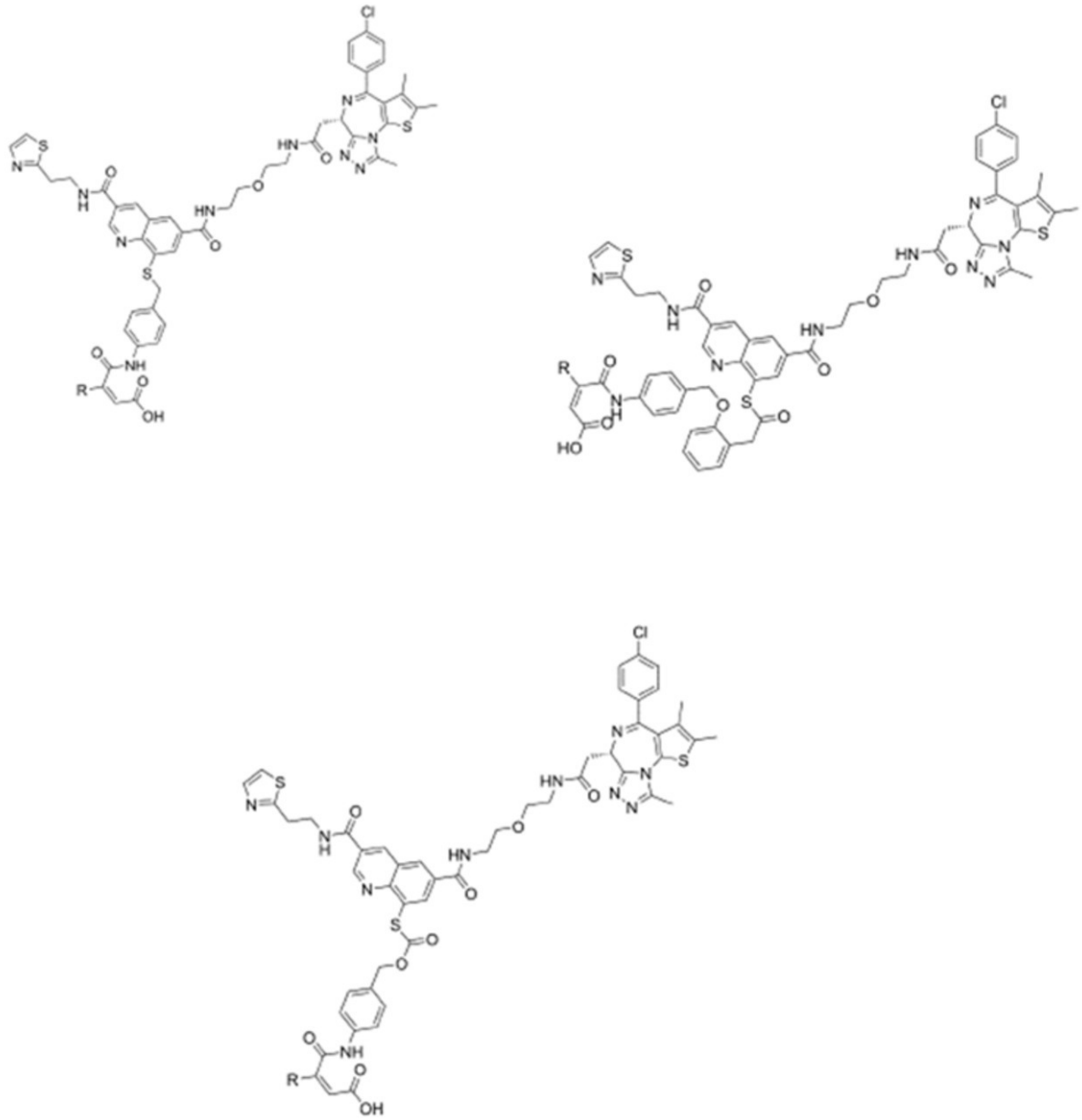
本発明の標的薬から作出された本発明のｐＨ感受性プロドラッグは、以下の明瞭な特徴を示す。（１）プロドラッグに基づくポリマーソームは早期放出の問題を回避すること；（２）薬物担体の役割を果たす他、ＰＤＡコアは固有の光安定性及び優れた光熱変換効率を有すること；（３）本発明の標的薬は低ｐＨ下、特に癌細胞の微小環境下で開裂され得るｐＨ感受性シリルエーテル結合を介してポリマーに連結されること；及び（４）形成さ

れた局部的高体温と放出された薬物が共同して癌細胞を死滅させ、腫瘍成長を抑制すること。よって、当業者は、当業者に公知の標準的な合成化学法を用い、シリルエーテル結合又はイミンリンカーのようなｐＨ不安定性リンカー又はｐＨ不安定性部分を標的薬に付着させることによってｐＨ感受性プロドラッグを作製することができる。

【００９９】

腫瘍微小環境又はリソソーム又はエンドソームに見られるｐＨ変化によって活性化されるプロドラッグのいくつかの代表例を以下に示す。

【化５４】



プロドラッグの他の例は、活性化された二重結合（マイケルアクセプターとして）が代謝の活性化と結びついていることを示し得る。例としては、マンニッヒ塩基、βスルホン、スルホキシド又はスルホンアミド誘導体、βカルバマート及びカーボネート誘導体並びに電子吸引基に対してβの他の脱離基が挙げられる。

【０１００】

用語「患者」及び「対象」は、本明細書を通して、本発明による組成物を用いた予防的処置を含む処置が提供される哺乳動物、特定の実施形態では、ヒト又は飼育動物を表すた

めに互換的に使用される。本発明の特定の実施形態では、患者という用語は、そうではないことが述べられない限り、又はこの用語の使用の文脈から暗に示されない限り、ヒト患者を指す。

用語「有効な」は、その意図される使用の文脈内で使用される場合に意図される結果を果たす化合物、組成物又は成分の量を表すために使用される。有効という用語は、本願に記載又は使用されているもの以外の全ての有効量又は有効濃度を包含する。

そうではないことが定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の熟練者により一般に理解されている意味を有する。以下の参照文献は、本発明で使用される用語の多くの一般定義を熟練者に示す：Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ．, Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ （第２版 １９９４）； Ｔｈｅ Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ （Ｗａｌｋｅｒ編, １９８８）； Ｔｈｅ Ｇｌｏｓｓａｒｙ ｏｆ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ, 第５版, Ｒ. Ｒｉｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ. （編）, Ｓｐｒｉｎｇｅｒ Ｖｅｒｌａｇ （１９９１）；及びＨａｌｅ ＆ Ｍａｒｈａｍ, Ｔｈｅ Ｈａｒｐｅｒ Ｃｏｌｌｉｎｓ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ （１９９１）。本明細書で使用する場合、以下の用語は、そうではないことが明示されない限り、下記でそれらに与えられた意味を有する。

【０１０１】

ある範囲の値が示される場合、文脈がそうではないことを明らかに示さない限り、その範囲の上限と下限の間の、下限の単位の１０分の１までの各中間値（例えば、ある数の炭素原子を含有する基の場合、この場合、その範囲内に入る各炭素原子数が示される）、及びこの記載の範囲内のその他の記載される任意の値又は中間値が本発明に包含されると理解される。これらの小さい範囲の上限及び下限は、記載される範囲に具体的に排除される限界がない限り、この小さい範囲に独立に含めることができ、それも又本開示の範囲に含まれる。記載される範囲が、一方又は両方の限界を含む場合は、これらの含まれる限界の一方又は両方を排除する範囲も本開示に含まれる。

本発明は以下の発明の詳細な説明及びそこに含まれる実施例を参照すればより容易に理解することができる。

本明細書に記載される全ての刊行物は、それらの刊行物が引用されている方法及び／又は材料を開示及び説明するために本明細書の一部として援用される。本明細書に述べられている刊行物は、本願の出願日前にそれらの開示が提供されているに過ぎない。本明細書において、先行発明であると理由でそのような刊行物に先行する権利が本発明にないことを認めたものと解釈されるべきでない。更に、本明細書に示される刊行物の日付は実際の出版日とは異なる場合があり、独自に確認する必要のある場合がある。

【０１０２】

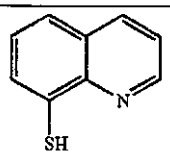
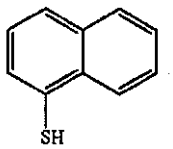
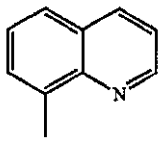
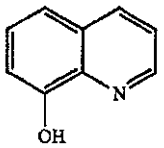
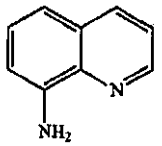
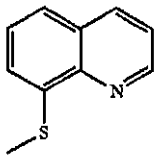
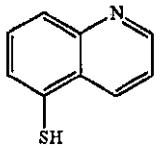
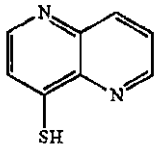
Ｒｐｎ１１結合パートナー

本発明のＲｐｎ１１結合パートナーは、１ｐＭ～１ｍＭの範囲、又は１００ｎＭ～１００μＭ、１００ｎＭ～１μＭ、１００ｎＭ～１０μＭ、１０ｎＭ～１００μＭ、１０ｎＭ～５０μＭ １０ｎＭ～１０μＭ、１０ｎＭ～５μＭ、１０ｎＭ～１μＭ、１０ｎＭ～１００ｎＭ、１ｎＭ～１００μＭ、１ｎＭ～１０μＭ、１ｎＭ～１μＭ、１ｎＭ～１００ｎＭ、１ｎＭ～１０ｎＭ、１μＭ～１００μＭ、及び１μＭ～１０μＭの部分範囲のＩＣ５０でＲｐｎ１１に結合する。ＩＣ５０は、当技術分野で周知の方法、例えば、ユビキチン－ローダミン１１０加水分解アッセイに従って決定される。

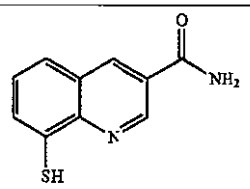
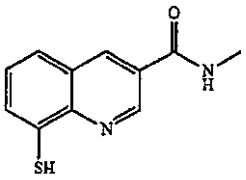
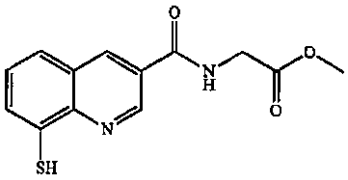
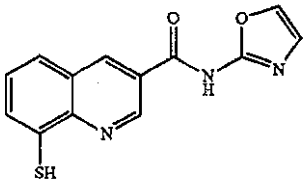
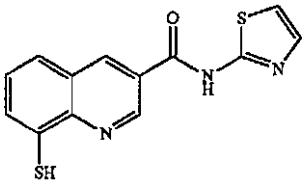
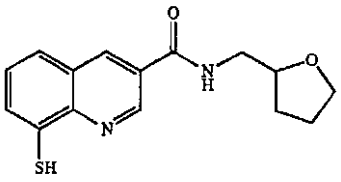
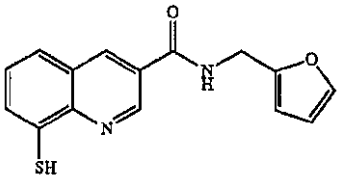
本発明のＲｐｎ１１結合パートナーとＲｐｎ１１のＫｄは、１ｐＭ～１ｍＭの範囲、又は１００ｎＭ～１００μＭ、１００ｎＭ～１μＭ、１００ｎＭ～１０μＭ、１０ｎＭ～１００μＭ、１０ｎＭ～５０μＭ １０ｎＭ～１０μＭ、１０ｎＭ～５μＭ、１０ｎＭ～１μＭ、１０ｎＭ～１００ｎＭ、１ｎＭ～１００μＭ、１ｎＭ～１０μＭ、１ｎＭ～１μＭ、１ｎＭ～１００ｎＭ、１ｎＭ～１０ｎＭ、１μＭ～１００μＭ、及び１μＭ～１０μＭの部分範囲である。Ｋｄは、結合を直接評価するための当技術分野で周知の方法、例えば

、等温熱量測定（ＩＴＣ）及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）に従って決定される。
Ｒｐｎ１１結合パートナーとＲｐｎ１１の結合は可逆的であり得る。
Ｒｐｎ１１結合パートナーとＲｐｎ１１の結合は、不可逆的であり得る。
本発明において有用なＲｐｎ１１結合パートナーとしては、以下の表１に示されているよう分子が含まれる。
【表１－１】

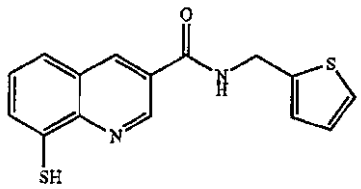
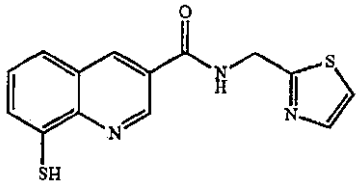
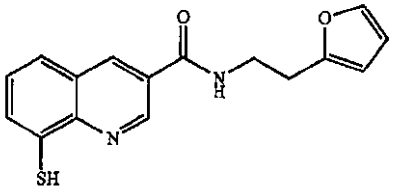
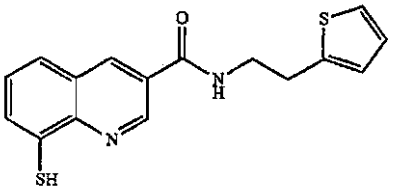
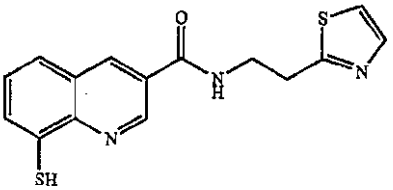
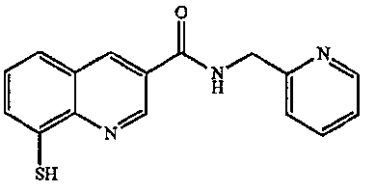
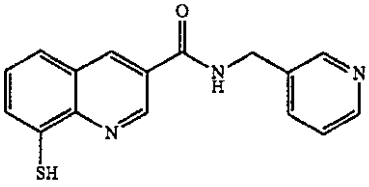
表１－Ｒｐｎ１１結合相手としては限定されるものではないが以下のものが含まれる

刊行物	開示化合物
米国特許出願公開第２０１７／００５０９３１号明細書	 8TQ       

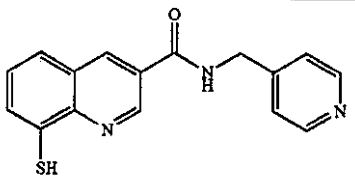
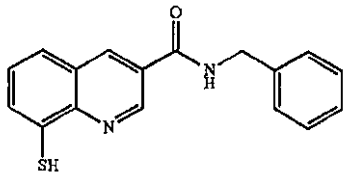
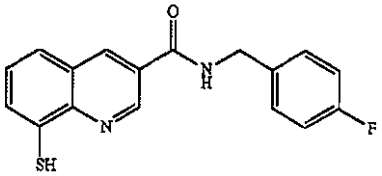
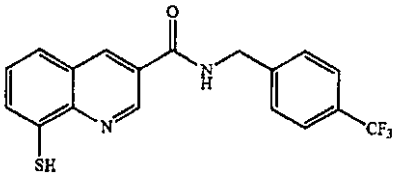
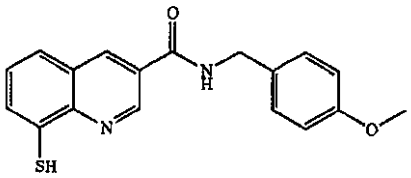
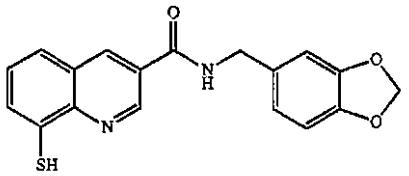
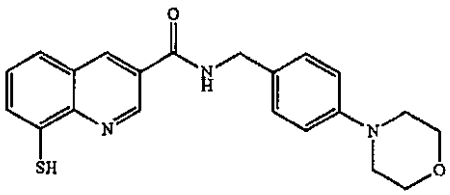
【表１－２】

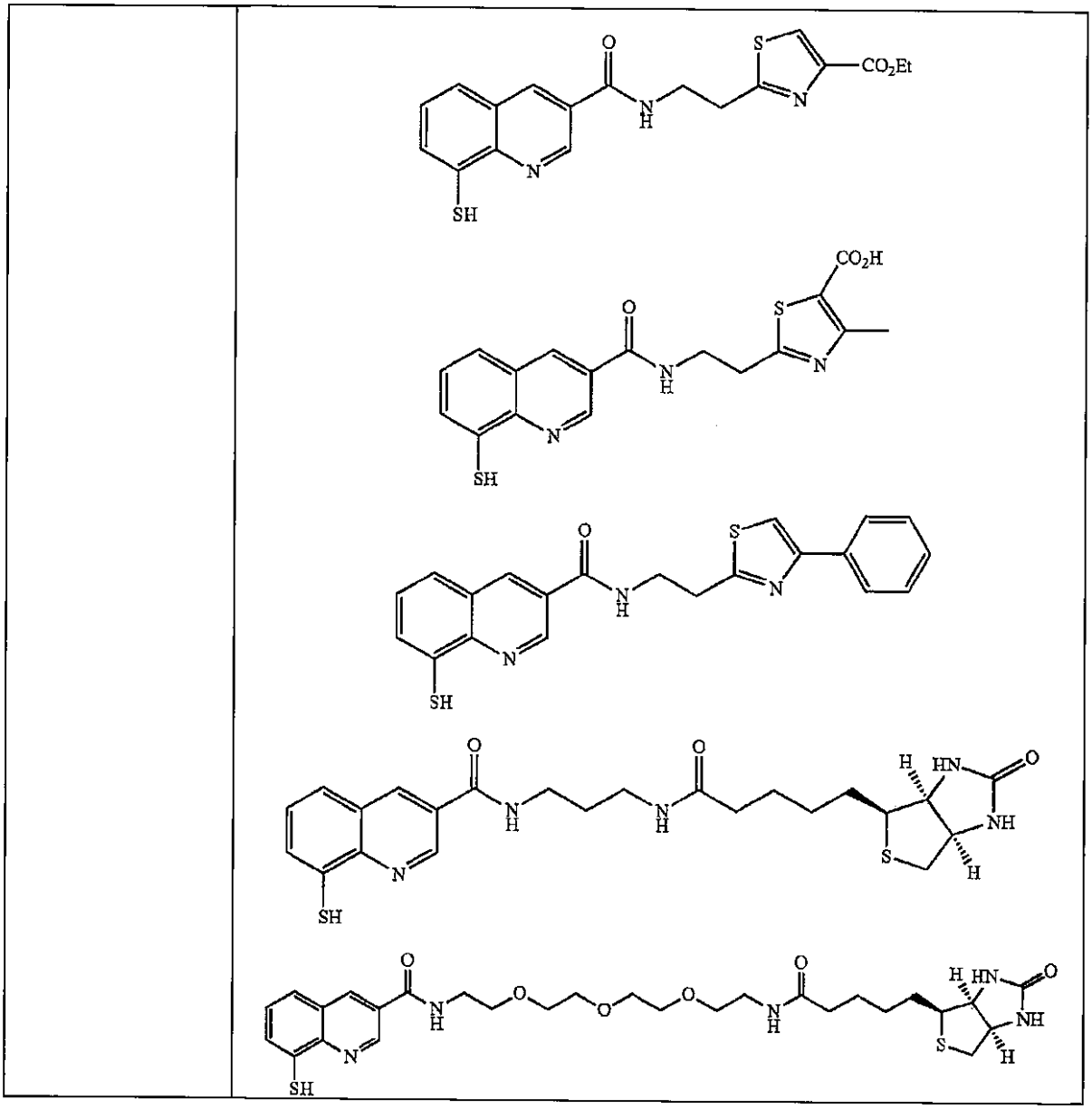
【表１－３】

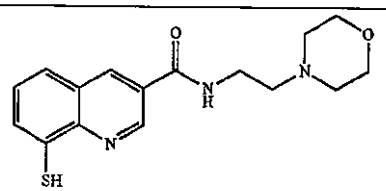
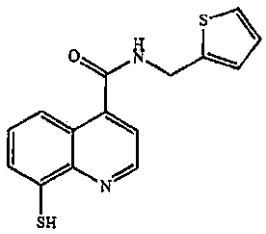
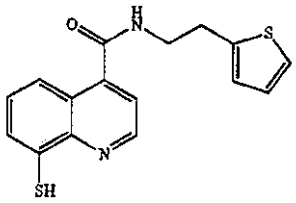
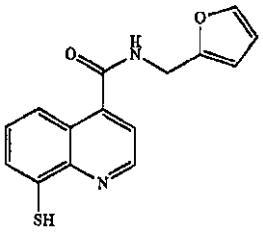
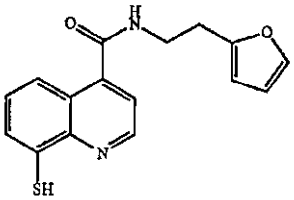
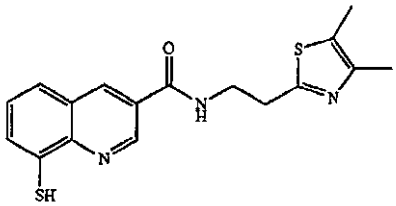
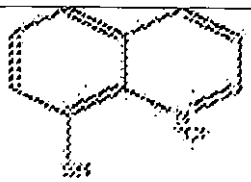
【表１－４】

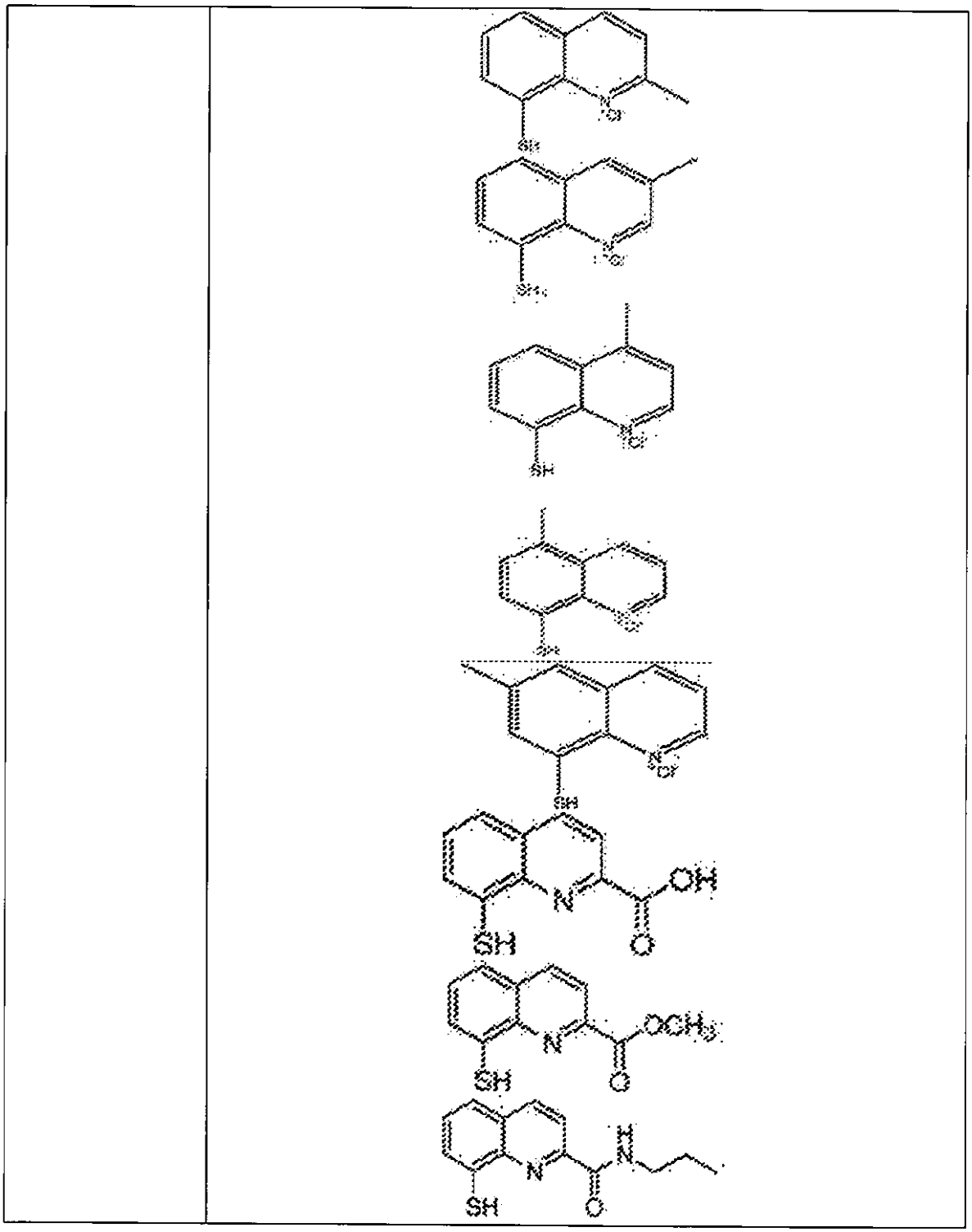
【表１－５】



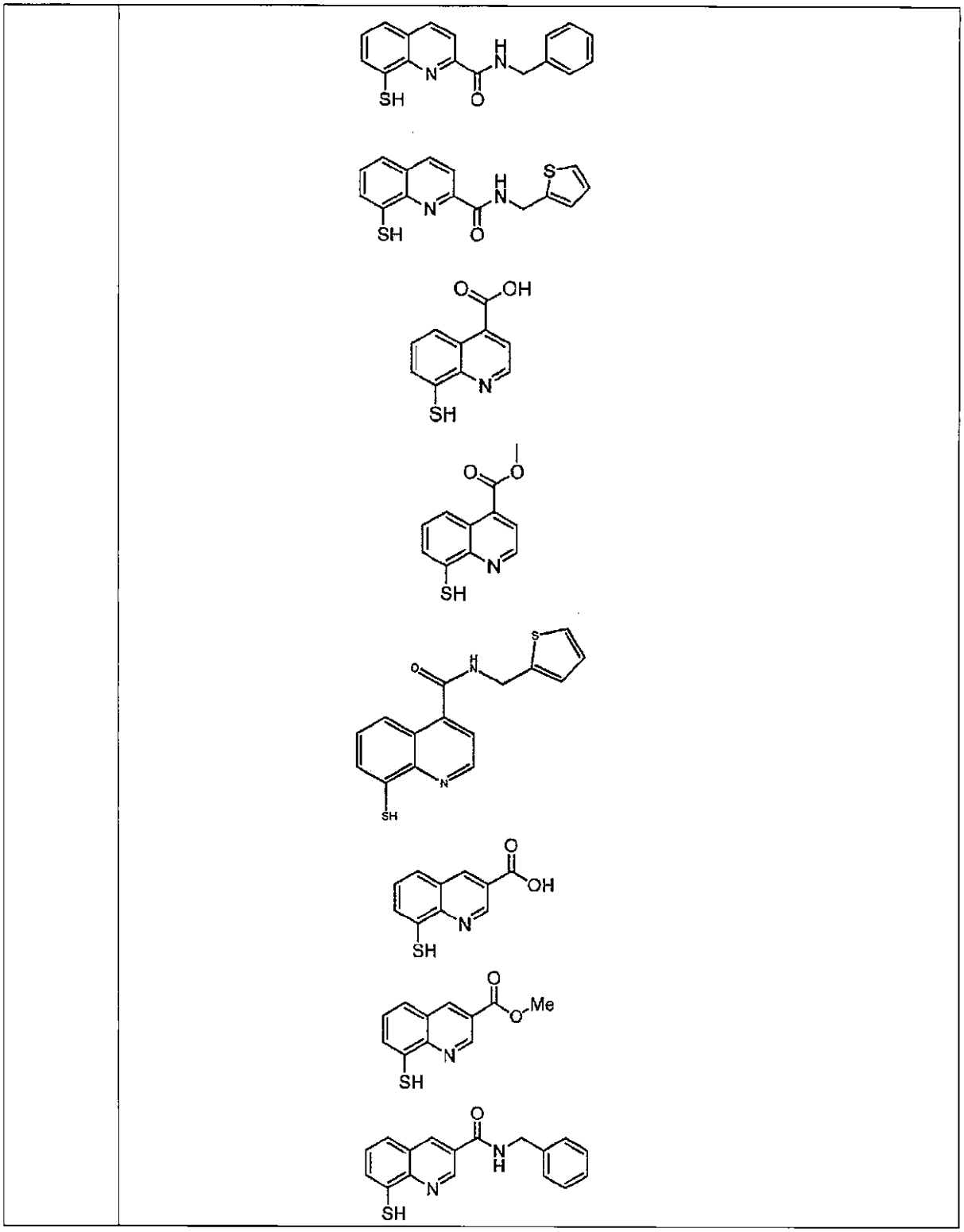
【表１－６】

	     
米国特許公開 第２０１４／ ０２３５５４８号 明細書	

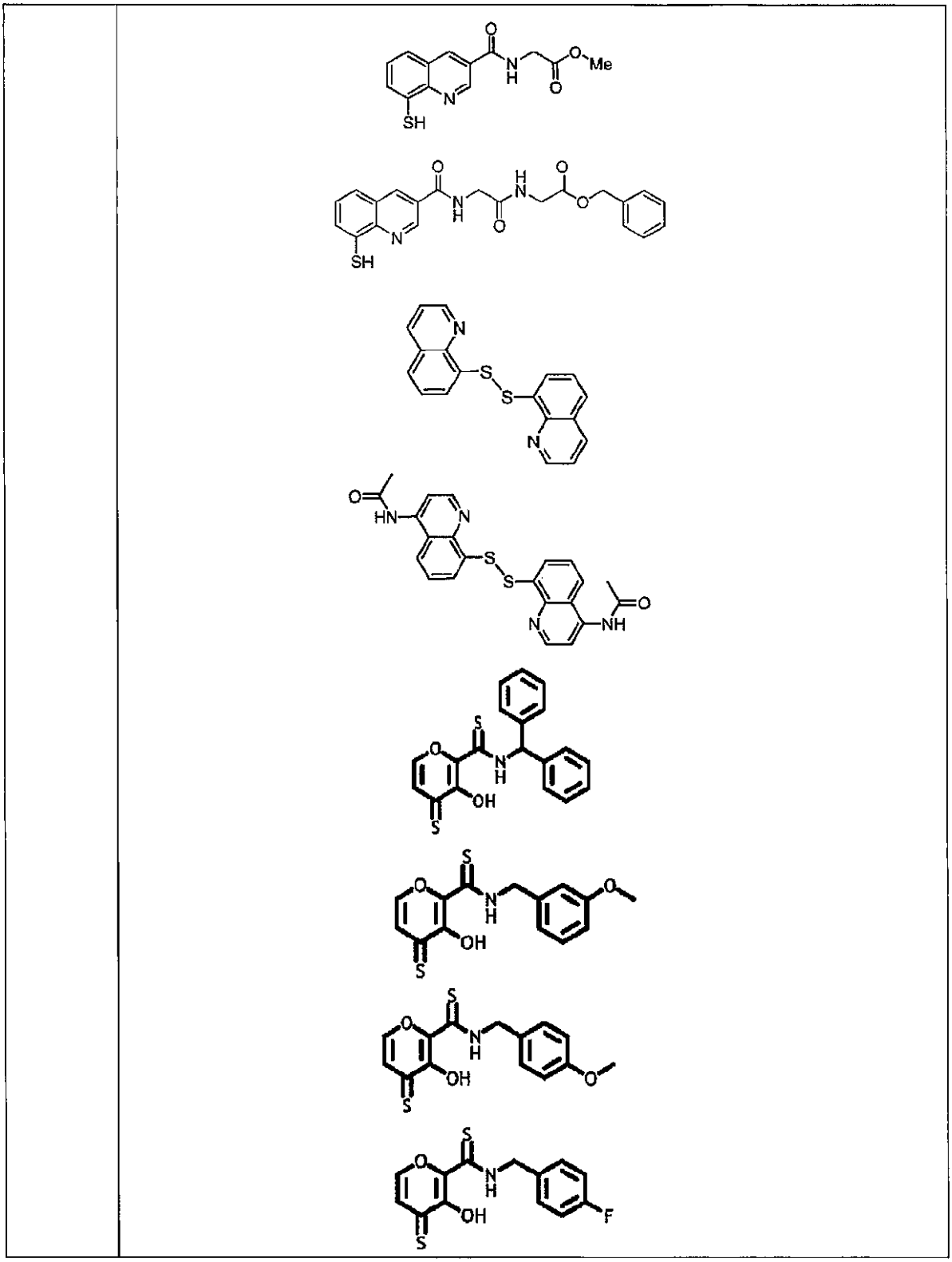
【表１－７】



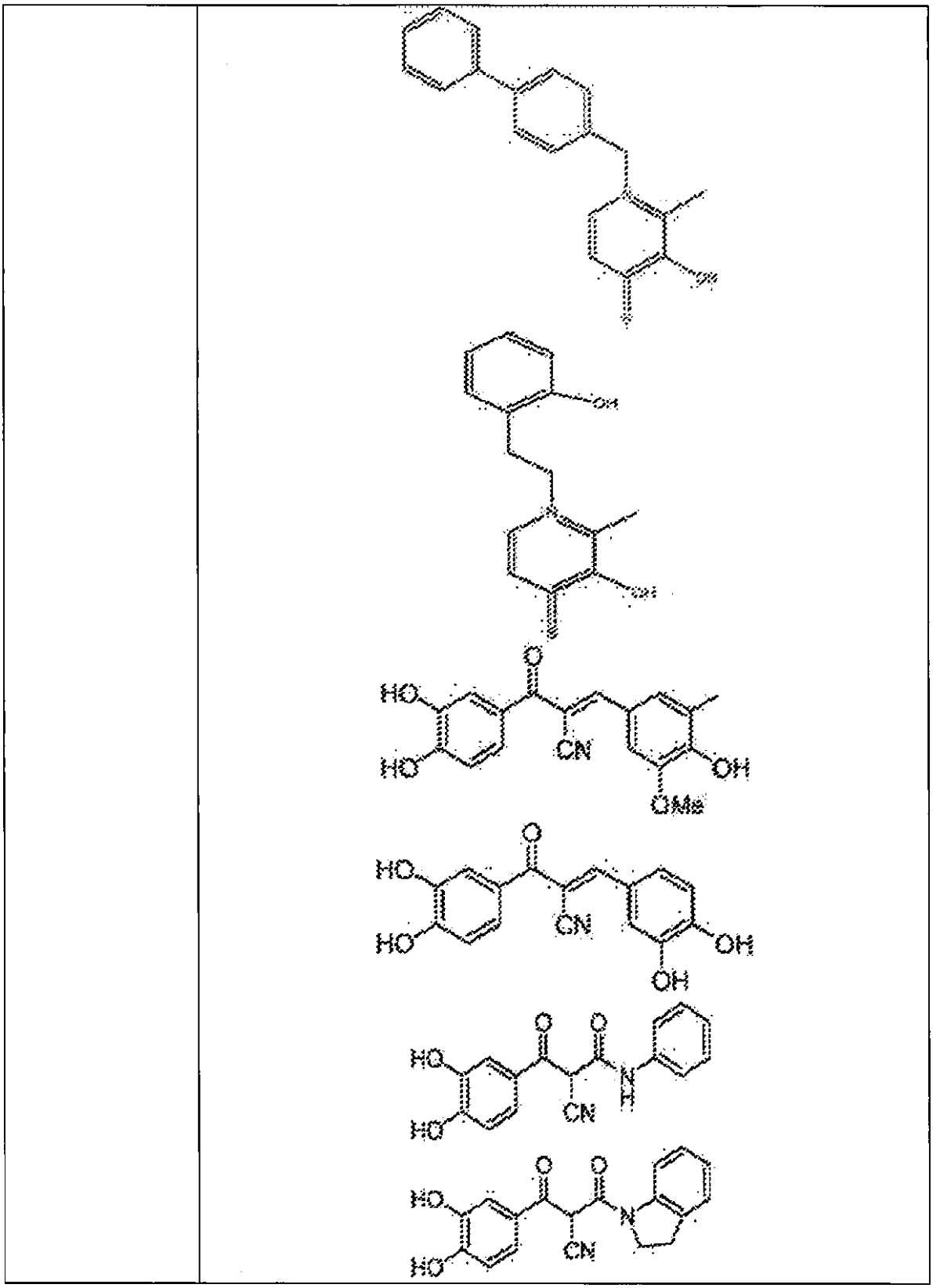
【表１－８】



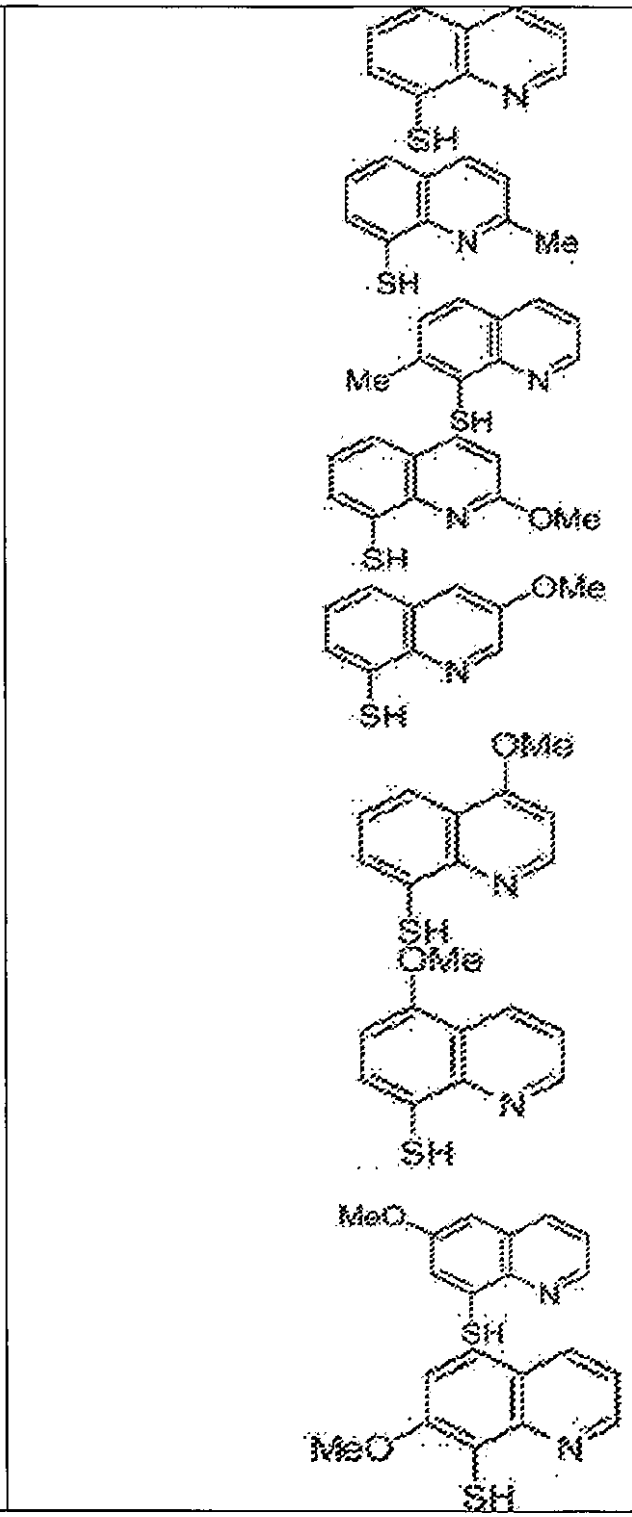
【表１－９】



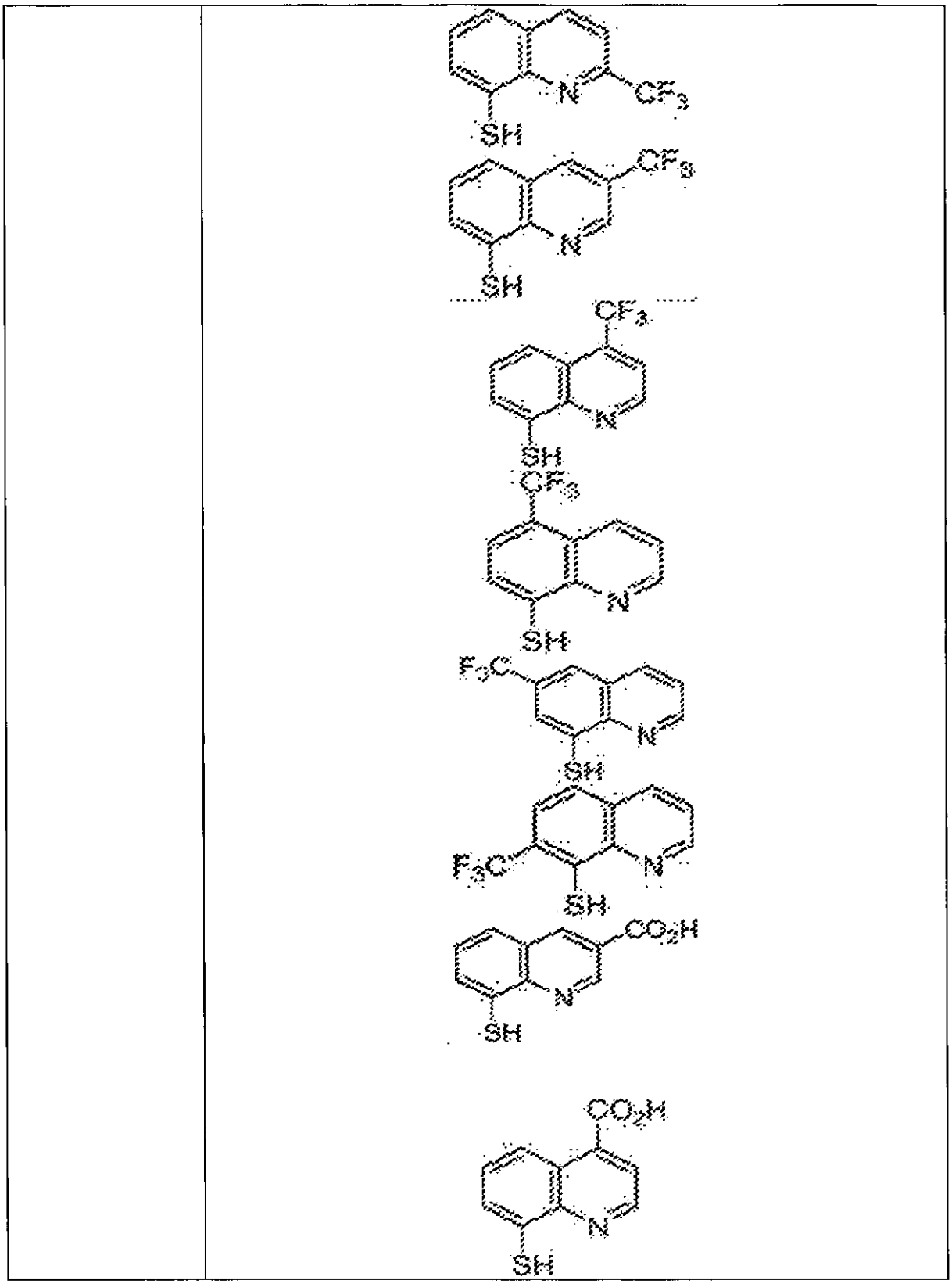
【表１－１０】



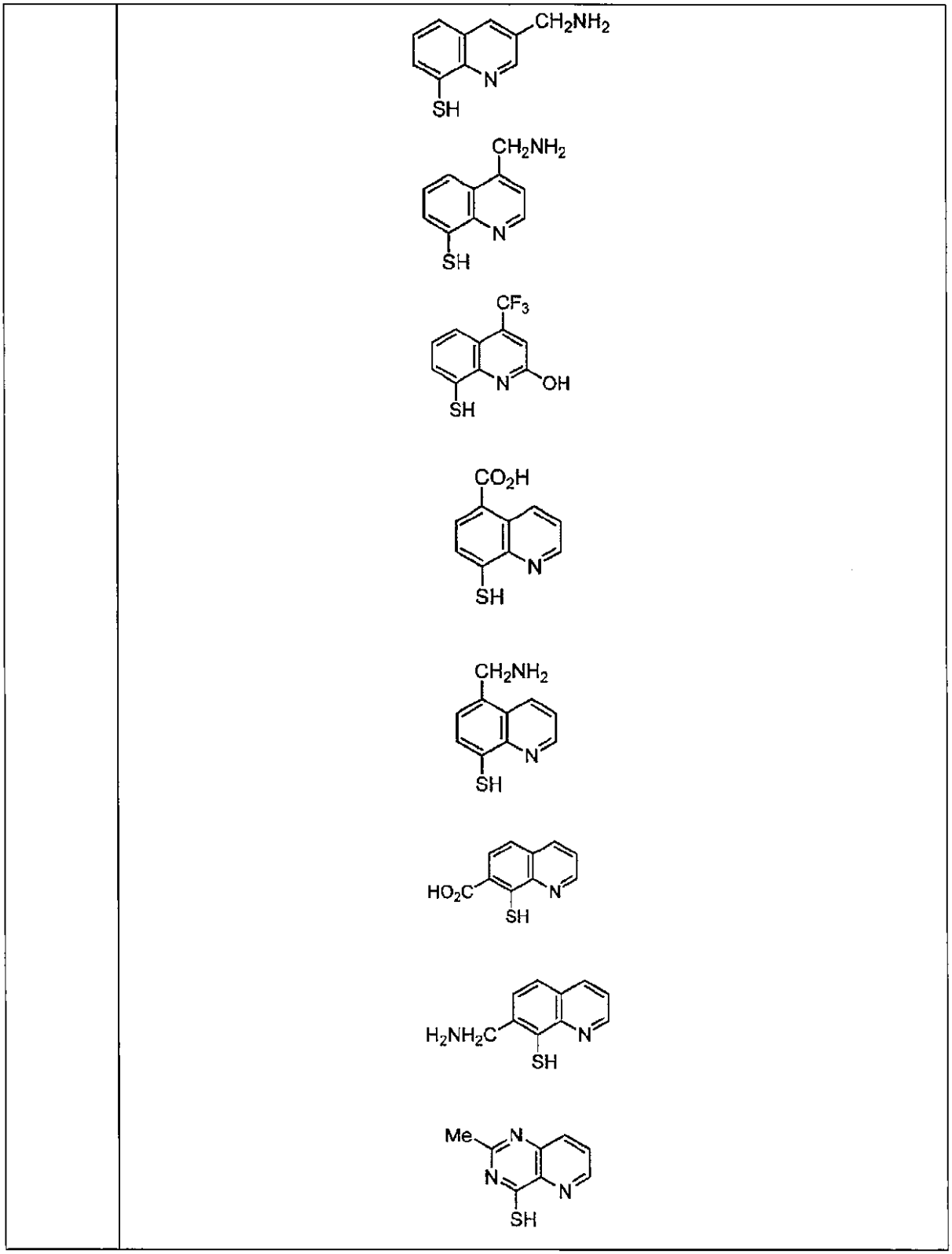
【表１－１１】



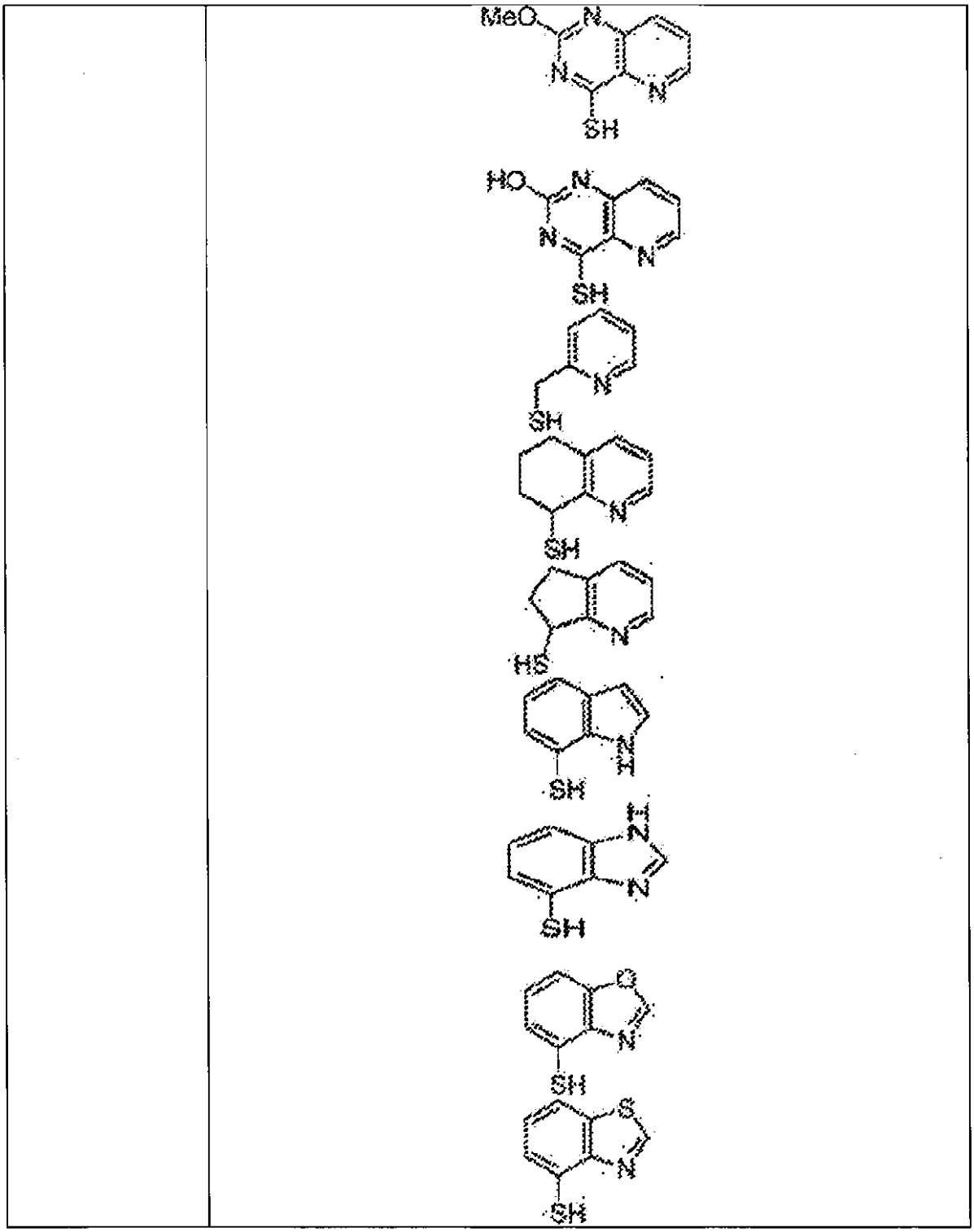
【表１－１２】



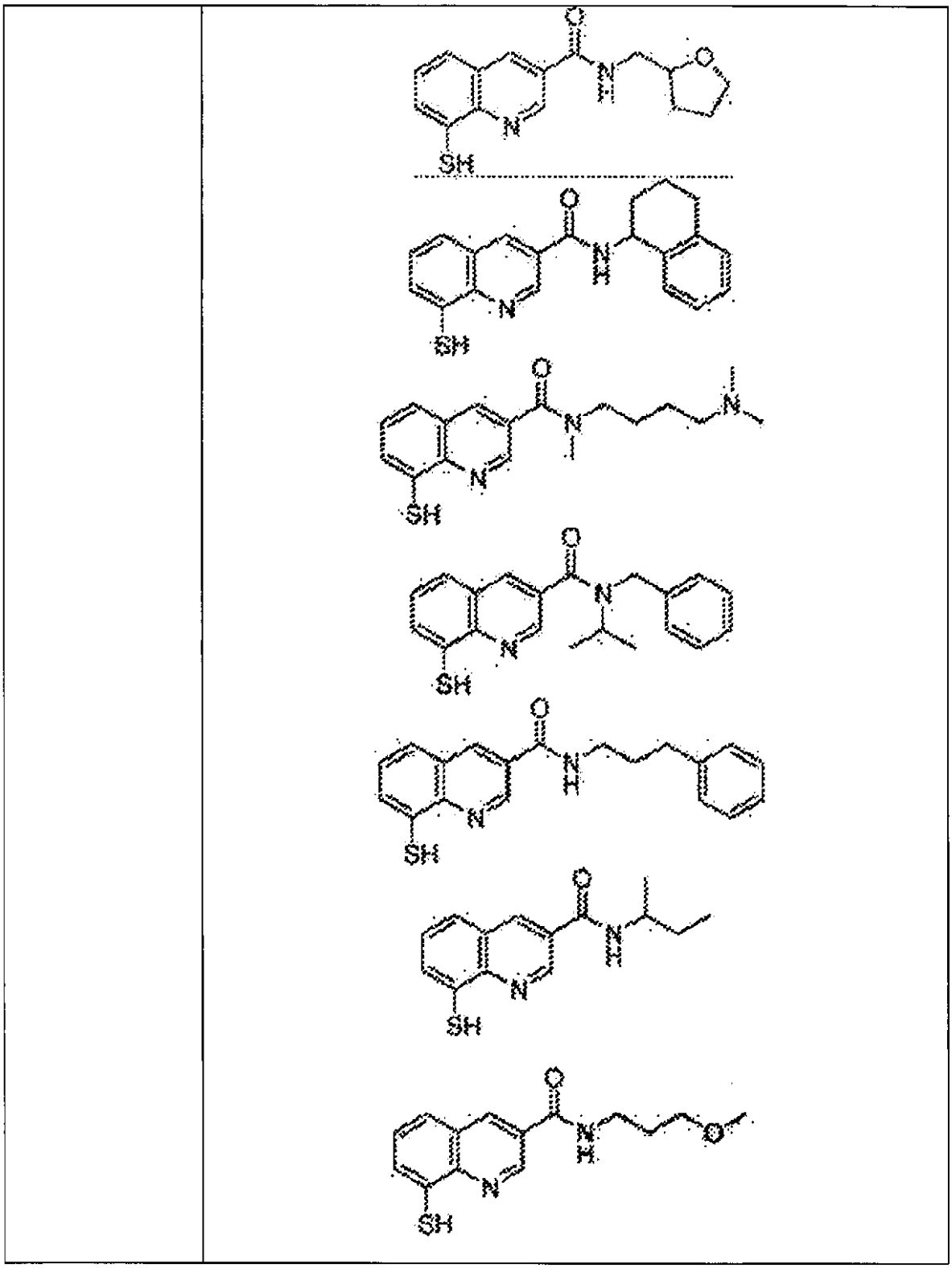
【表１－１３】


CH2NH2
N
SH
CH2NH2
N
SH
CF3
N
OH
SH
CO2H
N
SH
CH2NH2
N
SH
HO2C
N
SH
H2NH2C
N
SH
Me
N
N
N
SH

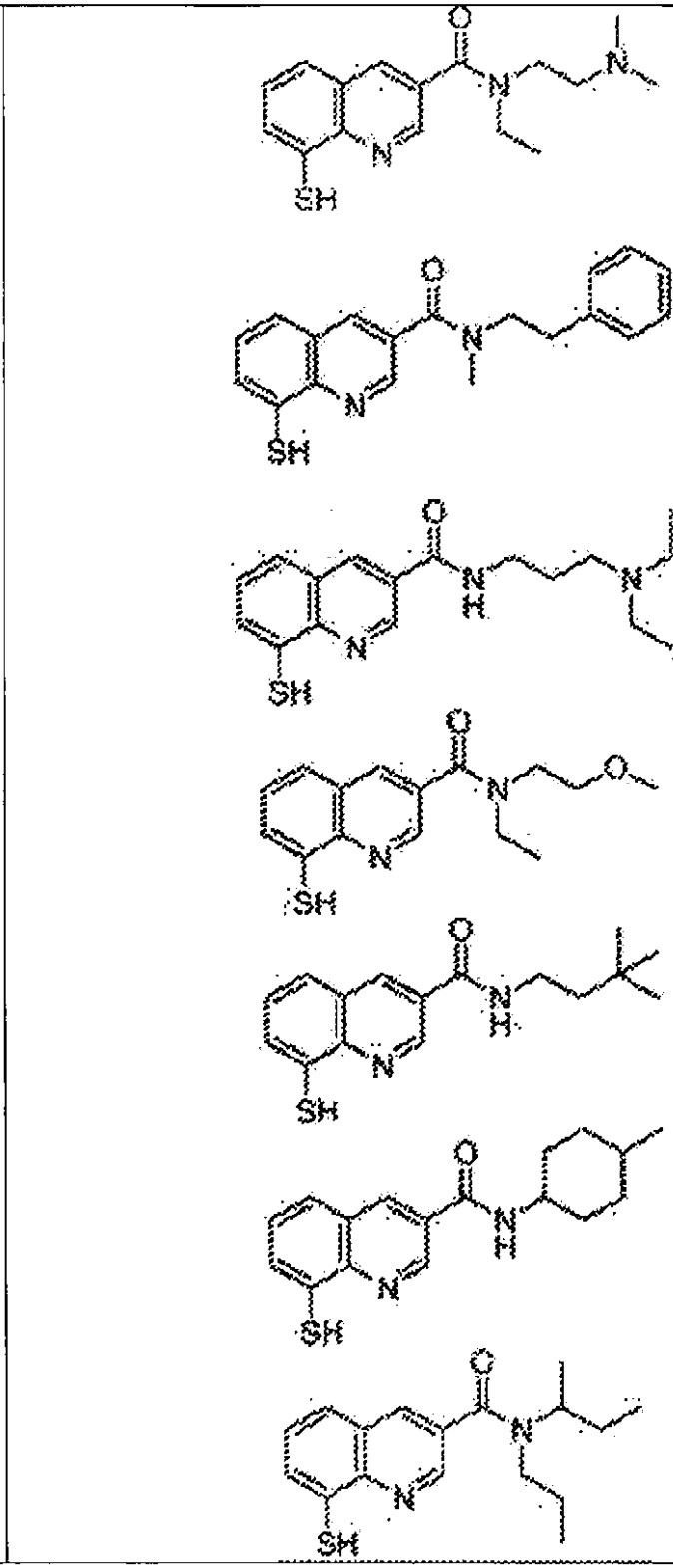
【表１－１４】



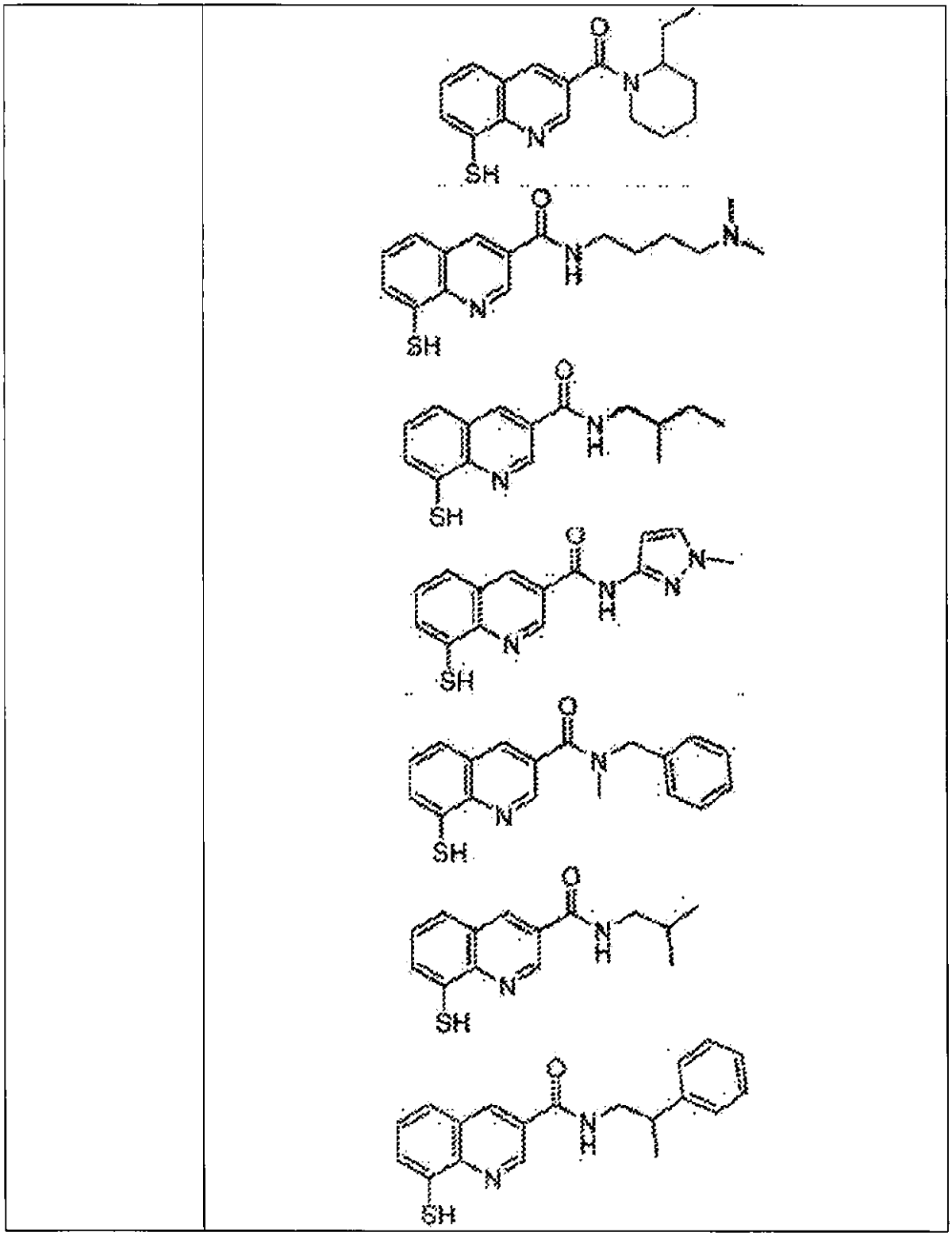
【表１－１５】



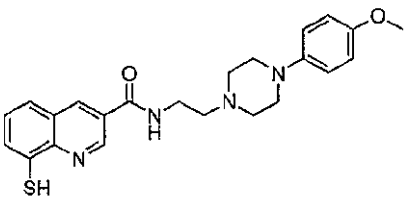
【表１－１６】

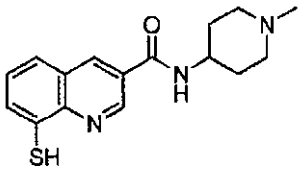


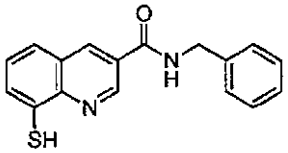
【表１－１７】

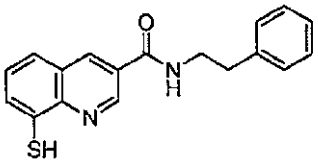


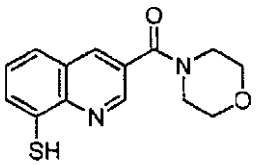
【表１－１８】

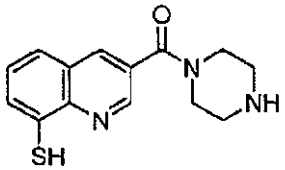


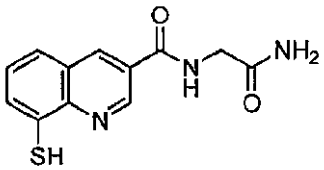




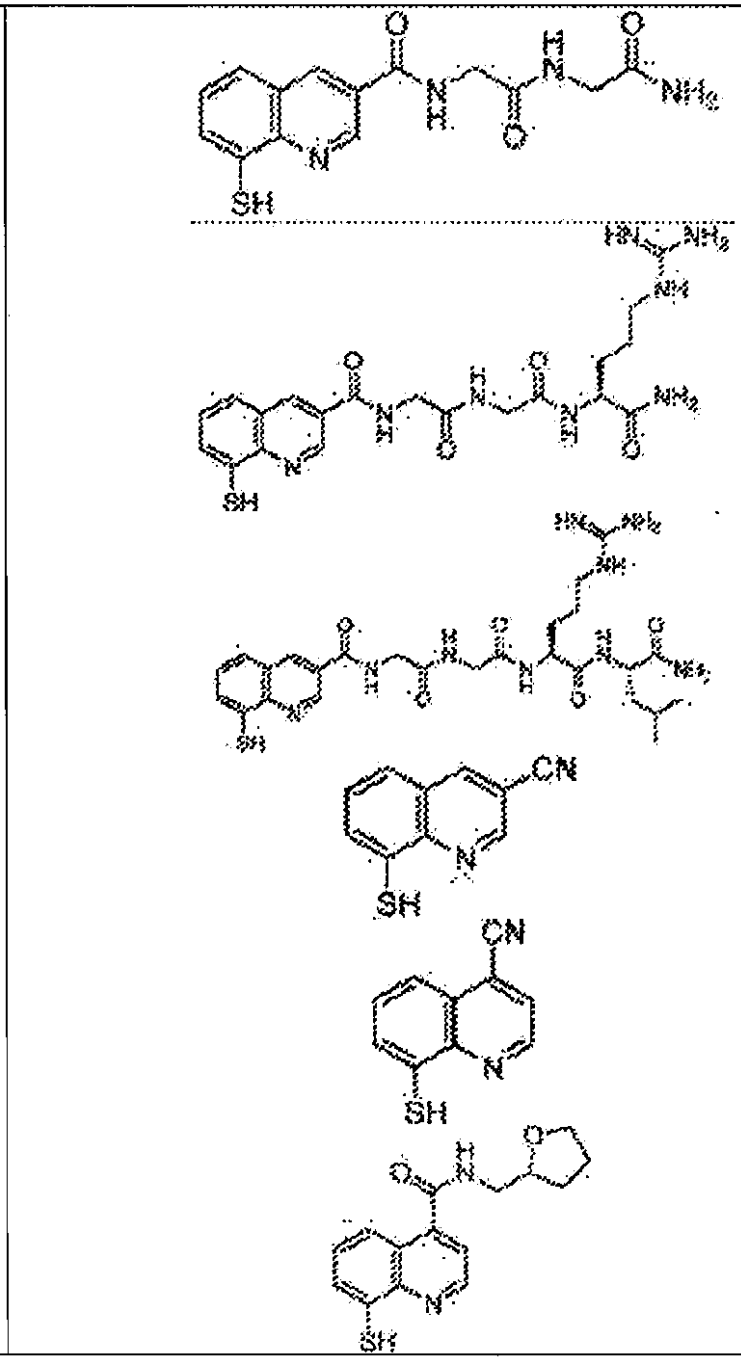




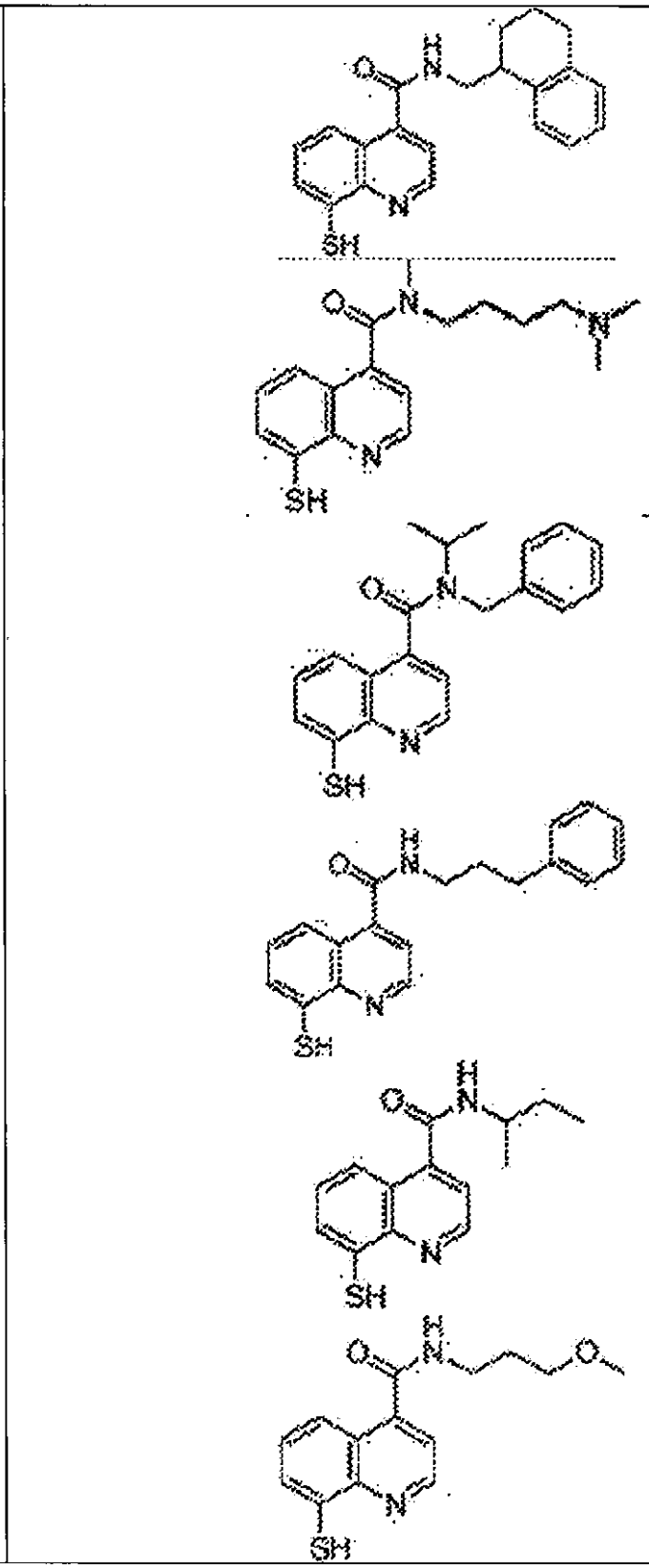




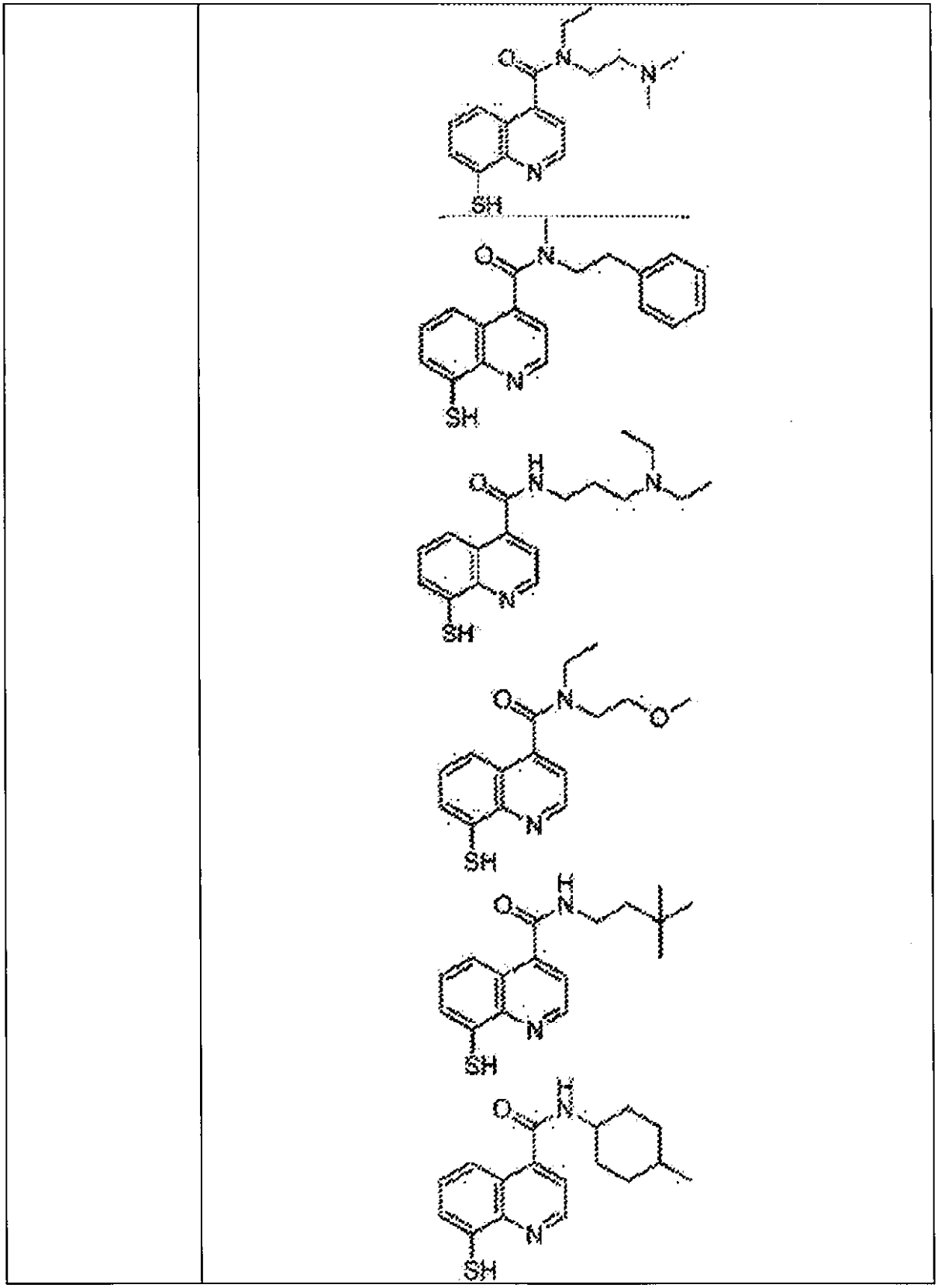
【表１－１９】



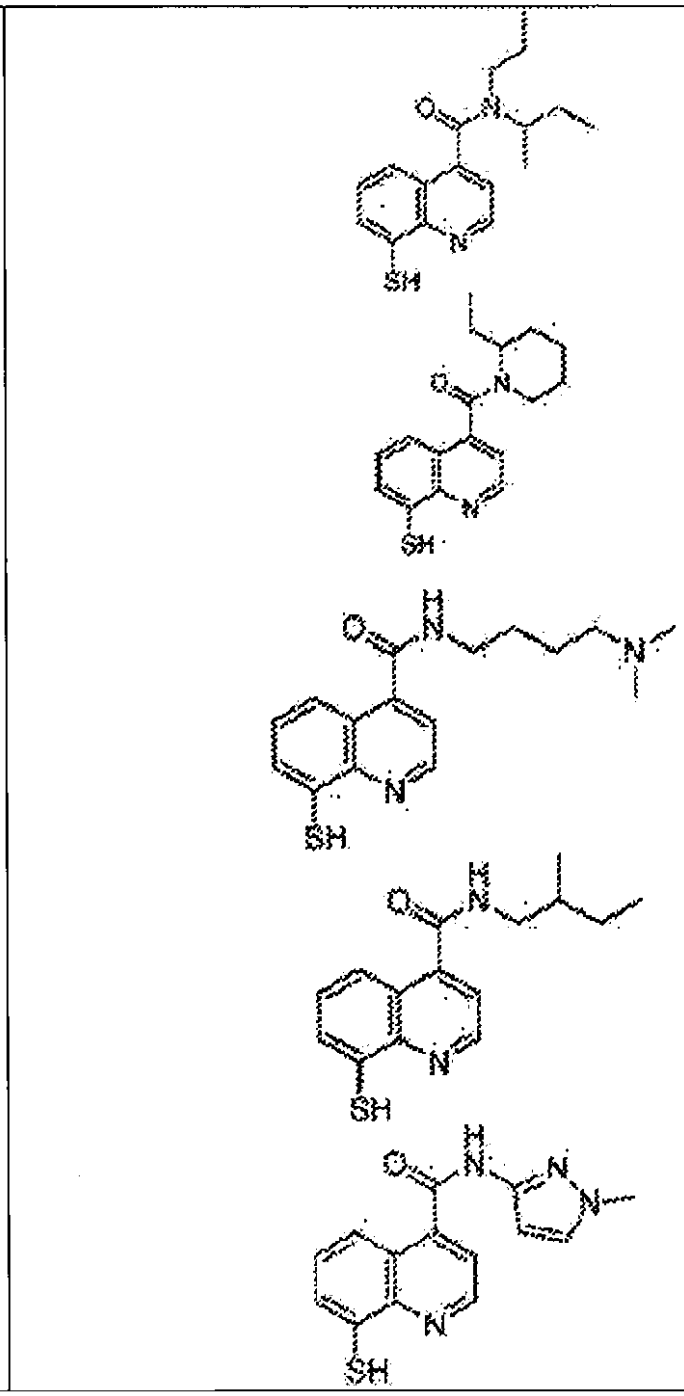
【表１－２０】



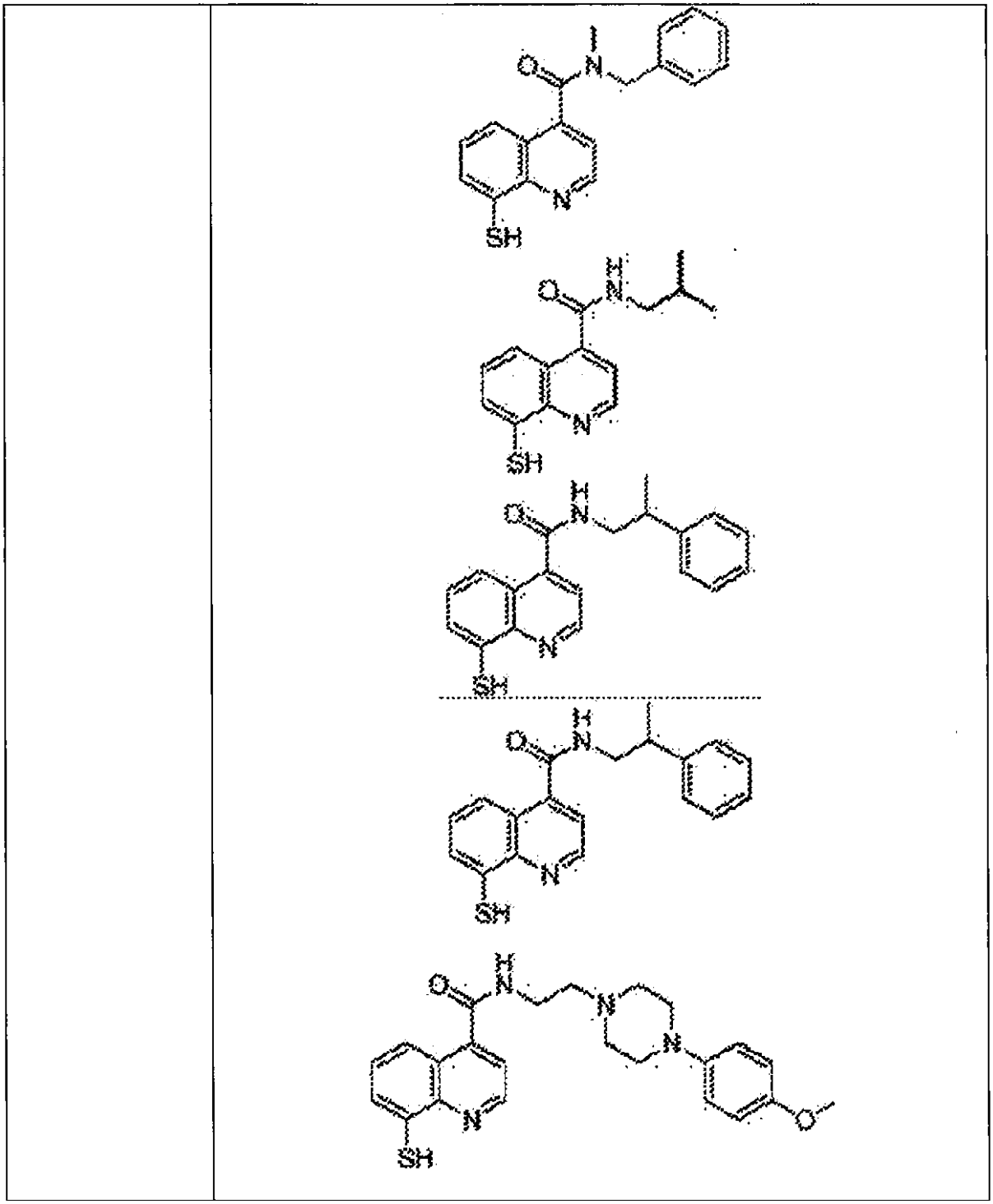
【表１－２１】



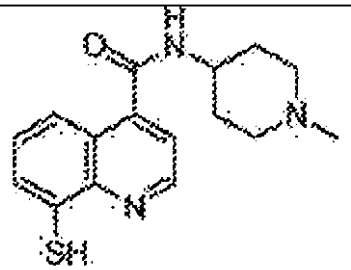
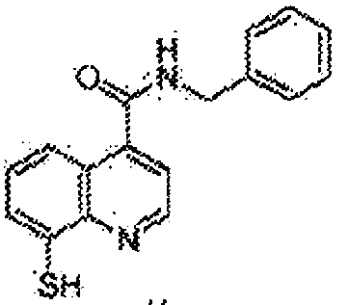
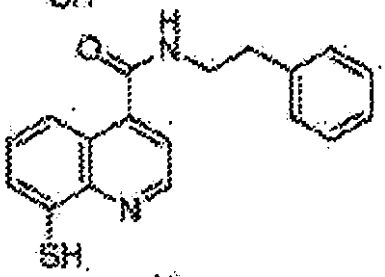
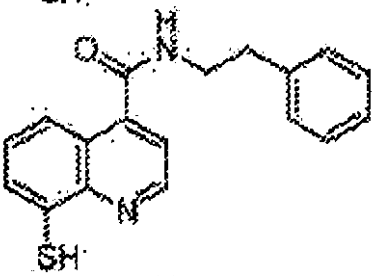
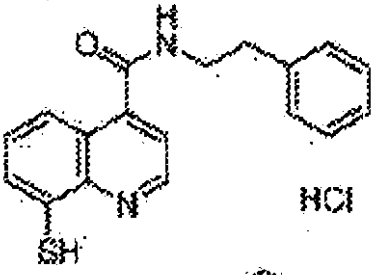
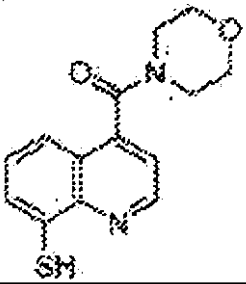
【表１－２２】



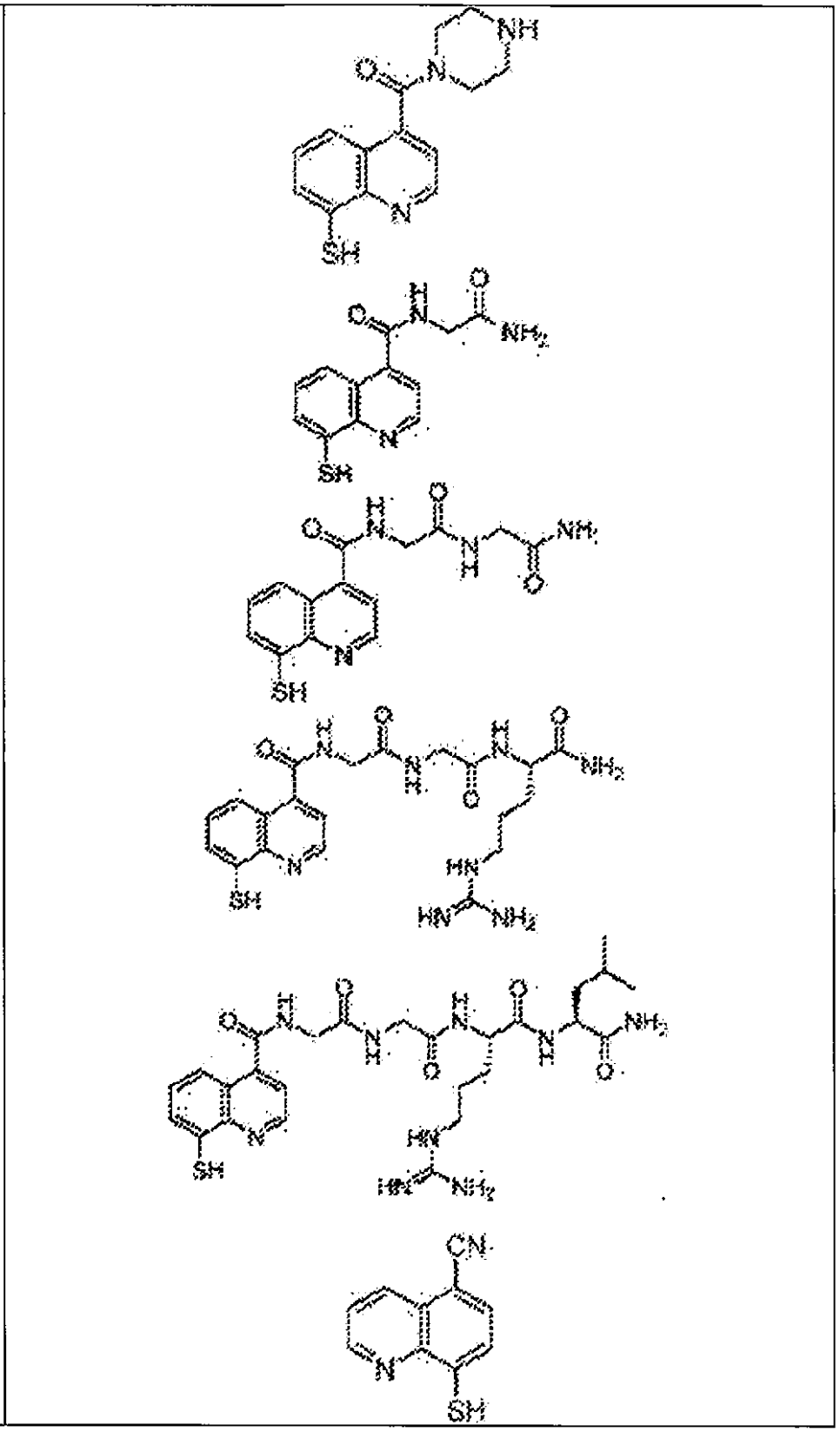
【表１－２３】



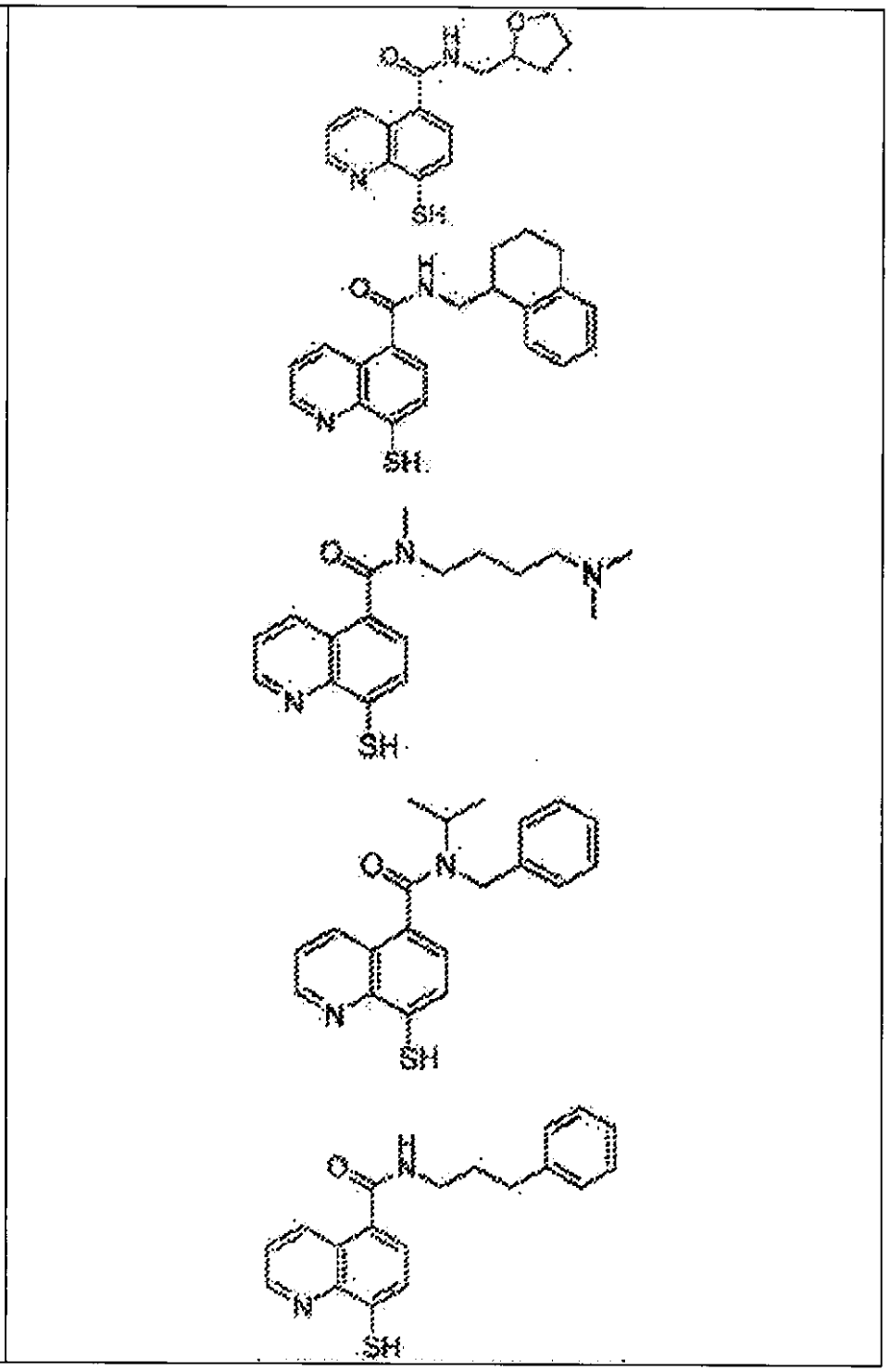
【表１－２４】

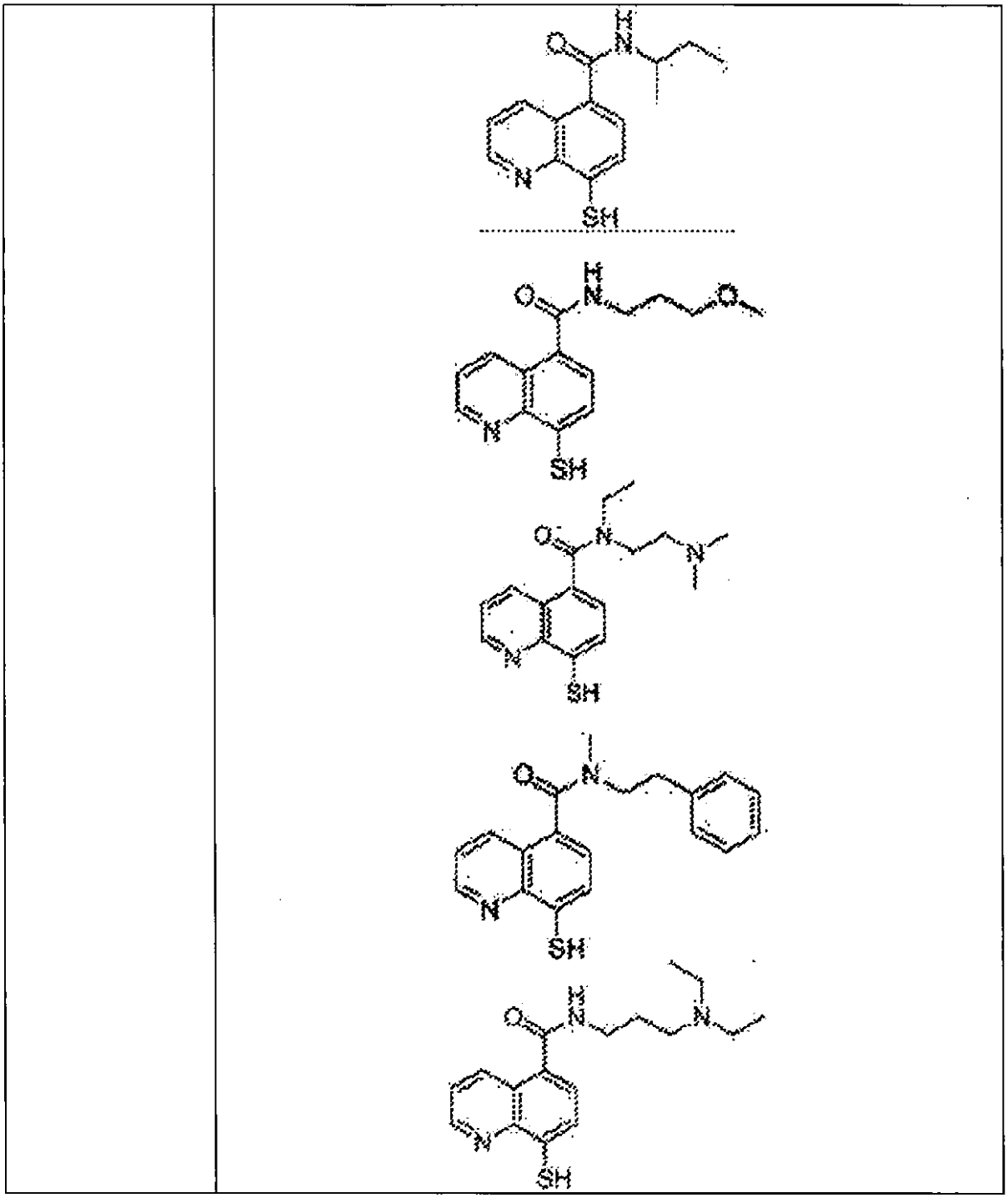
【表１－２５】

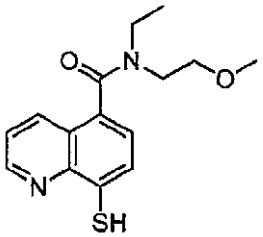
【表１－２６】

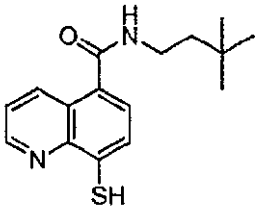
	

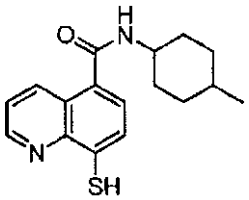
【表１－２７】

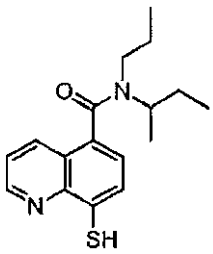


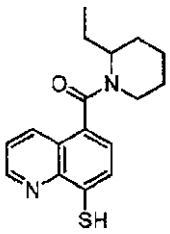
【表１－２８】



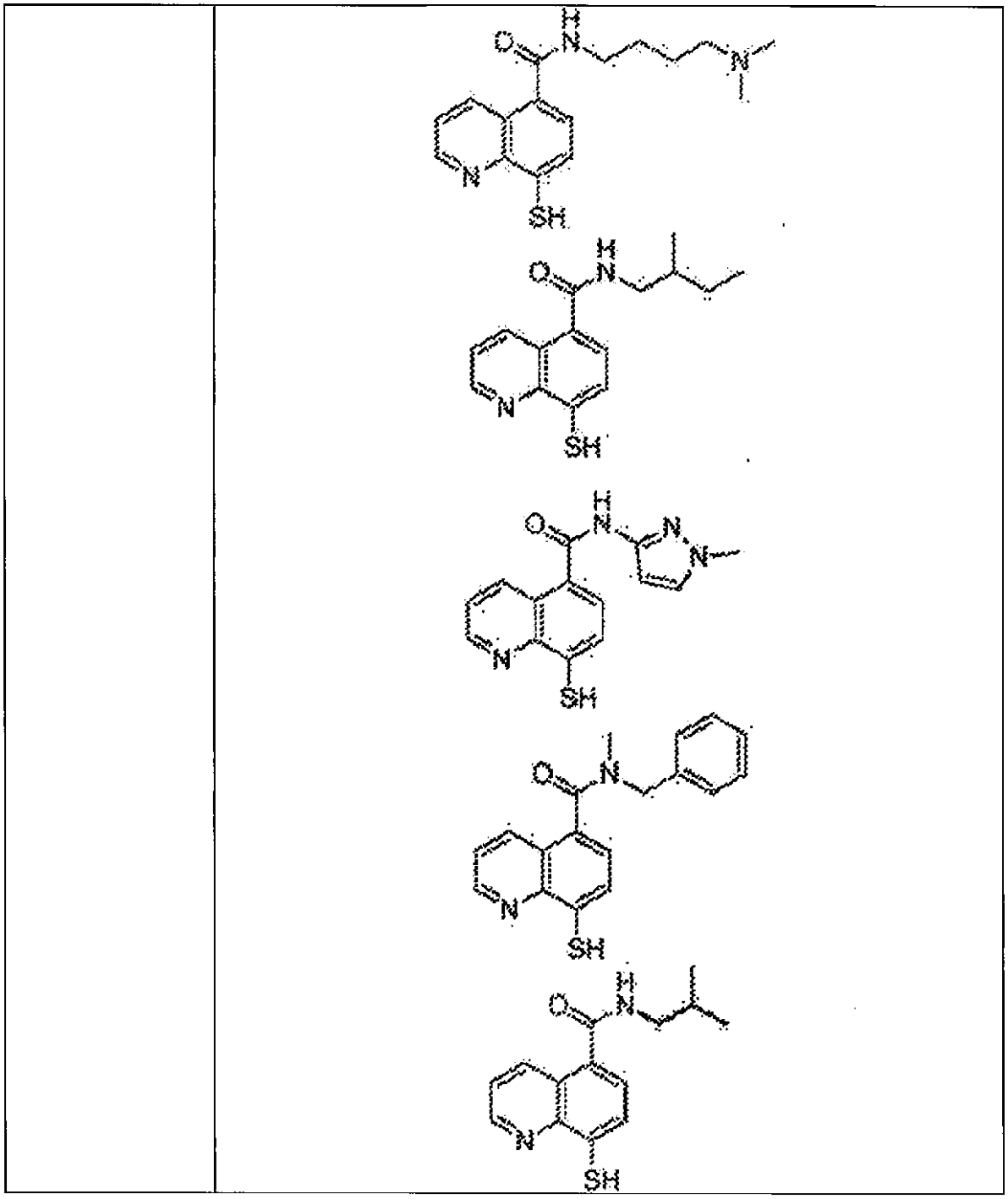




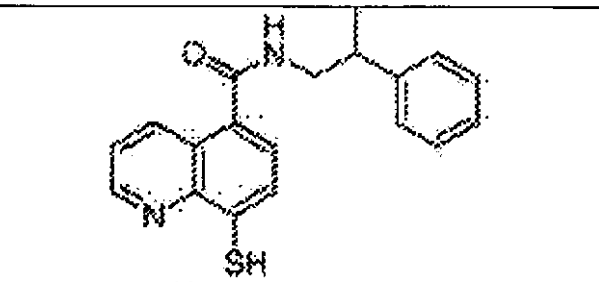
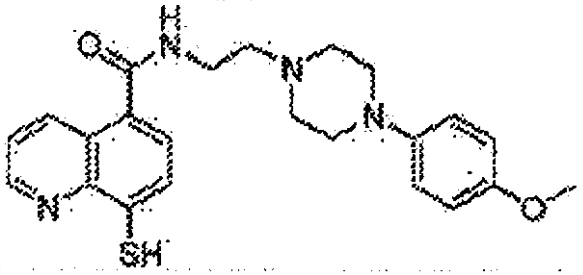
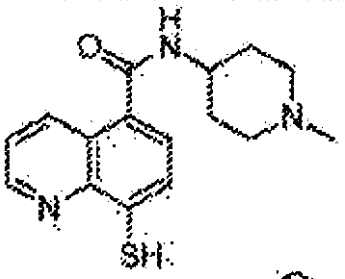
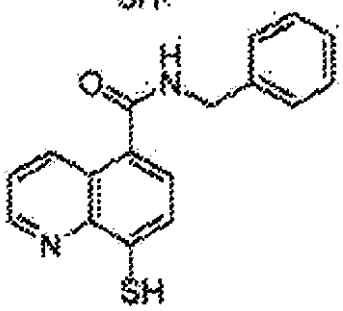
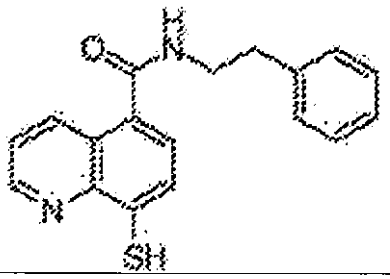




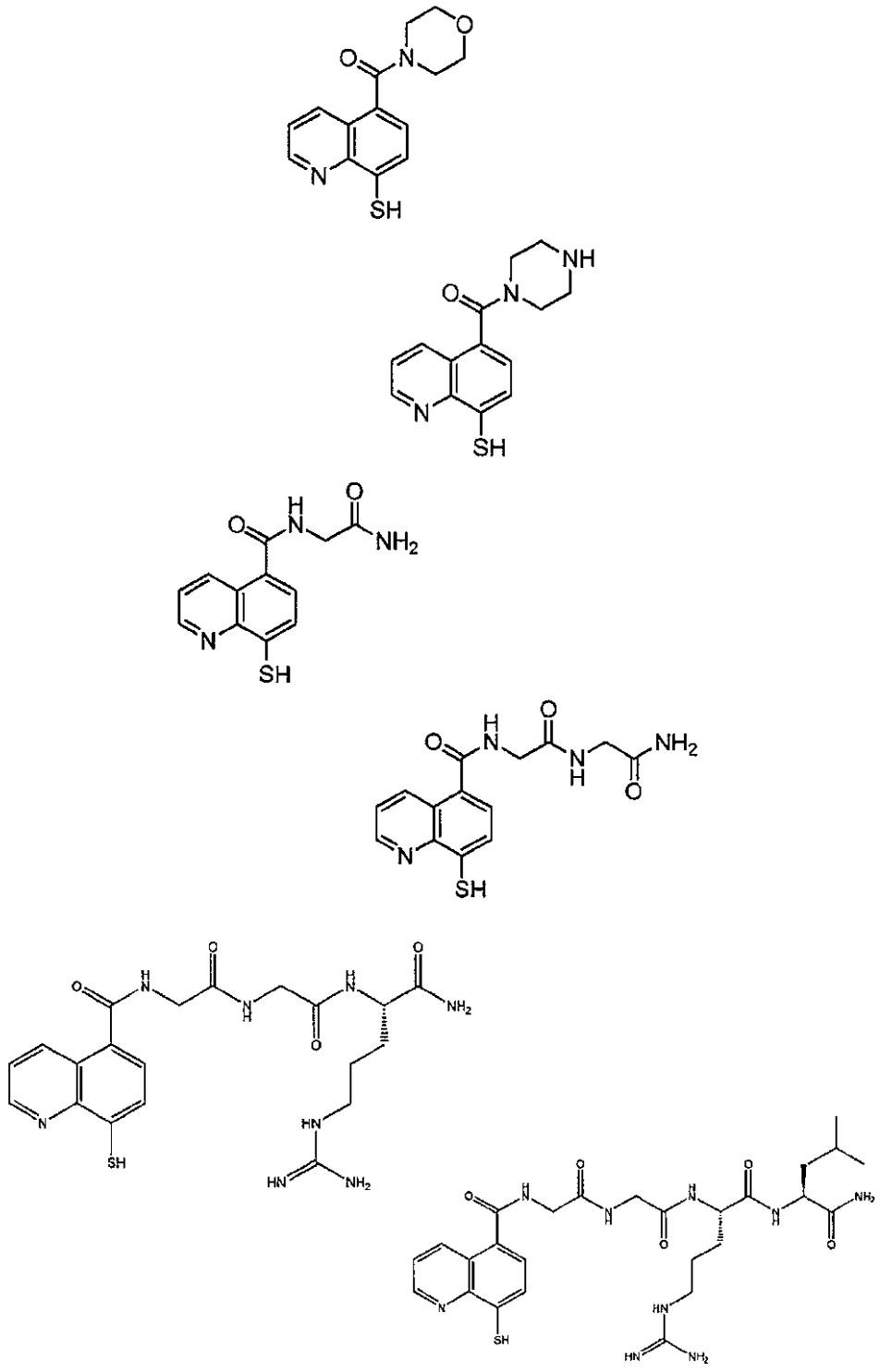
【表１－２９】



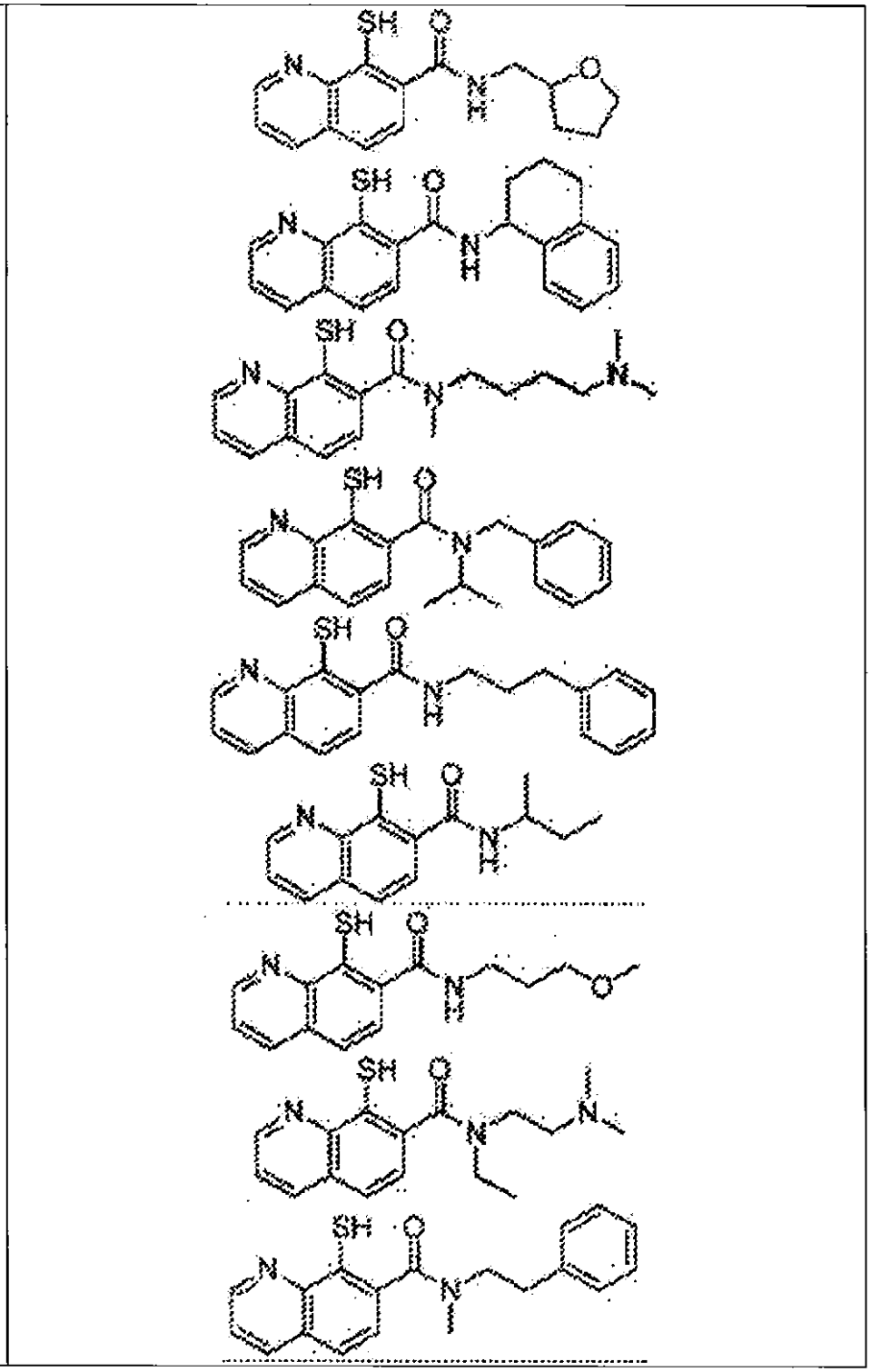
【表１－３０】

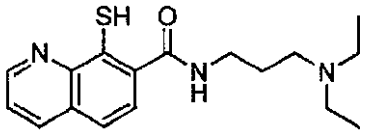
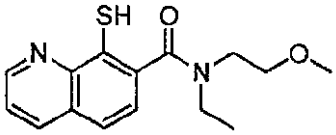
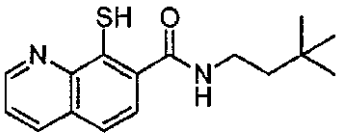
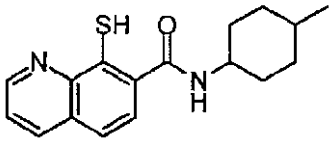
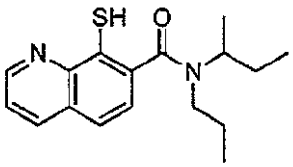
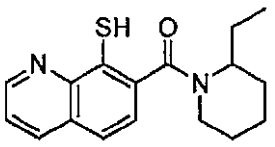
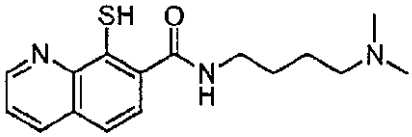
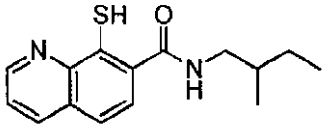
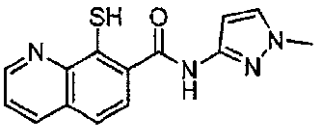
【表１－３１】



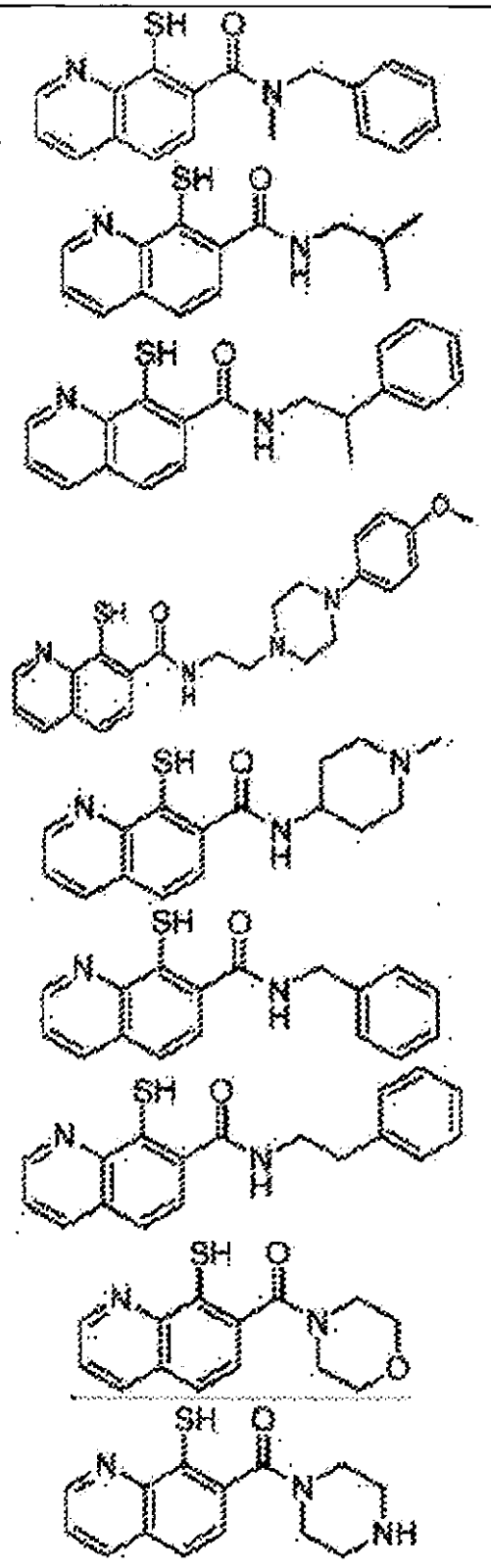
【表１－３２】



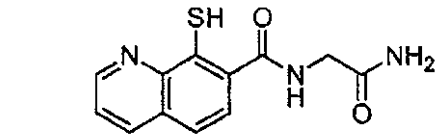
【表１－３３】

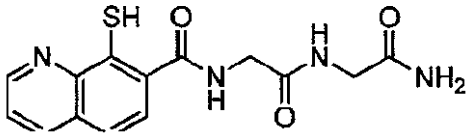
	
	
	
	
	
	
	
	
	

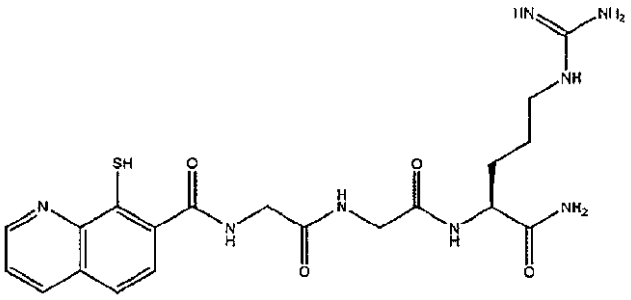
【表１－３４】

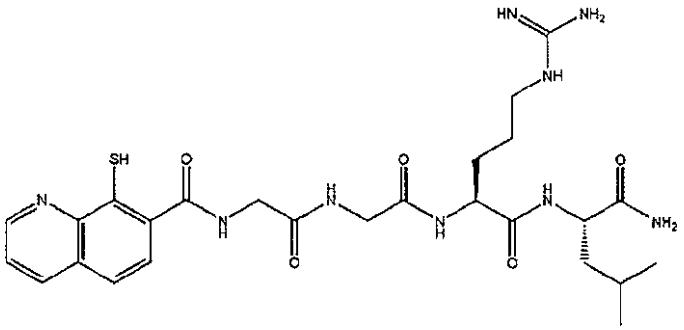
	

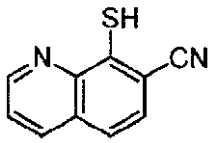
【表１－３５】

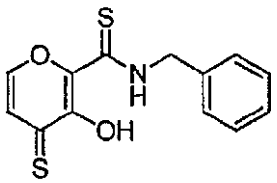


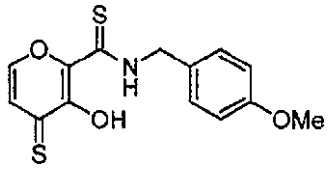




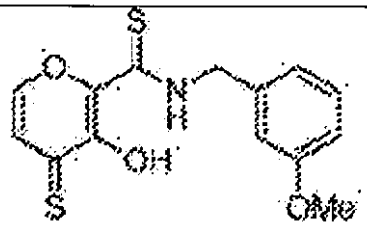
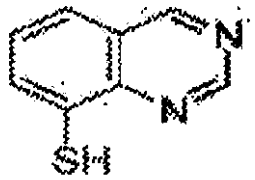
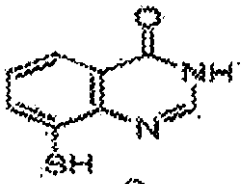
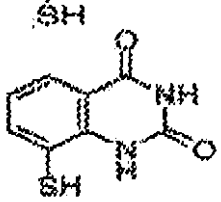
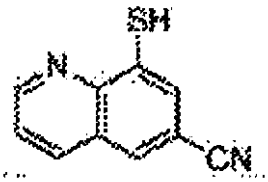
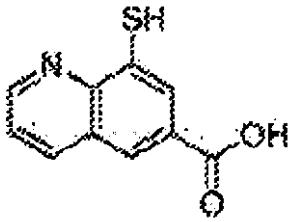
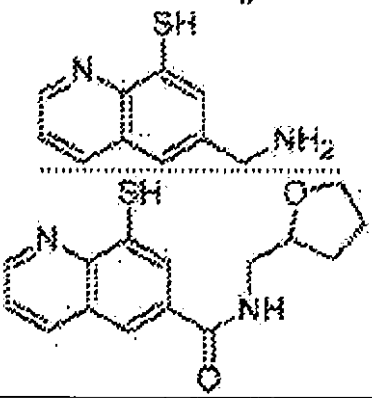








【表１－３６】

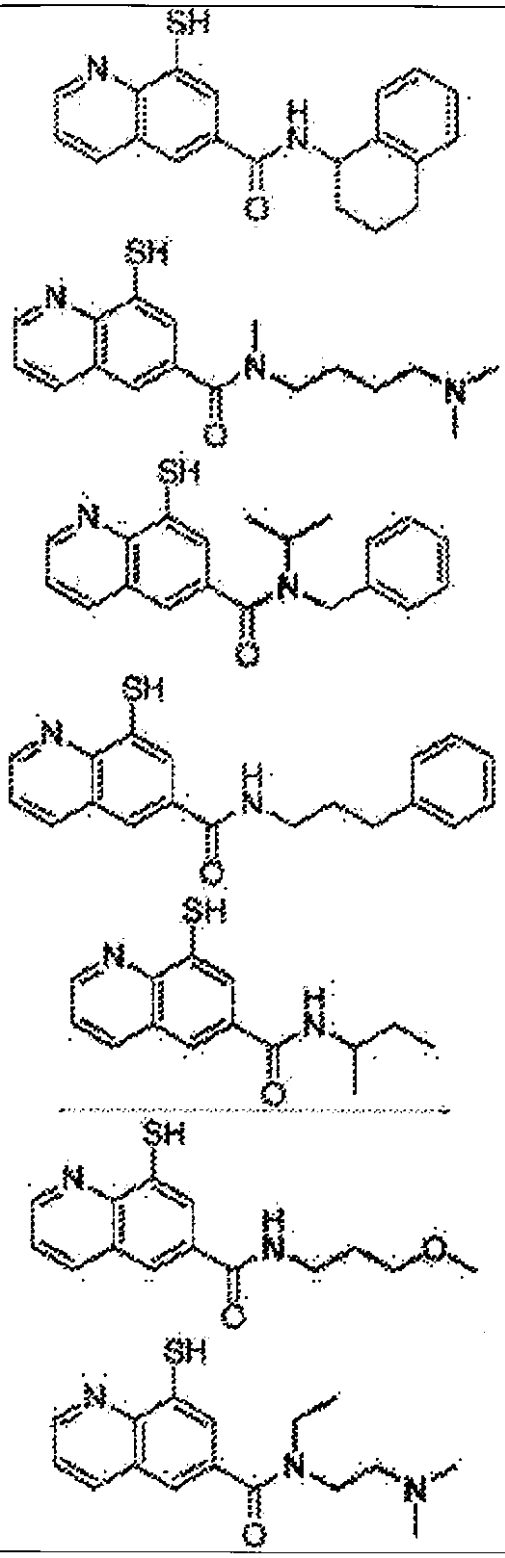
10

20

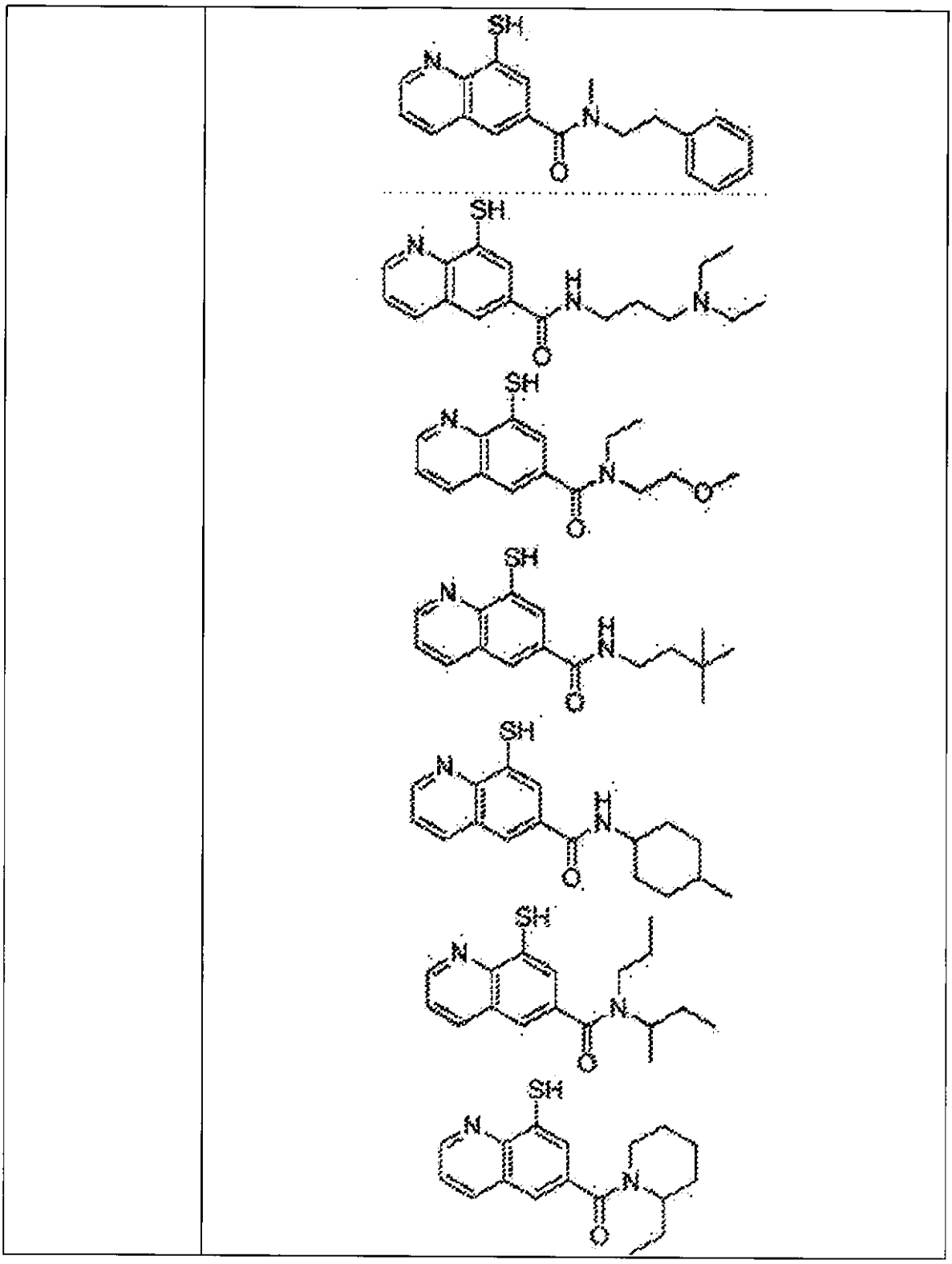
30

40

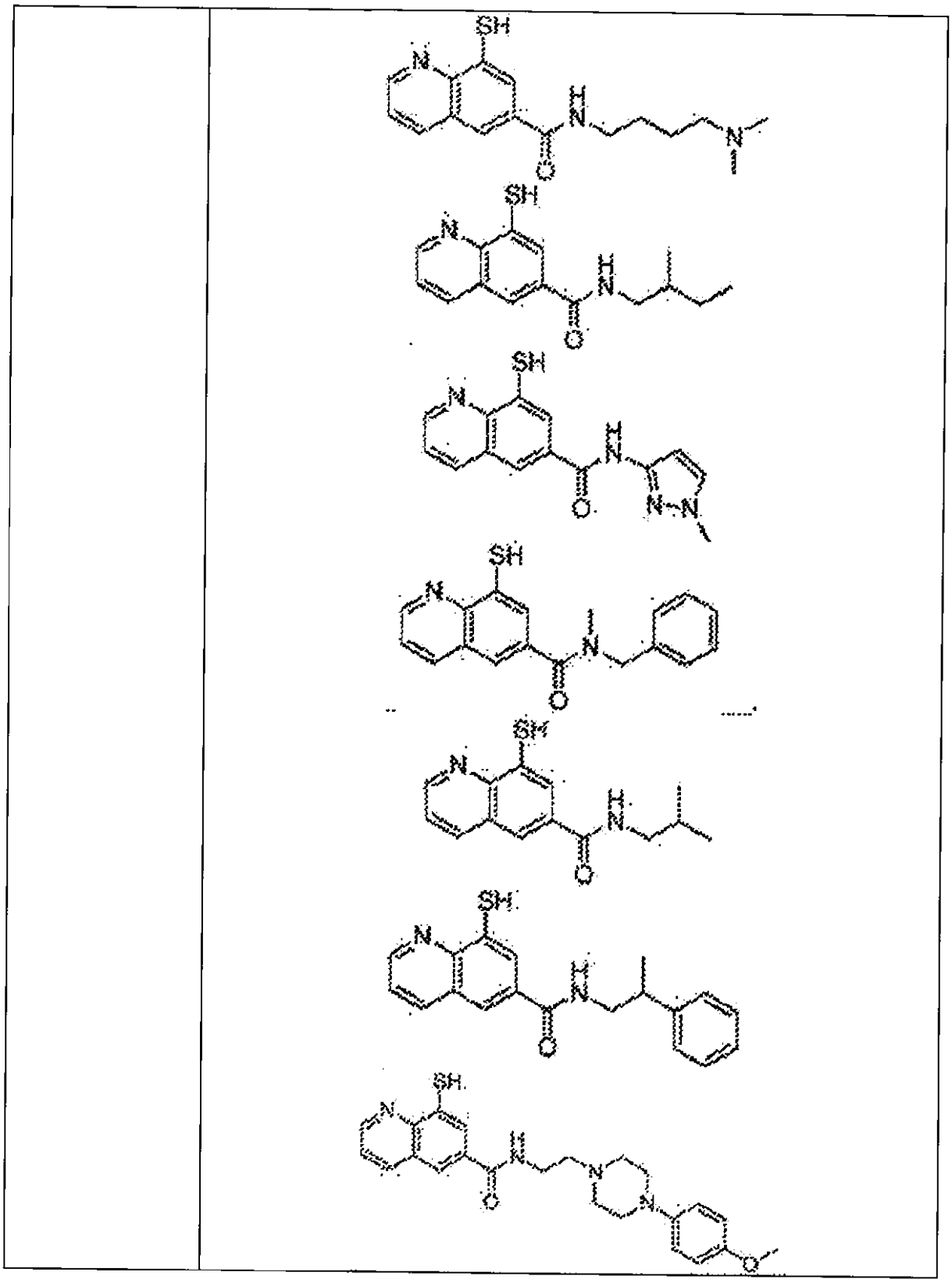
【表１－３７】

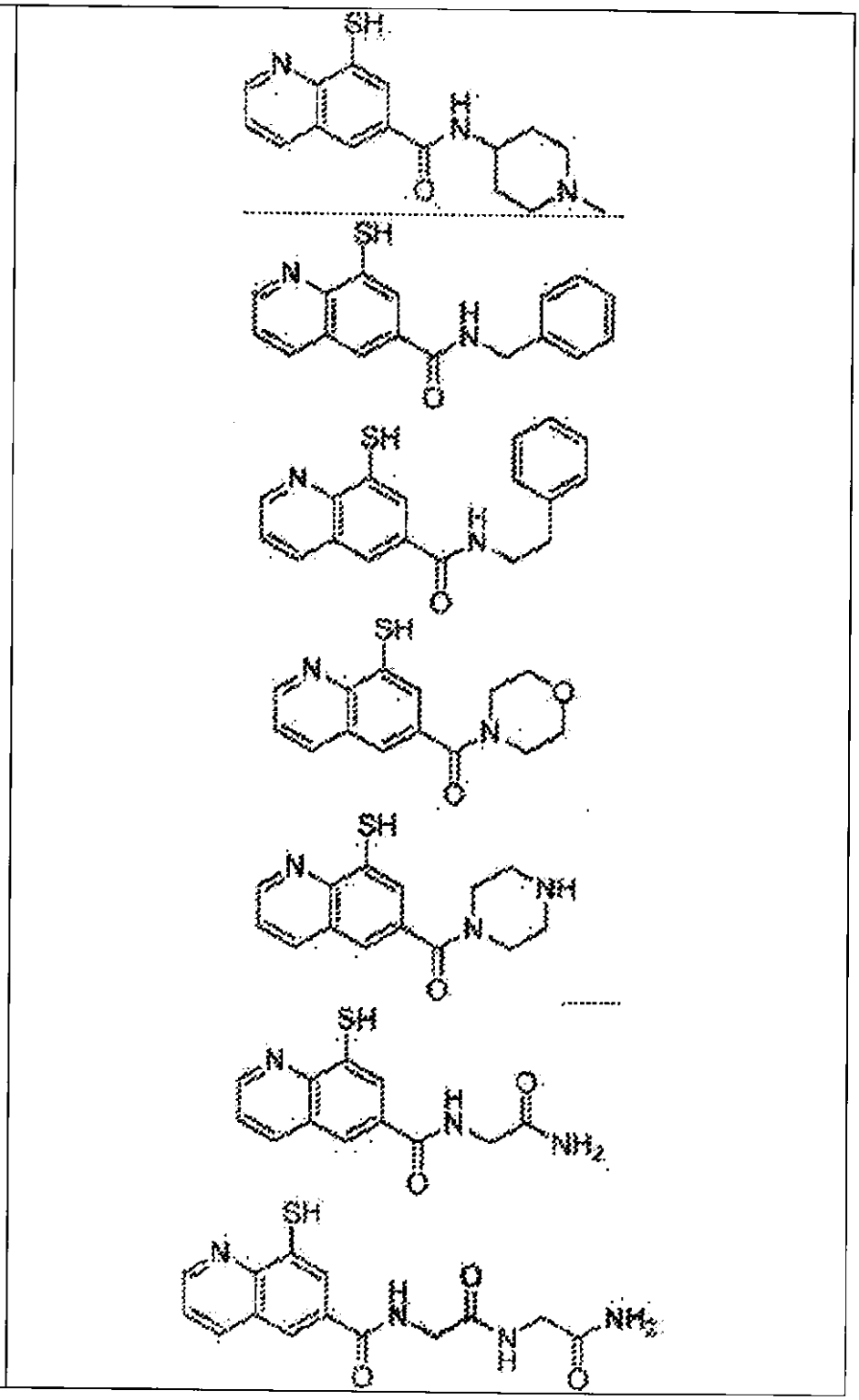
【表１－３８】



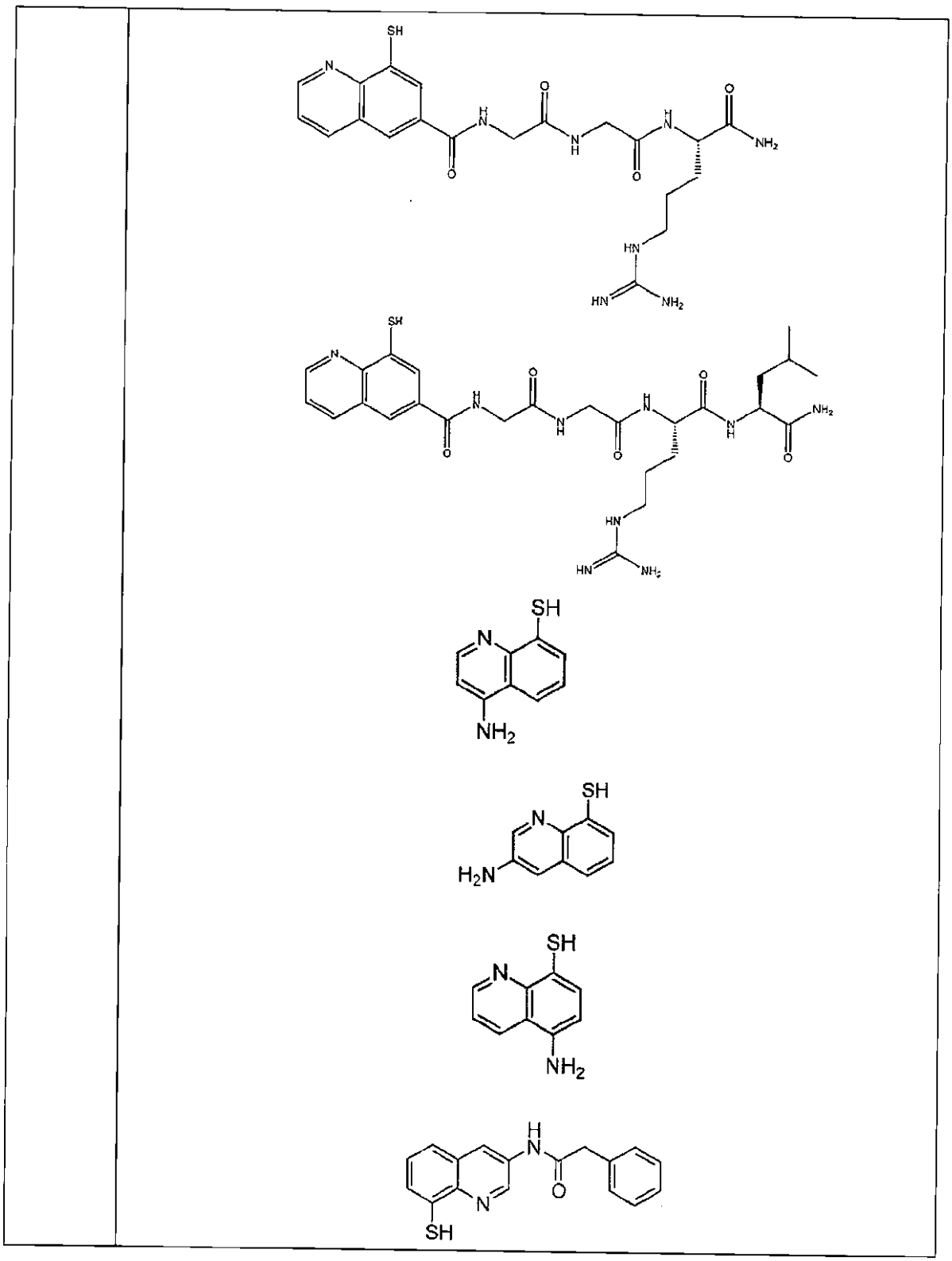
【表１－３９】



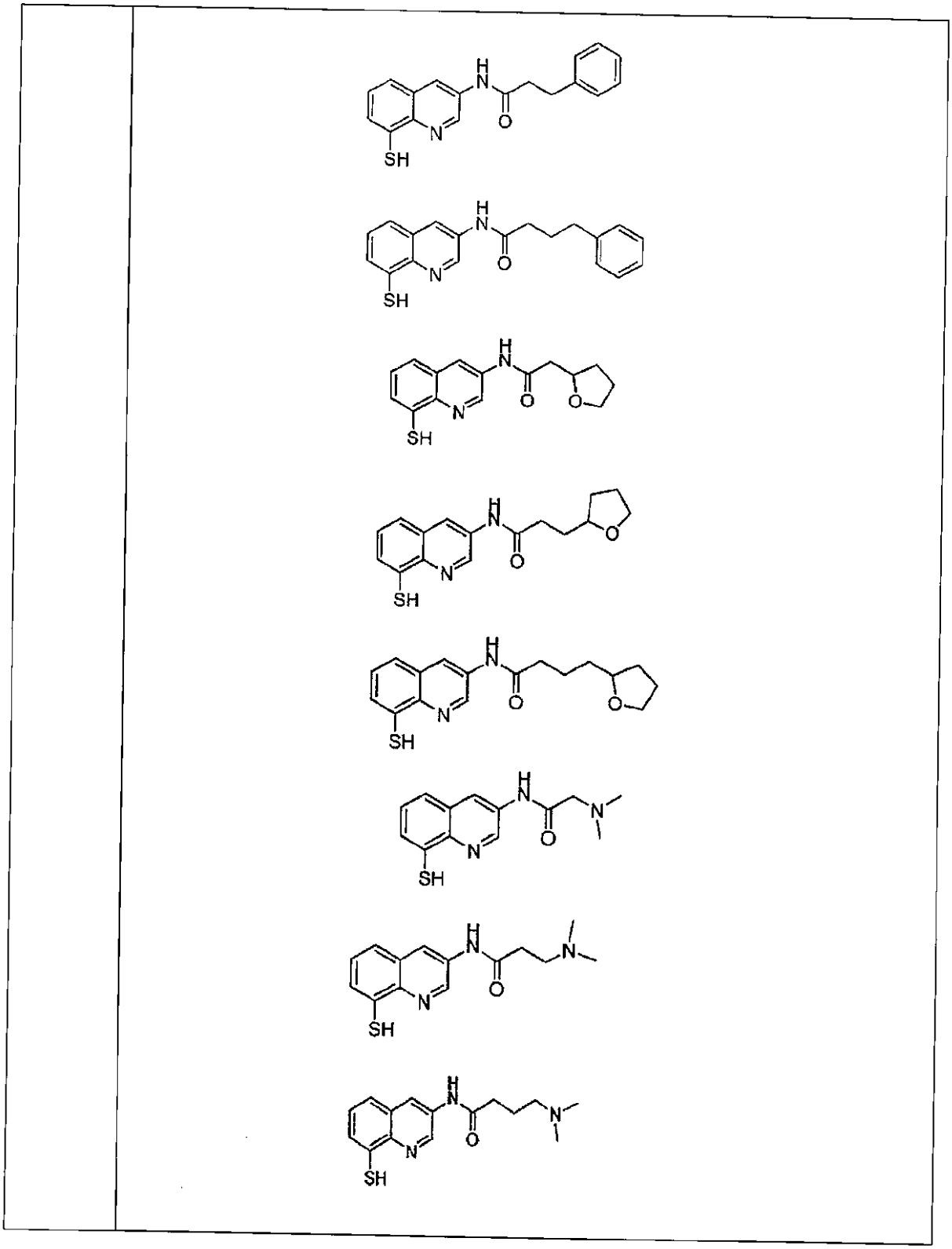
【表１－４０】



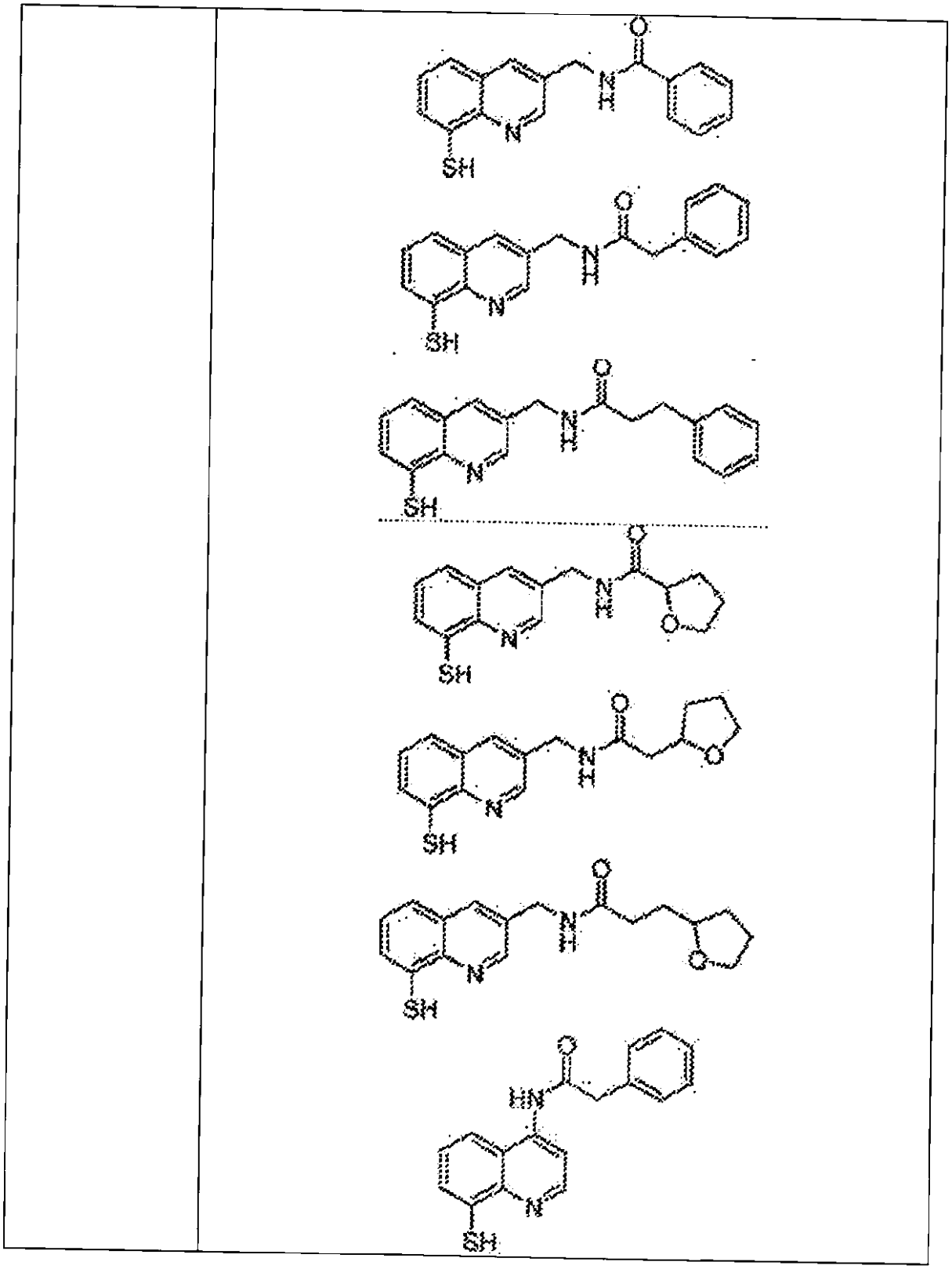
【表１－４１】



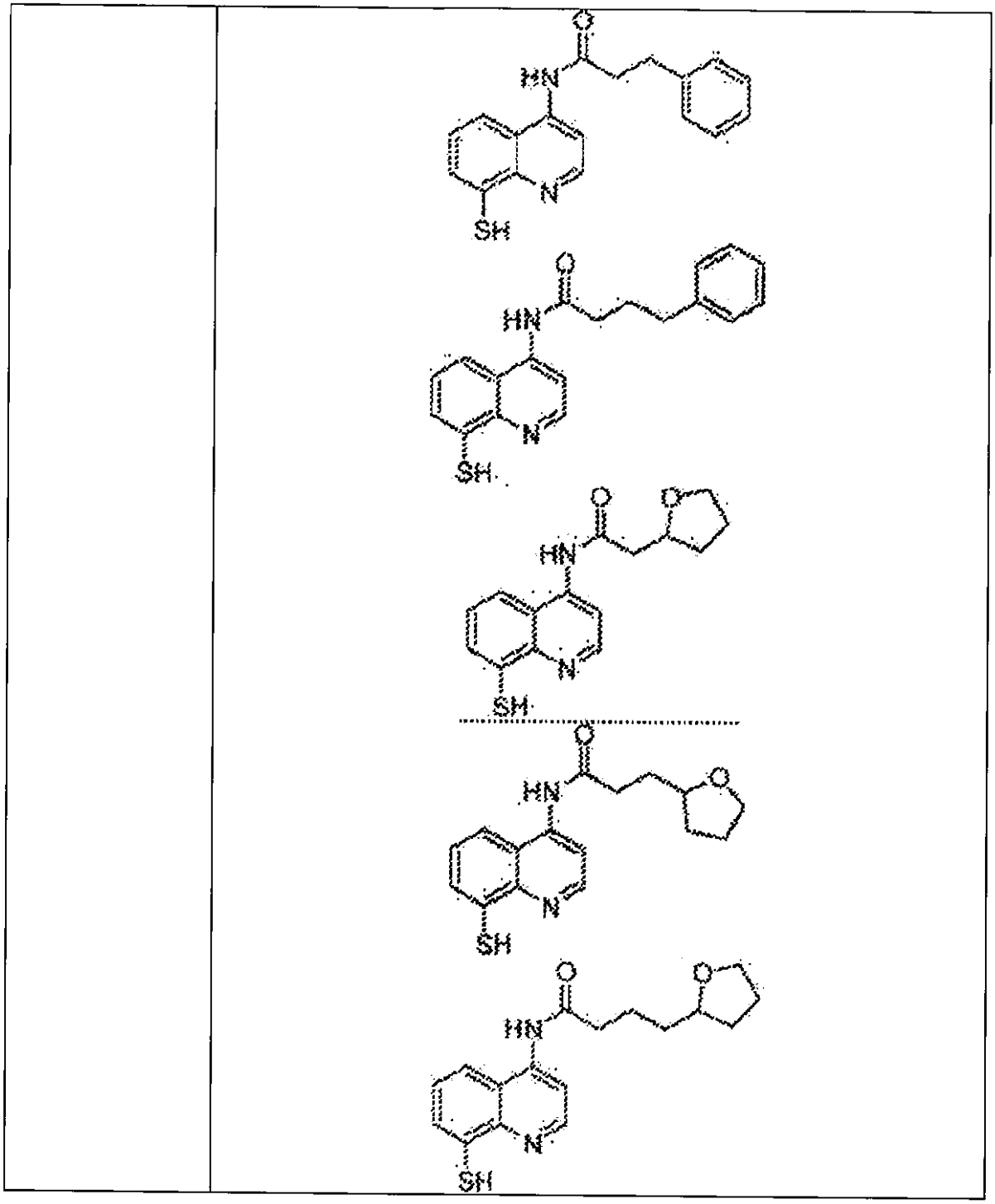
【表１－４２】



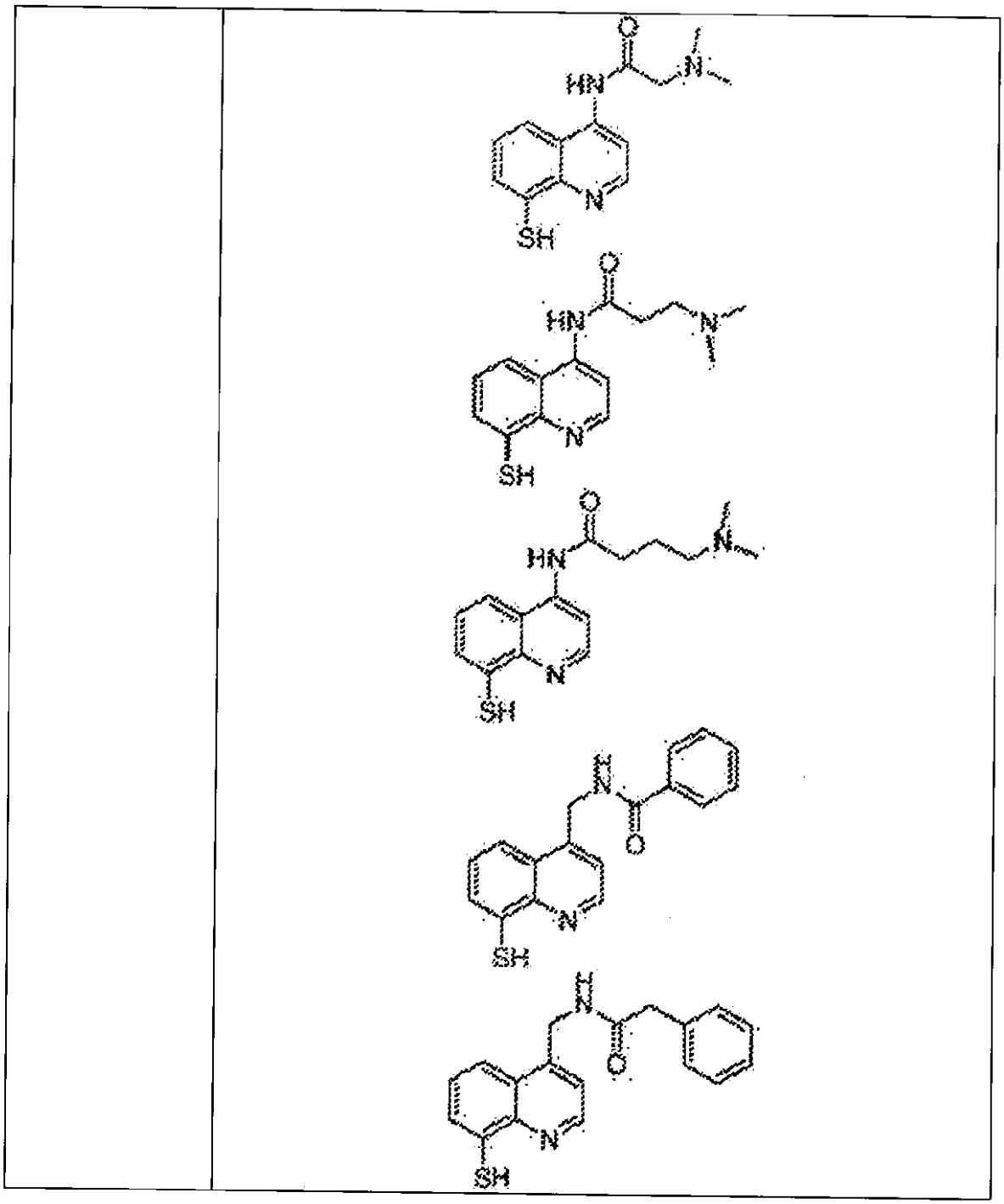
【表１－４３】



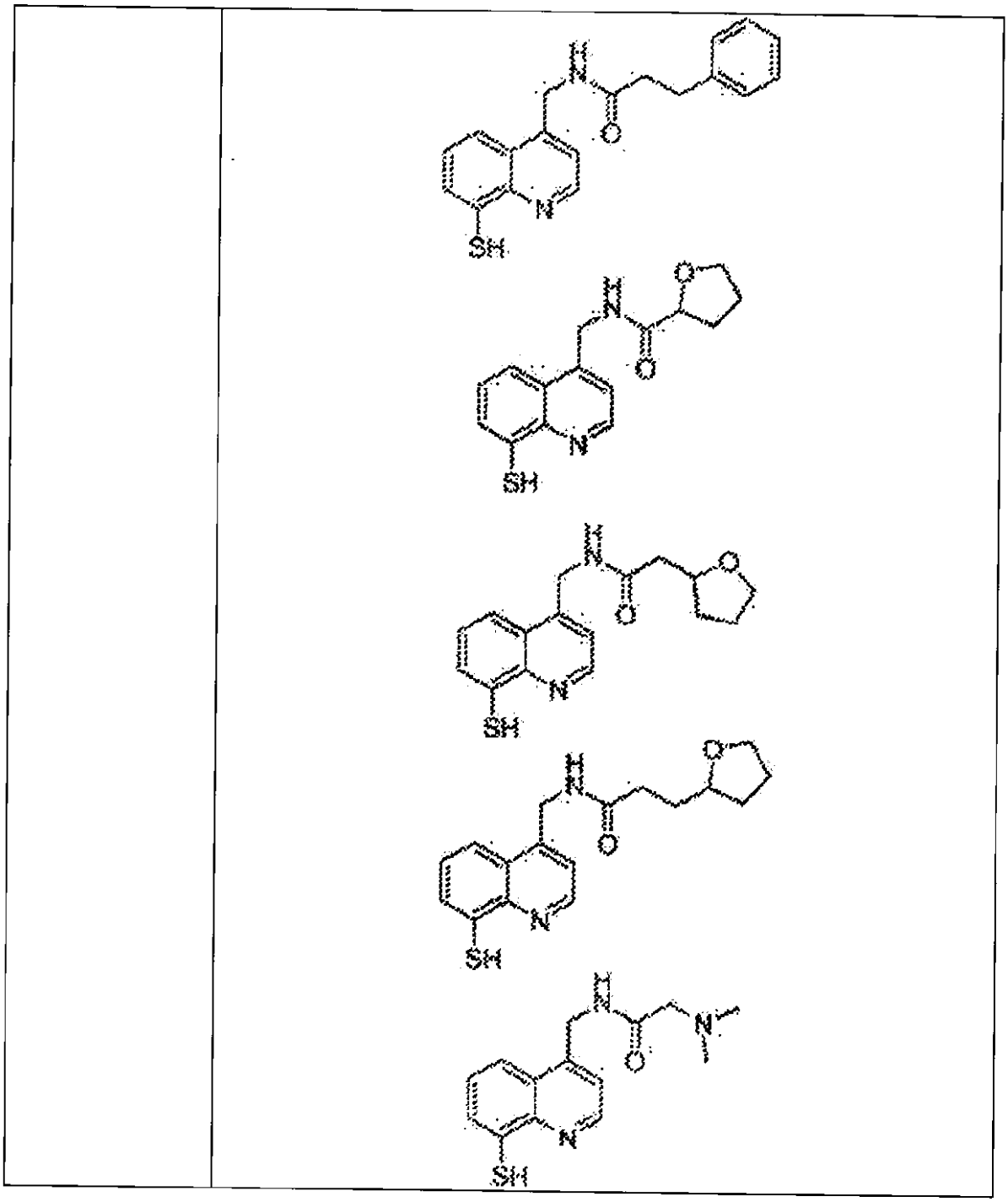
【表１－４４】



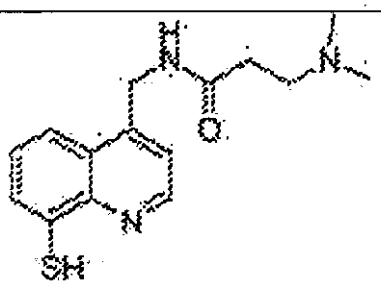
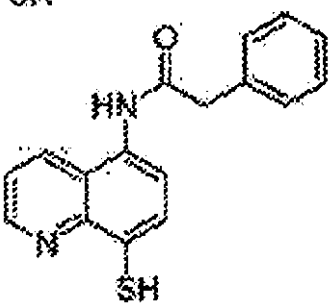
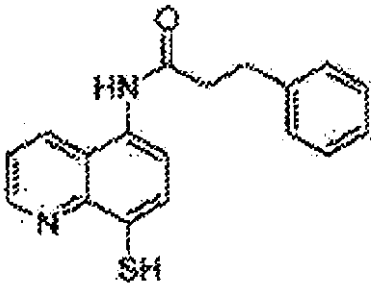
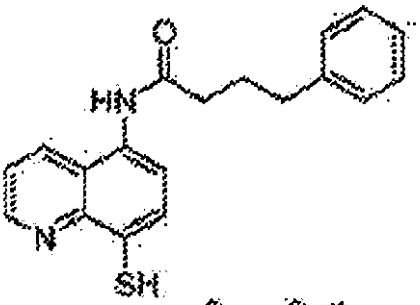
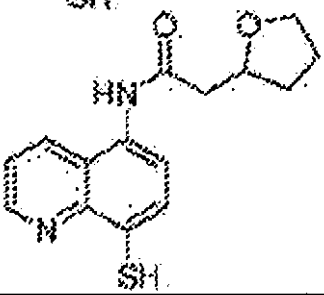
【表１－４５】



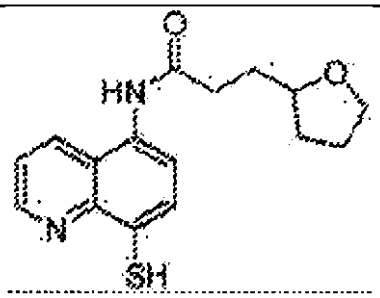
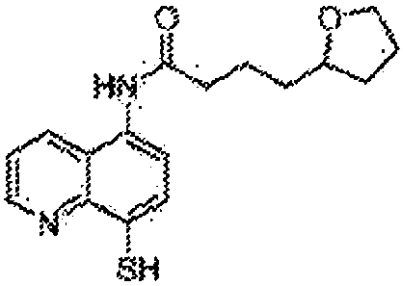
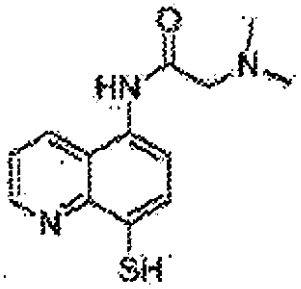
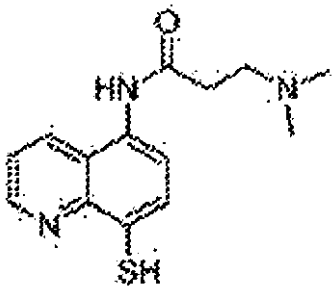
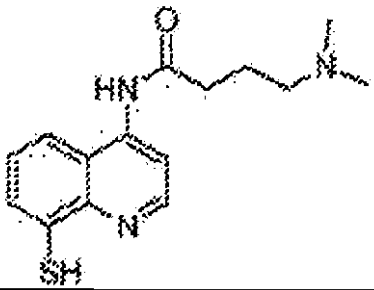
【表１－４６】



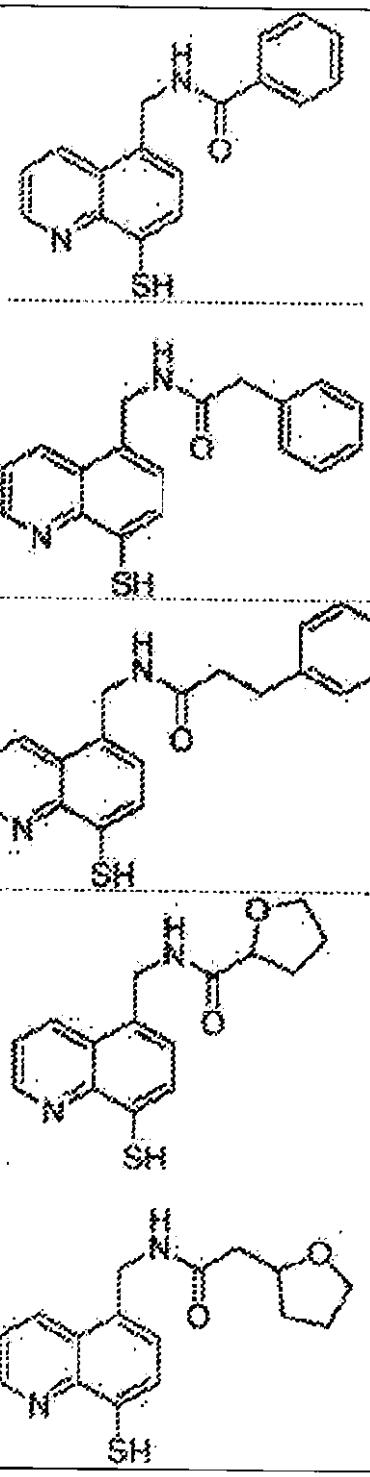
【表１－４７】

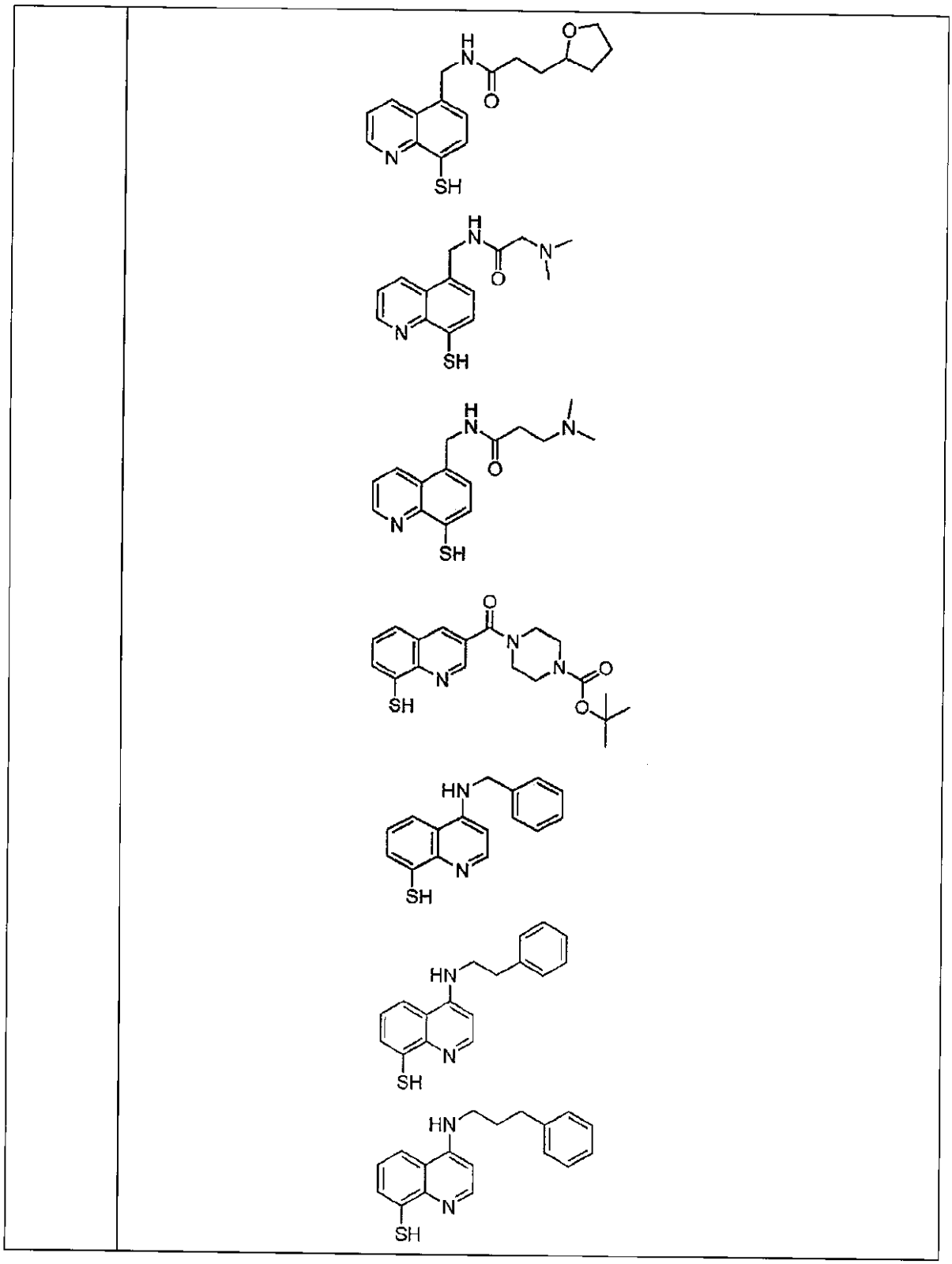
【表１－４８】

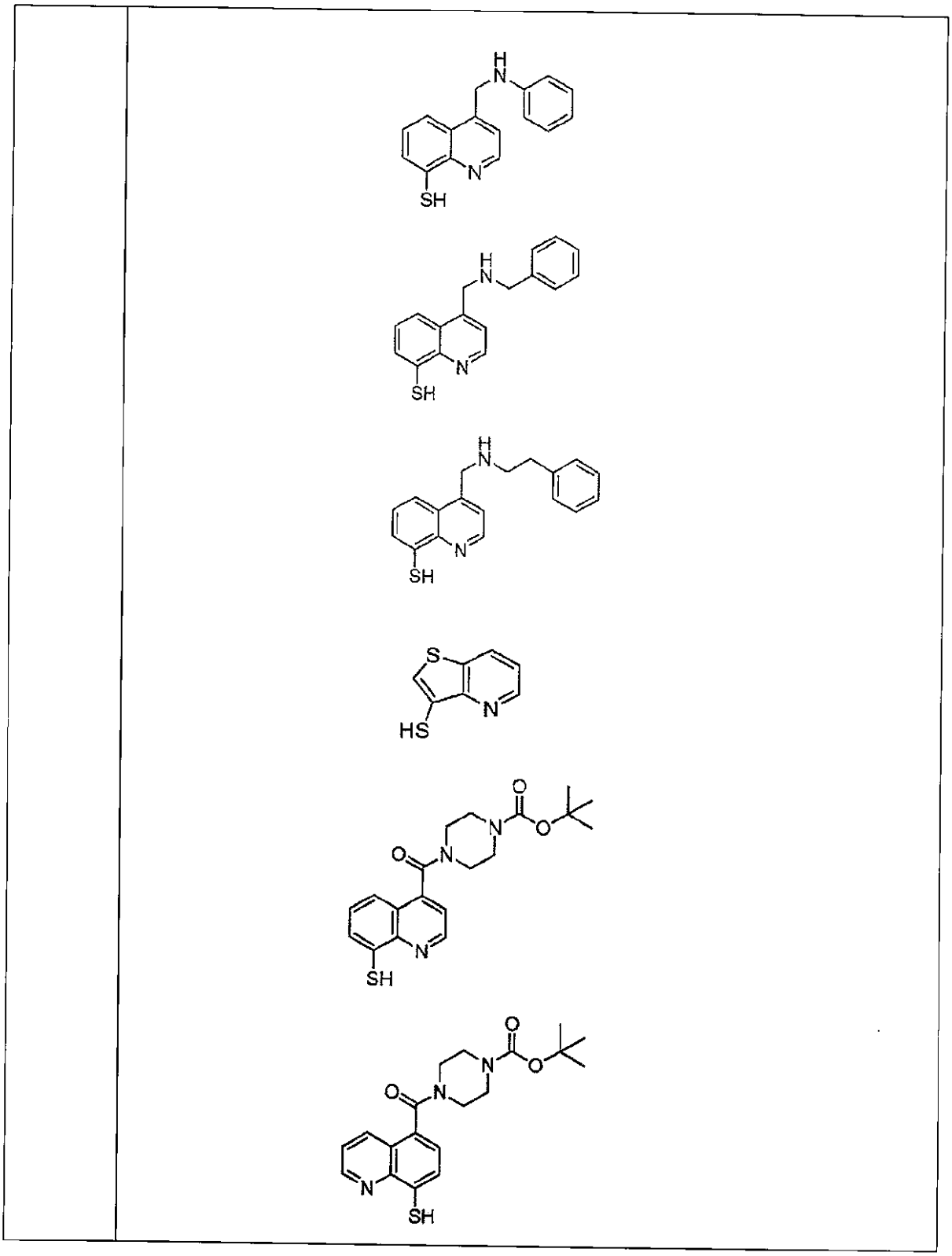
【表１－４９】

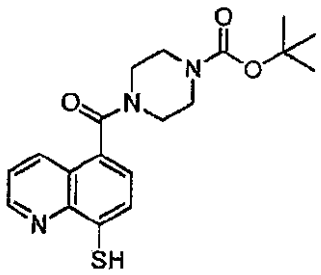
【表１－５０】

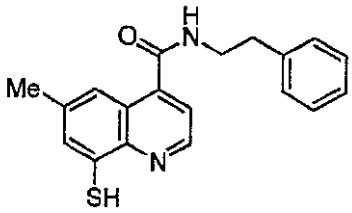


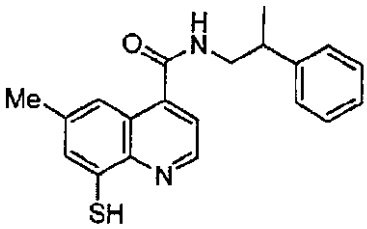
【表１－５１】

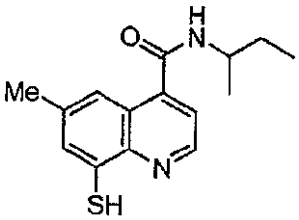


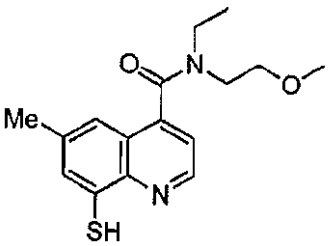
【表１－５２】



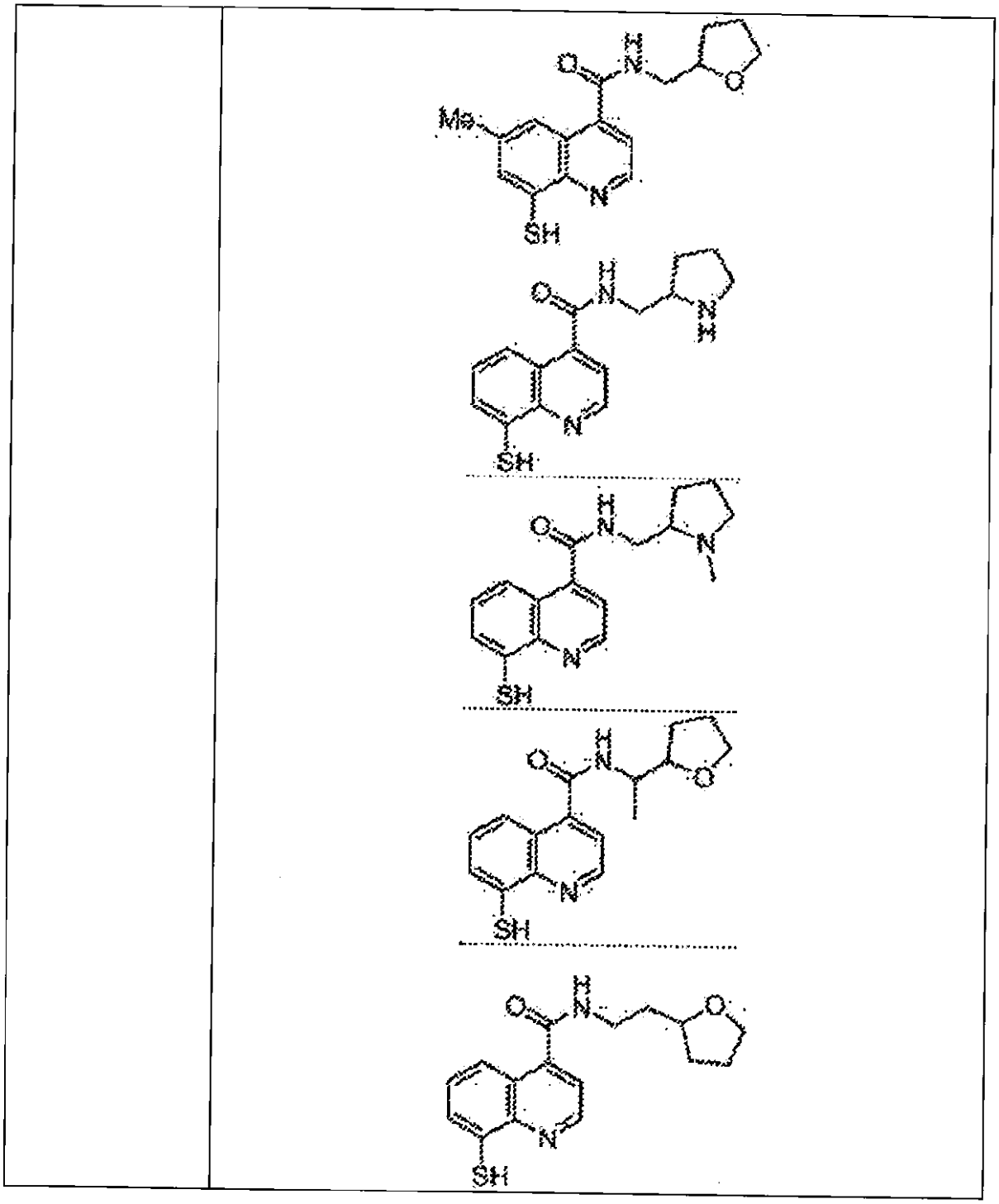




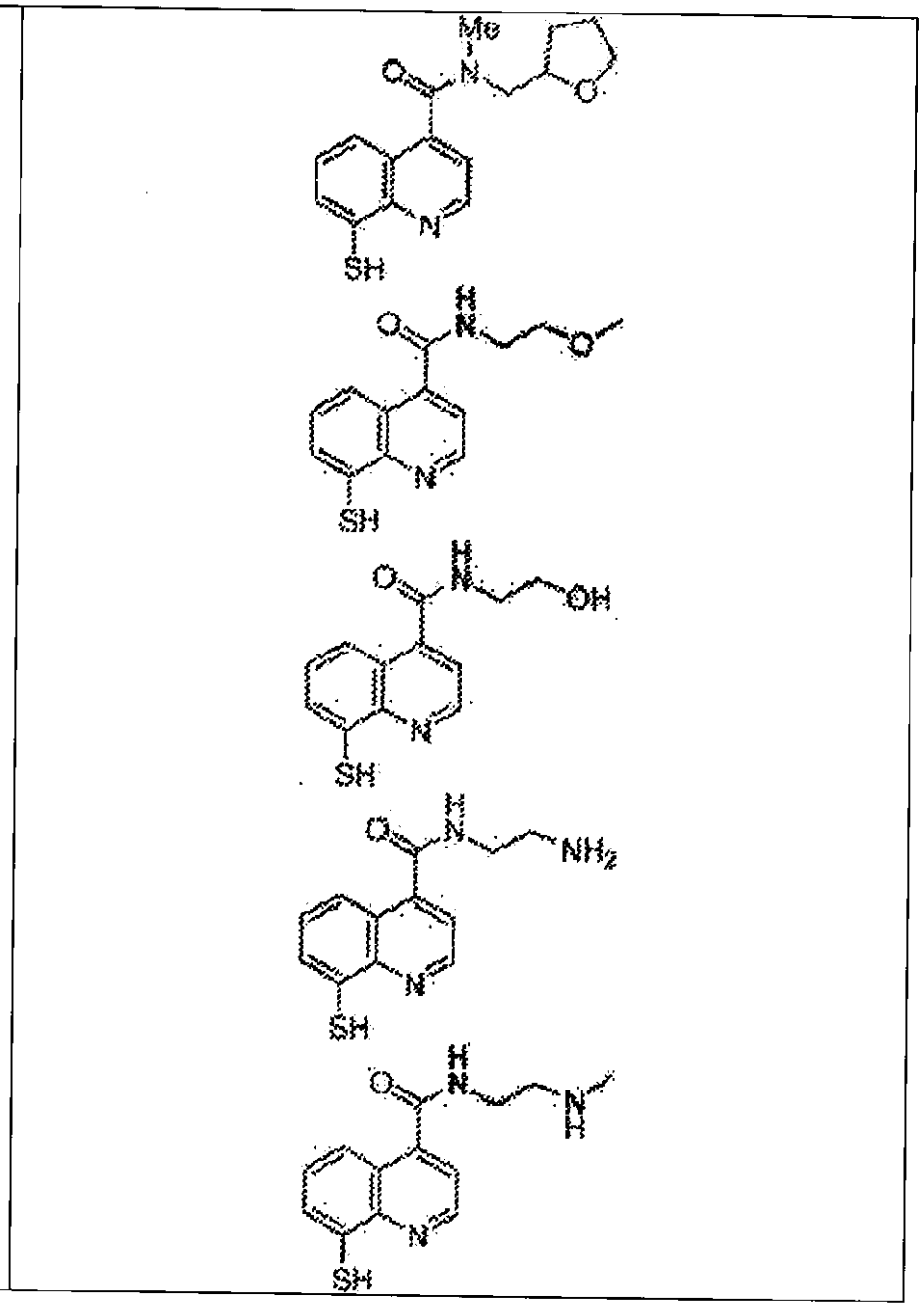




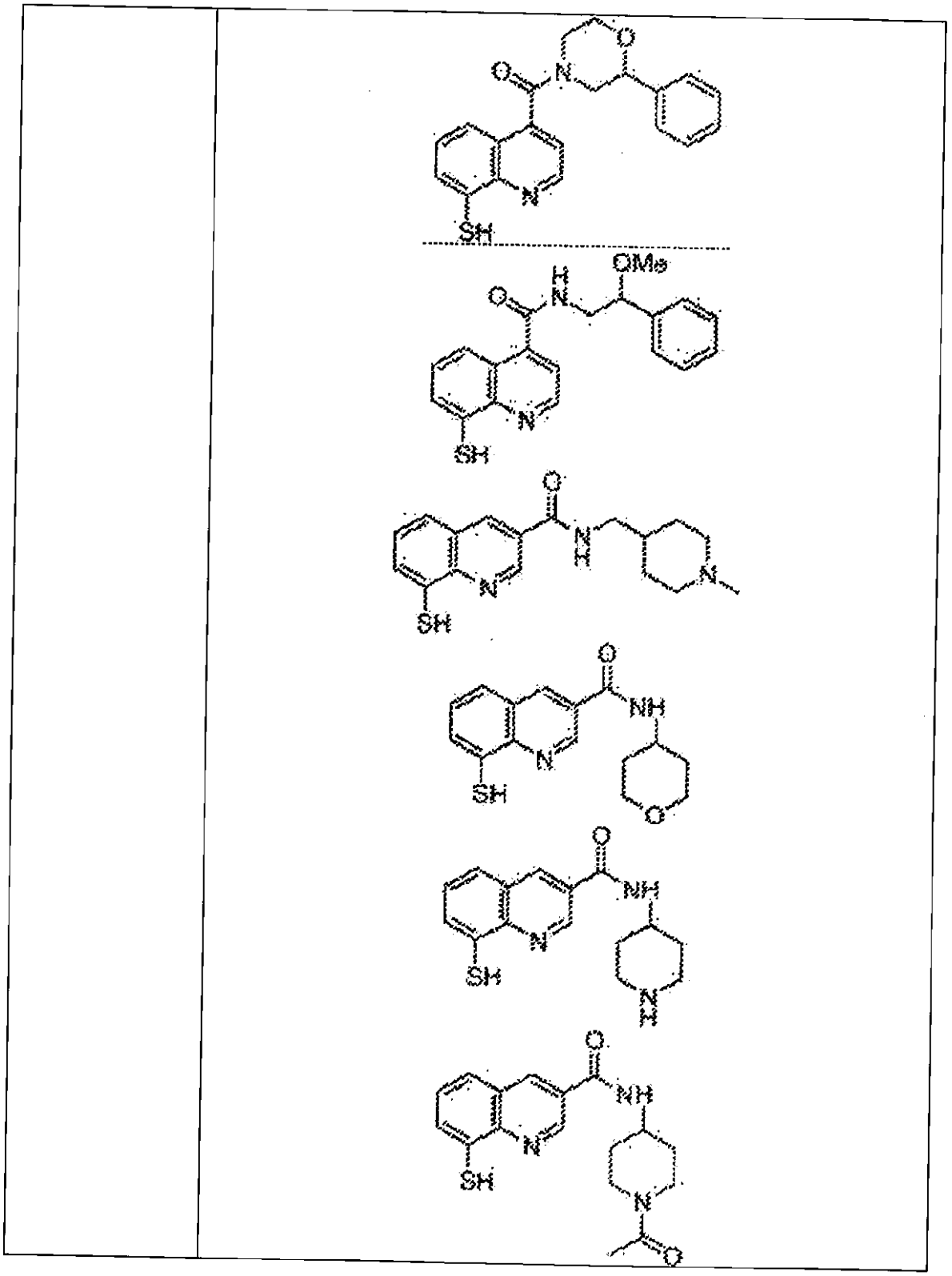
【表１－５３】



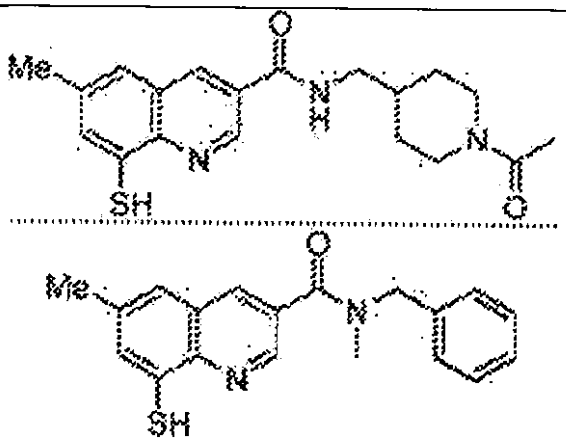
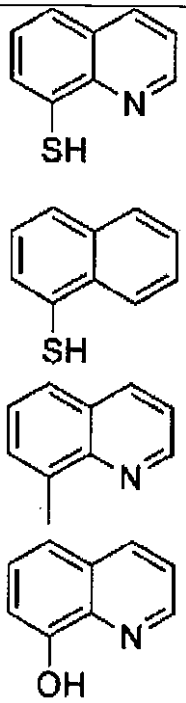
【表１－５４】

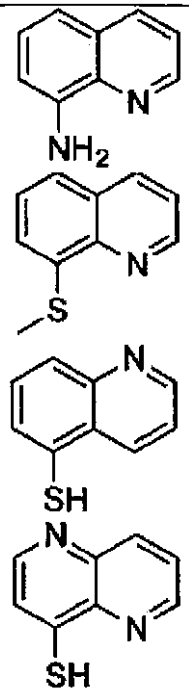
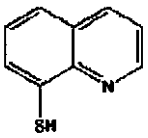
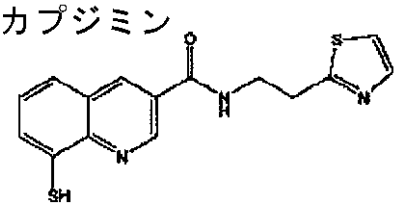
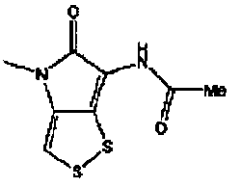
【表１－５５】



【表１－５６】

	 カルフィルゾミブ ＭＬＮ－４９２４
Li et al. Nat Chem Biol. 2017 May;13(5):486-493	キニロン－８－チオール　（８ＴＱ） カプジミン
Lauinger et al. Nat Chem Biol. 2017 Jul;13(7):709-714	チオルチン
Perez et al. J Med Chem. 2017 Feb 23;60(4):1343-1361	

【表１－５７】

	
Chen et al. Cancer Metastasis Rev. 2017 Dec;36(4):655-668.	8TQ  カプジミン  チオルチン 

【０１０３】

本発明は又、Ｒｐｎ１１結合パートナー、すなわち、Ｒｐｎ１１に結合する所望の生物活性を示す限り、抗Ｒｐｎ１１抗体及びこれらのフラグメント、例えば、Ｆｖ抗体、ダイアボディ、シングルドメイン抗体、例えば、ＶＨ及び／又はＶＬポリペプチド、及び抗体フラグメントを提供する。抗体は、例えば、無傷免疫グロブリンとして又は種々のペプチダーゼでの消化によって作製された十分に特性決定されたいくつかのフラグメントとして存在する。よって、例えば、ペプシンは、抗体をヒンジ領域のジスルフィド結合で消化してＦａｂの二量体であるＦ（ａｂ）’２を生成し、Ｆａｂはそれ自体、軽鎖とV_H-C_{H1}がジスルフィド結合により連結したものである。Ｆ（ａｂ）’２は、ヒンジ領域のジスルフィド結合を破断するために温和な条件下で還元することができ、それにより、Ｆ（ａｂ

）’２二量体がＦａｂ’単量体に変換する。Ｆａｂ’単量体は、ヒンジ領域の一部を伴う、本質的にはＦａｂである（Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｐａｕｌ　ｅｄ．，　第３版　１９９３参照）。種々の抗体フラグメントが無傷抗体の消化の点から定義されるが、当業者は、そのようなフラグメントは化学的に又は組換えＤＮＡ法を用いてｄｅ　ｎｏｖｏ合成可能であることを認識するであろう。よって、抗体という用語は又、本明細書で使用する場合、完全な抗体の修飾により生成された抗体フラグメント、又は組換えＤＮＡ法を用いてｄｅ　ｎｏｖｏ合成されたもの（例えば、一本鎖Ｆｖ）又はファージディスプレーライブラリーを用いて特定されたもの（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ　ｅｔ　ａｌ．，（Ｎａｔｕｒｅ，　１９９０　３４８：５５２－５５４参照）を含む。

【０１０４】

標的タンパク質結合パートナーに連結された、Ｒｐｎ１１に結合する抗体を含む二機能性分子は、当技術分野で公知の、例えば、Ｔｓｕｃｈｉｋａｍａ　ｅｔ　ａｌ．（Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｃｅｌｌ，　２０１８，　９（１）：　３３－４６）に示されているような方法に従って作製することができる。

本発明において有用な抗Ｒｐｎ１１抗体としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる。

【表２】

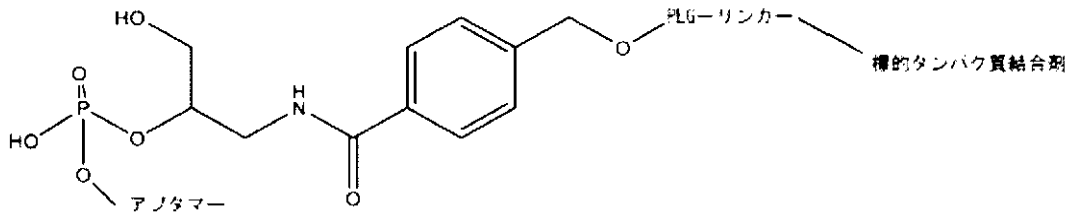
製品	会社	カタログ番号
プロテアソーム１９Ｓ　Ｒｐｎ１１／Ｓ１３サブユニット（ヒト）ポリクローナル抗体	Ｅｎｚｏ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｉｎｃ．	ＢＭＬ－ＰＷ９６２５－０１００
抗２６Ｓプロテアソーム調節サブユニットＲｐｎ１１抗体	ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ	ＡＢＥ３９０
抗２６Ｓプロテアソーム調節サブユニットＲｐｎ１１，クローン７Ｃ７．１	ＭｉｌｌｉｐｏｒｅＳｉｇｍａ	ＭＡＢＥ８８１
Ｐ４３５８８（酵母ユビキチンカルボキシル末端ヒドロラーゼＲｐｎ１１）のＮ末端に対する抗体の組合せ	Ａｂｍａｒｔ	Ｘ１－Ｐ４３５８８

【０１０５】

本発明は又、アプタマーであるＲｐｎ１１結合パートナーも提供する。標的タンパク質結合パートナーに連結された、Ｒｐｎ１１に結合するアプタマーを含む二機能性分子は、当技術分野で公知の、例えば、Ｗａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，　ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０２１／ｊａ４１１７３９５　｜　Ｊ．　Ａｍ．　Ｃｈｅｍ．　Ｓｏｃ．　２０１４，　１３６，　２７３１－２７３４に示されているような方法に従って作製することができる。

一実施形態では、リンカーを介して標的タンパク質結合パートナーに連結された、アプタマーであるＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子は、以下に示される一般構造を有する。

【化５５】

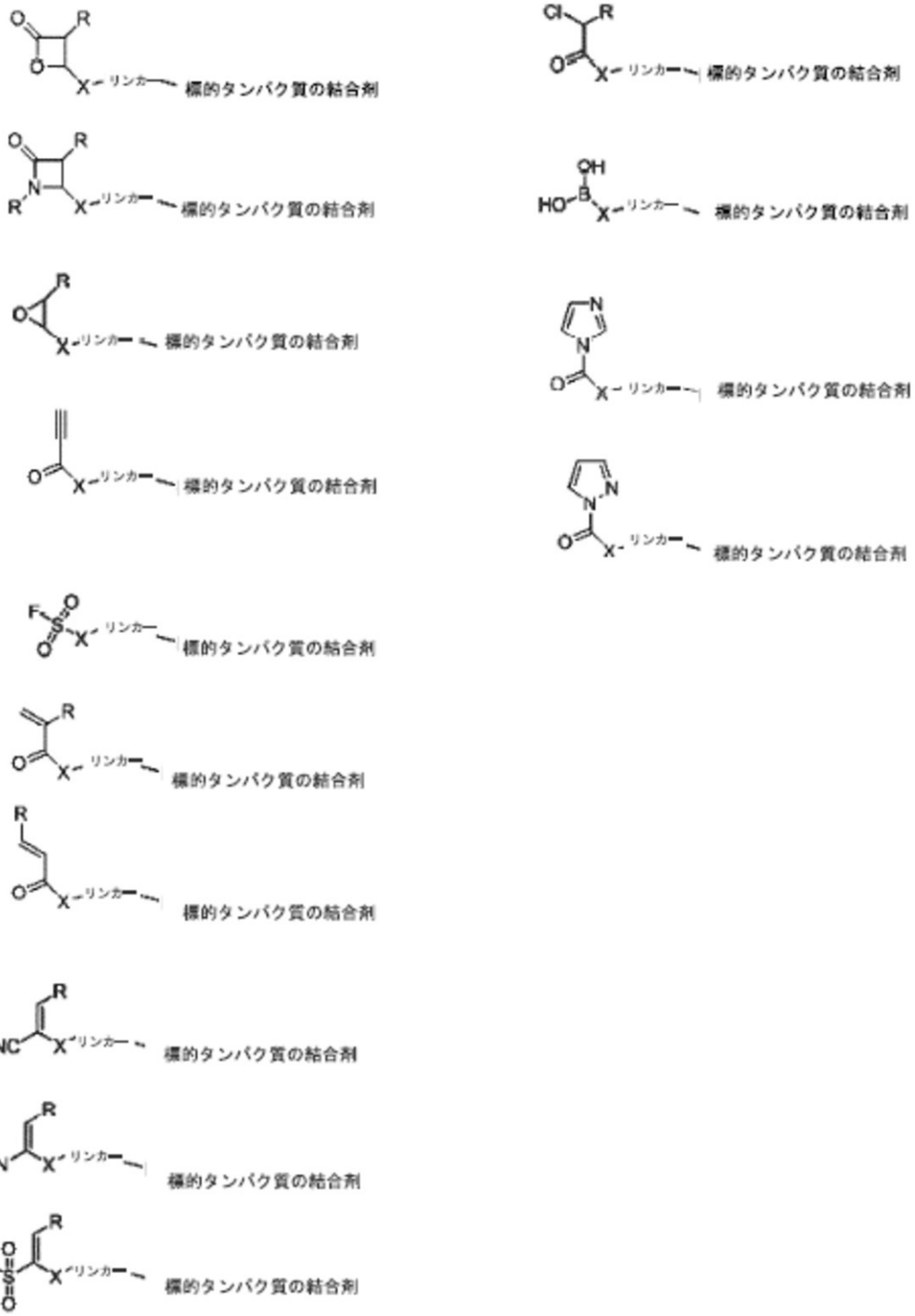


本発明は又、例えば、米国特許第９，６７０，４８２号に記載されているような二環式又は多重特異性ペプチド分子であるＲｐｎ１１結合パートナーも提供する。このような二環式ペプチド分子は、低分子量（１．５～２ｋＤａ）であり、フレキシブルであり、化学的に合成される。

【０１０６】

以下に示す構造が、本発明による二機能性分子を作製するための第１の結合パートナーと第２の結合パートナーの共有結合を可能とする：以下に示される構造において、ＸはＲｐｎ１１結合パートナーを表す。

【化５６】



【０１０７】

標的タンパク質結合パートナー

標的タンパク質結合パートナーは、上記に示されるような親和性又はＫｄで選択された標的タンパク質に結合する分子（タンパク質、ペプチド、タンパク質のリガンド、ＤＮＡ若しくはＲＮＡなどの核酸又はＤＮＡ／ＲＮＡ分子の組合せ）である。

用語「標的タンパク質結合パートナー」には、標的タンパク質に結合する分子、例えば、小分子、抗体、アプタマー、ペプチド、標的タンパク質のリガンドが含まれる。標的結合パートナーは、Ｒｐｎ１１結合パートナーに直接、共有結合的に連結されるか、又はリ

ンカーを介して連結されて、標的タンパク質の分解を促進する二機能性分子を形成する。

【０１０８】

本発明による標的タンパク質結合パートナーは、タンパク質に結合し、且つ、小分子であり得る。所与の標的タンパク質の活性を阻害することが知られている小分子は、本発明によれば有用であり、限定されるものではないが、キナーゼ阻害剤、ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、Ｈｓｐ９０阻害剤、ＨＤＭ２及びＭＤＭ２阻害剤、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、核内ホルモン受容体化合物、免疫抑制化合物、及びアリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物が含まれる。本発明に有用な例示的小分子阻害剤標的タンパク質部分を以下に示す。

標的タンパク質パートナーとしては又、対象とする標的タンパク質に特異的に結合する抗体が含まれる。用語「抗体」（Ａｂ）には、本明細書で使用する場合、所望の結合活性を示す限り、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化又はヒト抗体、Ｆｖ抗体、ダイアボディ、シングルドメイン（ＶＨ、ＶＬドメイン）抗体、及び抗体フラグメントが含まれる。「抗体」は、タンパク質のエピトープと特異的に結合するポリペプチドを指す。軽鎖はκ又はλのいずれかとして分類される。重鎖はγ、μ、α、δ、又はεとして分類され、これが次にそれぞれ免疫グロブリンクラスＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ及びＩｇＥを定義する。

【０１０９】

抗体は、例えば、無傷免疫グロブリンとして又は種々のペプチダーゼでの消化によって作製された十分に特性決定されたいくつかのフラグメントとして存在する。よって、例えば、ペプシンは、抗体をヒンジ領域のジスルフィド結合で消化してＦａｂの二量体であるＦ（ａｂ）’２を生成し、Ｆａｂはそれ自体、軽鎖とV_H-C_{H1}がジスルフィド結合により連結したものである。Ｆ（ａｂ）’２は、ヒンジ領域のジスルフィド結合を破断するために温和な条件下で還元することができ、それにより、Ｆ（ａｂ）’２二量体がＦａｂ’単量体に変換する。Ｆａｂ’単量体は、ヒンジ領域の一部を伴う、本質的にはＦａｂである（Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｐａｕｌ　ｅｄ．，　第３版１９９３参照）。種々の抗体フラグメントが無傷抗体の消化の点から定義されるが、当業者は、そのようなフラグメントは化学的に又は組換えＤＮＡ法を用いてｄｅ　ｎｏｖｏ合成可能であることを認識するであろう。よって、抗体という用語は又、本明細書で使用する場合、完全な抗体の修飾により生成された抗体フラグメント、又は組換えＤＮＡ法を用いてｄｅ　ｎｏｖｏ合成されたもの（例えば、一本鎖Ｆｖ）又はファージディスプレーライブラリーを用いて特定されたもの（例えば、ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ　ｅｔ　ａｌ．，ａｔｕｒｅ，　１９９０　３４８：５５２－５５４参照）。

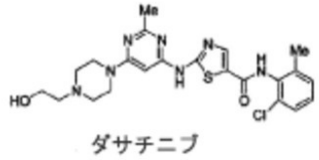
本発明は又、ハロアルキル基である標的タンパク質結合パートナーも提供し、このアルキル基は一般に、炭素約１又は２個～炭素約１２個の長さ、例えば、炭素２個～炭素１０個の長さ、炭素３個～炭素約８個の長さ、及び炭素４個～炭素約６個の長さの範囲のサイズである。ハロアルキル基は、一般に、直鎖アルキル基であり（分岐鎖アルキル基も使用可能である）、少なくとも１個のハロゲン基、好ましくは、単一のハロゲン基、多くの場合、単一の塩化物基のエンドキャップを有する。本発明において使用するためのハロアルキルＰＴ基は、好ましくは、化学構造－（CH_2）ｖ－ハロにより表され、ここで、ｖは２～約１２、多くの場合、約３～約８、より多くの場合には、約４～約６の整数である。ハロはハロゲンであり得るが、好ましくは、Ｃｌ又はＢｒ、より多くの場合にはＣｌである。

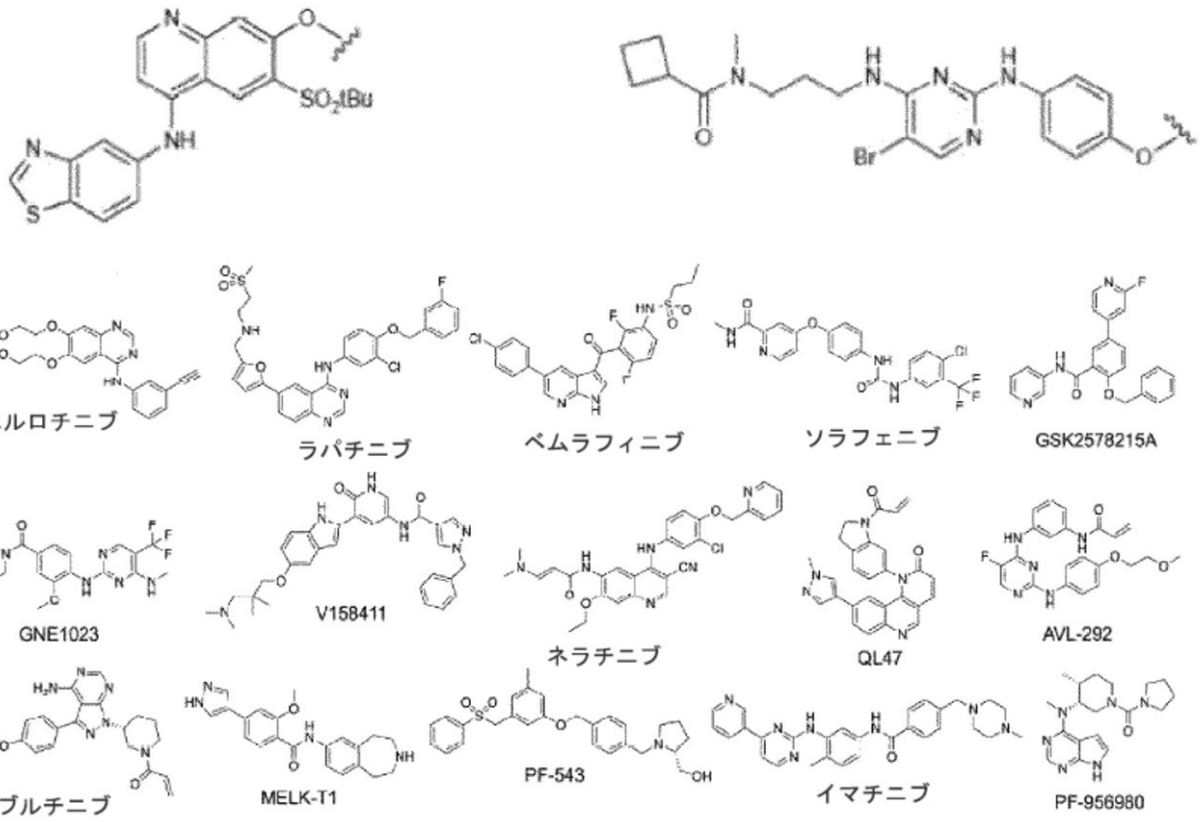
【０１１０】

本発明は又、標的タンパク質結合パートナーの薬学上許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物及び多形体も含む。

キナーゼ阻害剤である標的タンパク質結合パートナーとしては、限定されるものではないが、以下に示される分子及びこれらの誘導体のうちいずれか１つが含まれる。

【化５７】



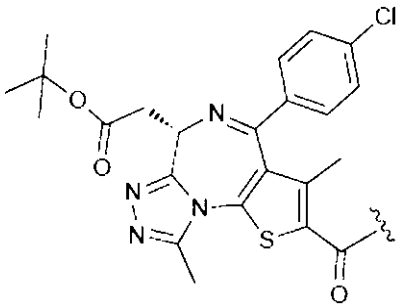


Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｓｍａｌｌ－Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｄｏｗｎｒｅｇｕｌａｔｏｒｓ，２０１７，Ｃｅｌｌ Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．，２５：３０－３５参照。

【０１１１】

ＢＥＴタンパク質を標的とする標的タンパク質結合パートナーとしては、限定されるものではないが、以下に示される分子及びその誘導体が含まれる。

【化５８】



JQ1

更なるＢＥＴ阻害剤は、Ｒｏｍｅｒｏ，Ｆ．Ａ．，Ｔａｙｌｏｒ，Ａ．Ｍ．，Ｃｒａｗｆｏｒｄ，Ｔ．Ｄ．，Ｔｓｕｉ，Ｖ．，Ｃｏｔｅ，Ａ．，Ｍａｇｎｕｓｏｎ，Ｓ．Ｄｉｓｒｕｐｔｉｎｇ Ａｃｅｔｙｌ－Ｌｙｓｉｎｅ Ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ：Ｐｒｏｇｒｅｓｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ（２０１６ Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，５９（４），１２７１－１２９８）に記載されている。

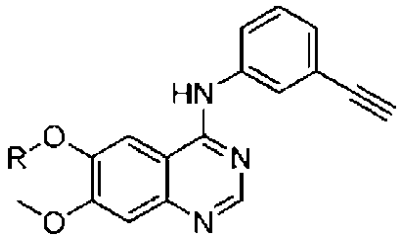
【０１１２】

Ｉ．キナーゼ及びホスファターゼ阻害剤：

キナーゼ阻害剤としては、本明細書で使用する場合、限定されるものではないが以下のものが含まれる。

１．エルロチニブ誘導体チロシンキナーゼ阻害剤：

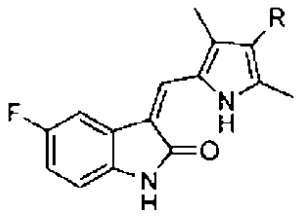
【化５９】



式中、Ｒは、例えばエーテル基を介して付着したリンカーである；

２．キナーゼ阻害剤スニチニブ（誘導体化）：

【化６０】

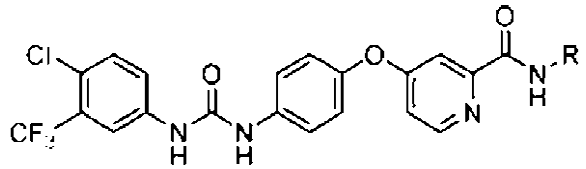


（誘導体化　Ｒは、例えばピロール部分に付着したリンカーである）；

【０１１３】

３．キナーゼ阻害剤ソラフェニブ（誘導体化）：

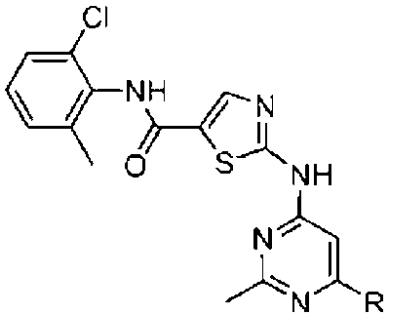
【化６１】



（誘導体化　Ｒは、例えばアミド部分に付着したリンカーである）；

４．キナーゼ阻害剤デサチニブ（誘導体化）：

【化６２】

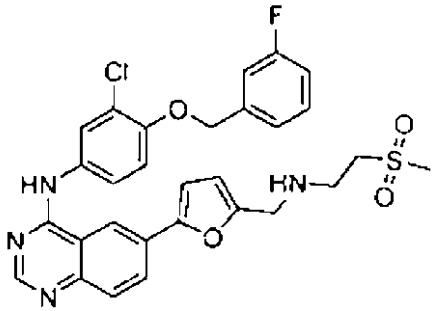


（誘導体化　Ｒは、例えばピリミジンに付着したリンカーである）；

【０１１４】

５．キナーゼ阻害剤ラパチニブ（誘導体化）：

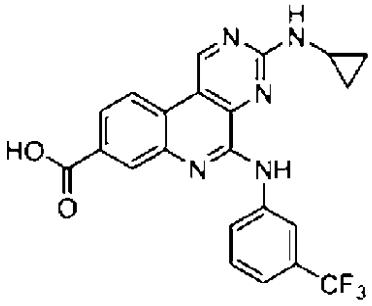
【化６３】



（誘導体化　リンカーは、例えばスルホニルメチル基の末端メチルを介して付着されている）；

６．キナーゼ阻害剤Ｕ０９－ＣＸ－５２７９（誘導体化）：

【化６４】

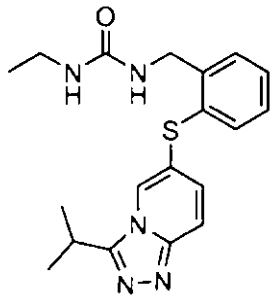


誘導体化　リンカーは、例えばアミン（アニリン）、カルボン酸又はアミンαを介してシクロプロピル基、又はシクロプロピル基に付着されている；

【０１１５】

７．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤Ｙ１Ｗ及びＹ１Ｘ（誘導体化）：

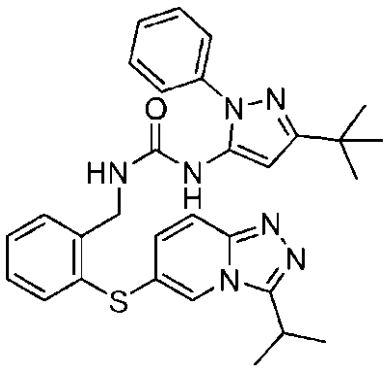
【化６５】



YIX

（１－エチル－３－（２－｛［３－（１－メチルエチル）［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル］スルファニル｝ベンジル）尿素
誘導体化　リンカーは、例えばｉ－プロピル基を介して付着されている

【化６６】



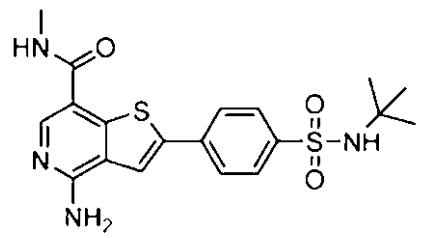
Y1W

１－（３－ｔｅｒｔ－ブチル－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－３－（２－｛［３－（１－メチルエチル）［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピリジン－６－イル］スルファニル｝ベンジル）尿素
誘導体化　リンカーは、例えば、好ましくはｉ－プロピル基又はｔ－ブチル基のいずれかを介して付着されている
を含む、Ｍｉｌｌａｎ，ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ Ｉｎｈａｌｅｄ Ｐ３８ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｏｂｓｔｒｕｃｔｉｖｅ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｄｉｓｅａｓｅ，（２０１１，］．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５４：７７９７）で特定されているキナーゼ阻害剤；

【０１１６】

８．以下の構造を有する化合物６ＴＰ及びＯＴＰ（誘導体化）：

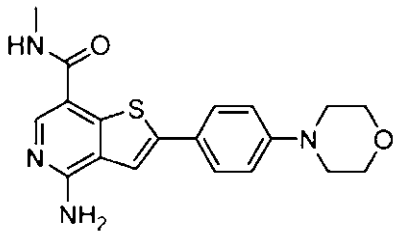
【化６７】



6TP

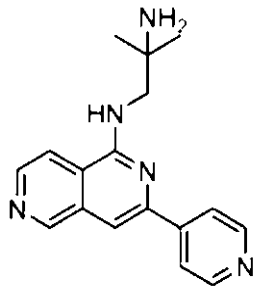
４－アミノ－２－［４－（ｔｅｒｔ－ブチルスルファモイル）フェニル］－Ｎ－メチルチエノ［３，２－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミドチエノピリジン１９
誘導体化　リンカーは、例えば、アミド部分に結合した末端メチル基を介して付着されて

いる
【化６８】



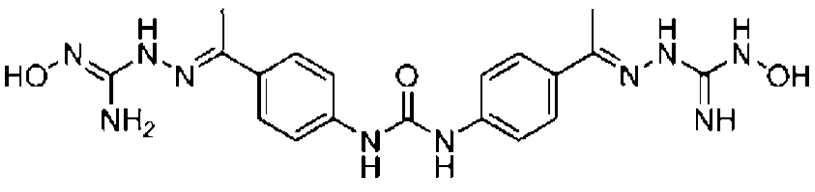
0TP

４－アミノ－Ｎ－メチル－２－［４－（モルホリン－４－イル）フェニル］チエノ［３，２－ｃ］ピリジン－７－カルボキサミドチエノピリジン８
誘導体化　リンカーは、例えば、アミド部分に結合した末端メチル基を介して付着されている
を含む、Ｓｃｈｅｎｋｅｌ，ｅｔ　ａｌ．，Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　Ｐｏｔｅｎｔ　ａｎｄ　Ｈｉｇｈｌｙ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｔｈｉｅｎｏｐｙｒｉｄｉｎｅ　Ｊａｎｕｓ　Ｋｉｎａｓｅ　２　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ（２０１１，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，５４（２４）：８４４０－８４５０）で特定されているキナーゼ阻害剤;
【０１１７】
９．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤０７Ｕ:
【化６９】

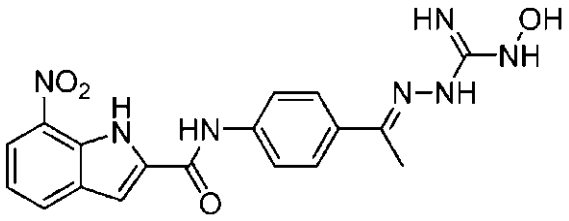


07U

２－メチル－Ｎ－１－－［３－（ピリジン－４－イル）－２，６－ナフチリジン－１－イル］プロパン－１，２－ジアミン
誘導体化　リンカーは例えば第二級アミン又は末端アミノ基を介して付着されている
を含む、Ｖａｎ　Ｅｉｓ，ｅｔ　ａｌ．，“２，６－Ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｅｓ　ａｓ　ｐｏｔｅｎｔ　ａｎｄ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｎｏｖｅｌ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ　Ｃ　ｉｓｏｚｙｍｅｓ”，（２０１１　Ｄｅｃ．，Ｂｉｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１５，２１（２４）：７３６７－７２）で特定されているキナーゼ阻害剤：
１０．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤ＹＣＦを含む、Ｌｏｕｎｔｏｓ，ｅｔ　ａｌ．，“Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ　Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ　ｗｉｔｈ　Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ　Ｋｉｎａｓｅ　２（Ｃｈｋ２），ａ　Ｄｒｕｇ　Ｔａｒｇｅｔ　ｆｏｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｙ”，（２０１１，Ｊ．Ｓｔｒｕｃｔ．．Ｂｉｏｌ．，１７６：２９２）で特定されているキナーゼ阻害剤：
【化７０】

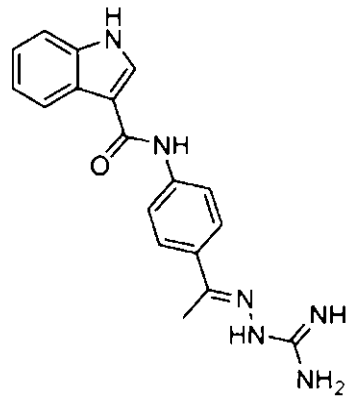


誘導体化　リンカーは、例えば末端ヒドロキシル基のいずれかを介して付着されている；
【０１１８】
１１．以下の構造を有するキナーゼ阻害剤ＸＫ９及びＮＸＰ（誘導体化）：
【化７１】



XK9

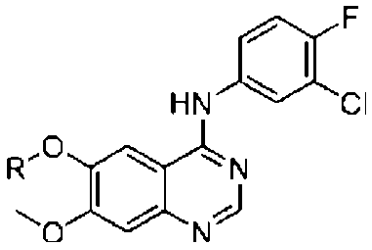
Ｎ－｛４－［（１Ｅ）－Ｎ－（Ｎ－ヒドロキシカルバミミドイル）エタンヒドラゾノイル］フェニル｝－７－ニトロ－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド
【化７２】



NXP

Ｎ－｛４－［（１Ｅ）－Ｎ－カルバミミドイルエタンヒドラゾノイル］フェニル｝－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド
誘導体化　リンカーは、例えば末端ヒドロキシル基（ＸＫ９）又はヒドラゾン基（ＮＸＰ）を介して付着されている
を含む、Ｌｏｕｎｔｏｓ，ｅｔ ａｌ．，“Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ Ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｗｉｔｈ Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ Ｋｉｎａｓｅ ２（Ｃｈｋ２），ａ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｙ”，（２０１１，Ｊ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．，１７６：２９２）で特定されているキナーゼ阻害剤：
１２．キナーゼ阻害剤アファチニブ（ａｆａｔｉｎｉｂ）（誘導体化）（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル（ｆｉｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）アミノ］－７－［［（３Ｓ）－テトラヒドロ－３－フラニル］オキシ］－６－キナゾリニル］－４（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド）（誘導体化　リンカーは、例えば脂肪族アミン基を介して付着されている）；
【０１１９】
１３．キナーゼ阻害剤フォスタマチニブ（誘導体化）（［６－（｛５－フルオロ（ｆｉｕｏｒｏ）－２－［（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ］ピリミジン－４－イル｝アミノ）－２，２－ジメチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］－１，４－オキサジン－４－イル］メチルリン酸二ナトリウム六水和物）（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ基を介して付着されている）；
１４．キナーゼ阻害剤ゲフィチニブ（誘導体化）（Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロ（ｆｉｕｏｒｏ）－フェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－４－アミン）：

【化７３】



（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ又はエーテル基を介して付着されている）；

【０１２０】

１５．キナーゼ阻害剤レンバチニブ（誘導体化）（４－［３－クロロ－４－（シクロプロピルカルバモイルアミノ）フェノキシ］－７－メトキシ－キノリン－６－カルボキサミド）（誘導体化　リンカーは、例えばシクロプロピル基を介して付着されている）；

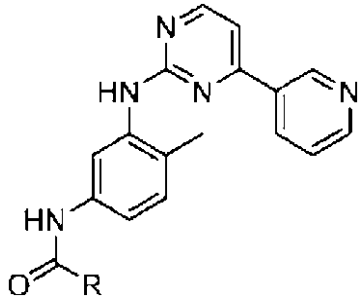
１６．キナーゼ阻害剤バンデタニブ（誘導体化）（Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル（ｆｉｕｏｒｏｐｈｅｎｙｌ））－６－メトキシ－７－［（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ］キナゾリン－４－アミン）（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ又はヒドロキシル基を介して付着されている）；

【０１２１】

１７．キナーゼ阻害剤ベムラフェニブ（誘導体化）（プロパン－１－スルホン酸｛３－［５－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジフルオロ（ｄｉｆｉｕｏｒｏ）－フェニル｝－アミド）（誘導体化　リンカーは、例えばスルホニルプロピル基を介して付着されている）；

１８．キナーゼ阻害剤グリベック（イマチニブとしても知られる）（誘導体化）：

【化７４】

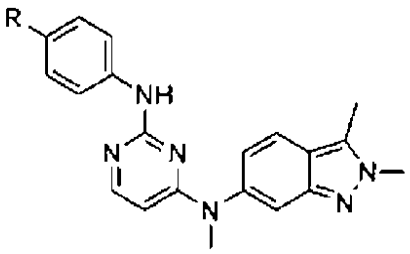


（誘導体化　Ｒは、例えばアミド基又はアニリンアミン基を介して付着したリンカーである）；

【０１２２】

１９．キナーゼ阻害剤パゾパニブ（誘導体化）（ＶＥＧＦＲ$_3$阻害剤）：

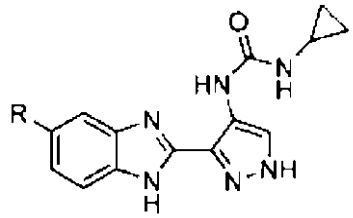
【化７５】



（誘導体化　Ｒは、例えば、フェニル部分に、又はアニリンアミン基を介して付着したリンカーである）；

２０．キナーゼ阻害剤ＡＴ－９２８３（誘導体化）オーロラキナーゼ阻害剤

【化７６】

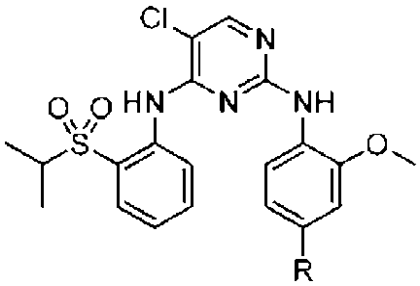


（Ｒは、例えばフェニル部分に付着したリンカーである）；

【０１２３】

２１．キナーゼ阻害剤ＴＡＥ６８４（誘導体化）ＡＬＫ阻害剤

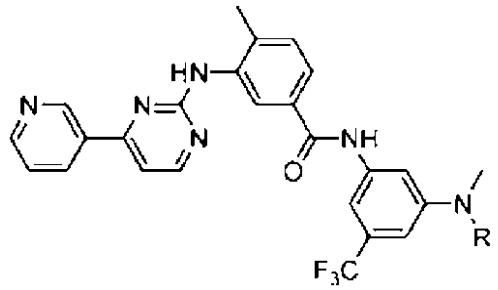
【化７７】



（Ｒは、例えばフェニル部分に付着したリンカーである）；

２２．キナーゼ阻害剤ニロタニブ（誘導体化）Ａｂｌ阻害剤：

【化７８】

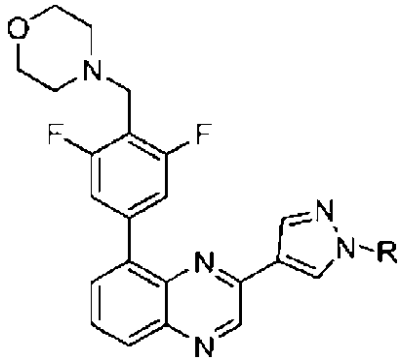


（誘導体化　Ｒは、例えばフェニル部分又はアニリンアミン基に付着したリンカーである）；

【０１２４】

２３．キナーゼ阻害剤ＮＶＰ－ＢＳＫ８０５（誘導体化）ＪＡＫ２阻害剤

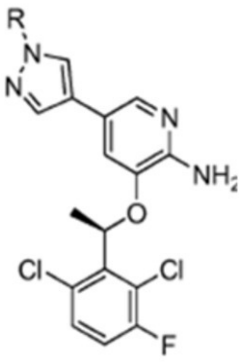
【化７９】



（誘導体化　Ｒは、例えばフェニル部分又はジアゾール基に付着したリンカーである）；

２４．キナーゼ阻害剤クリゾチニブ誘導体化Ａｌｋ阻害剤

【化８０】

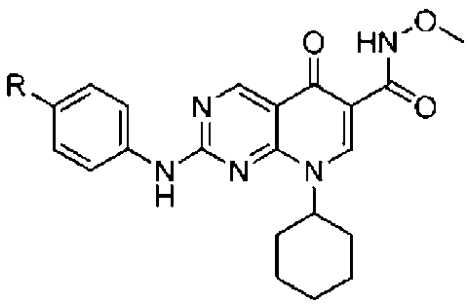


（誘導体化　Ｒは、例えばフェニル部分又はジアゾール基に付着したリンカーである）；

【０１２５】

２５．キナーゼ阻害剤ＪＮＪ　ＦＭＳ（誘導体化）阻害剤

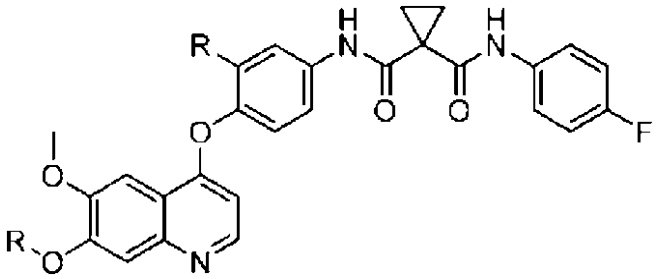
【化８１】



（誘導体化　Ｒは、例えばフェニル部分に付着したリンカーである）；

２６．キナーゼ阻害剤フォレチニブ（誘導体化）Ｍｅｔ阻害剤

【化８２】

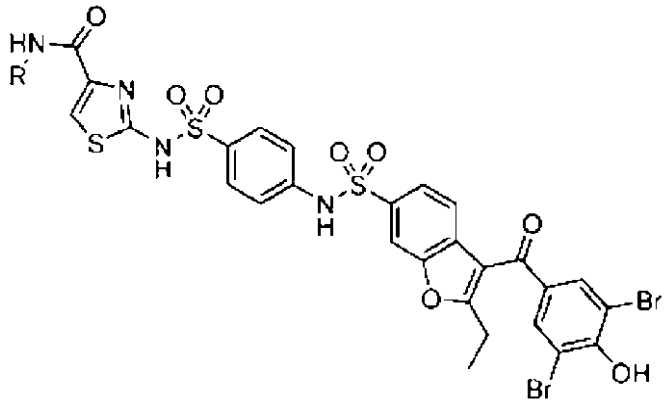


（誘導体化　Ｒは、例えばフェニル部分、又はキノリン部分のヒドロキシル又はエーテル基に付着したリンカーである）；

【０１２６】

２７．アロステリックタンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤ＰＴＰｌＢ（誘導体化）：

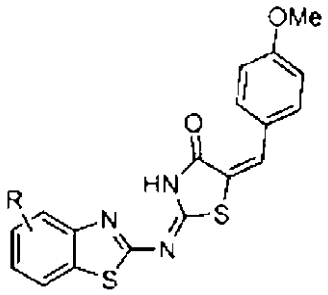
【化８３】



誘導体化　リンカーは、例えば示されているようにＲにおいて付着されている；

２８．チロシンホスファターゼのＳＨＰ－２ドメインの阻害剤（誘導体化）：

【化８４】

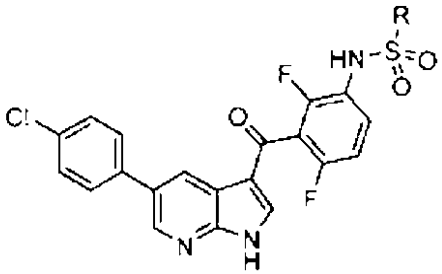


誘導体化　リンカーは、例えばＲにおいて付着されている；

【０１２７】

２９．ＢＲＡＦ（ＢＲＡＦＶ６００Ｅ）／ＭＥＫの阻害剤（誘導体化）：

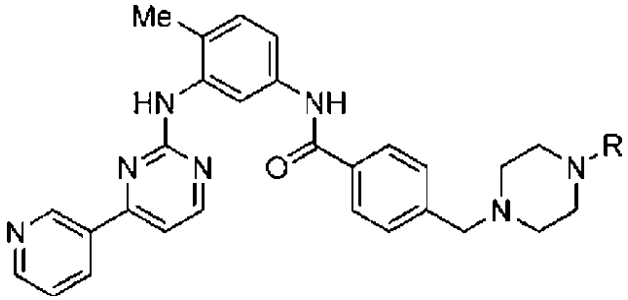
【化８５】



誘導体化　リンカー基は、例えばＲにおいて付着されている；

３０．チロシンキナーゼＡＢＬの阻害剤（誘導体化）

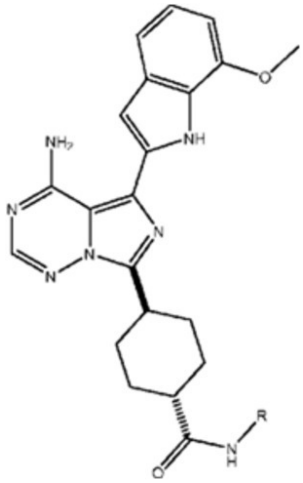
【化８６】



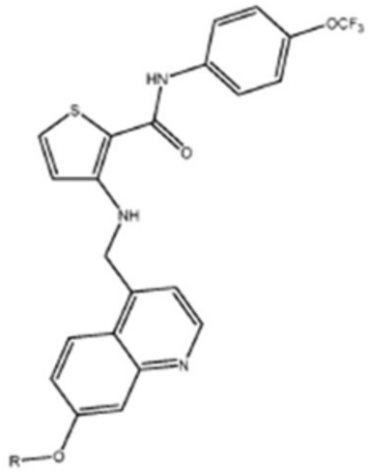
誘導体化　リンカーは、例えばＲにおいて付着されている；

【０１２８】

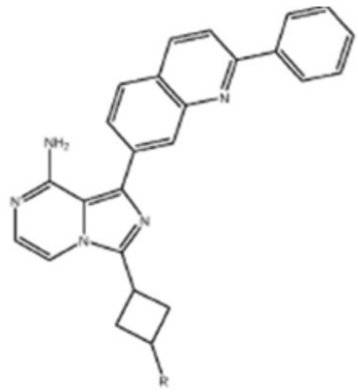
３１．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－０２７（誘導体化）ｍＴＯＲＣｌ／２阻害剤
【化８７】



誘導体化　リンカーは、例えばＲにおいて付着されている；
３２．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－９３０（誘導体化）ｃ－Ｋｉｔ／ＫＤＲ阻害剤
【化８８】



誘導体化　リンカーは、例えばＲにおいて付着されている；及び
【０１２９】
３３．キナーゼ阻害剤ＯＳＩ－９０６（誘導体化）ＩＧＦｌＲ／ＩＲ阻害剤
【化８９】

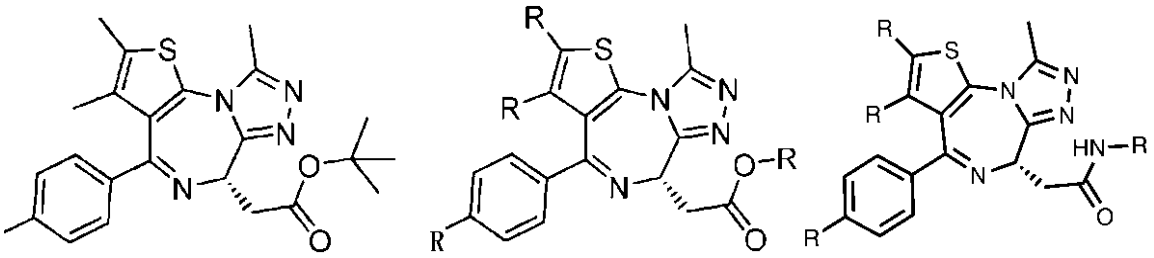


誘導体化　リンカーは、例えばＲにおいて付着されている；
（誘導体化　「Ｒ」は、ピペラジン部分にあるリンカーの付着のための部位を表す）。
【０１３０】
ＩＩ．ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物：

ヒトＢＥＴブロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物としては、限定されるものではないが、下記のように標的と会合された化合物が含まれ、「Ｒ」は、例えばリンカー付着のための部位を表す：

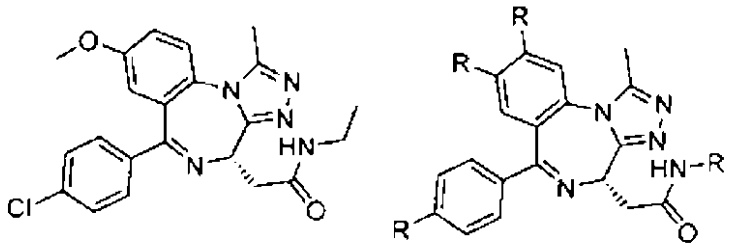
ＪＱ１、Ｆｉｌｉｐｐａｋｏｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１０）：

【化９０】



２．Ｉ－ＢＥＴ、Ｎｉｃｏｄｅｍｅ ｅｔ ａｌ．Ｓｕｐｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｂｙ ａ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｈｉｓｔｏｎｅ Ｍｉｍｉｃ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１０）．Ｃｈｕｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ａｎｄ Ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｔｈｅ ＢＥＴ Ｆａｍｉｌｙ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎｓ．Ｊ．Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ．（２０１１）：

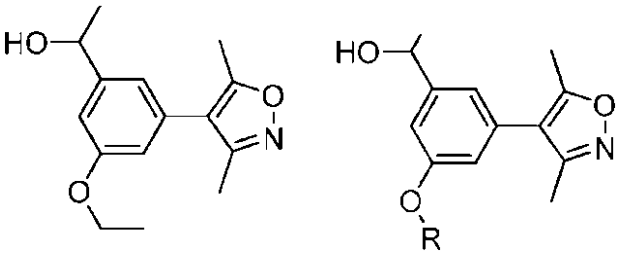
【化９１】



【０１３１】

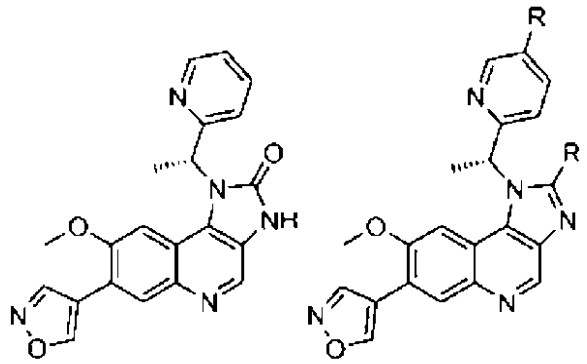
３．Ｈｅｗｉｎｇｓ ｅｔ ａｌ．３，５－Ｄｉｍｅｔｈｙｌｉｓｏｘａｚｏｌｅｓ Ａｃｔ ａｓ Ａｃｅｔｙｌ－ｌｙｓｉｎｅ Ｂｒｏｍｏｄｏｍａｉｎ Ｌｉｇａｎｄｓ．（２０１１，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．５４：６７６１－６７７０）に記載の化合物：

【化９２】



４．Ｉ－ＢＥＴ１５１、Ｄａｗｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＢＥＴ Ｒｅｃｒｕｉｔｍｅｎｔ ｔｏ Ｃｈｒｏｍａｔｉｎ ａｓ ａｎ Ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｆｏｒ ＭＬＬ－ｆｕｓｉｏｎ Ｌｅｕｋｅｍｉａ．Ｎａｔｕｒｅ（２０１１）：

【化９３】



（Ｒは、いずれの場合においても、リンカーの付着のための部位を表す。）

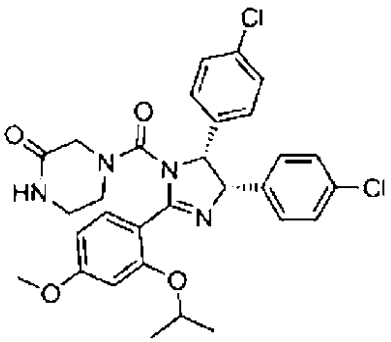
【０１３２】

ＩＩＩ．ＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤：

本発明のＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

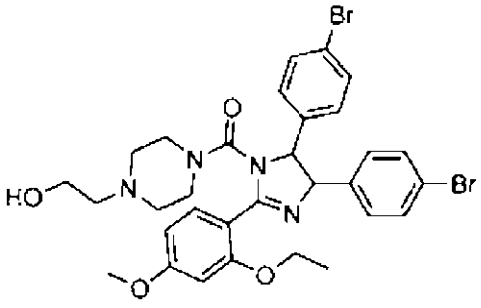
１．下記のような化合物ニュートリン－３、ニュートリン－２、及びニュートリン－１（誘導体化）並びにこれらの全ての誘導体及び類似体:

【化９４】



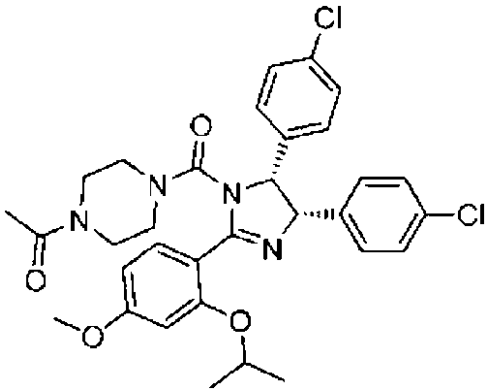
（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ基において又はヒドロキシル基として付着されている）；

【化９５】



（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ基又はヒドロキシル基において付着されている）；

【化９６】

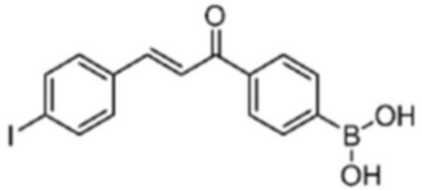


（誘導体化　リンカーは、例えばメトキシ基を介して又はヒドロキシル基として付着されている）

を含む（又は追加的）、Ｖａｓｓｉｌｅｖ，ｅｔ　ａｌ．，Ｉｎ　ｖｉｖｏ　ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｐ５３　ｐａｔｈｗａｙ　ｂｙ　ｓｍａｌｌ－ｍｏｌｅｃｕｌｅ　ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ　ｏｆ　ＭＤＭ２，（２００４，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３０３８４４－８４８）及びＳｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈ，ｅｔ　ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｅｄ　ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｉｎｄｕｃｅｄ　ｂｙ　ａ　ｓｍａｌｌ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ：Ｅｎ　ｒｏｕｔｅ　ｔｏ　ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ，（２００８，Ｂｉｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，１８：５９０４－５９０８）で特定されているＨＤＭ２／ＭＤＭ２阻害剤；及び

２．トランス－４－ヨード－４’－ボラニル－カルコン

【化９７】



（誘導体化　リンカーは、例えばヒドロキシ基を介して付着されている）。

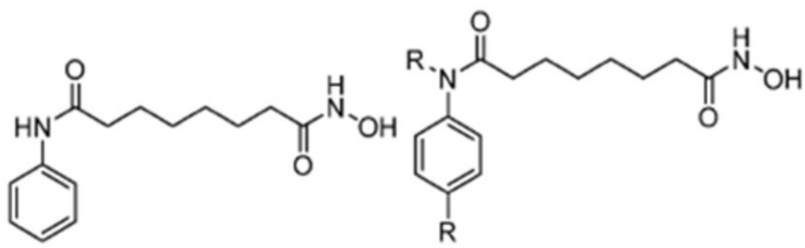
【０１３３】

ＩＶ．ＨＤＡＣ阻害剤：

ＨＤＡＣ阻害剤（誘導体化）は、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

１．Ｆｉｎｎｉｎ，Ｍ．Ｓ．ｅｔ　ａｌ．Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅｓ　ｏｆ　Ｈｉｓｔｏｎｅ　Ｄｅａｃｅｔｙｌａｓｅ　Ｈｏｍｏｌｏｇｕｅ　Ｂｏｕｎｄ　ｔｏ　ｔｈｅ　ＴＳＡ　ａｎｄ　ＳＡＨＡ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．（１９９９，Ｎａｔｕｒｅ，４０：１８８－１９３）

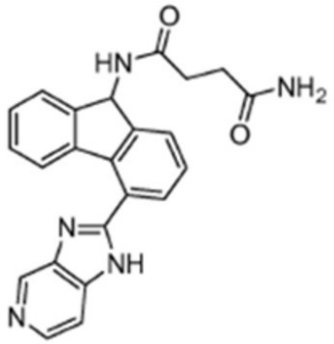
【化９８】



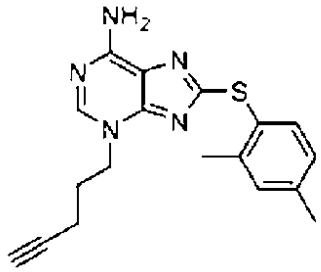
（誘導体化　「Ｒ」は、例えばリンカーの付着のための部位を表す；及び

２．国際出願ＰＣＴ　Ｗ００２２２５７７号明細書（「脱アセチル化酵素阻害剤」）の式（Ｉ）によって定義される化合物（誘導体化　リンカーは、例えばヒドロキシル基を介

して付着されている）；
【０１３４】
Ｖ．熱ショックタンパク質９０（ＨＳＰ９０）阻害剤：
本発明において有用なＨＳＰ９０阻害剤としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：
１．ＹＫＢ（Ｎ－［４－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－Ｃ］ピリジン－２－イル）－９Ｈ－フルオレン－９－イル］－スクシンアミド）：
【化９９】

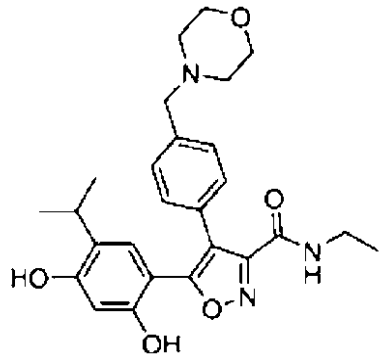


誘導体化　リンカーは、例えば末端アミド基を介して付着されている
を含む、Ｖａｌｌｅｅ，ｅｔ　ａｌ．，“Ｔｒｉｃｙｃｌｉｃ　Ｓｅｒｉｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｔ　Ｓｈｏｃｋ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　９０（ＨＳＰ９０）　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　Ｐａｒｔ　Ｉ：　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　Ｔｒｉｃｙｃｌｉｃ　Ｉｍｉｄａｚｏ［４，５－Ｃ］Ｐｙｒｉｄｉｎｅｓ　ａｓ　Ｐｏｔｅｎｔ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ　ｏｆ　ｔｈｅ　ＨＳＰ９０　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｈａｐｅｒｏｎｅ（２０１１，　）．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５４：７２０６）で特定されているＨＳＰ９０阻害剤；
【０１３５】
２．ＨＳＰ９０阻害剤ｐ５４（修飾型）（８－［（２，４－ジメチルフェニル）スルファニル］－３］ペンター４－イン－１－イル－３Ｈ－プリン－６－アミン）：
【化１００】



リンカーは、例えば末端アセチレン基を介して付着されている；
【０１３６】
３．以下の構造を有する化合物２ＧＪ（５－［２，４－ジヒドロキシ－５－（１－メチルエチル）フェニル］－ｎ－エチル－４－［４－（モルホリン－４－イルメチル）フェニル］イソキサゾール－３－カルボキサミド）：

【化１０１】

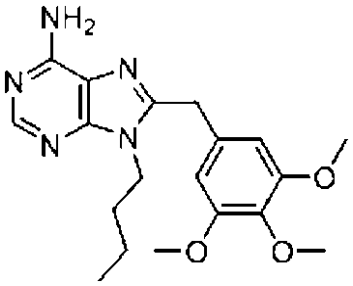


誘導体化、リンカーは、例えばアミド基を介して（アミンにおいて又はアミン上のアルキル基において）付着されている
を含む、Ｂｒｏｕｇｈ，ｅｔ ａｌ．，“４，５－ Ｄｉａｒｙｌｉｓｏｘａｚｏｌｅ ＨＳＰ９０ Ｃｈａｐｅｒｏｎｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ： Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ”，（２００８，］． Ｍｅｄ． Ｃｈｅｍ．，５１：１９６）で特定されているＨＳＰ９０阻害剤（修飾型）；

【０１３７】

４．以下の構造を有するＨＳＰ９０阻害剤ＰＵ３：

【化１０２】



リンカー基は、例えばブチル基を介して付着されている
を含む、Wright, et al., Structure- Activity Relationships in Purine-Based Inhibitor Binding to HSP90 Isoforms, (2004 Jun., Chem Biol. 11(6):775-85)で特定されているＨＳＰ９０阻害剤（修飾型）；及び

【０１３８】

５．ＨＳＰ９０阻害剤ゲルダナマイシン（（４Ｅ，６Ｚ，８Ｓ，９Ｓ，ｌＯＥ，１２Ｓ，１３Ｒ，１４Ｓ，１６Ｒ）－１３－ヒドロキシ－８，１４，１９－トリメトキシ－４，１０，１２，１６－テトラメチル－３，２０，２２－トリオキソ－２－アザビシクロ［１６．３．１］（誘導体化）又はその任意の誘導体（例えば、１７－アルキルアミノ－１７－デスメトキシゲルダナマイシン（「１７－ＡＡＧ」）又は１７－（２－ジメチルアミノエチル）アミノ－１７－デスメトキシゲルダナマイシン（「１７－ＤＭＡＧ」））（誘導体化、リンカーは、例えばアミド基を介して付着されている）．

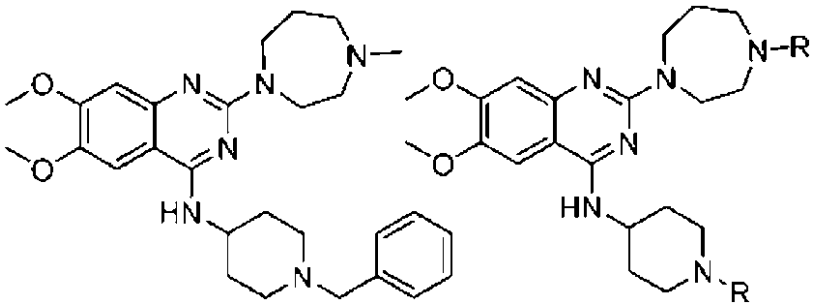
【０１３９】

ＶＩ．ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤：

ヒトリシンメチルトランスフェラーゼ阻害剤としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

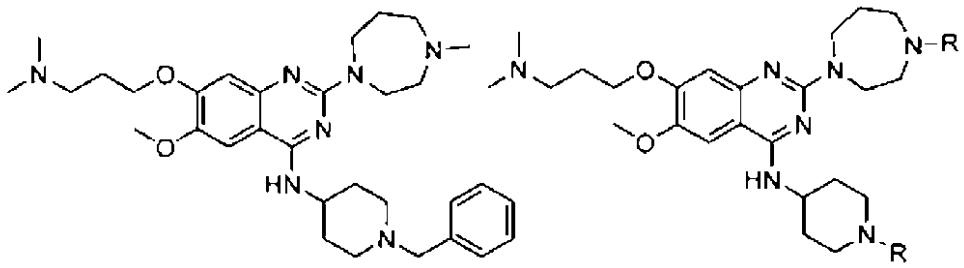
１．Ｃｈａｎｇ ｅｔ ａｌ． Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ Ｂａｓｉｓ ｆｏｒ Ｇ９ａ－Ｌｉｋｅ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｙｓｉｎｅ Ｍｅｔｈｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｂｙ ＢＩＸ－１２９４ （２００９，Ｎａｔ． Ｓｔｒｕｃｔ． Ｂｉｏｌ．，１６（３）：３１２）

【化１０３】



（誘導体化　「Ｒ」は、例えばリンカーの付着のための部位を表す；
２．Ｌｉｕ，　Ｆ．　ｅｔ　ａｌ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　ａ　２，４－Ｄｉａｍｉｎｏ－７－ａｍｉｎｏａｌｋｏｘｙｑｕｉｎａｚｏｌｉｎｅ　ａｓ　ａ　Ｐｏｔｅｎｔ　ａｎｄ　Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　Ｈｉｓｔｏｎｅ　Ｍｅｔｈｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ　Ｇ９ａ．　（２００９，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，５２（２４）：７９５０）

【化１０４】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカーの付着のための潜在的部位を表す）；

【０１４０】

３．アザシチジン（誘導体化）（４－アミノ－１－　－Ｄ－リボフラノシル－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン）（誘導体化　リンカーは、例えばヒドロキシ又はアミノ基を介して付着されている）；及び
４．デシタビン（誘導体化）（４－アミノ－１－（２－デオキシ－ｂ－Ｄ－エリスロ－ペントフラノシル）－１，３，５－トリアジン－２（１Ｈ）－オン）（誘導体化　リンカーは、例えばヒドロキシ基のいずれかを介して又はアミノ基において付着されている）。

【０１４１】

ＶＩＩ．血管新生阻害剤：
　血管新生阻害剤としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：
１．Ｓａｋａｍｏｔｏ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｐｒｏｔａｃｓ　ｔｏ　ｔａｒｇｅｔ　ｃａｎｃｅｒ－ｐｒｏｍｏｔｉｎｇ　ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｆｏｒ　ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ，　（２００３　Ｄｅｃ．，　Ｍｏｌ．　Ｃｅｌｌ　Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ，　２（１２）：１３５０－１３５８）に記載されているような構造を有し、記載されているようにリンカーに結合するＧＡ－１（誘導体化）並びにその誘導体及び類似体；
２．Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ－Ｇｏｎｚａｌｅｚ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ｓｔｅｒｏｉｄ　ｈｏｒｍｏｎｅ　ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ　ｆｏｒ　ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｉｎ　ｂｒｅａｓｔ　ａｎｄ　ｐｒｏｓｔａｔｅ　ｃａｎｃｅｒ，　（２００８，　Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２７：７２０１－７２１１）に一般に記載されているようにリンカーに結合させることができるエストラジオール（誘導体化）；

【０１４２】

３．限定されるものではないが、ＤＨＴ及びその誘導体及び類似体を含む、Ｓａｋａｍｏｔｏ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｐｒｏｔａｃｓ　ｔｏ　ｔａ

rget cancer－promoting proteins for ubiquitination and degradation, （２００３ Ｄｅｃ．, Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ, ２（１２）：１３５０－１３５８）に一般に記載されているような構造を有し、記載されているようにリンカーに結合するエストラジオール、テストステロン（誘導体化）及び関連の誘導体；及び

４．Ｓａｋａｍｏｔｏ, ｅｔ ａｌ．, Ｐｒｏｔａｃｓ: ｃｈｉｍｅｒｉｃ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｔｈａｔ ｔａｒｇｅｔ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｔｏ ｔｈｅ Ｓｋｐ１－Ｃｕｌｌｉｎ－Ｆ ｂｏｘ ｃｏｍｐｌｅｘ ｆｏｒ ｕｂｉｑｕｉｔｉｎａｔｉｏｎ ａｎｄ ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ （２００１ Ｊｕｌ．, Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ, ９８（１５）：８５５４－８５５９）及び米国特許第７，２０８，１５７号に一般に記載されているような構造を有し、記載されているようにリンカーに結合するオバリシン、フマギリン（誘導体化）、並びにその誘導体及び類似体。

【０１４３】

ＶＩＩＩ．免疫抑制化合物：

免疫抑制化合物としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

１．Ｓｃｈｎｅｅｋｌｏｔｈ, ｅｔ ａｌ．, Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｌｅｖｅｌｓ: Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ｉｎ Ｖｉｖｏ Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ （２００４, Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．, １２６：３７４８－３７５４）に一般に記載されているような構造を有し、記載されているようにリンカーに結合するＡＰ２１９９８（誘導体化）；

２．グココルチコイド（例えば、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、及びメチルプレドニゾロン）（誘導体化　リンカーは、例えばヒドロキシルのいずれかに結合されている）及び二プロピオン酸ベクロメタゾン（誘導体化　リンカーは、例えばプロプリオナートに結合されている）；

３．メトトレキサート（誘導体化　リンカーは、例えば末端ヒドロキシルのいずれかに結合させることができる）；

４．シクロスポリン（誘導体化　リンカーは、例えばブチル基において結合させることができる）；

５．タクロリムス（ＦＫ－５０６）及びラパマイシン（誘導体化　リンカー基は、例えばメトキシ基のいずれか１つにおいて結合させることができる）；及び

６．アクチノマイシン（誘導体化　リンカーは、例えばイソプロピル基の１つおいて結合させることができる）。

【０１４４】

ＩＸ．アリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物：

アリール炭化水素受容体（ＡＨＲ）を標的とする化合物としては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

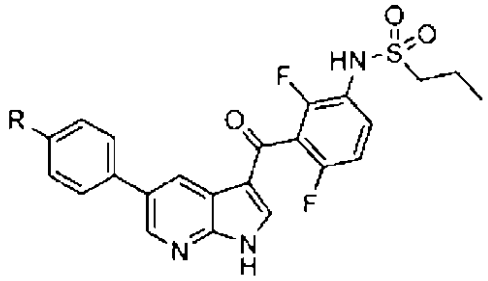
１．アピゲニン（Ｌｅｅ, ｅｔ ａｌ．, Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ａｒｙｌ Ｈｙｄｒｏｃａｒｂｏｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｂｙ ｔｈｅ ＰＲＯＴＡＣ Ａｐｐｒｏａｃｈ: Ａ Ｕｓｅｆｕｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｔｏｏｌ, ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ Ｖｏｌｕｍｅ ８, Ｉｓｓｕｅ １７, ｐａｇｅｓ ２０５８－２０６２, Ｎｏｖｅｍｂｅｒ ２３, ２００７）に一般に示されているようにリンカーに結合するように誘導体化）；及び

２．Ｂｏｉｔａｎｏ, ｅｔ ａｌ．, Ａｒｙｌ Ｈｙｄｒｏｃａｒｂｏｎ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ Ｐｒｏｍｏｔｅ ｔｈｅ Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ （２０１０ Ｓｅｐ．, Ｓｃｉｅｎｃｅ, ３２９（５９９７）：１３４５－１３４８）に記載されているようなＳＲ１及びＬＧＣ００６（リンカーが結合されるように誘導体化）。

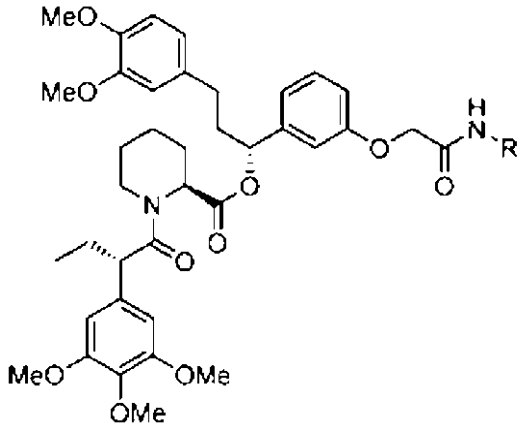
【０１４５】

Ｘ．ＲＡＦ受容体を標的とする化合物（キナーゼ）：

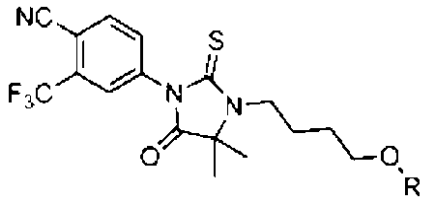
【化１０５】



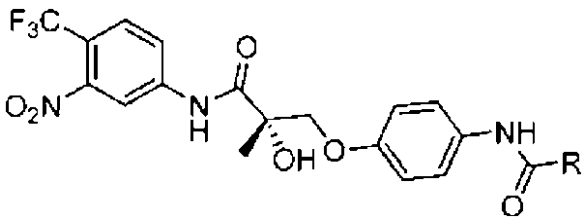
ＰＬＸ４０３２
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。
【０１４６】
ＸＩ．ＦＫＢＰを標的とする化合物：
【化１０６】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。
【０１４７】
ＸＩＩ．アンドロゲン受容体（ＡＲ）を標的とする化合物
１．アンドロゲン受容体におけるＲＵ５９０６３リガンド（誘導体化）
【化１０７】

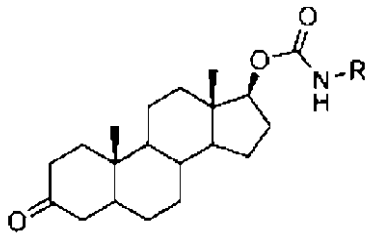


（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。
２．アンドロゲン受容体のＳＡＲＭリガンド（誘導体化）
【化１０８】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。
３．アンドロゲン受容体リガンドＤＨＴ（誘導体化）

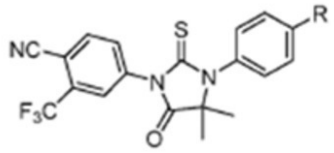
【化１０９】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。

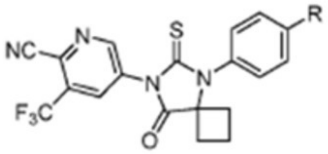
４．ＭＤＶ３１００リガンド（誘導体化）

【化１１０】



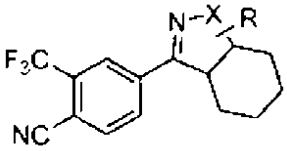
５．ＡＲＮ－５０９リガンド（誘導体化）

【化１１１】



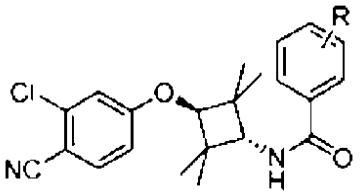
６．ヘキサヒドロベンズイソキサゾール

【化１１２】



７．テトラメチルシクロブタン

【化１１３】

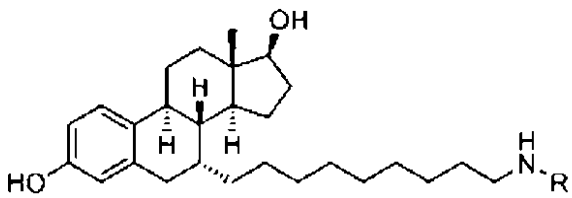


【０１４８】

ＸＩＩＩ．エストロゲン受容体（ＥＲ）を標的とする化合物ＩＣＩ－１８２７８０

１．エストロゲン受容体リガンド

【化１１４】



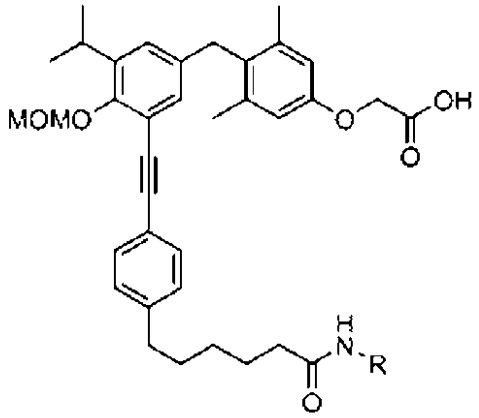
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。

【０１４９】

ＸＩＶ．甲状腺ホルモン受容体（ＴＲ）を標的とする化合物

１．甲状腺ホルモン受容体リガンド（誘導体化）

【化１１５】



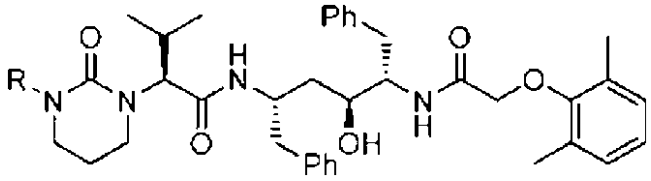
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表し、ＭＯＭＯは、メトキシメトキシ基を示す）。

【０１５０】

ＸＶ．ＨＩＶプロテアーゼを標的とする化合物

１．ＨＩＶプロテアーゼの阻害剤（誘導体化）

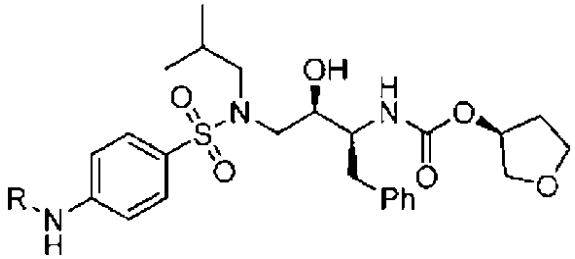
【化１１６】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。２０１０，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５３：５２１－５３８参照。

２．ＨＩＶプロテアーゼの阻害剤

【化１１７】



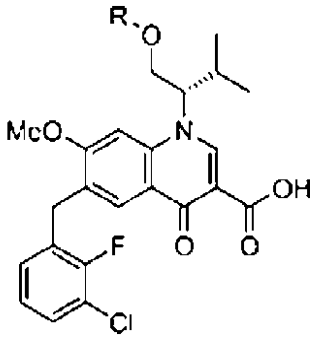
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための潜在的部位を表す）。２０１０，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５３：５２１－５３８参照。

【０１５１】

ＸＶＩ．ＨＩＶインテグラーゼを標的とする化合物

１．ＨＩＶインテグラーゼの阻害剤（誘導体化）

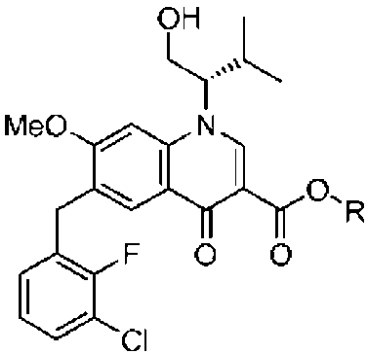
【化１１８】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。２０１０，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５３：６４６６参照。

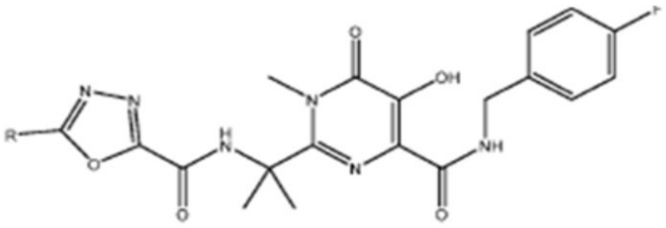
２．ＨＩＶインテグラーゼの阻害剤（誘導体化）

【化１１９】



３．ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤アイセントレス(Isetntress)（誘導体化）

【化１２０】



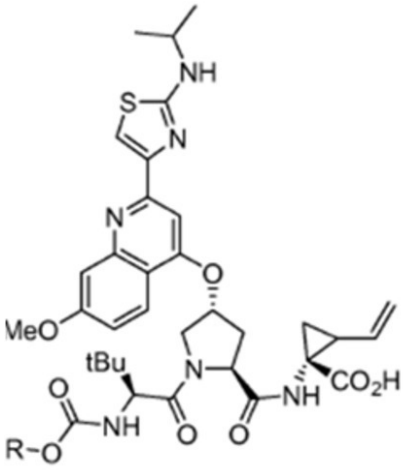
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。２０１０，　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　５３：６４６６参照。

【０１５２】

ＸＶＩＩ．ＨＣＶプロテアーゼを標的とする化合物

１．ＨＣＶプロテアーゼの阻害剤（誘導体化）

【化１２１】



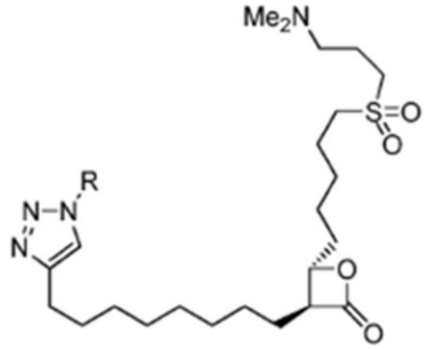
（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。

【０１５３】

ＸＶＩＩＩ．アシルタンパク質チオエステラーゼ－１及び－２（ＡＰＴｌ及びＡＰＴ２）を標的とする化合物

１．ＡＰＴｌ及びＡＰＴ２の阻害剤（誘導体化）

【化１２２】



（誘導体化　「Ｒ」は、リンカー付着のための部位を表す）。２０１１，　Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．　Ｉｎｔ．編，５０：９８３８－９８４２参照。

【０１５４】

標的タンパク質

本発明において有用な「標的タンパク質」としては、細胞内でタンパク質分解を増強するように当業者によって選択されるタンパク質又はポリペプチドが含まれる。

本発明において有用な標的タンパク質としては、フラグメント、類似体、及び／又はホモログを含めたタンパク質又はペプチドが含まれる。標的タンパク質としては、構造、調節、ホルモン、酵素、遺伝、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達を含む生体機能又は活性を有するタンパク質及びペプチドが含まれる。特定の実施形態では、標的タンパク質としては、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質；触媒活性、アロマターゼ活性、モーター活性、ヘリカーゼ活性、代謝プロセス（同化作用及び異化作用）、抗酸化活性、タンパク質分解、生合成に関与するタンパク質、キナーゼ活性、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドロラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素レギュレーター活性、シグナル伝達活性、構造分子活性、結合活性（タンパク質、脂質糖鎖）、受容体活性を有するタンパク質、細胞運動、膜融合、細胞コミュニケーション、生体プロセスの調節、発生、細胞分化、刺激に対する応答に関与するタンパク質、行動タンパク質、細胞接着タンパク質、細胞死に関与するタンパク質、輸送に関与するタンパク質（タンパク質輸送体活性、核輸送、イオン輸送体活性、チ

ャネル輸送体活性を含む）、担体活性、透過酵素活性、分泌活性、電子伝達体活性、病因、シャペロンレギュレーター活性、核酸結合活性、転写レギュレーター活性、細胞外組織化及び生合成活性、翻訳レギュレーター活性に関与するタンパク質を含む細胞の統合機能に直接関係するタンパク質が含まれる。対象とするタンパク質としては、薬物療法の多くの他の標的の中でも、ヒト、飼育動物を含む他の動物の細菌、ウイルス、真菌及び寄生虫を含む、細菌、ウイルス、真菌及び寄生虫を含む真核生物及び原核生物由来のタンパク質を含み得る。

【０１５５】

標的タンパク質としては又、ヒト治療薬の標的も含む。これらには、例えば、Ｂ７．１及びＢ７、ＴＮＦＲｌ、ＴＮＦＲ２、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ、ＢｃｌＩ／Ｂａｘ及びアポトーシス経路における他のパートナー、Ｃ５ａ受容体、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ、ＰＤＥ　Ｖホスホジエステラーゼタイプ、ＰＤＥ　ＩＶホスホジエステラーゼタイプ４、ＰＤＥ　Ｉ、ＰＤＥＩＩ、ＰＤＥＩＩＩ、スクアレンシクラーゼ阻害剤、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、酸化窒素（ＮＯ）シンターゼ、シクロオキシゲナーゼ１、シクロオキシゲナーゼ２、５ＨＴ受容体、ドーパミン受容体、Ｇタンパク質、すなわち、Ｇｑ、ヒスタミン受容体、５－リポキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジル酸シンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、ＧＡＰＤＨトリパノソーマ、グリコーゲンホスホリラーゼ、炭酸脱水酵素、ケモカイン受容体、ＪＡＫ　ＳＴＡＴ、ＲＸＲ及び類似のもの、ＨＩＶ　１プロテアーゼ、ＨＩＶ　１インテグラーゼ、インフルエンザ・ノイラミニダーゼ（ｉｎｆｌｕｅｎｚａ，　ｎｅｕｒａｍｉｍｉｄａｓｅ）、Ｂ型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャネル、多剤耐性（ＭＤＲ）、タンパク質Ｐ－糖タンパク質（及びＭＲＰ）、チロシンキナーゼ、ＣＤ２３、ＣＤ１２４、チロシンキナーゼｐ５６　ｌｃｋ、ＣＤ４、ＣＤ５、ＩＬ－２受容体、ＩＬ－１受容体、ＴＮＦ－αＲ、ＩＣＡＭ１、Ｃａｔ＋チャネル、ＶＣＡＭ、ＶＬＡ－４インテグリン、セレクチン、ＣＤ４０／ＣＤ４０Ｌ、ニューロキニン（ｎｅｗｏｋｉｎｉｎｓ）及び受容体、イノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼ、Ｒａｓ／Ｒａｆ／ＭＥＫ／ＥＲＫ経路、インターロイキン－１変換酵素、カスパーゼ、ＨＣＶ、ＮＳ３プロテアーゼ、ＨＣＶ　ＮＳ３　ＲＮＡヘリカーゼ、グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ、ライノウイルス３Ｃプロテアーゼ、単純ヘルペスウイルス－１（ＨＳＶ－Ｉ）、プロテアーゼ、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロテアーゼ、ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、血管内皮増殖因子、オキシトシン受容体、ミクロソーム輸送タンパク質阻害剤、胆汁酸輸送阻害剤、５αレダクターゼ阻害剤、アンギオテンシン１１、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エンドセリン受容体、ニューロペプチドＹ及び受容体、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼ及びＡＭＰデアミナーゼ、プリン受容体（Ｐ２Ｙ１、Ｐ２Ｙ２、Ｐ２Ｙ４、Ｐ２Ｙ６、Ｐ２Ｘ１－７）、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、ＮＧＦの受容体ＴｒｋＡ、β－アミロイド、チロシンキナーゼＦｌｋ－ＩＩＫＤＲ、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Ｈｅｒ－２１　ｎｅｕ、テロメラーゼ阻害、サイトゾルホスホリパーゼＡ２及びＥＧＦ受容体チロシンキナーゼを含む、多くの多因子性疾患において機能を回復させるために使用され得るタンパク質が含まれる。更なるタンパク質標的としては、例えば、エクジソン２０－モノオキシゲナーゼ、ＧＡＢＡ作動性塩素チャネルのイオンチャネル、アセチルコリンエステラーゼ、電位感受性ナトリウムチャネルタンパク質、カルシウム放出チャネル、及び塩素チャネルが含まれる。なお更なる標的タンパク質としては、アセチルＣｏＡカルボキシラーゼ、アデニロコハク酸シンセターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、及びエノールピルビルシキミ酸－リン酸シンターゼが含まれる。

【０１５６】

本発明の標的結合パートナーは又、ハロアルカンデハロゲナーゼ酵素でもあり得る。クロロアルカンペプチド結合部分（Ｃ１－Ｃ１２、多くの場合、約Ｃ２－Ｃ１０アルキルハロ基）を含有する本発明による化合物は、２０１１年１２月６日に出願された国際出願／

ＵＳ２０１２／０６３４０１号明細書に記載され、２０１２年６月１４日に国際公開第２０１２／０７８５５９号明細書として公開されたような融合タンパク質又は関連の診断タンパク質に使用されるハロアルカンデハロゲナーゼ酵素を阻害及び／又は分解するために使用することができ、その内容は本明細書の一部として援用される。

【０１５７】

本発明による二機能性分子は標的タンパク質結合パートナーとＲｐｎ１１の結合パートナーを含む。

Ｒｐｎ１１の準備：

Ｒｐｎ１１は、次のように準備することができる。Ｒｐｎ１１は、酵母オーソログと同様に、ＰＳＭＤ７（Ｒｐｎ８）との二量体として発現される（Ｗｏｒｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ，　ＮＳＭＢ　２０１４；　ＤＯＩ：　１０．１０３８／ｎｓｍｂ．２７７１参照）。ＧＳＴタグ及びヘキサヒスチジンタグの付いた全長ＰＳＭＤ１４を含有するプラスミド（それぞれＤＵ２２８１２及びＤＵ２２８１３）は、ダンディ大学のＤｉｖｉｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｓｉｇｎａｌ　Ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（ＤＳＴＴ）から購入した。ＰＳＭＤ７の遺伝子（Ｒｐｎ８、ＡＫＡ）は、Ａｄｄｇｅｎｅ（プラスミド番号２２５５８）から購入した。ＰＣＲ増幅し、クローニングしたＰＳＭＤ７及びＰＳＭＤ１４のドメインは、ＭＰＮ（Ｍｐｒ１、Ｐａｄ１　Ｎ末端）又はＪＡＭＭ（ＪＡＢ１／ＭＰＮ／Ｍｏｖ３４金属酵素）ドメイン、及びＣ末端ドメインを含む。又、これらのドメインの一部を増幅及びクローニングしてもよい。例えば、ＰＳＤＭ１４の残基２～２４３及びＰＳＭＤ７の１～１８０をＰＣＲにより増幅し、ＴＥＶ切断可能なヘキサヒスチジンタグを含有するｐＣＤＦＤｕｅｔ（商標）－１（又は同等の）ベクターにクローニングする。

【０１５８】

Ｒｐｎ１１は、当技術分野で周知の方法に従って発現させ、精製することができる。Ｒｐｎ１１を発現させ、精製する方法には、以下のプロトコールが含まれる：

Ｒｐｎ１１を発現する構築物を大腸菌ＢＬ２１（ＤＥ３）細胞に形質転換し、ＯＤ６００が０．８前後となるまで３７℃で増殖させる。次に、温度を下げ、ＩＰＴＧの添加によってタンパク質発現を誘導する。誘導１６時間後に細胞を採取し、プロテアーゼ阻害剤を含有する結合バッファーに再懸濁させる。細胞をフレンチプレスで溶解させた後、遠心分離により清澄化する。

【０１５９】

ＧＳＴタグを有するタンパク質は、Ｌｅｅ　ｅｔ　ａｌ，　Ｓｃｉ　Ｒｅｐ　２０１５；　ＤＯＩ：　１０．１０３８／ｓｒｅｐ１０７５７の修正法に従って精製する。グルタチオンセファロース４Ｂレジンを用いるアフィニティークロマトグラフィーを行う。ＧＳＴタグのオンカラム切断を、ＰｒｅＳｃｉｓｓｉｏｎプロテアーゼを用いて行う。得られたタンパク質を、脱塩カラムを用い低塩バッファーに移す。Ｒｅｓｏｕｒｃｅ　Ｑ（又は同等の）カラムを用いて陰イオン交換クロマトグラフィーを行い、次いで、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ７５　１６－６００（又は同等の）カラムを用いてサイズ排除クロマトグラフィーを行う。

【０１６０】

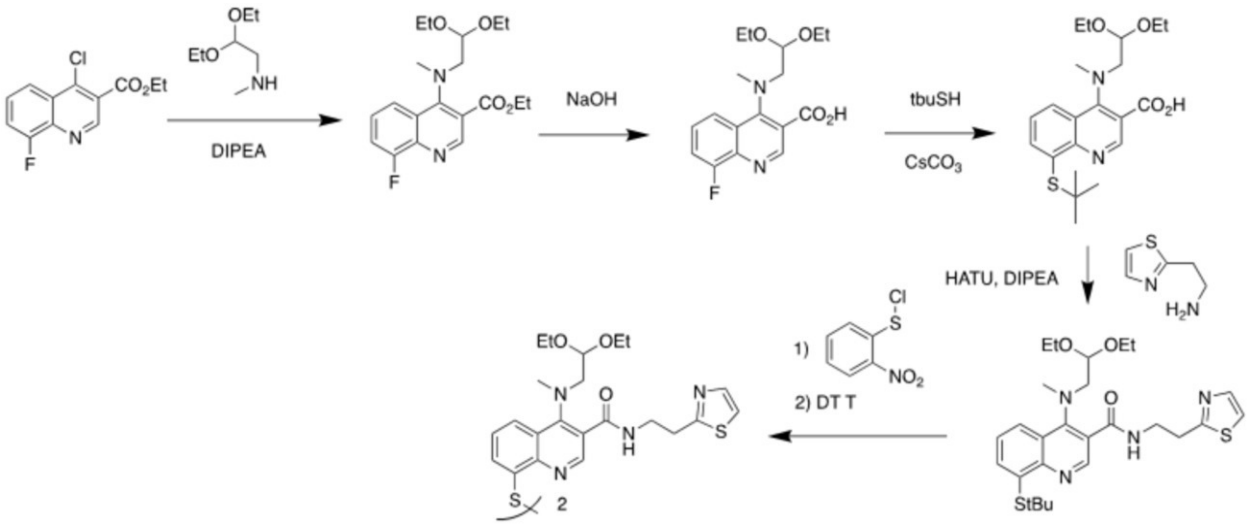
Ｗｏｒｄｅｎ　ｅｔ　ａｌ，　ＮＳＭＢ　２０１４；　ＤＯＩ：　１０．１０３８／ｎｓｍｂ．２７７１から修正した方法によってＨｉｓタグを有するタンパク質を精製する。Ｎｉ－ＮＴＡレジンを用いるアフィニティークロマトグラフィーを行う。得られた材料を一晩、ＴＥＶプロテアーゼで切断する。第２のアフィニティーカラムを用いて、切断されたＨｉｓタグを除去する。得られた材料を、脱塩カラムを用い低塩バッファーに移す。Ｒｅｓｏｕｒｃｅ　Ｑ（又は同等の）カラムを用いて陰イオン交換クロマトグラフィーを行い、次いで、Ｓｕｐｅｒｄｅｘ７５　１６－６００（又は同等の）カラムを用いてサイズ排除クロマトグラフィーを行う。

【０１６１】

コンジュゲーションに使用されるＲｐｎ１１結合パートナーは又、以下のように合成す

ることもできる：

【化１２３】



【０１６２】

本発明において有用なリンカー

本発明において有用なリンカーは、結果として得られる分子が標的タンパク質結合パートナーが結合する標的の分解を誘導し得るように、Ｒｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーを連結する。一実施形態では、リンカーは第１の末端と第２の末端を有し、一端がＲｐｎ１１結合パートナーに、他端が標的結合パートナーに共有結合的に結合されている。

リンカーの第１の末端と第２の末端は、対称又は非対称のリンカーを提供するために同じであっても異なっていてもよい。リンカーの末端は、とりわけアミド、オキシム、ケト基、炭素、エーテル、エステル、カルバマートから選択される官能基を有し得る。リンカーは、１以上のエチレングリコールサブユニットを有するＰＥＧリンカー、１以上のCH_2基を含むアルキルリンカー、スルホキシド、環、例えば、フェニル環又はピリミジン環、トリアゾール、エーテル、ＰＥＧ変種及びこれらの組合せを含み得る。特定の実施形態では、リンカーは、交互（－CH_2－エチレングリコール－）単位を含む。

【０１６３】

一実施形態では、「リンカー」は、アミン及び／又はオキシム官能基を有し、特に、本発明は、非対称結合を提供するために、リンカーの反対の末端に配置されたアミン及びオキシムの両方を有するリンカーを提供する。本発明の実施形態において、リンカーは、切断不能の直鎖ポリマーである。別の実施形態では、リンカーは、化学的に切断可能な直鎖ポリマーである。更なる実施形態では、リンカーは、切断不能であり、任意選択により置換されていてもよい炭化水素ポリマーである。別の実施形態では、リンカーは、光分解性の、任意選択により置換されていてもよい炭化水素ポリマーである。

特定の実施形態では、リンカーは、１～１２のエチレングリコールサブユニット、例えば、１～１０のエチレングリコールサブユニット、１～８のエチレングリコールサブユニット、２～１２のエチレングリコールサブユニット（ｓｕｂｍｉｔｓ）、２～８のエチレングリコールサブユニット、３～８のエチレングリコールサブユニット、３～６のエチレングリコールサブユニット及び１つのエチレングリコールサブユニット、２つのエチレングリコールサブユニット、３つのエチレングリコールサブユニット、４つのエチレングリコールサブユニット、５つのエチレングリコールサブユニット、６つのエチレングリコールサブユニット、７つのエチレングリコールサブユニット、８つのエチレングリコールサブユニット、９つのエチレングリコールサブユニット、１０のエチレングリコールサブユニット、１１のエチレングリコールサブユニット又は１２のエチレングリコールサブユニットを有する置換又は非置換ポリエチレングリコールリンカーである。

【０１６４】

特定の実施形態では、リンカーは、１～１２の－CH_2－サブユニット、例えば、１～１０の－CH_2－サブユニット、１～８の－CH_2－サブユニット、２～１２の－CH_2－サブユニット（ｓｕｂｍｉｔｓ）、２～８の－CH_2－サブユニット、３～８の－CH_2－サブユニット、３～６の－CH_2－サブユニット及び１つの－CH_2－サブユニット、２つの－CH_2－サブユニット、３つの－CH_2－サブユニット、４つの－CH_2－サブユニット、５つの－CH_2－サブユニット、６つの－CH_2－、７つの－CH_2－サブユニット、８つの－CH_2－サブユニット、９つの－CH_2－サブユニット、１０の－CH_2－サブユニット、１１の－CH_2－サブユニット又は１２の－CH_2－サブユニットを有する置換又は非置換アルキルリンカーである。

リンカーは、リンカーに沿ったいずれかの位置にＯ、Ｐ、Ｓ、Ｎ又はＳｉ原子を含む置換ＰＥＧリンカー又は置換アルキルリンカーを含み得る。リンカーは又、リンカーに沿ったいずれかの位置においてアリール、アルキレン、アルキル、ベンジル、複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｌｅ）、トリアゾール、スルホキシド又はフェニル基の組合せで置換されていてもよい。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、リンカーは、ＰＥＧサブユニットとアルキル－エーテル鎖、例えば、（－（CH_2CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－（CH_2CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－）又は（－（CH_2CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－）などの組合せを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、CH_2サブユニットと酸素、例えば、アルキル－エーテル、（－（CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－（CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－）又は（－（CH_2）$_{1-11}$－Ｏ－）などの組合せを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ＰＥＧサブユニットと環構造の組合せを含む。他の実施形態において、リンカーは、CH_2サブユニットと環構造の組合せを含む。

リンカーは、Ｒｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーが、１８～９５Å、例えば、２～４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には１８～２５Å、４～６のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には２５～３３Å、６～８のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には３３～３９Å、８～１２のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には３９～５３Å及び１２～２４のエチレングリコールサブユニットを含むリンカーの場合には５３～９５Åの距離だけ離されるような長さである。一実施形態では、リンカーを介して連結された本発明の二機能性分子のＲｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーは、２原子、３原子、４原子、５原子、６原子、７原子、８原子、９原子、１０原子、１１原子、１２原子、１３原子、１４原子、１５原子、１６原子、１７原子、１８原子、１９原子、２０原子、２１原子、２２原子、２３原子、２４原子、２５原子、２６原子、２７原子、２８原子、２９原子、３０原子、４０原子、５０原子、６０原子、７０原子、８０原子及び９０又はそれを超える原子の距離だけ離されてよい。

【０１６６】

本発明において有用なリンカーの長さ、安定性及びフレキシビリティーは、本発明による二機能性分子の２つの結合パートナーの間に所与の空間又は距離を許容し、そして、所与の分子の２つの結合パートナーの間の空間は、二機能性分子により結合される標的タンパク質が、標的タンパク質の分解を促進する配置を採ることを許容する。

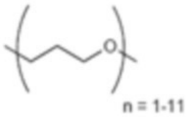
本発明によるリンカーは、純粋な材料として又は溶液中で保存される場合に分解又は切断を受けなければ安定であると考えられる。本発明によるリンカーは、代謝されなければ生物学的に安定であると考えられる。

特定の実施形態では、結合パートナーは、１以上のリンカーを介して連結される。いくつかの実施形態では、結合パートナーは、共有結合により直接連結され、このような直接的連結は「リンカー」という用語の範囲内にある。

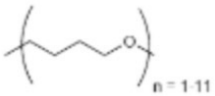
【０１６７】

本発明において有用なリンカーとしては、限定されるものではないが、

【化１２４】



又は



及びこれらの組合せ、例えば、

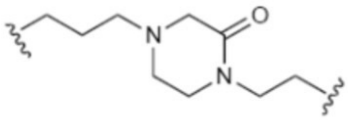
【化１２５】



が含まれる。

本発明によるリンカーとしては、環構造、例えば、

【化１２６】

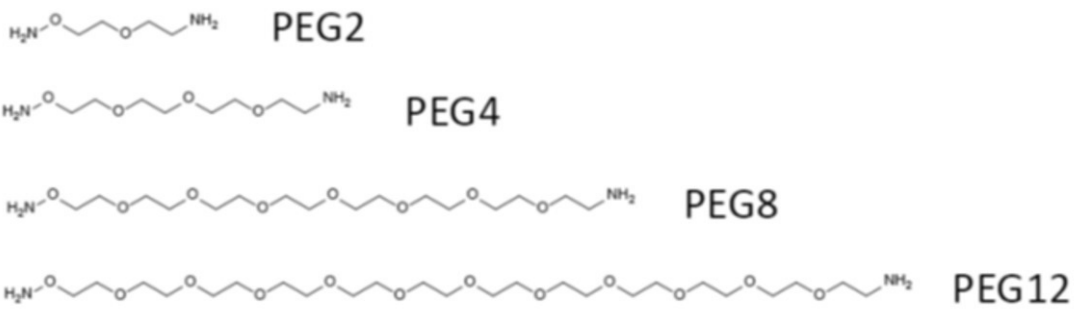


を含むことができる。

【０１６８】

本発明において有用なリンカーは、一方の末端にオキシム及び他方の末端にアミンを有するＰＥＧリンカー、例えば、

【化１２７】

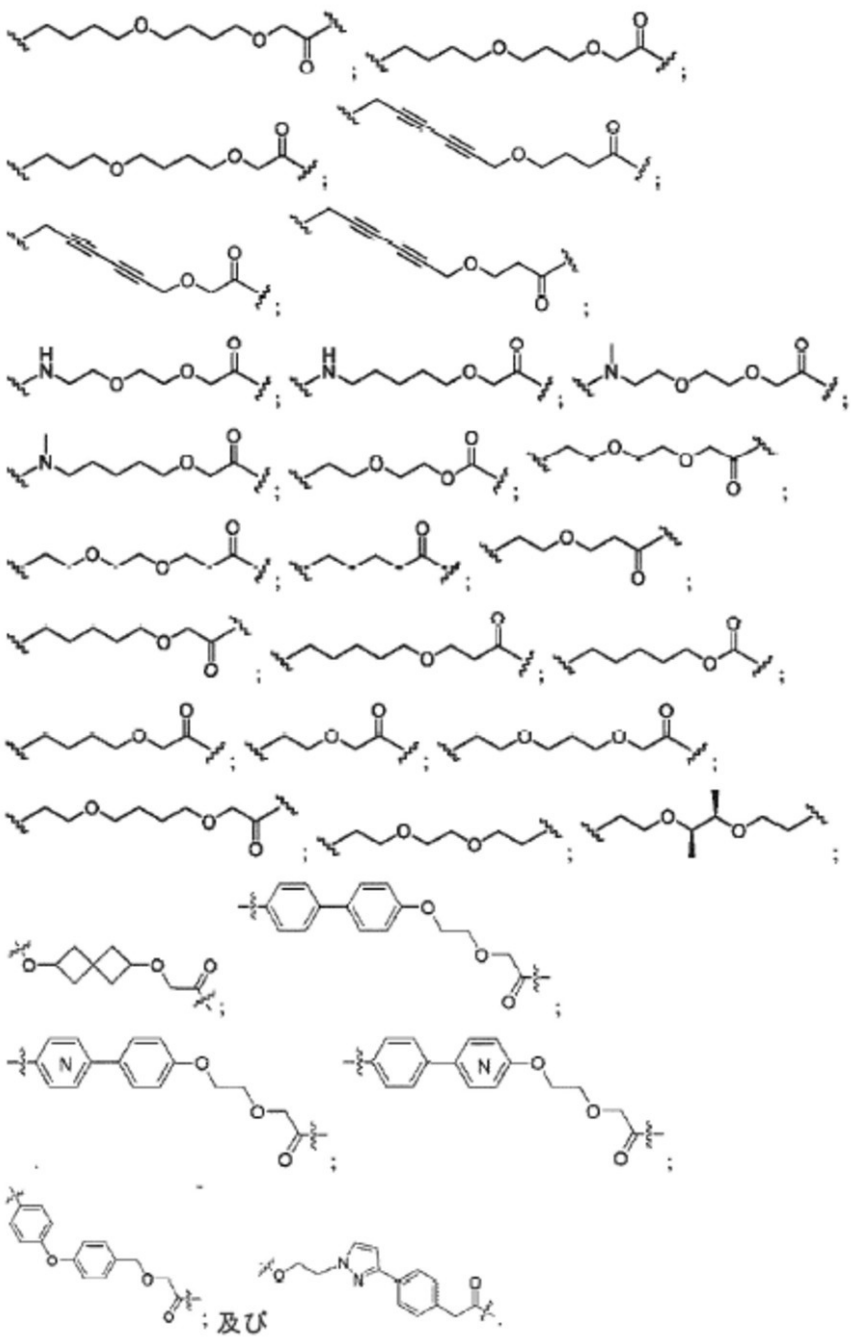


を含み得る。

【０１６９】

本発明によるリンカーとしては、以下から選択されるリンカーを含み得る。

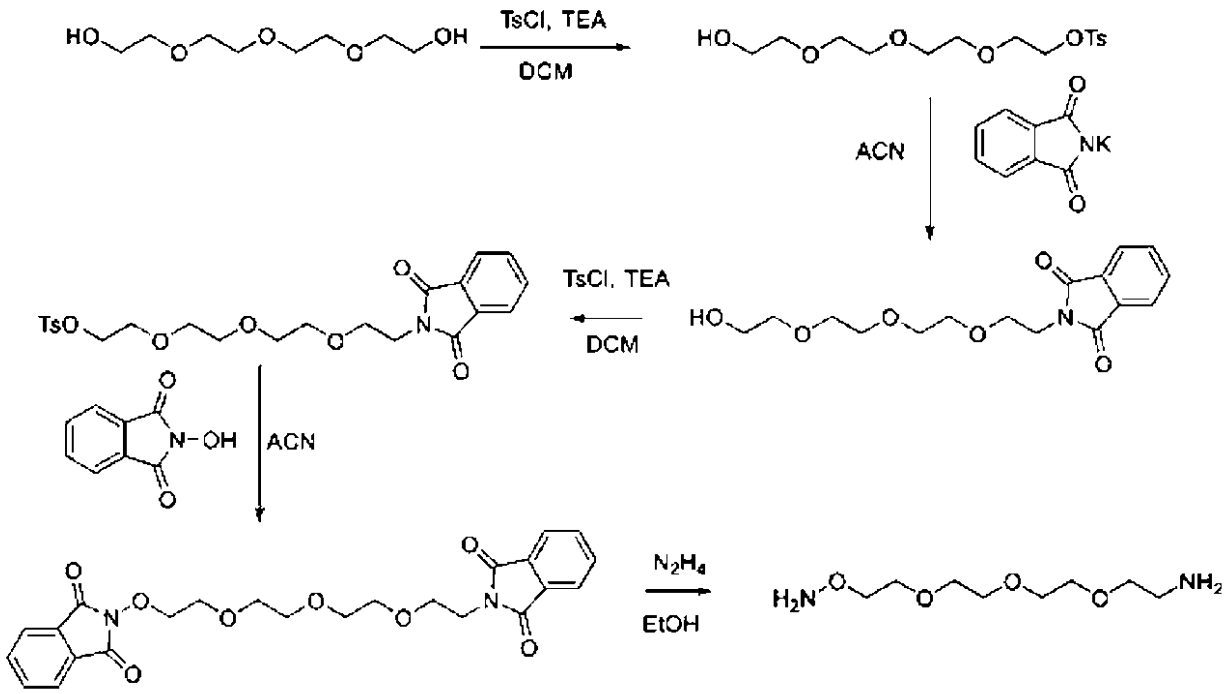
【化１２８】



【０１７０】

本発明によるリンカーは、ＰＥＧをモノトシル化した後、そのモノトシル化ＰＥＧを９０℃でＤＭＦ又はＡＣＮ中、カリウムフタルイミドと反応させることにより作製することができる。その反応の生成物はトシル化又はメシル化され、塩基としてのＴＥＡの存在下、Ｎ－ヒドロキシフタルイミドと反応させる。最終的な脱保護は、還流しているエタノール中、過剰量のヒドラジン水和物で処理することにより行うことができる。

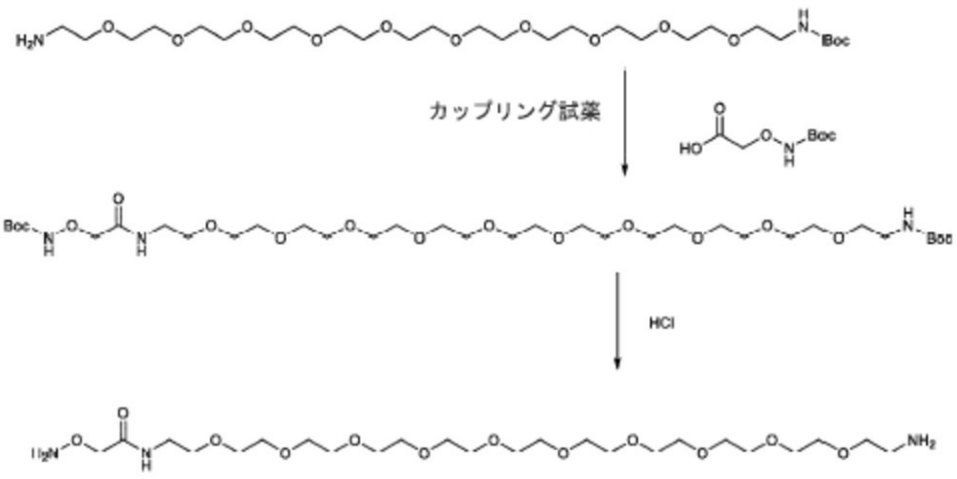
【化１２９】



【０１７１】

本発明によるリンカーは又、モノ－ＢＯＣで保護されたＰＥＧアミンをＢｏｃ－アミノキシ酢酸及びアミドカップリング試薬と反応させることによって作製することができる。生成物は、例えば、ＨＣｌの存在下で脱保護された酸である。

【化１３０】

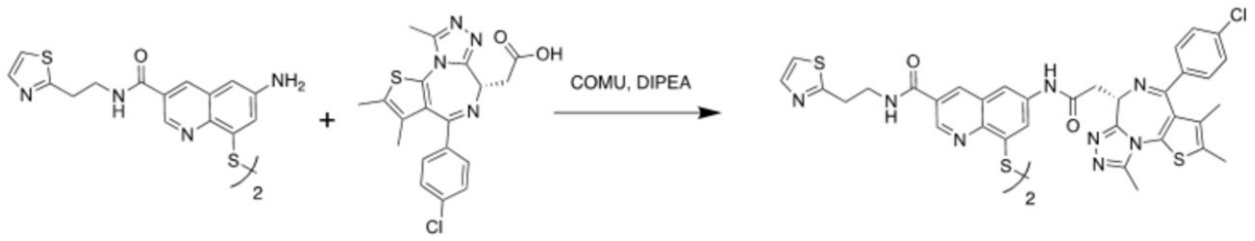


【０１７２】

本発明は、結合パートナーが直接結合され、例えば以下のように合成される二機能性分子を提供する。

Ｒｐｎ１１－ＢＥＴ標的化コンジュゲートの合成

【化１３１】



【０１７３】

例示的分子

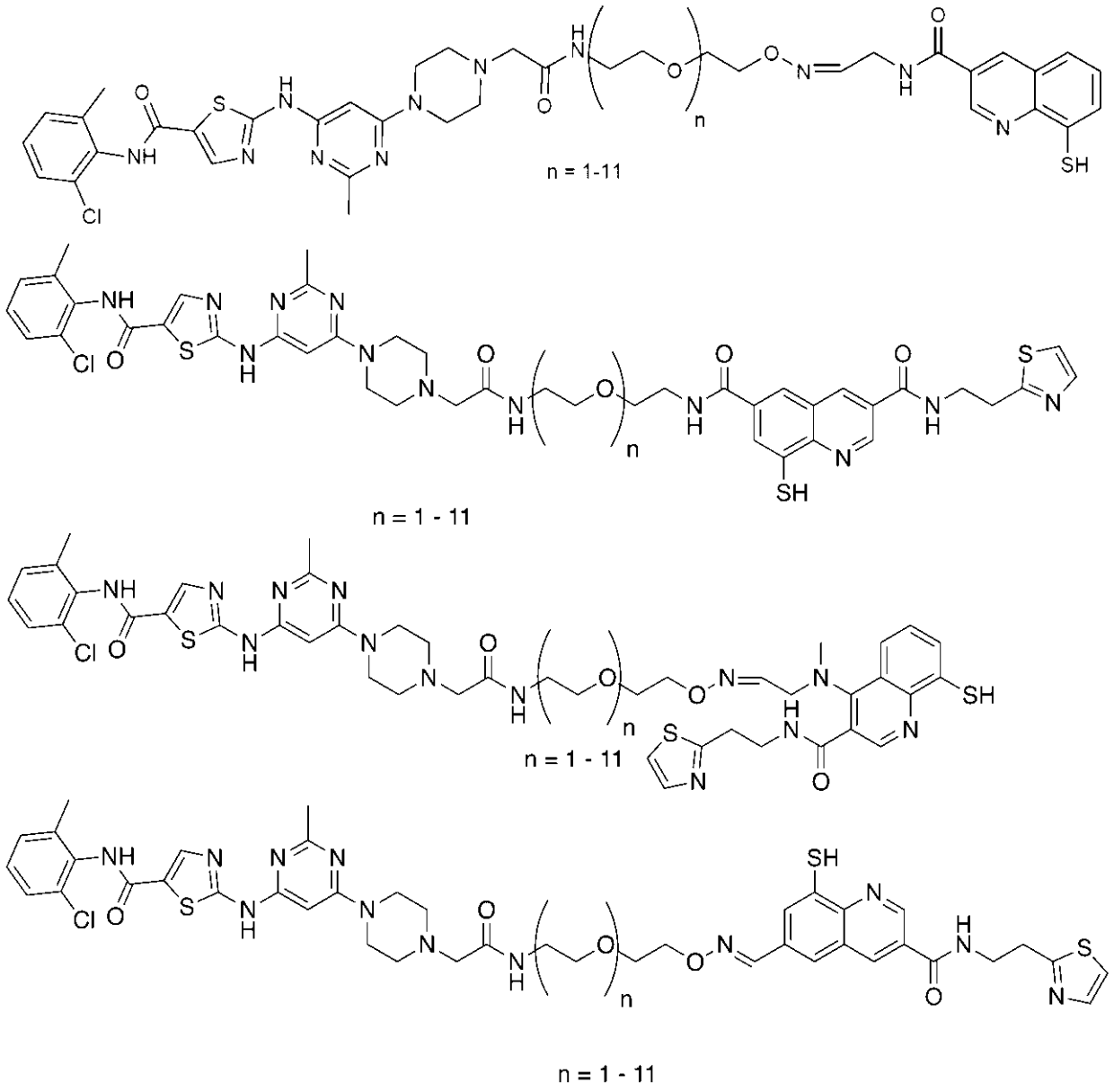
本発明は、例えば本明細書に開示されるような、Ｒｐｎ１１結合パートナーと標的タンパク質結合パートナーを有する分子を提供する。

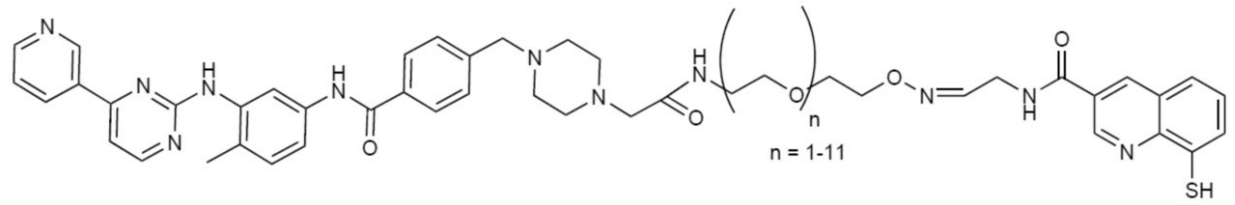
【０１７４】

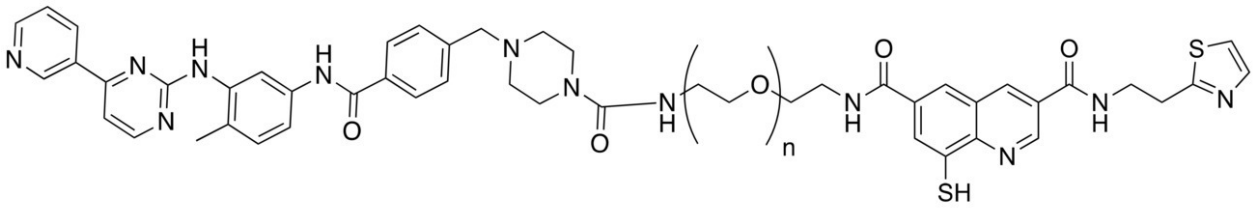
Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むキナーゼ標的化分子

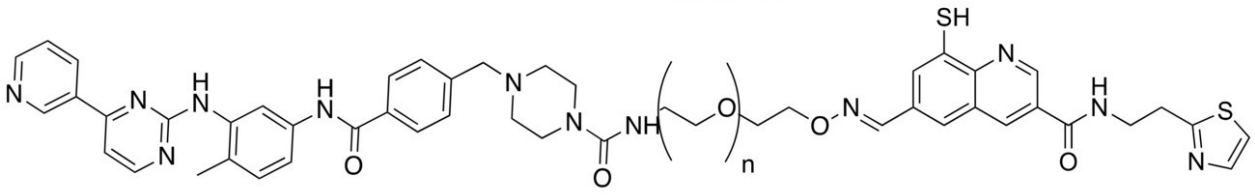
本発明は、Ｒｐｎ１１結合パートナー及びキナーゼ標的化パートナーを含む分子を提供する。例示的構造を以下に示す。

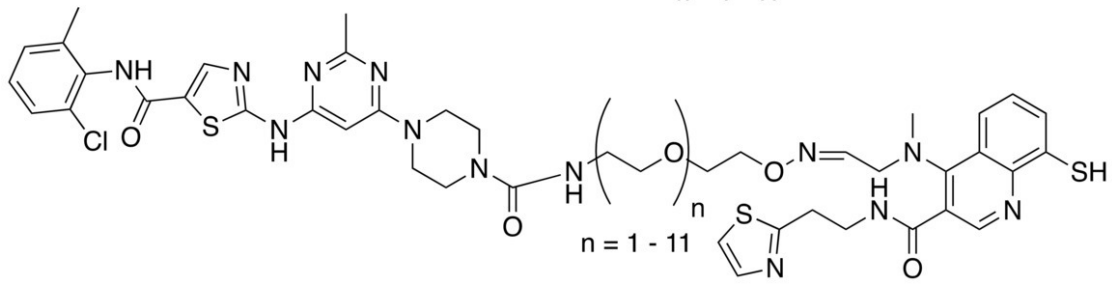
【化１３２】









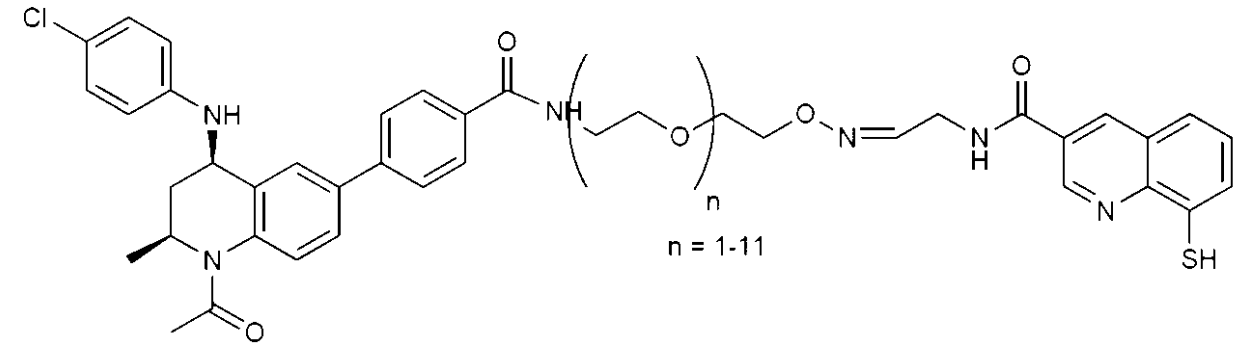


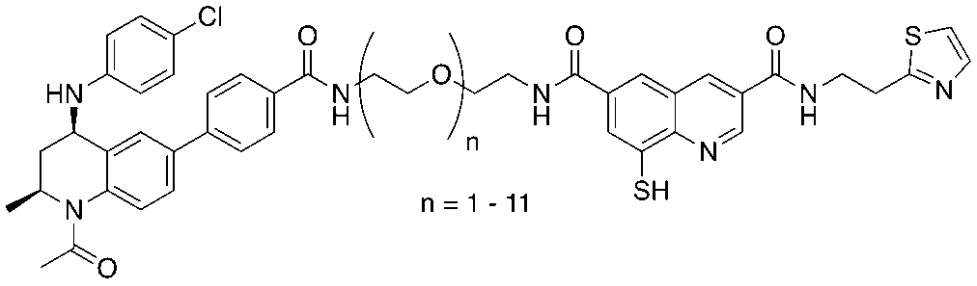
【０１７５】

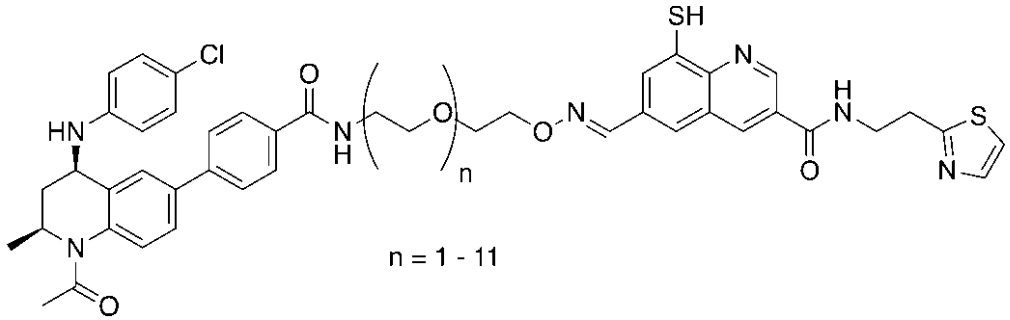
Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むＢＥＴ標的化分子

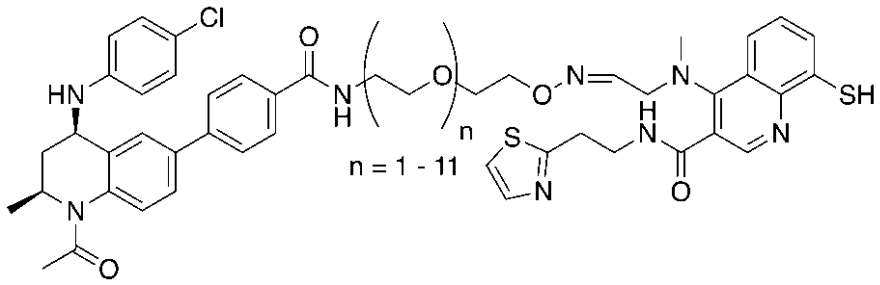
本発明は、Ｒｐｎ１１結合パートナーとＢＥＴ標的化パートナーを含む分子を提供する。例示的構造を以下に示す。

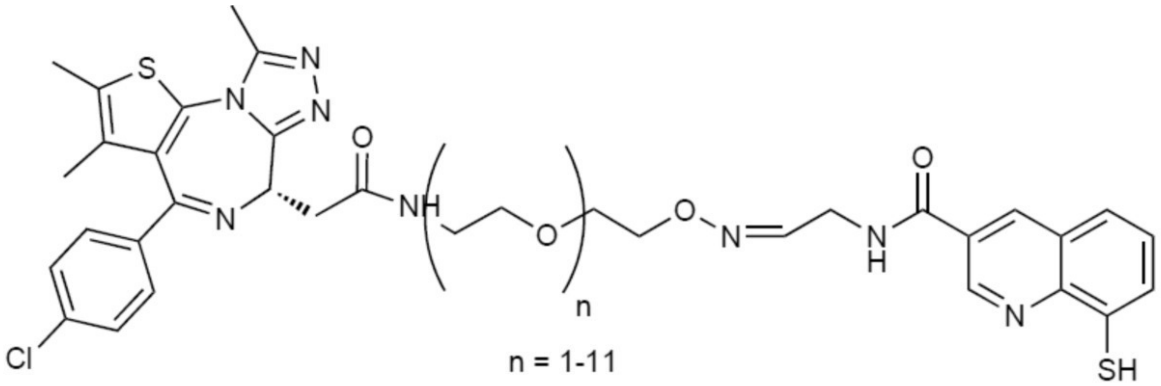
【化１３３】

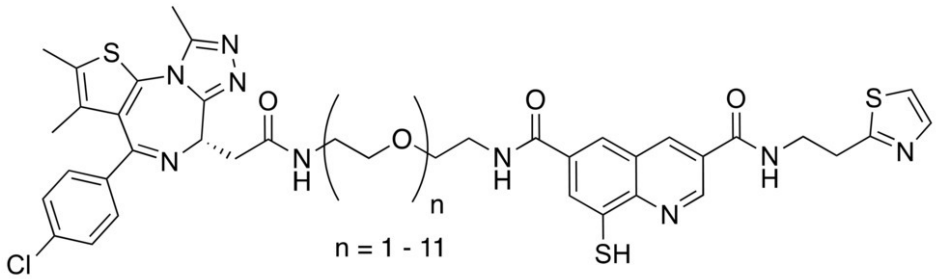

Cl
NH
O
NH
O
n
O
N
N
H
O
N
SH
n = 1-11

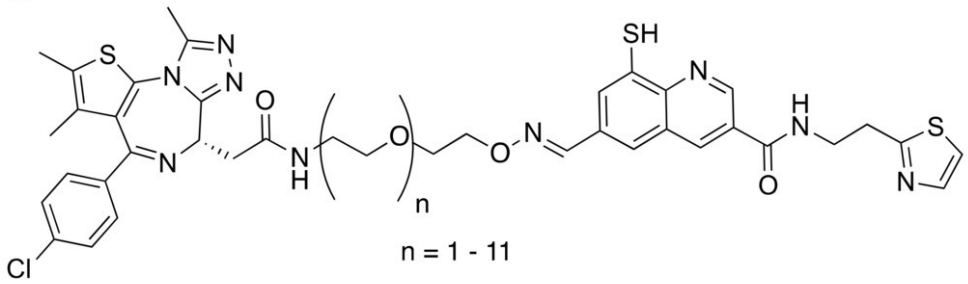

Cl
HN
O
N
H
O
n
N
H
O
N
H
S
N
N
SH
n = 1 - 11

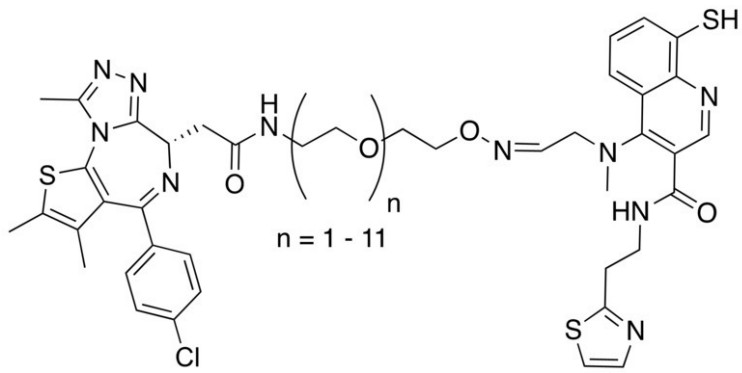

SH
N
Cl
HN
O
N
H
O
n
O
N
H
N
O
S
N
n = 1 - 11


Cl
HN
O
N
H
O
n
O
N
N
H
N
SH
S
N
O
n = 1 - 11







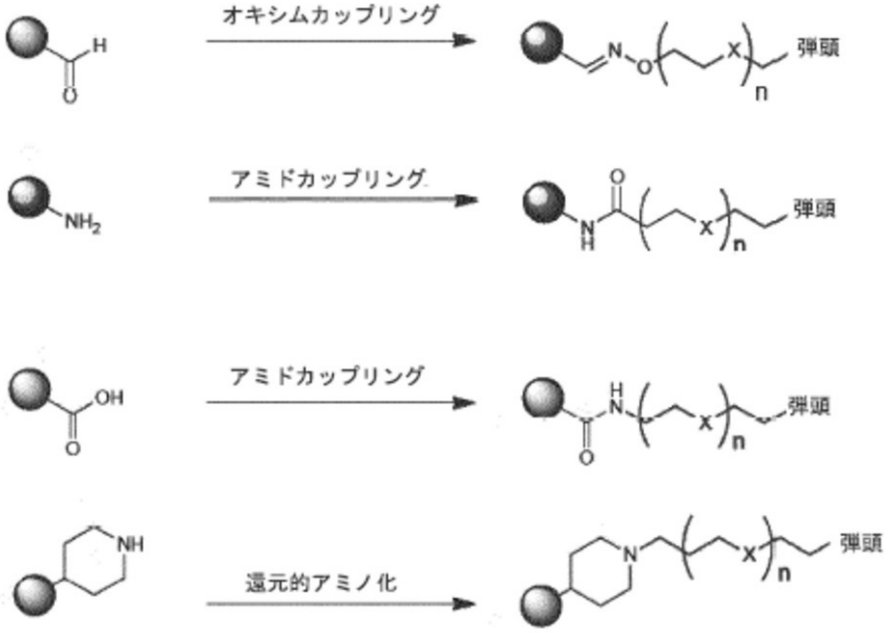


【０１７６】

合成方法

本発明の分子を合成するためには、当技術分野で周知の合成方法が使用される。本発明の分子は、例えば、オキシムカップリング、アミドカップリング又は還元的アミノ化によって合成することができる。

【化１３４】

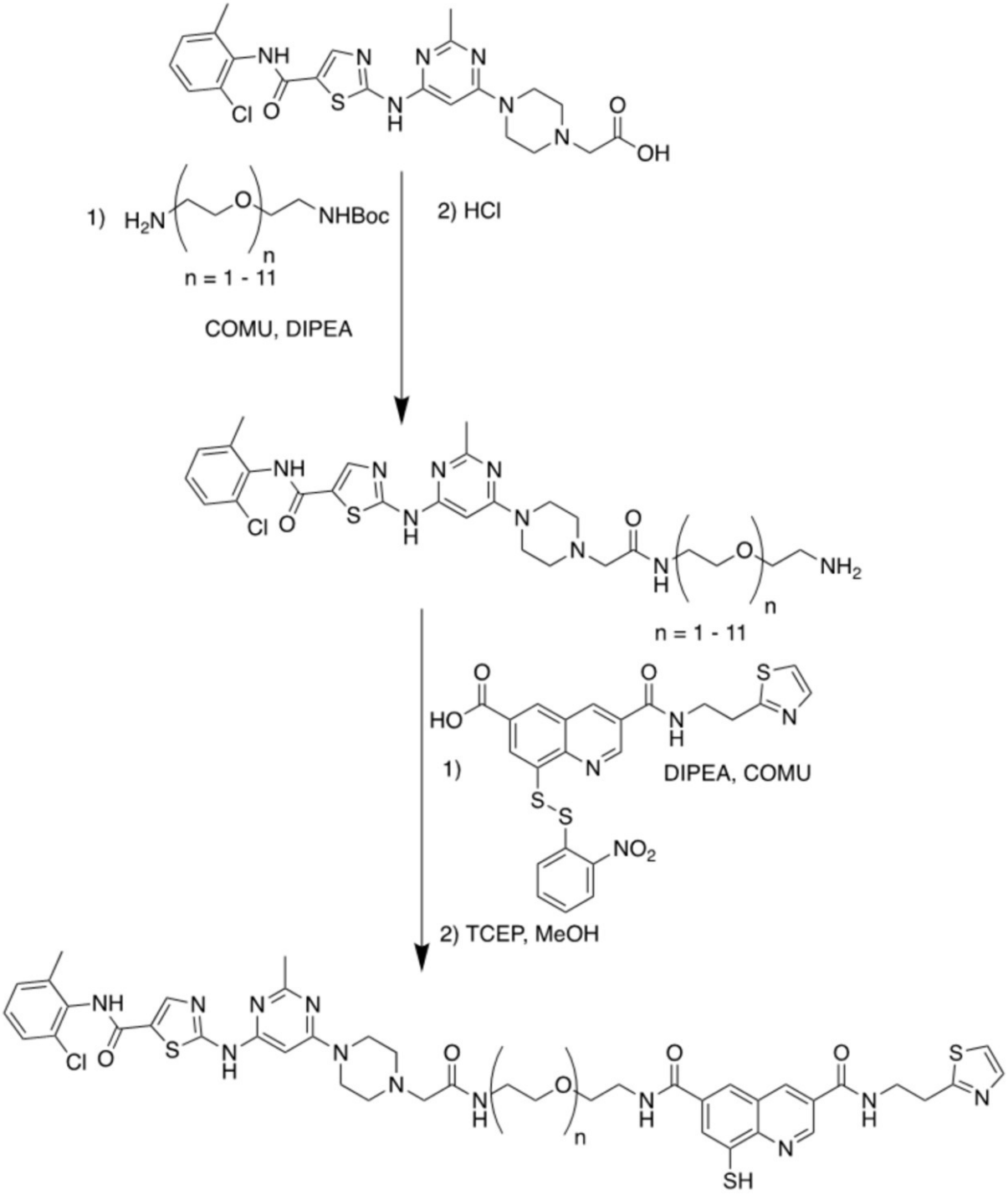


【０１７７】

標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む本発明の二機能性分子は、以下に示される方法のうちいずれか１つに従って合成することができる。しかしながら、合成の別法も使用可能である。

両端にアミンを有するＰＥＧリンカーを介してダサチニブに連結された別のカプジミン誘導体であるＲｐｎ１１結合パートナーを含むＢＣＲ／Ａｂｌキナーゼ標的化二機能性分子の合成

【化１３５】



【０１７８】

これらの二機能性分子は、例えば、アミドカップリング試薬、例えば、ＨＡＴＵ、ＣＯＭＵ、ＨＢＴＵ、ＨＣＴＵ、ＰｙＢＯＰ、ＥＤＣ、ＤＣＣ、ＤＩＣ；塩基、すなわち、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ＮＭＭ及び好適な溶媒、すなわち、ＤＣＭ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、ＴＨＦを使用することにより作製することができる。次に、第１のＢｏｃ脱保護は、好適な溶媒、すなわち、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ジオキサン、エタノール、ジエチルエーテル中、酸、例えば、ＨＣｌ又はＴＦＡを使用することにより達成される。第２のカップリング反応の後、最終的な脱保護は、還元剤、例えば、ＴＣＥＰ、又はＤＴＴ、又は別のジスルフィド還元剤を使用することにより達成される。

【０１７９】

分解のための、標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子の使用

本発明は、標的タンパク質結合パートナーに連結されたＲｐｎ１１結合パートナーを含む二機能性分子を用いて、対象とする標的タンパク質を分解する方法を提供する。これらの方法はｉｎ　ｖｉｔｒｏ及びｉｎ　ｖｉｖｏで使用することができる。これらの方法は、対象とする標的タンパク質、例えば、単離された対象とする標的タンパク質又は対象とする標的タンパク質を含む細胞を、標的タンパク質の分解を可能とする条件下でそれを可能とする時間、本発明の二機能性分子と接触させることを含む。

【０１８０】

標的タンパク質の分解の判定

分解は、本発明の二機能性分子の存在下及び不在下での標的タンパク質の量を測定及び比較することにより判定される。分解は、例えば、二機能性分子で処理した又は処理しなかった細胞を用いて免疫ブロットアッセイ、ウエスタンブロット解析及びＥＬＩＳＡを実施することにより判定することができる。タンパク質分解の成功は、特定の時点で分解されたタンパク質の量として示される。本発明の二機能性分子の存在下、特定の時点で、標的タンパク質の量の減少が見られれば分解は起こっていたことになる。

より詳しくは、１ｎＭ～１０μＭ、例えば、１ｎＭ、１０ｎＭ、１００ｎＭ　１μＭ、及び１０μＭの本発明の二機能性分子の存在下、２４時間以上、例えば、２４時間、３０時間、３６時間、４２時間、４８時間、５４時間、６０時間、６６時間及び７２時間に、タンパク質の量に少なくとも１０％、例えば、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％又は１００％の低下が見られれば分解は起こっていたことになる。

【０１８１】

医薬組成物

特定の実施形態では、本発明は、本発明の分子を含む医薬組成物を提供する。分子は、分子の標的タンパク質結合パートナーに結合する標的タンパク質の分解を誘導し、細胞機能を増強又は低下させるために十分な分子の部分が細胞に入ることを可能とする手段によって、適宜製剤し、細胞の環境に導入することができる。本発明の分子は、リン酸緩衝生理食塩水などのバッファー溶液中に製剤される。このような組成物は一般に、当該分子と薬学上許容される担体を含む。本明細書で使用する場合、「薬学上許容される担体」という語には、医薬投与に適合した生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張化剤及び吸収遅延剤などが含まれる。補助的有効化合物も又、当該組成物に配合することができる。

【０１８２】

医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤される。投与経路の例としては、非経口、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（例えば、吸入投与）、経皮投与（局所投与）、経粘膜投与、及び直腸投与が含まれる。非経口適用、皮内適用、又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液は以下の成分を含み得る：注射水、生理食塩水溶液、硬化油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶剤などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸又は重亜硫酸ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩などのバッファー及び塩化ナトリウム又はデキストロースなどの張度の調節のための薬剤。ｐＨは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整することができる。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ又は多用量バイアルに封入することができる。

【０１８３】

注射用に好適な医薬組成物としては、無菌注射溶液又は分散液の即時調合のための無菌水溶液（ここでは、水溶性）又は分散液と無菌粉末が含まれる。静脈内投与に関して、好適な担体としては、生理食塩水、静菌水、クレモフォールＥＬ．ＴＭ．（ＢＡＳＦ、Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ、Ｎ．Ｊ．）又はリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）が含まれる。いずれの場合でも、組成物は無菌でなければならず、容易に注射できる程度の流動性がなければならない。製造及び保管の条件下において安定でなければならず、細菌及び真菌などの微

生物の汚染作用から保存されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びこれらの好適な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用によるか、分散液の場合には必要な粒径の維持によるか、又、界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の回避は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサールなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖類、ポリアルコール、例えば、マニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射組成物の吸収延長は、組成物中に吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含めることによってもたらし得る。

【０１８４】

無菌注射溶液は、適当な溶媒中に、上記に挙げた成分の１つ又は組合せとともに有効化合物を必要な量で配合した後に、必要に応じて濾過除菌を行うことによって調製することができる。一般に、分散液は、基本分散媒及び上記に挙げたもの以外の必要な成分を含有する無菌ビヒクルに有効化合物を配合することによって調製される。無菌注射溶液の調製のための無菌散剤の場合、好ましい調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥であり、事前に濾過除菌されたその溶液から有効成分と付加的な所望の成分の粉末が得られる。

【０１８５】

経口組成物としては一般に、不活性希釈剤又は可食担体が含まれる。経口治療投与のためには、有効化合物は賦形剤が配合され、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態で使用することができる。経口組成物は又、口内洗浄剤として使用するために液体担体を用いて調製することもできる。製薬上適合する結合剤、及び／又はアジュバント材料を組成物の一部として含んでもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、類似の性質の以下の成分又は化合物のいずれを含んでもよい：微晶質セルロース、トラガカントガム又はゼラチンなどの結合剤；デンプン又はラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、又はコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム又はＳｔｅｒｏｔｅｓなどの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース又はサッカリンなどの甘味剤；又はペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジフレーバーなどの香味剤。

【０１８６】

吸入による投与に関して、化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含有する与圧容器若しくはディスペンサー、又はネブライザーからのエアゾールスプレーの形態で送達される。このような方法には、米国特許第６，４６８，７９８号に記載されているものが含まれる。

又、全身投与は、経粘膜的又は経皮的手段によってもよい。経粘膜又は経皮投与に関しては、透過される障壁に適当な浸透剤が製剤に使用される。このような浸透剤は一般に当技術分野で公知であり、例えば、経粘膜投与に関して、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体が含まれる。経粘膜投与は、鼻腔スプレー又は坐剤の使用によって達成することができる。経皮投与に関して、有効化合物は、一般に当技術分野で公知のように、軟膏、膏薬、ゲル、又はクリーム中に製剤される。

【０１８７】

当該化合物は又、直腸送達用の坐剤（例えば、カカオ脂及び他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を用いて）又は保留浣腸の形態で調製することもできる。

当該化合物は又、限定されるものではないが、ＭｃＣａｆｆｒｅｙ ｅｔ ａｌ．（２００２），Ｎａｔｕｒｅ，４１８（６８９３），３８－９（流体力学的トランスフェクション）；Ｘｉａ ｅｔ ａｌ．（２００２），Ｎａｔｕｒｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．，２０（１０），１００６－１０（ウイルス介在送達）；又はＰｕｔｎａｍ（１９９６），Ａｍ．Ｊ．Ｈｅａｌｔｈ Ｓｙｓｔ．Ｐｈａｒｍ．５３（２），１５１－１６０，ｅｒｒａｔｕｍ ａｔ Ａｍ．Ｊ．Ｈｅａｌｔｈ

Ｓｙｓｔ．　Ｐｈａｒｍ．　５３（３），　３２５　（１９９６）に記載される方法を含む、当技術分野で公知の方法を用いたトランスフェクション又は感染によって投与することもできる。

【０１８８】

一実施形態では、有効化合物は、身体からの急速排泄から化合物を保護する担体、例えば、インプラント及びマイクロカプセル化送達系を含む放出制御製剤を用いて調製される。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが使用可能である。このような製剤は、標準技術を用いて調製することができる。これらの材料は又、Ａｌｚａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＮｏｖａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃから商業的に入手することもできる。リポソーム懸濁液（感染細胞をウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で標的化したリポソームを含む）は又、薬学上許容される担体として使用することもできる。これらは、例えば米国特許第４，５２２，８１１号に記載されているように当業者公知の方法に従って調製することができる。

【０１８９】

このような化合物の毒性及び治療効力は、例えばLD_{50}（集団の５０％に対する致死用量）及びED_{50}（集団の５０％に治療上有効な用量）を決定するための、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手法によって決定することができる。毒性作用と治療効果の間の用量比が治療係数であり、LD_{50}／ED_{50}比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。有毒な副作用を示す化合物を用いてもよいが、非感染細胞に対する傷害の可能性を最小とし、それにより副作用を軽減するよう、罹患組織の部位にそのような化合物を標的化する送達系を設計するための配慮がなされるべきである。

【０１９０】

細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータを、ヒトにおける使用のための用量範囲の処方に使用することができる。このような化合物の用量は好ましくは、毒性がほとんど無いか又は全く無いED_{50}を含む循環濃度の範囲にある。用量は使用する投与剤形及び使用する投与経路に応じてこの範囲内で変更可能である。本発明の方法において使用される化合物に関して、治療上有効な用量は、まず、細胞培養アッセイから見積もることができる。用量は動物モデルで、細胞培養において決定されるようなIC_{50}（すなわち、症状の最大の半分の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するように処方してもよい。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより精密に決定するために使用することができる。血漿中のレベルは、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定可能である。

【０１９１】

本明細書に定義されるような、本発明の分子の治療上有効な量（すなわち、有効用量）は、選択される分子によって異なる。例えば、およそ１ｐｇ～１０００ｍｇの範囲の単回用量を投与し得る；いくつかの実施形態では、１０、３０、１００、又は１０００ｐｇ、又は１０、３０、１００、又は１０００ｎｇ、又は１０、３０、１００、又は１０００μｇ、又は１０、３０、１００、又は１０００ｍｇを投与し得る。いくつかの実施形態では、１～５ｇの組成物を投与することができる。これらの組成物は、１日おきに１回を含む、１日１回以上～週１回以上投与することができる。当業者は、特定の因子が、限定されるものではないが、疾患又は障害の重篤度、過去の治療、対象の健康状態及び／又は年齢、並びに存在する他の疾患を含む、対象を効果的に治療するために要される用量及び時機に影響を及ぼし得ることを認識するであろう。更に、治療上有効な量の本発明の分子を用いた対象の処置は単回処置を含み得るか、好ましくは、一連の処置を含み得る。

【０１９２】

特定の実施形態では、本発明による二機能性分子の用量は、５ｍｇ／ｋｇ／週～５００ｍｇ／ｋｇ／週の範囲、例えば、５ｍｇ／ｋｇ／週、１０ｍｇ／ｋｇ／週、１５ｍｇ／ｋｇ／週、２０ｍｇ／ｋｇ／週、２５ｍｇ／ｋｇ／週、３０ｍｇ／ｋｇ／週、３５ｍｇ／ｋｇ／週、４０ｍｇ／ｋｇ／週、４５ｍｇ／ｋｇ／週、５０ｍｇ／ｋｇ／週、５５ｍｇ／ｋ

ｇ／週、６０ｍｇ／ｋｇ／週、６５ｍｇ／ｋｇ／週、７０ｍｇ／ｋｇ／週、７５ｍｇ／ｋｇ／週、８０ｍｇ／ｋｇ／週、８５ｍｇ／ｋｇ／週、９０ｍｇ／ｋｇ／週、９５ｍｇ／ｋｇ／週、１００ｍｇ／ｋｇ／週、１５０ｍｇ／ｋｇ／週、２００ｍｇ／ｋｇ／週、２５０ｍｇ／ｋｇ／週、３００ｍｇ／ｋｇ／週、３５０ｍｇ／ｋｇ／週、４００ｍｇ／ｋｇ／週、４５０ｍｇ／ｋｇ／週及び５００ｍｇ／ｋｇ／週である。特定の実施形態では、本発明による二機能性分子の用量は、１０ｍｇ／ｋｇ／週～２００ｍｇ／ｋｇ／週、２０ｍｇ／ｋｇ／週～１５０ｍｇ／ｋｇ／週又は２５ｍｇ／ｋｇ／週～１００ｍｇ／ｋｇ／週の範囲である。特定の実施形態では、二機能性分子は、２週間～６か月、例えば、２週間、３週間、４週間、５週間、６週間、７週間、８週間、９週間、１０週間、１１週間、１２週間、１３週間、２６週間、６か月、８か月、１０か月又は１年以上の期間、週１回投与される。特定の実施形態では、この分子は、週２回投与される。他の実施形態では、この二機能性分子は、隔週に投与される。特定の実施形態では、この二機能性分子は、静脈内に投与される。

【０１９３】

本発明の分子は、薬理学上有効な量の分子と薬学上許容される担体を含む医薬組成物として製剤することができる。薬理学上又は治療上有効な量は、意図される薬理学的、治療的又は予防的結果をもたらすために有効な二機能性分子薬剤の量を指す。「薬理学上有効な量」及び「治療上有効な量」又は単に「有効な量」という用語は、意図される薬理学的、治療的又は予防的結果をもたらすために有効な二機能性分子薬剤の量を指す。例えば、所与の臨床処置が、疾病又は障害と関連している測定可能なパラメーターに少なくとも２０％の減少が存在すれば有効であると見なされる場合には、その疾患又は障害の治療のための薬物の治療上有効な量は、そのパラメーターに少なくとも２０％の減少を果たすために必要な量である。

【０１９４】

適宜製剤された本発明の医薬組成物は、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与、経皮投与、気道投与（エアロゾル）、直腸投与、膣投与及び局所投与（口内投与及び舌下投与を含む）を含む非経口経路によるなどの当技術分野で公知のいずれの手段によって投与することもできる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内又は内部非経口（ｉｎｔｒａｐａｒｅｎｔｅｒａｌ）注入又は注射によって投与される。

【０１９５】

一般に、分子の好適な用量単位は、０．００１～０．２５ミリグラム／キログラムレシピエント体重／日の範囲、又は０．０１～２０マイクログラム／キログラム体重／日の範囲、又は０．０１～１０マイクログラム／キログラム体重／日の範囲、又は０．１０～５マイクログラム／キログラム体重／日の範囲、又は０．１～２．５マイクログラム／キログラム体重／日の範囲であろう。この分子を含む医薬組成物は、１日１回投与することができる。しかしながら、治療薬は又、１日のうちに適当な間隔で投与される２つ、３つ、４つ、５つ、６つ又はそれを超える分割用量を含有する用量単位で投与してもよい。この場合、各分割用量中に含有される分子は、総１日用量単位を達成するために相応に少なくなければならない。用量単位は又、例えば、数日間にわたって分子の持続的且つ一貫した放出をもたらす従来の持続放出製剤を用い、数日間のための単回用量として合わせることもできる。持続放出製剤は当技術分野で周知である。この実施形態において、用量単位は、対応する倍数の一日用量を含有する。製剤にかかわらず、医薬組成物は、例えば、分子の標的タンパク質結合パートナーに結合される標的タンパク質の分解を誘導すること、特定の実施形態では、細胞機能に変化をもたらすことを達成するために十分な量で分子を含有しなければならない。この組成物は、複数単位の分子の合計が十分な用量を含有するように合わせることができる。

【０１９６】

細胞培養アッセイ及び動物試験から、ヒトに関して好適な用量範囲を処方するためのデータを得ることができる。本発明の組成物の用量は、毒性がほとんど無いか又は全く無いED_{50}（既知の方法で決定される）を含む循環濃度範囲にある。用量は使用する投与剤形

及び使用する投与経路に応じてこの範囲内で変更可能である。本発明の方法において使用される化合物に関して、治療上有効な用量は、まず、細胞培養アッセイから見積もることができる。用量は動物モデルで、細胞培養において決定されるようなＩＣ$_{50}$（すなわち、症状の最大の半分の阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む化合物の循環血漿濃度範囲を達成するように処方してもよい。このような情報は、ヒトにおいて有用な用量をより精密に決定するために使用することができる。血漿中の分子のレベルは、標準的な方法、例えば高速液体クロマトグラフィーによって測定可能である。

これらの医薬組成物は、キット、容器、パック、又はディスペンサー中に、投与に関する説明書とともに含まれ得る。

【０１９７】

治療方法

本発明は、標的タンパク質の過剰発現により全面的又は部分的に生じる疾患又は障害のリスクがある（又はその感受性がある）対象を処置する予防的方法と治療的方法の両方を提供する。

「治療」、又は「治療する」は、本明細書で使用する場合、疾患若しくは障害、疾患若しくは障害の症状、又は疾患に対する素因を治癒させる、回復させる、緩和する、軽減する、変化させる、矯正する、改善する、向上させる又は影響を及ぼす目的で、疾患若しくは障害、疾患若しくは障害の症状、又は疾患若しくは障害に対する素因を有する患者に対する治療薬（例えば、本発明の分子）の適用若しくは投与、又は患者由来の摘出組織若しくは細胞株に対する治療薬の適用若しくは投与と定義される。

【０１９８】

一態様において、本発明は、対象において上記のような疾患又は障害を予防するための、対象に治療薬（例えば、本発明の分子）を投与することによる方法を提供する。その疾患のリスクのある対象は、例えば、本明細書に記載されるような診断又は予後アッセイのいずれか１つ又は組合せによって特定することができる。予防薬の投与は、対象において例えばウイルス粒子の検出の前、又は疾患若しく障害に特徴的な症状の顕在化の前にその疾患又は障害が予防されるように、或いは又、その進行が遅延されるように行うことができる。

本発明の別の態様は、対象を治療的に処置する方法に関し、すなわち、疾患又は障害の症状の発症を変化させる。これらの方法は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで或いは又、ｉｎ　ｖｉｖｏで（例えば、本発明の分子を対象に投与することにより）行うことができる。

【０１９９】

予防的処置法及び治療的処置法の両方に関して、このような処置は、薬理ゲノミクスの分野から得られる知見に基づいて具体的に調整又は修正することができる。「薬理ゲノミクス」は、本明細書で使用する場合、臨床開発中の薬物及び市場にある薬物に対する遺伝子シークエンシング、統計遺伝学、及び遺伝子発現分析などのゲノミクス技術の適用を指す。より具体的には、この用語は、患者の遺伝子が薬物に対するその患者の応答をどのように決定するかという研究（例えば、患者の「薬物応答表現型」、又は「薬物応答遺伝子型」）を指す。薬理ゲノミクスは、臨床家又は医師が、予防的処置又は治療的処置をその処置から最も利益を受けるであろう患者に向けること及び有毒な薬物関連副作用を受けるであろう患者の処置を回避することを可能とする。

【０２００】

治療薬は、適当な動物モデルで試験することができる。例えば、本明細書に記載されるような分子は、その薬剤による処置の有効性、毒性、又は副作用を決定するために動物モデルで使用することができる。或いは、治療薬は、このような薬剤の作用機序を決定するための動物モデルで使用することができる。例えば、薬剤は、このような薬剤による処置の有効性、毒性、又は副作用を決定するための動物モデルで使用することができる。或いは、薬剤は、そのような薬剤の作用機序を決定するための動物モデルで使用することができる。

【０２０１】

本発明の二機能性分子は、選択された標的タンパク質のタンパク質分解を増大させるために有用である。タンパク質は、細胞においてそのタンパク質の量を低減するように、標的化タンパク質分解のために選択される。細胞における所与の標的タンパク質の量の低減は、所与の疾患の有害な影響を治療、予防、又は軽減するために有利であり得る。いくつかの場合、所与の疾患は、細胞内の所与の標的タンパク質の増量の存在に関与する。本発明の細胞又は対象に二機能性分子を投与した後に疾患の１以上の症状が低減又は消失されれば、その対象はその疾患に関して治療されると言われる。

【０２０２】

動物モデル

選択された標的タンパク質のタンパク質分解を促進する際の活性に関して二機能性分子を試験するために、分子を動物に投与し、その動物に対する効果を評価すればよい。本発明において有用な動物モデルとしては、限定されるものではないが、以下のものが含まれる：

【表３】

動物モデル	治療領域
Ｂ６Ｃ３Ｆ１マウス	心血管
ＣＢ６Ｆ１マウス	心血管
ＣＤ２Ｆ１（ＣＤＦ１）マウス	心血管
Ｄａｈｌ／塩感受性ラット	心血管
ＤＢＡ／２マウス	心血管
ＦＨＨラット	心血管
Ｈａｒｔｌｅｙモルモット	心血管
ＩＡＦヘアレスモルモット	心血管
ＬＶＧゴールデンシリアンハムスター	心血管
スナネズミ（Ｍｏｎｇｏｌｉａｎ　Ｇｅｒｂｉｌ）	心血管
ニュージーランド白ウサギ	心血管
肥満傾向ＣＤラット	心血管
肥満耐性ＣＤラット	心血管
自然発症高血圧（ＳＨＲ）ラット	心血管
自然発症高血圧心不全（ＳＨＨＦ）ラット	心血管
自然発症高血圧肥満（ＳＨＲＯＢ）ラット	心血管
自然発症高血圧脳卒中傾向（ＳＨＲＳＰ）ラット	心血管
ＳＳ－１３ＢＮラット	心血管
Ｗｉｓｔａｒ　Ｆｕｒｔｈラット	心血管
Ｗｉｓｔａｒ　ＩＧＳラット	心血管
Ｗｉｓｔａｒ　Ｋｙｏｔｏ　（ＷＫＹ）ラット	心血管
Ｚｕｃｋｅｒラット	心血管
Ｂ１０．Ａ／Ｃｒマウス	炎症
Ｌｅｗｉｓラット	炎症
Ｌｙ５．１マウス	炎症
ＮＣＧマウス	炎症
ＯＴ　Ｉマウス	炎症
ＯＴ　ＩＩマウス	炎症
ＳＪＬ－Ｅｌｉｔｅマウス	炎症
Ｗｉｓｔａｒ　ＩＧＳラット	炎症
Ｃ５７ＢＬ／６無菌マウス	代謝性疾患
ＺＤＦラット	代謝性疾患
Ｃ５７ＢＬ／６無菌マウス	神経科学
ＡＫＲマウス	腫瘍学
無胸腺ヌードマウス	腫瘍学
ＢＡＬＢ／ｃヌードマウス	腫瘍学
ＢＤＩＸラット	腫瘍学
Ｂｕｆｆａｌｏラット	腫瘍学
Ｃ５７ＢＬ／６無菌マウス	腫瘍学
ＣＤ－１ヌードマウス	腫瘍学
Ｃｏｐｅｎｈａｇｅｎラット	腫瘍学

Ｆｏｘ　Ｃｈａｓｅ　ＣＢ１７マウス	腫瘍学
Ｆｏｘ　Ｃｈａｓｅ　ＳＣＩＤ　Ｂｅｉｇｅマウス	腫瘍学
Ｆｏｘ　Ｃｈａｓｅ　ＳＣＩＤマウス	腫瘍学
Ｉｍｍｏｒｔｏｍｏｕｓｅ	腫瘍学
ＮＣＧマウス	腫瘍学
ＮＣＩ　ＳＣＩＤ／ＮＣｒマウス	腫瘍学
ＮＩＨ－ＩＩＩヌードマウス	腫瘍学
ＮＭＲＩヌードマウス	腫瘍学
Ｎｏｂｌｅラット	腫瘍学
ＮＯＤ　ＳＣＩＤマウス	腫瘍学
ＮＵ／ＮＵヌードマウス	腫瘍学
ＯＦＡラット	腫瘍学
ＲＮＵラット	腫瘍学
ＳＣＩＤヘアレス類似遺伝子系（ＳＨＣ）マウス	腫瘍学
ＳＣＩＤヘアレス雑種（ＳＨＯ）マウス	腫瘍学
Ｓｗｉｓｓヌードマウス	腫瘍学
Ｗｉｓｔａｒ　Ｆｕｒｔｈラット	腫瘍学

【０２０３】

本発明の実施には、特に断りのない限り、当業者の技術の範囲内ある化学、分子生物学、微生物学、組換えＤＮＡ、遺伝学、免疫学、細胞生物学、細胞培養及びトランスジェニックバイオロジーの従来技術を使用する。例えば、Ｍａｎｉａｔｉｓ ｅｔ ａｌ．，１９８２，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．）；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，１９８９，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，第２版（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．）；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ａｎｄ Ｒｕｓｓｅｌｌ，２００１，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ，第３版（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．）；Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，１９９２），Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，定期的更新を含む）；Ｇｌｏｖｅｒ，１９８５，ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ）；Ａｎａｎｄ，１９９２；Ｇｕｔｈｒｉｅ ａｎｄ Ｆｉｎｋ，１９９１；Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，１９８８，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎ．Ｙ．）；Ｊａｋｏｂｙ ａｎｄ Ｐａｓｔａｎ，１９７９；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ（Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ ＆ Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ ｅｄｓ．１９８４）；Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ Ａｎｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ（Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ ＆ Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ ｅｄｓ．１９８４）；Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｏｆ Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌｓ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ，Ａｌａｎ Ｒ．Ｌｉｓｓ，Ｉｎｃ．，１９８７）；Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｅｌｌｓ Ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｅｓ（ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ，１９８６）；Ｂ．Ｐｅｒｂａｌ，Ａ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ Ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ（１９８４）；論文 Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．）；Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｖｅｃｔｏｒｓ Ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ（Ｊ．Ｈ．Ｍｉｌｌｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｐ．Ｃａｌｏｓ ｅｄｓ．，１９８７，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）；Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌ

ogy, Vols. 154及び155 (Wu et al.編), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker編, Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell編, 1986); Riott, Essential Immunology, 第6版, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988; Hogan et al., Manipulating the Mouse Embryo, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1986); Westerfield, M., The zebrafish book. A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio), (第4版, Univ. of Oregon Press, Eugene, 2000)参照。

【0204】

そうではないことが定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の熟練者に一般に理解されているものと同じ意味を有する。本発明の実施又は試験に当たっては、本明細書に記載のものと類似又は等価な方法及び材料を使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書に記載される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参照文献は、その全内容が本明細書の一部として援用される。矛盾がある場合には、定義を含む本明細書が優先する。

材料、方法、及び例は単に例示であり、本明細書に記載される本発明の種々の実施形態に限定されることを意図しない。

【実施例】

【0205】

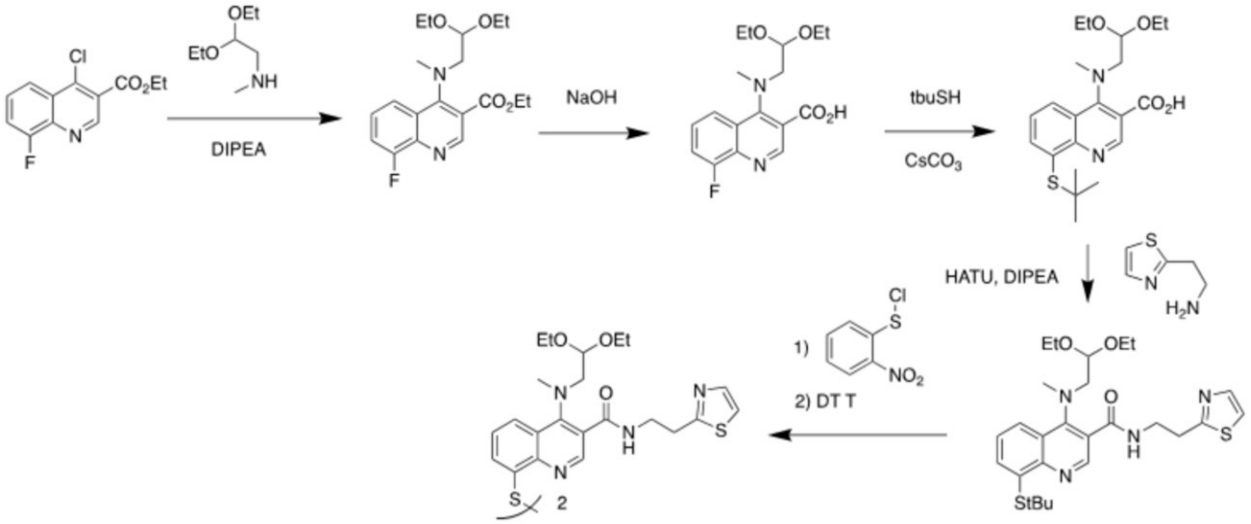
実施例1- Rpn11結合パートナーを含むキナーゼ標的化分子の合成

リンカーを介してRpn11結合パートナーに結合された、キナーゼを標的とする標的タンパク質結合パートナーを含む本発明の分子は、一実施形態では、以下の方法によって作製される。リンカーを介してRpn11結合パートナーに連結された、キナーゼパートナーを標的とする標的タンパク質結合パートナーを含む本発明の二機能性分子を合成するために、Rpn11結合パートナーを、アミドカップリング条件下、アミノキシ含有リンカーと、次いで、キナーゼ阻害剤カルボン酸誘導体と反応させることができるアルデヒド基で官能基化すると、所望の二機能性分子が得られる。

【0206】

Rpn11結合パートナーを含むキナーゼ標的化分子の合成のための出発成分は、例えば、以下の合成スキームに従って作製される。

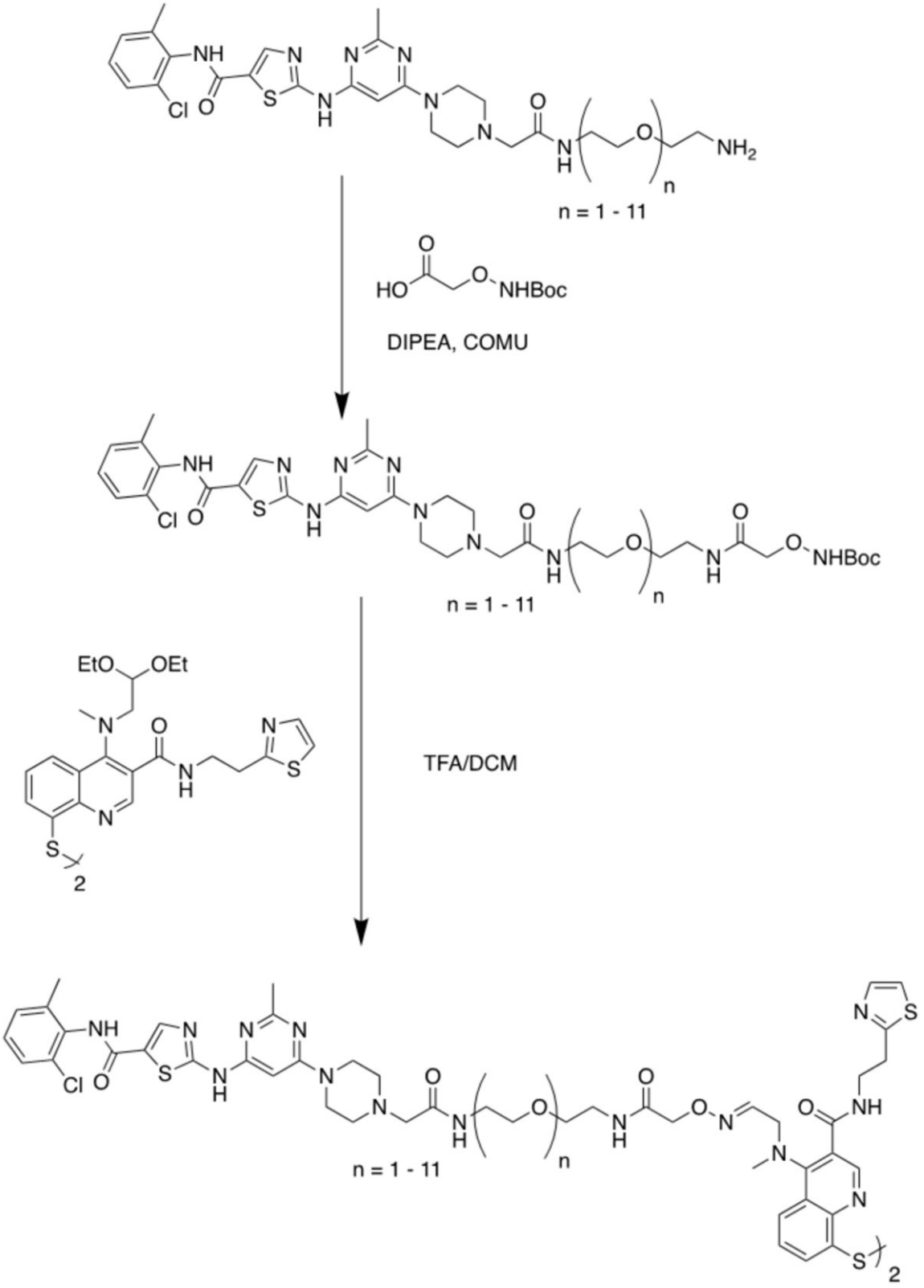
【化１３６】



【０２０７】

ＲｐｎＢ１１結合パートナーを含むキナーゼ標的化分子を合成するためには、以下の合成スキームが使用される。

【化１３７】



【０２０８】

実施例２－　Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むＢＥＴ標的化分子の合成

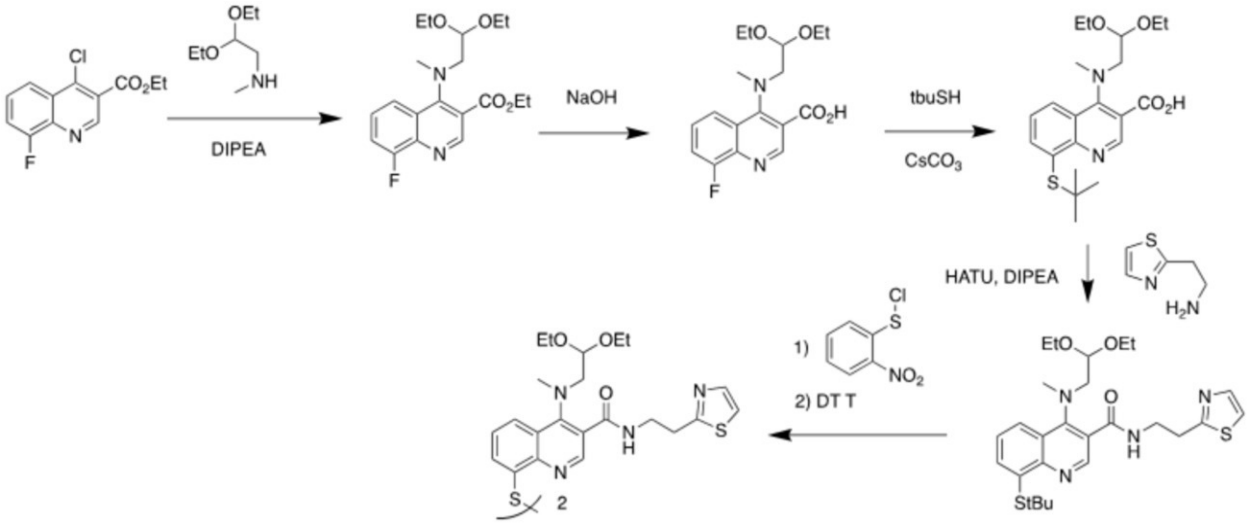
リンカーを介してＲｐｎ１１結合パートナーに連結されたＢＥＴを標的とする標的タンパク質結合パートナーを含む本発明の分子は、以下の方法によって作製される。Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むＢＥＴ標的化分子を合成するために、Ｒｐｎ１１結合パートナーをアルデヒド基で官能基化し、アミドカップリング条件下、アミノキシ含有リンカーと、次いで、キナーゼ阻害剤－カルボン酸誘導体と反応させると、所望の二機能性分子が得ら

れる。

【０２０９】

Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むキナーゼ標的化分子の合成のための出発成分は、例えば、以下の合成スキームに従って作製される。

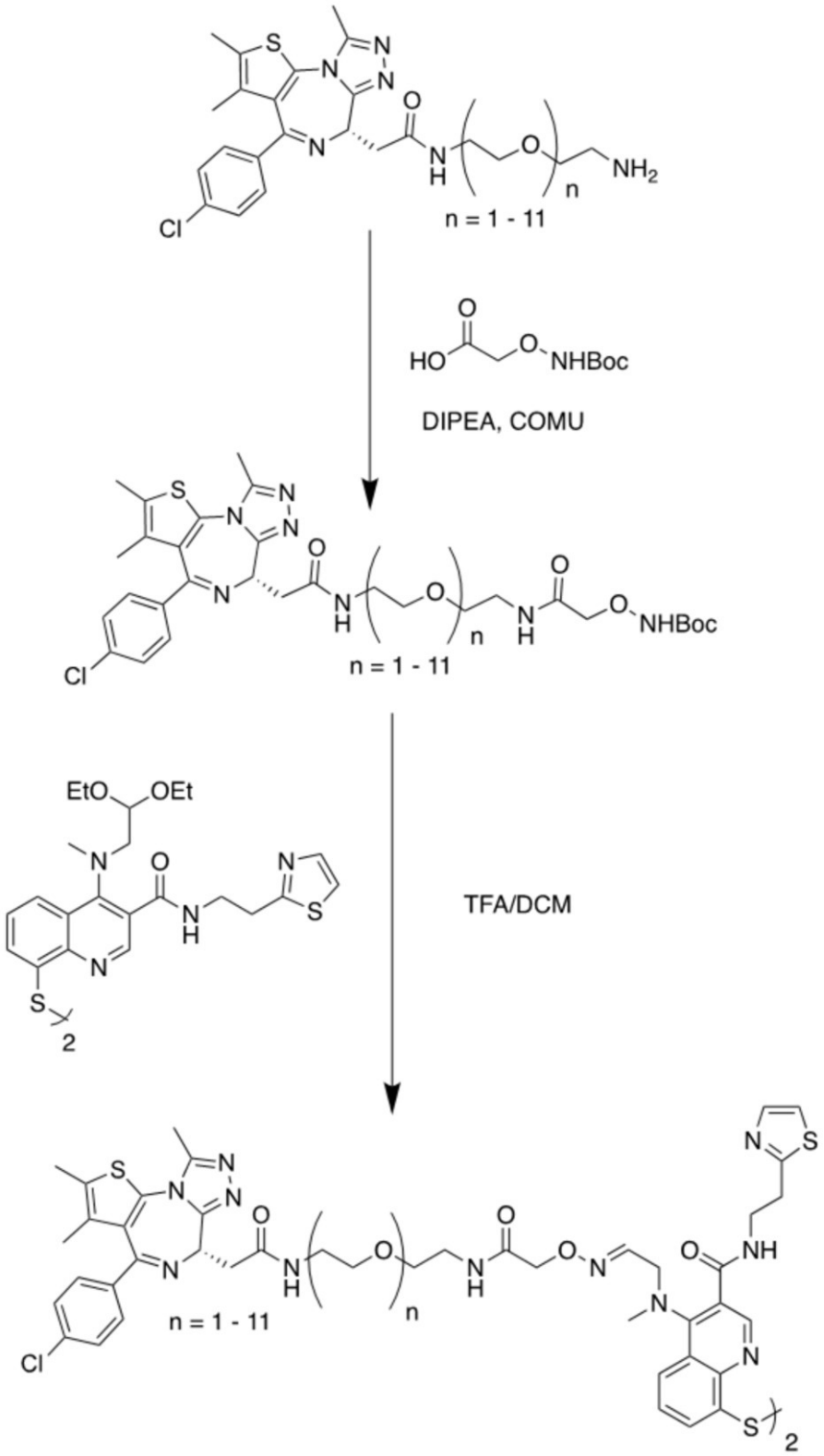
【化１３８】



【０２１０】

Ｒｐｎ１１結合パートナーを含むＢＥＴ標的化分子は、以下のように合成される。

【化１３９】



【０２１１】

実施例３－　二機能性分子のＲｐｎ１１及び標的タンパク質への結合

本発明の二機能性分子のＲｐｎ１１及び対象標的タンパク質への結合は、例えば、ＮａｎｏＢＲＥＴ（商標）タンパク質－タンパク質相互作用システムを製造者のプロトコール（Ｐｒｏｍｅｇａ）に従って、又は細胞サーマルシフトアッセイ（ＣＥＴＳＡ）とその後のウエスタンブロット若しくは質量分析によって使用することにより決定される。

Ｒｐｎ１１結合パートナーのＲｐｎ１１への結合の分析に関しては、結合パートナーの、ＰＳＭＤ１４とＰＳＭＤ７（それぞれＲｐｎ１１とＲｐｎ８）の二量体への結合を直接

評価するために、等温熱量測定（ＩＴＣ）及び表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を使用してもよい。
オレゴングリーン標識テトラユビキチン基質（Ｌｉ ｅｔ ａｌ．（Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１７；ＤＯＩ：１０．１０３８／ｎｃｈｅｍｂｉｏ．２３２６）又はＵｂ－ＬｙｓＧｌｙ^{TAMRA}（ＤＯＩ：１０．１０１６／ｊ．ｍｏｌｃｅｌ．２０１４．１２．０３９）の脱離を含む確立された方法と同様に、分子のハイスループット試験を補助するために蛍光偏光（ＦＰ）アッセイも又使用可能である。
又、分子の標的タンパク質への結合を直接評価するために、等温熱量測定（ＩＴＣ）及び／又は表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）も使用可能である。

【０２１２】

実施例４－ 標的タンパク質分解
標的タンパク質分解は、本発明の二機能性分子の存在下及び不在下で標的タンパク質の量を測定することによって判定することができる。分解は、例えば、二機能性分子で処理した又は処理しなかった細胞を用いて免疫ブロット法アッセイ、ウエスタンブロット解析及びＥＬＩＳＡを実施することにより判定される。タンパク質分解の成功は、特定の時点で分解されたタンパク質の量として示される。本発明の二機能性分子の存在下、特定の時点で、タンパク質の量の減少が見られれば分解は起こっていたことになる。

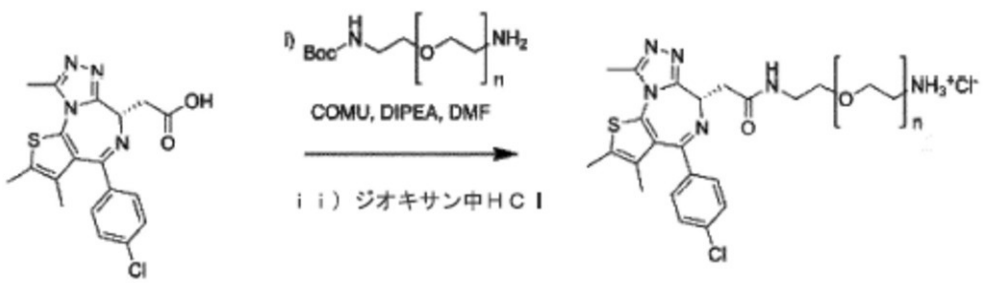
【０２１３】

実施例５－ 阻害剤－リンカーコンジュゲートの作製
市販の化学物質は、Ａｐｏｌｌｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ、又はＭａｎｃｈｅｓｔｅｒ Ｏｒｇａｎｉｃから購入し、それ以上精製せずに使用した。
反応は全て、無水溶媒を用いて行った。分取ＨＰＬＣは、Ｗａｔｅｒｓ Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（１００ｍｍ×１９ｍｍ；５μｍ粒径、流速２５ｍＬ／分）を用いたＧｉｌｓｏｎ分取ＨＰＬＣで、１５分で０．０１％ｖ／ｖのギ酸を含む水中５％から９５％ｖ／ｖアセトニトリルへの勾配（方法１）を用いて、又は１５分で０．０１％ｖ／ｖの水酸化アンモニウム水溶液を含む水中５％から９５％ｖ／ｖアセトニトリルへの勾配（方法２）を用いて行った。

【０２１４】

液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣ－ＭＳ）は、Ｂｒｕｋｅｒ Ｄａｌｔｏｎｉｃｓ ＭｉｃｒｏＴＯＦに接続したＡｇｉｌｅｎｔ ＨＰＬＣ １１００系又はＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ ６１３０四重極分光計に接続したＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２００系ＨＰＬＣを用いて行った。ＬＣ－ＭＳについては、使用した分析カラムは、Ｗａｔｅｒｓ Ｘ－ｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラムであった（５０ｍｍ×２．１ｍｍ×３．５ｍｍ粒径）；流速０．５ｍＬ／分 移動相 水／ＭｅＣＮ＋０．０１％ＨＣＯＯＨ（方法１Ａ）；９５／５ 水／ＭｅＣＮをまず０．５分保持し、次いで、３．５分で９５／５から５／９５ 水／ＭｅＣＮへの直線勾配、その後、これを２分間維持。全ての化合物の純度は、従前に使用した分析的ＬＣ－ＭＳシステムを用いて評価し、純度は＞９５％であった。

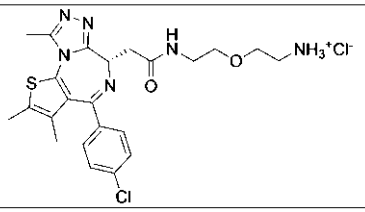
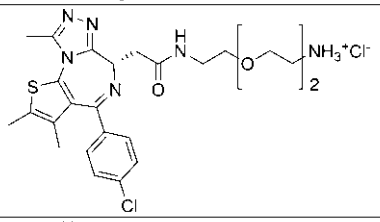
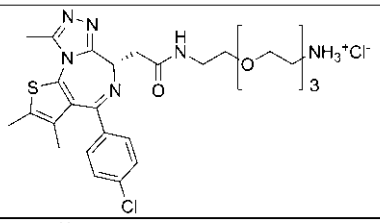
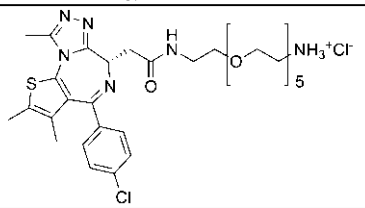
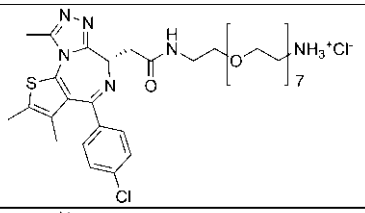
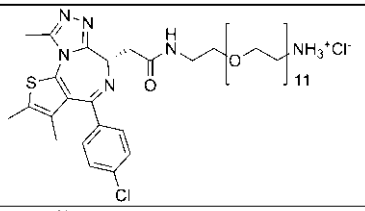
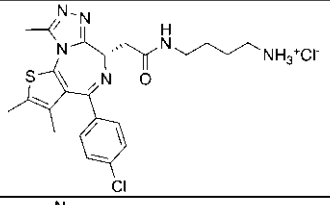
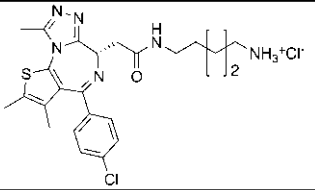
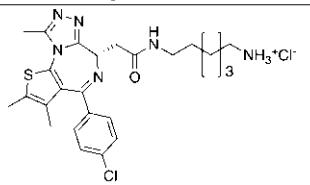
【化１４０】



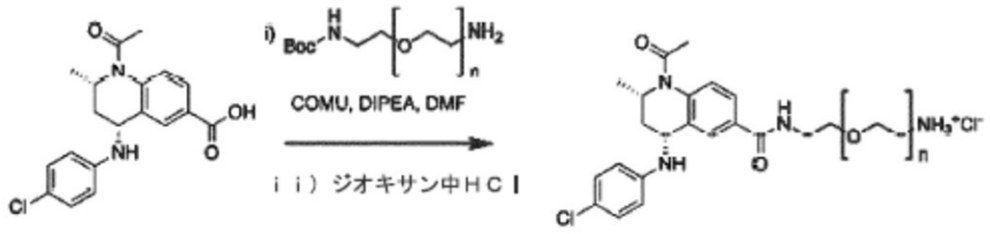
【０２１５】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中、モノＢｏｃ保護ジアミンリンカー（０．１ｍｍｏｌ、１当量）及びＪＱ１－ＣＯＯＨ（４０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＣＯＭＵ（４３ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（４８μＬ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌した後、氷冷水で急冷した。揮発性物質を真空で除去し、粗混合物を分取ＨＰＬＣにより精製した（方法２）。目的生成物を含有する画分を減圧下で蒸発させ、残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、ジオキサン中無水ＨＣｌの溶液（４Ｍ、１ｍＬ）で処理した。１時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、余分な酸を除去するために残渣を凍結乾燥させた。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表ＩＩに示す。

【表４】

例	構造	m／z ［M＋H］$^+$
Ｓ１		４８７．１６０５
Ｓ２		５３１．１８６７
Ｓ３		：　５７５．２１２９
Ｓ４		６６３．２６５３
Ｓ５		７５１．３１７８
Ｓ６		９２７．４２２６
Ｓ７		４７１．１６５６
Ｓ８		４８５．１８１２
Ｓ９		４９９．１９６９

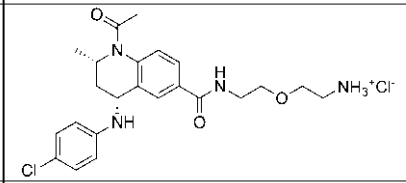
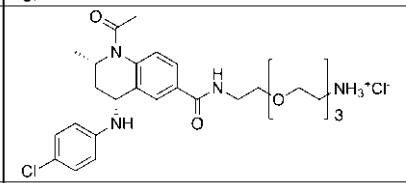
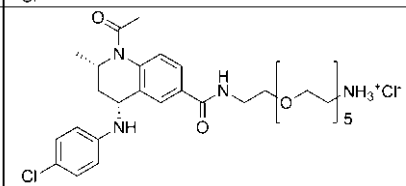
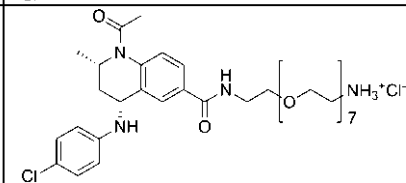
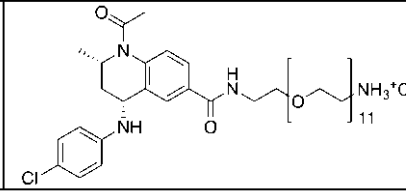
【化１４１】



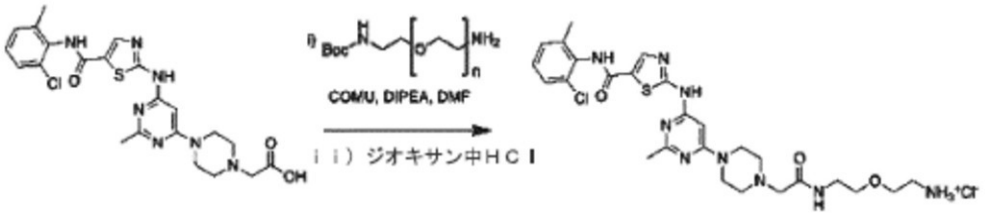
【０２１６】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中、モノＢｏｃ保護ジアミンリンカー（０．１ｍｍｏｌ、１当量）及びｉＢＥＴ７２６（３６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＣＯＭＵ（４３ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（４８μＬ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌した後、氷冷水で急冷した。揮発性物質を真空下で除去し、粗混合物を分取ＨＰＬＣにより精製した（方法２）。目的生成物を含有する画分を減圧下で蒸発させ、残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、ジオキサン中無水ＨＣｌの溶液（４Ｍ、１ｍＬ）で処理した。１時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、余分な酸を除去するために残渣を凍結乾燥させた。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表ＩＩＩに示す。

【表５】

例	構造	ｍ／ｚ　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
Ｓ１０		４４５．１９２８
Ｓ１１		５３３．２４５２
Ｓ１２		６２１．２９７７
Ｓ１３		７０９．３５０１
Ｓ１４		８８５．４５５０

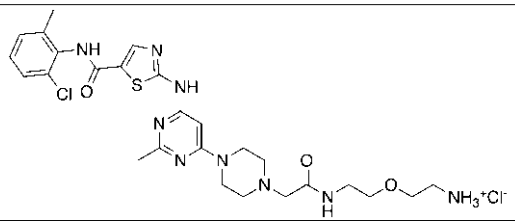
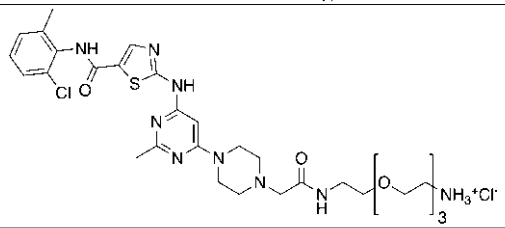
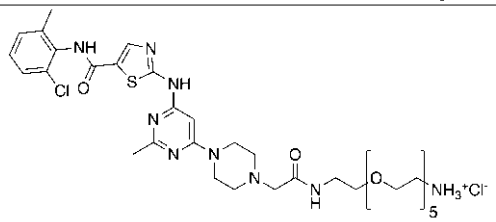
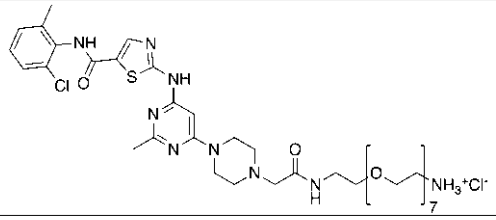
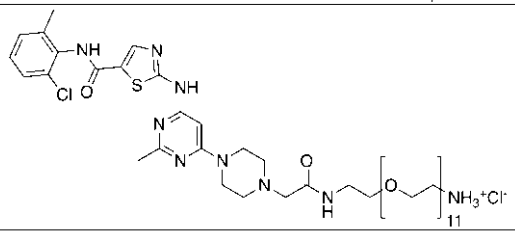
【化１４２】



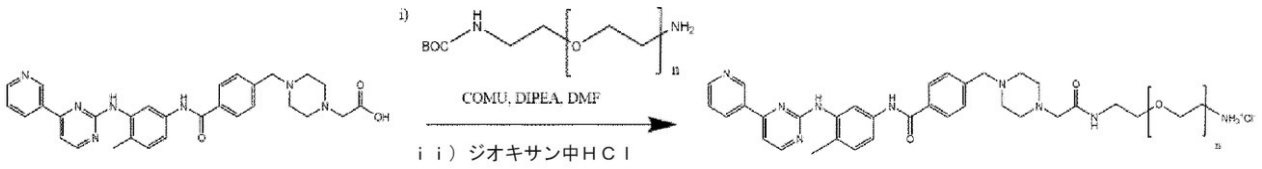
【０２１７】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中、モノＢｏｃ保護ジアミンリンカー（０．１ｍｍｏｌ、１当量）及びダサチニブ－ＣＯＯＨ（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＣＯＭＵ（４３ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（４８μＬ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間撹拌した後、氷冷水で急冷した。揮発性物質を真空下で除去し、粗混合物を分取ＨＰＬＣにより精製した（方法２）。目的生成物を含有する画分を減圧下で除去し、残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、ジオキサン中無水ＨＣｌの溶液（４Ｍ、１ｍＬ）で処理した。１時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、余分な酸を除去するために残渣を凍結乾燥させた。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表ＩＶに示す。

【表６】

例	構造	m／z ［M＋H］$^+$
Ｓ１５		５８８．２１９４
Ｓ１６		６７６．２７１８
Ｓ１７		７６４．３２４２
Ｓ１８		８５２．３７６７
Ｓ１９		１０２８．４８１５

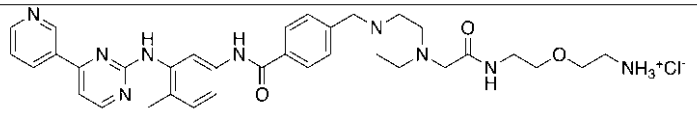
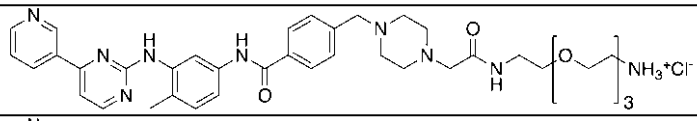
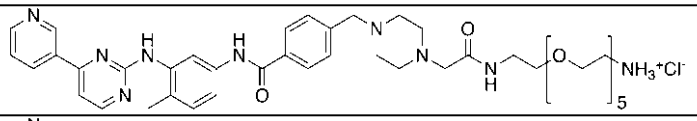
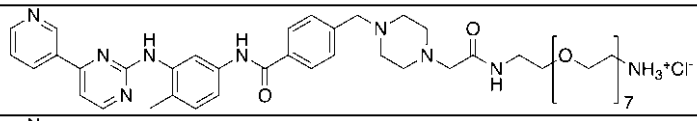
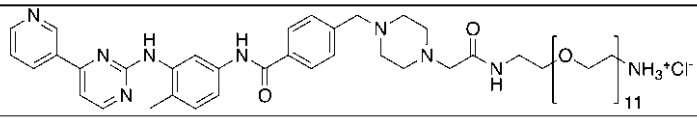
【化１４３】



【０２１８】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中、モノＢｏｃ保護ジアミンリンカー（０．１ｍｍｏｌ、１当量）及びイマチニブ－ＣＯＯＨ（５４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＣＯＭＵ（４３ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（４８μＬ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間乾燥した後、氷冷水で急冷した。揮発性物質を真空下で除去し、粗混合物を分取ＨＰＬＣにより精製した（方法２）。目的生成物を含有する画分を減圧下で除去し、残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、ジオキサン中無水ＨＣｌの溶液（４Ｍ、１ｍＬ）で処理した。１時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、余分な酸を除去するために残渣を凍結乾燥させた。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表Ｖに示す。

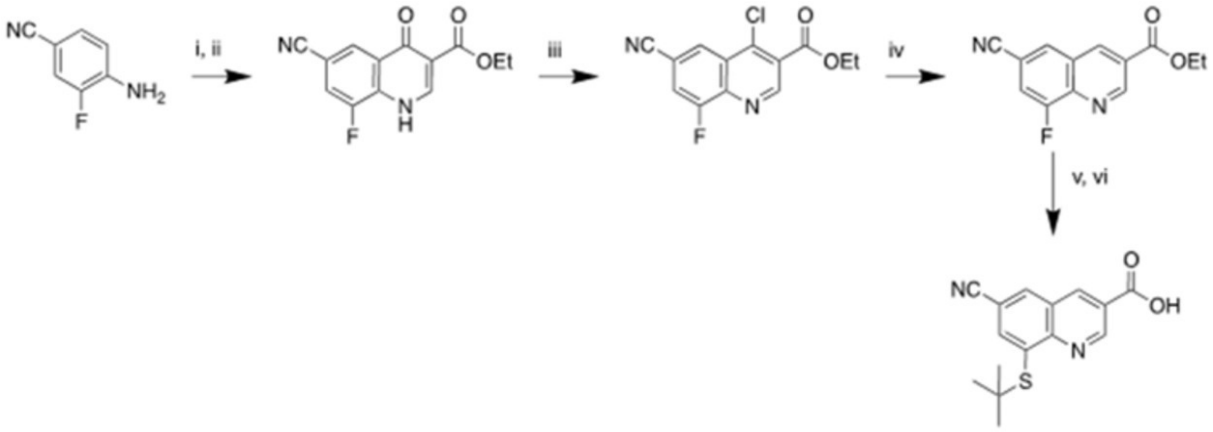
【表７】

例	構造	ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
Ｓ２０		６２４．３３３２
Ｓ２１		７１２．３８５７
Ｓ２２		８００．４３８１
Ｓ２３		８８８．４９０５
Ｓ２４		１０６４．５９５４

【０２１９】

実施例６－　８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノキノリン－３－カルボン酸の作製

【化１４４】



２－エトキシメチレンマロン酸ジエチル（１０ｍｍｏｌ）、２エトキシメチレンマロン酸ジエチル（１１ｍｍｏｌ）、及びトルエン（３０ｍＬ）の混合物を５時間還流した。次に、この反応混合物を冷却し、３Ｎ　Ｈ２ＳＯ４（１００ｍＬ）で洗浄した。その後トルエンを留去した。この混合物を強く掻き取って固体生成物を得た。この生成物（５ｇ）をジフェニルエーテル（５０ｍＬ）とともに２８０℃で２時間還流した。次いで、冷却し、少量の石油エーテル（１００ｍＬ）を添加した後１時間撹拌した。生成物６－シアノ－８－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸エチルを濾過により単離した。

粗６－シアノ－８－フルオロ－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－３－カルボン酸エチルをＰＯＣｌ３に懸濁させ、この混合物を１００℃で一晩加熱した。冷却溶液を真空で濃縮し、得られた褐色オイルをＣＨ２Ｃｌ２（５００ｍｌ）と水（２５０ｍｌ）とで分液した。有機抽出物をＮａ２ＳＯ４で乾燥させ、真空濃縮して褐色オイルを得、これをヘプタン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出するシリカゲルでクロマトグラフィーに付した。

【０２２０】

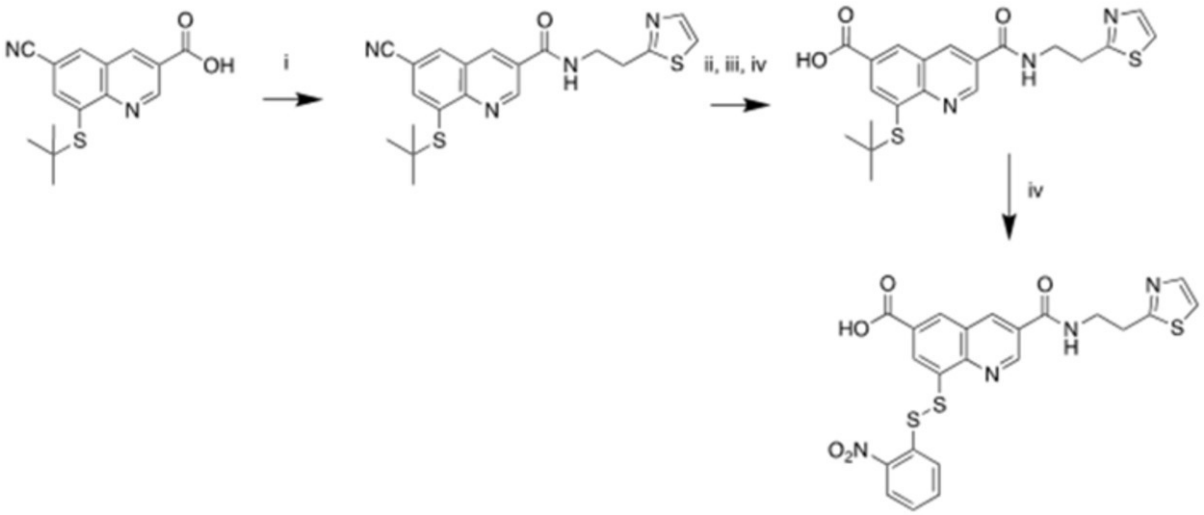
アセトニトリル中、４－クロロ－６－シアノ－８－フルオロキノリン－３－カルボン酸エチル（１当量）、Ｅｔ３ＳｉＨ（２当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）２Ｃｌ２（０．０５当量）の混合物を８０℃で３時間加熱した。この反応混合物を濾過し（セライト）、濃縮してオイルを得、１０％ＮＨ４ＯＨで希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機抽出液を１０％ＮＨ４ＯＨで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳ０４）、濃縮して６－シアノ－８－フルオロキノリン－３－カルボン酸エチルを黄色固体として得た（４０ｇ、０．１８ｍｏｌ、９５％）。

ＤＭＦ中、６－シアノ－８－フルオロキノリン－３－カルボン酸エチル（１当量）の溶液に、ｔＢｕＳＨ及びＣｓ２ＣＯ３（３当量）を加えた。この混合物を１３０℃で１８時間撹拌した。この溶液を蒸発乾固させ、粗材料を水に取り、沈澱が形成するまで６Ｍ　ＨＣＩで酸性化した（ｐＨ２）。沈澱を濾過し、真空下で乾燥させた。粗物質（１当量）をエタノールに溶解させ、出発材料が消費されるまで室温にてＬｉＯＨ（１Ｍ、２当量）で処理した。この反応混合物をｐＨ＝４まで注意深く酸性化し、揮発性物質を除去し、結晶化により生成物８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノキノリン－３－カルボン酸を単離した。

【０２２１】

実施例７－８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸の作製

【化１４５】



スキームＸ１：ｉ）２－（チアゾール－２－イル）エタン－１－アミン、ＣＯＭＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ；ｉｉ）ＭｅＯＨ中ＮａＯＭｅ、次いでＨＣｌ水溶液、次いでＬｉＯＨ；ｉｖ）酢酸中２－ニトロフェニルヒポクロロチオイト。

ＤＭＦ（５０ｍＬ／ｍｍｏｌ）中、８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノキノリン－３－カルボン酸（１当量）及び２－（チアゾール－２－イル）エタン－１－アミン（１当量）の溶液に、ＣＯＭＵ（１当量）及びＤＩＰＥＡ（３当量）を加えた。この反応混合物を、出発材料が消費されるまで室温で撹拌した。次に、この粗混合物を氷水に注ぎ、生成物８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノ－Ｎ－（２－（チアゾール－２－イル）エチル）キノリン－３－カルボキサミドを濾過により単離した。

【０２２２】

無水メタノール中、８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノ－Ｎ－（２－（チアゾール－２－イル）エチル）キノリン－３－カルボキサミドの混合物に、０℃でナトリウムメトキシド溶液（１，１当量、メタノール中１Ｍ）を滴下した。反応物を一晩、室温までゆっくり温めた。この反応混合物のＨＰＬＣ分析（方法１Ａ）は、イミノエーテルへの完全な変換を示した。２Ｍ　ＨＣｌをｐＨ＝２まで加え、この反応物を室温で２時間撹拌した。ＨＰＬＣ分析（方法１Ａ）は、イミノエーテルの対応するメチルエステルへの変換を示した。この時点で、１Ｍ　ＮａＯＨ溶液をｐＨ＝１１まで滴下した。この混合物をＨＰＬＣ分析（方法１Ａ）が所望の酸の形成を示すまで撹拌した。水を加え、この反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌで注意深く酸性化すると（ｐＨ＝４）沈澱が形成し、これをクロロホルム中イソプロパノール（１０％）の混合物で抽出した。有機抽出液をＭｇＳＯ４で乾燥させ、ＦＣＣ（ＤＣＭ中ＭｅＯＨの勾配）により精製して分析的に純粋な８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸を得た。

酢酸（１００ｍＬ／ｍｍｏｌ）中、８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸（１当量）の混合物を２時間２－ニトロフェニルヒポクロロチオイトで処理した。ＨＰＬＣ分析（方法１Ａ）は目的生成物への完全な変換を示し、これを、この反応混合物を過剰量の氷水で処理することにより単離した。この生成物を真空下で濾過し、乾燥させることにより単離した。

【０２２３】

実施例８－　３－（（４－フルオロベンジル）カルバモイル）－８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）キノリン－６－カルボン酸

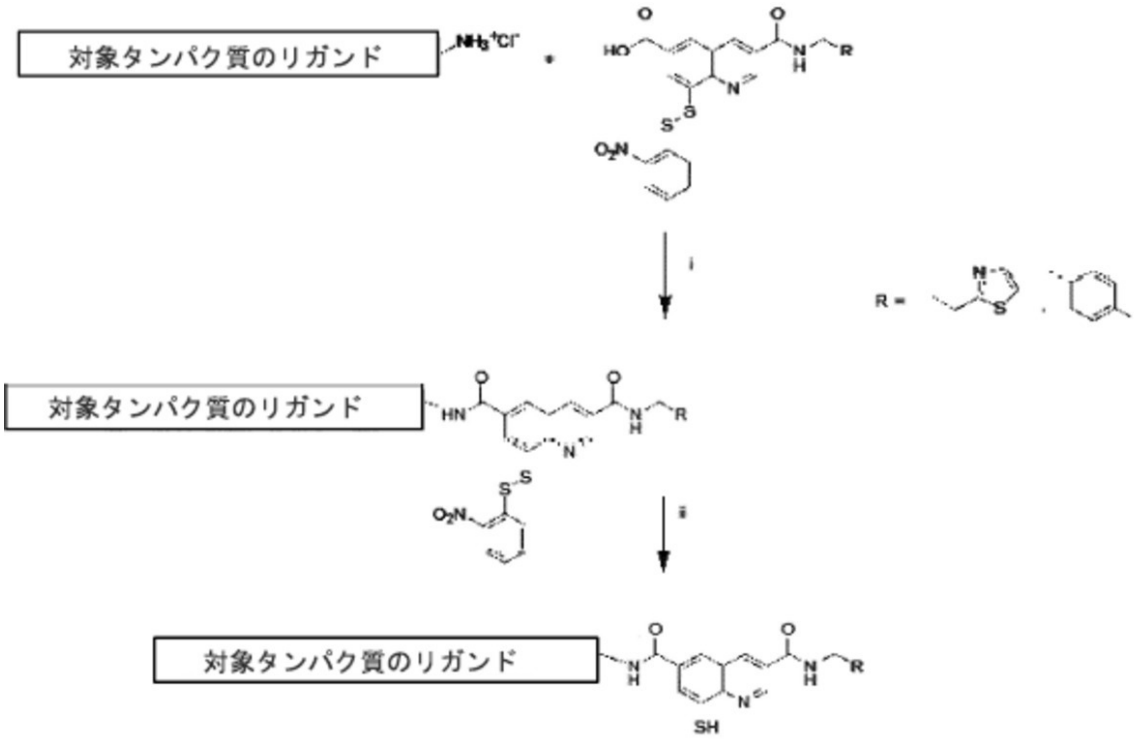
この誘導体は、８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノキノリン－３－カルボン酸及び４－フルオロベンジルアミンから、８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カル

ボン酸の作製に関して記載したものと同じ手順を用いて作製した。

【０２２４】

実施例９－　カプジミンコンジュゲートの作製

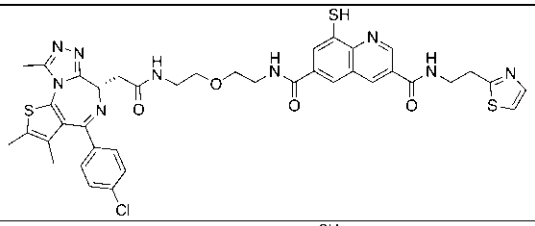
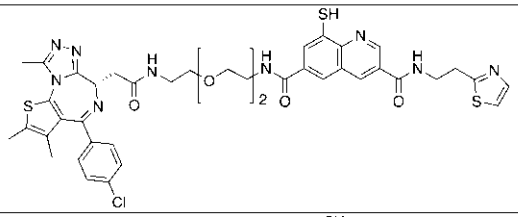
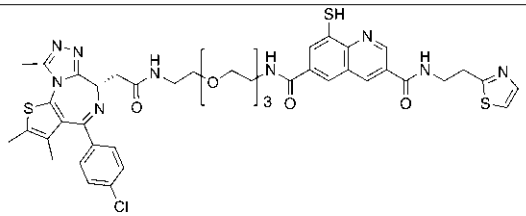
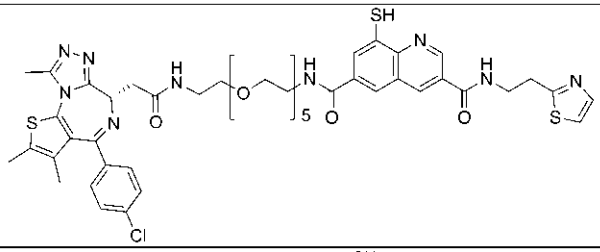
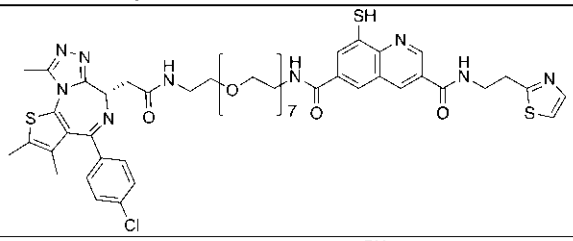
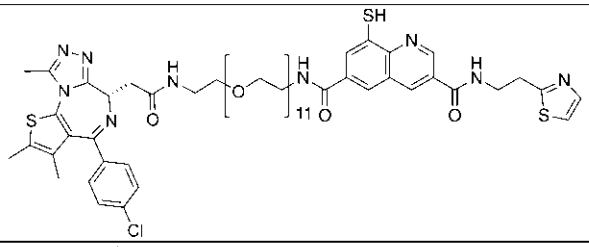
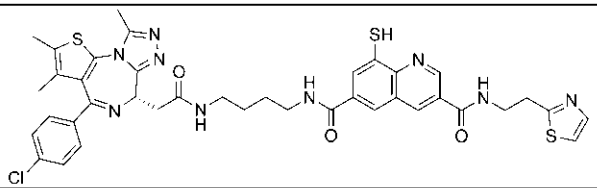
【化１４６】

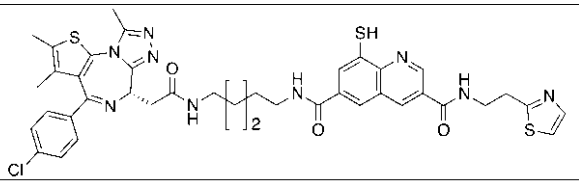
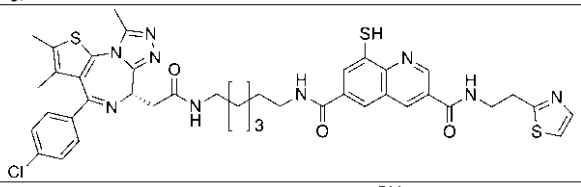
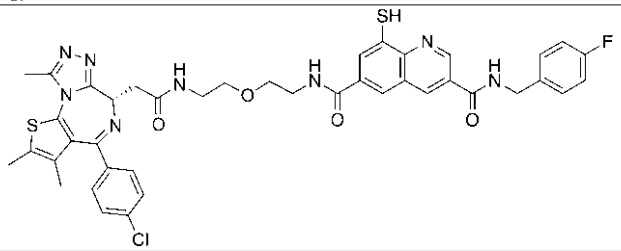
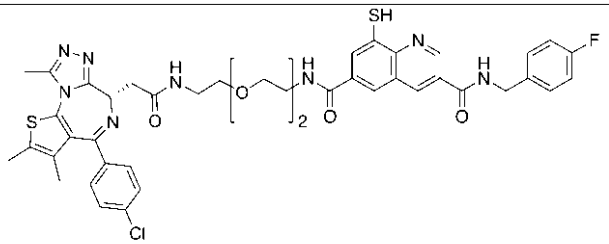
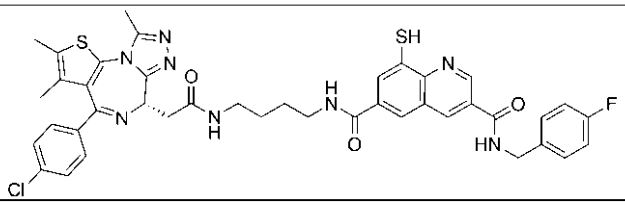
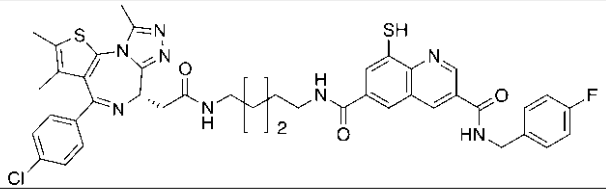
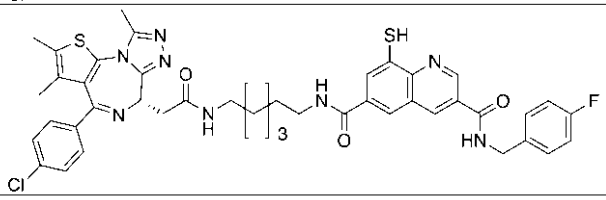


【０２２５】

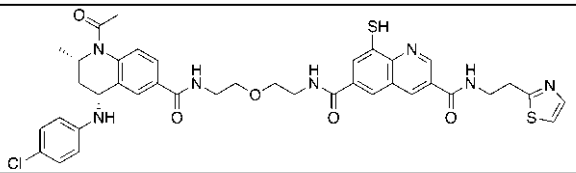
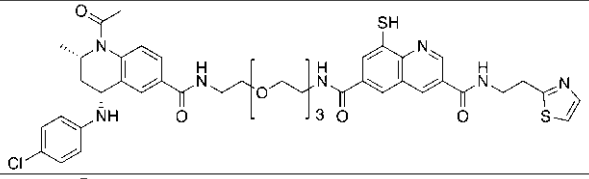
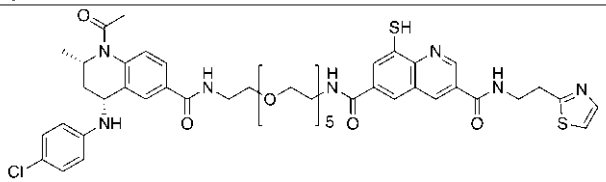
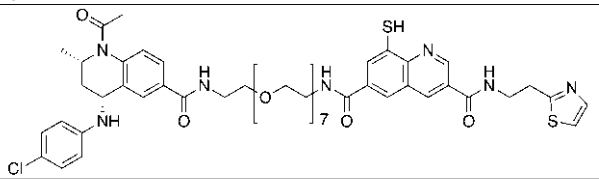
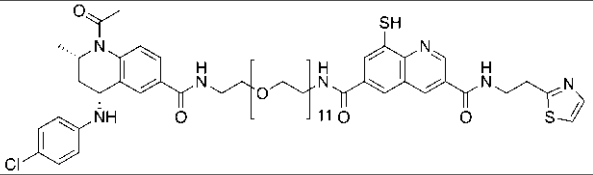
スキームＸ２：ｉ）ＣＯＭＵ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ；ｉｉ）ＴＣＥＰ、ＭｅＯＨ。ＤＭＦ（０．０５Ｍ）中、弾頭－リンカーアミン（０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸（又は３－（（４－フルオロベンジル）カルバモイル）－８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）キノリン－６－カルボン酸）（０．０１ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（０．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間反応させた後、水を加え、真空下で溶媒を除去した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（方法１）により精製した。溶媒を減圧下で除去し、精製したコンジュゲート（ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ）をメタノール（１ｍＬ）に溶解させた。ＴＣＥＰ（０．０５ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を室温で２時間反応させた後、分取ＨＰＬＣ（方法１）に直接注入して最終化合物を得た。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表ＶＩ～ＩＸに示す。

【表８】

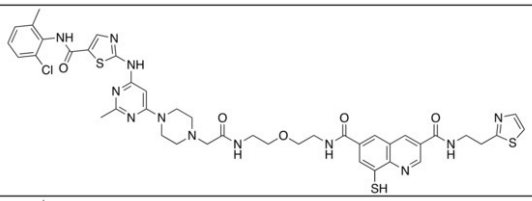
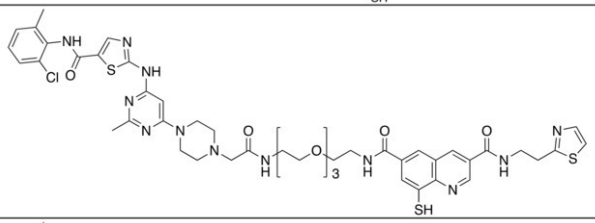
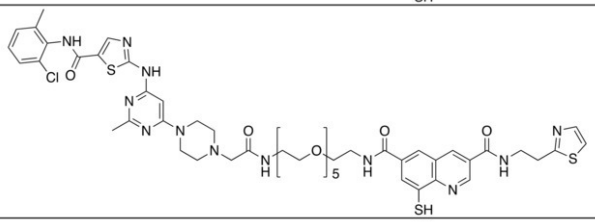
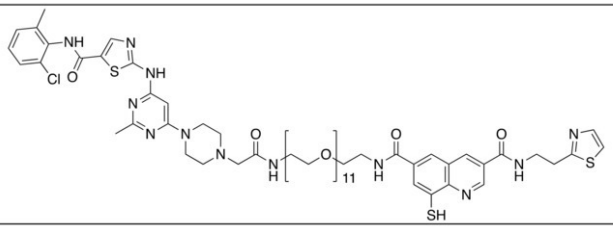
例	構造	m／z [M+H]+
１１ＪＱ１		８２８．１８９７
１１ＪＱ２		８７２．２１６０
１１ＪＱ３		９１６．２４２２
１１ＪＱ４		１００４．２９４６
１１ＪＱ５		１０９２．３４７０
１１ＪＱ６		１２６８．４５１９
１１ＪＱ７		８１２．１９４８

１１ＪＱ８		８２６．２１０５
１１ＪＱ９		８４０．２２６１
１１ＪＱ１０		８２５．２１３０
１１ＪＱ１１		８６９．２３９２
１１ＪＱ１２		８０９．２１８１
１１ＪＱ１３		８２３．２３３７
１１ＪＱ１４		８３７．２４９４

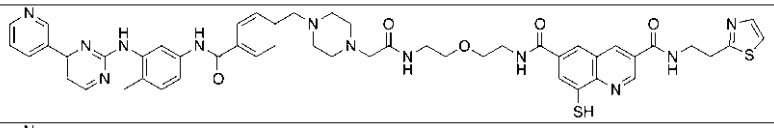
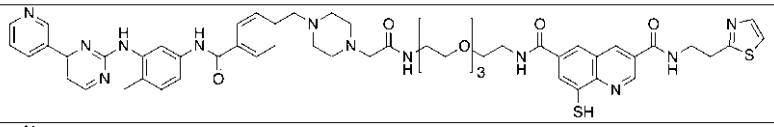
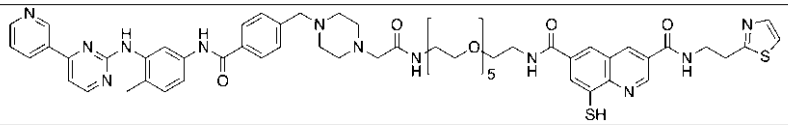
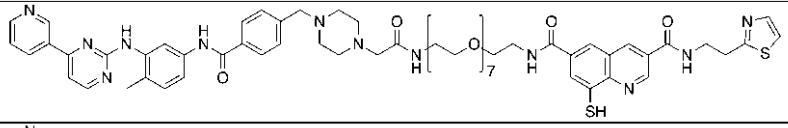
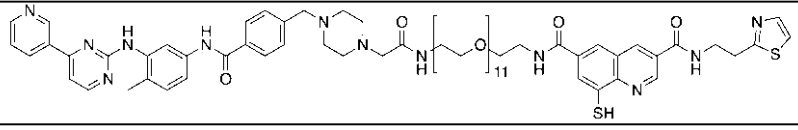
表ＶＩＩ

例	構造	ｍ／ｚ ［Ｍ＋Ｈ］＋
１１ＩＢ１		７８６．２２２１
１１ＩＢ２		８７４．２７４５
１１ＩＢ３		９６２．３２６９
１１ＩＢ４		１０５０．３７９４
１１ＩＢ５		１２２６．４８４２

表ＶＩＩＩ

例	構造	m／z ［M＋H］＋
１１ＤＡ１		９２９．２４８７
１１ＤＡ２		１０１７．３０１１
１１ＤＡ３		１１０５．３５３５
１１ＤＡ４		１１９３．４０５９
１１ＤＡ５		１３６９．５１０８

表ＩＸ

例	構造	m／z［M＋H］+
１１Ｉ Ｍ１		９６５．３６２５
１１Ｉ Ｍ２		１０５３．４１４９
１１Ｉ Ｍ２		１１４１．４６７４
１１Ｉ Ｍ３		１２２９．５１９８
１１Ｉ Ｍ４		１４０５．６２４７

【０２２６】

実施例１０－　カプジミンコンジュゲート－ベンゾイルエステルプロドラッグの作製

方法１

ＤＭＦ（０．０５Ｍ）中、弾頭－リンカーアミン（０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸（０．０１ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（０．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間反応させた後、水を加え、真空下で溶媒を除去した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（方法１）により精製した。減圧下で溶媒を除去し、精製したコンジュゲート（ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ）をメタノール（１ｍＬ）に溶解させた。ＴＣＥＰ（０．０５ｍｍｏｌ）を加え、この混合物を室温で２時間反応させた。真空下でメタノールを除去し、粗混合物を無水ＤＣＭ（３ｍＬ）に懸濁させた。ＴＥＡをｐＨ＝１０まで加えた後、塩化ベンゾイル（ｂｅｚｎｏｙｌ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）（０．０７ｍｍｏｌ）を滴下した。室温で１時間後、ＨＰＬＣ分析は、チオエステルの形成を示した。減圧下で溶媒を除去し、粗物質をメタノールに溶解させた後、分取ＨＰＬＣ（方法１）に注入し、最終化合物を得た。

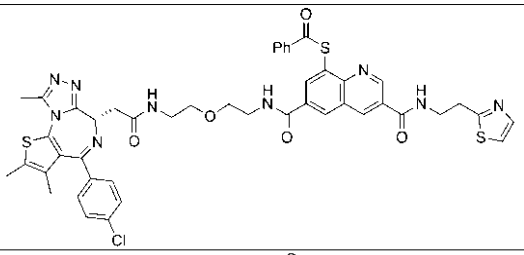
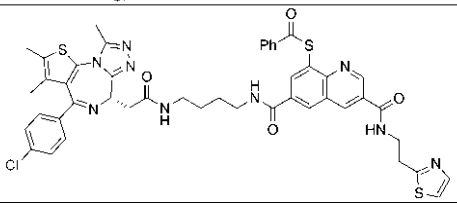
【０２２７】

方法２

アセトニトリル／水　８：２（１００ｍＬ／ｍｍｏｌ）中、８－（（２－ニトロフェニル）ジスルファネイル）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸（１当量）の混合物に、ＴＣＥＰ（塩酸塩、３当量）を加えた。３０分後、ＨＰＬＣ分析（方法１Ａ）は、遊離チオールの形成を示した。塩化ベンゾイル（１．５当量）を加え、この混合物を室温で１時間反応させた。粗物質を減圧下で濃縮し、メタノールに溶解させ、次いで、分取ＨＰＬＣ（方法１）に注入して、純粋な８－（ベンゾイルチオ）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸を得た。ＤＭＦ（０．０５Ｍ）中、弾頭－リンカーアミン（０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、８－（ベンゾイルチオ）－３－（（２－（チアゾール－２－イル）エチル）カルバモイル）キノリン－６－カルボン酸（０．０１ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（０．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を

室温で１時間反応させ、真空下で溶媒を除去した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（方法１）により精製した。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表Ｘに示す。

【表９】

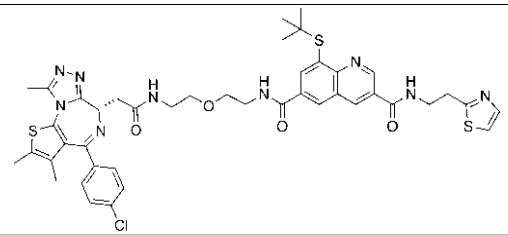
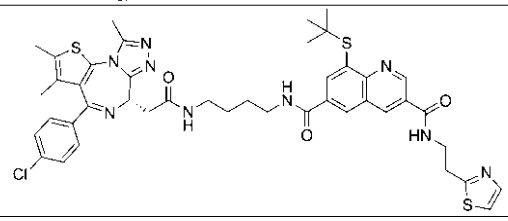
例	構造	m／z [M+H]+
１１ＪＱ１５		９３２．２１６０
１１ＪＱ１６		９１６．２２１０

【０２２８】

実施例１１－　陰性対照及び８－チオキノリンコンジュゲートの作製

ＤＭＦ（０．０５Ｍ）中、弾頭－リンカーアミン（０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、８－（ｔｅｒｔ－ブチルチオ）－６－シアノキノリン－３－カルボン酸（０．０１ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（０．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間反応させた後、水を加え、真空下で溶媒を除去した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（方法１）により精製して最終化合物を得た。

【表１０】

例	構造	m／z [M+H]+
１１ＪＱ１７		８８４．２５２３
１１ＪＱ１８		８６８．２５７４

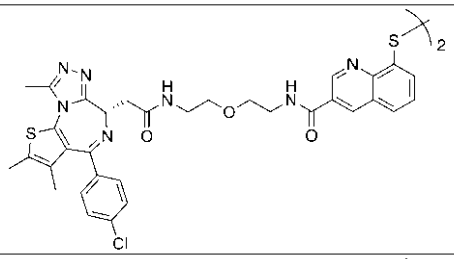
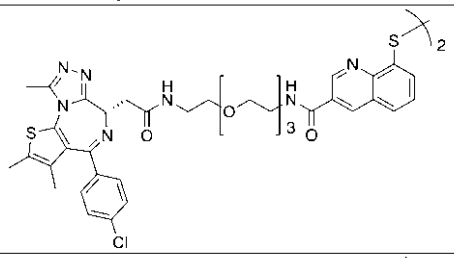
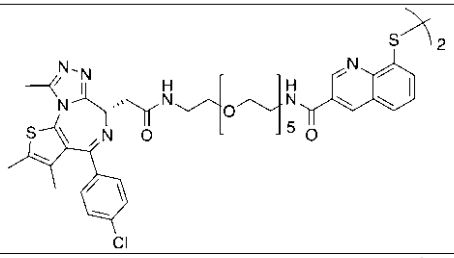
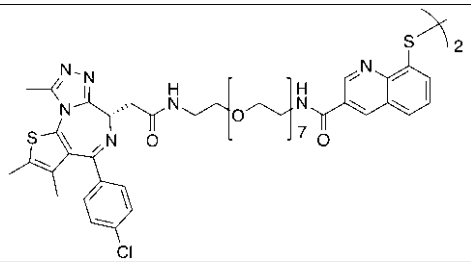
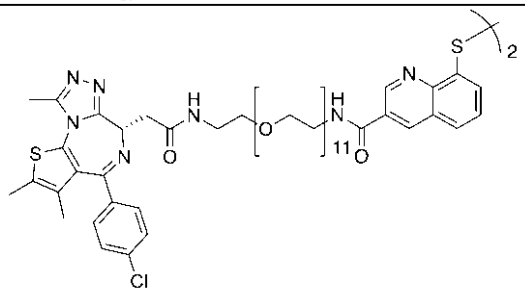
【０２２９】

８－チオキノリンコンジュゲートの作製：

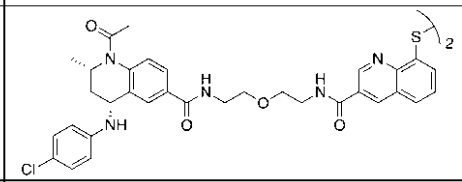
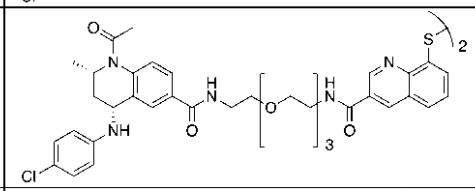
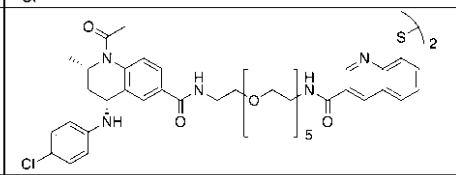
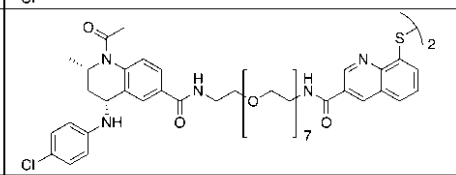
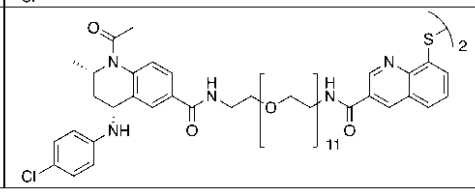
ＤＭＦ（０．０５Ｍ）中、弾頭－リンカーアミン（０．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、８，８’－ジスルファンジイルビス（キノリン－３－カルボン酸）（０．００５ｍｍｏｌ）、ＣＯＭＵ（０．０１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応混合物を室温で１時間反応させた後、水を加え、真空下で溶媒を除去した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（方法１）により精製した。溶媒を減圧下で除去して目的生成物を得た。分析データ（ＨＲＭＳ）を以下に示す表ＸＩａ～ＸＩｄに示す。

【表１１】

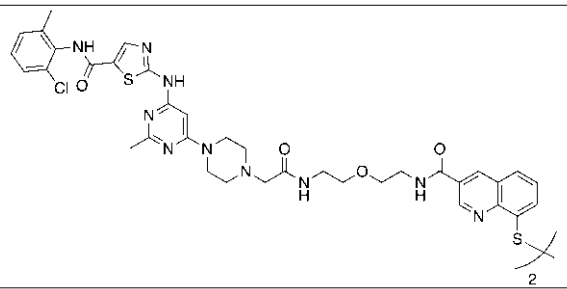
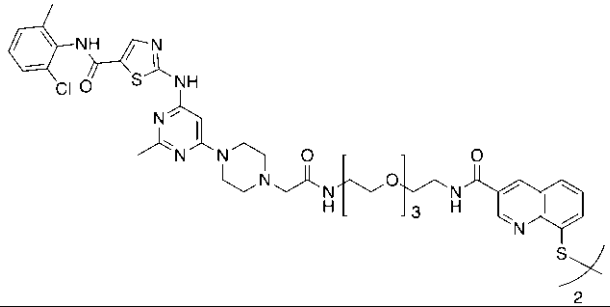
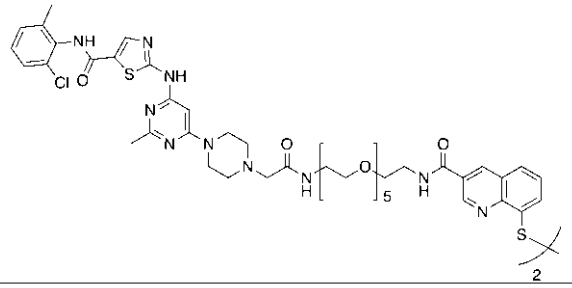
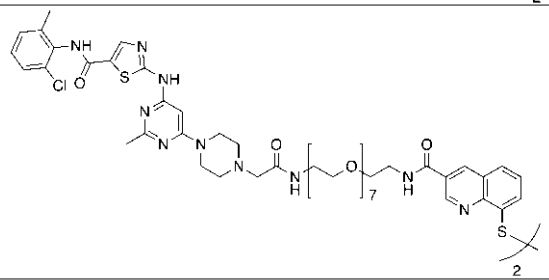
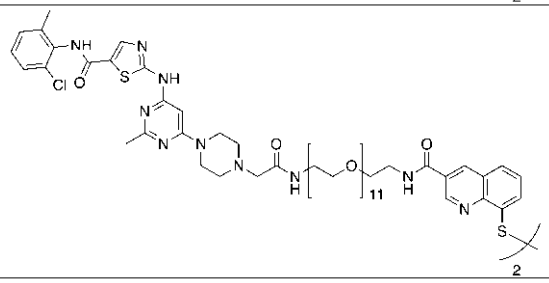
表ＸＩａ

例	構造	m／z　[M＋２H]$^{++}$
１１ＪＱ１９		６７３．１６９７
１１ＪＱ２０		７６１．２２２１
１１ＪＱ２１		８４９．２７４５
１１ＪＱ２２		９３７．３２６９
１１ＪＱ２３		１１１３．４３１８

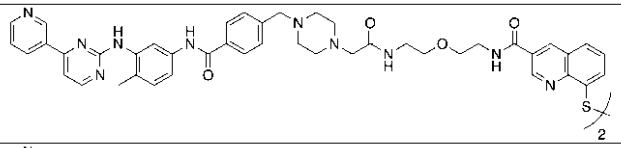
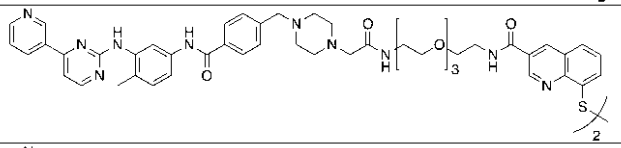
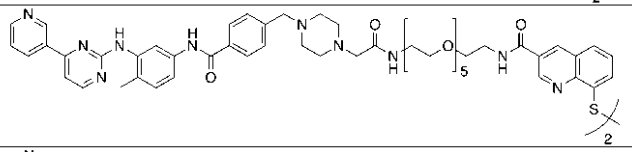
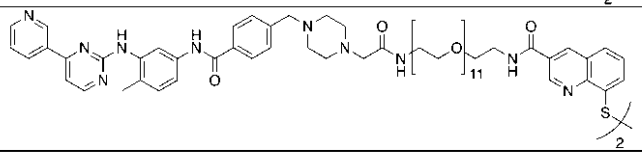
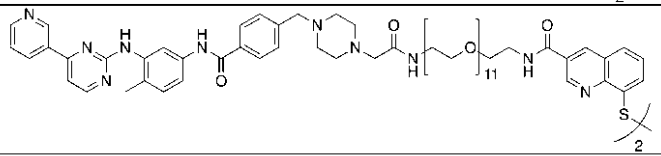
表ＸＩｂ

例	構造	［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$
１１ＩＢ６		６３１．２０２０
１１ＩＢ７		７１９．２５４４
１１ＩＢ８		８０７．３０６９
１１ＩＢ９		８９５．３５９３
１１ＩＢ１０		１０７１．４６４２

表ＸＩｃ

例	構造	ｍ／ｚ　［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$
１１ＤＡ６		７７４．２２８６
１１ＤＡ７		８６２．２８１０
１１ＤＡ８		９５０．３３３４
１１ＤＡ９		１０３８．３８５９
１１ＤＡ１０		１２１４．４９０７

表ＸＩｄ

例	構造	ｍ／ｚ［Ｍ＋２Ｈ］$^{++}$
１１ＩＭ６		８１０．３４２４
１１ＩＭ７		８９８．３９４９
１１ＩＭ８		９８６．４４７３
１１ＩＭ９		１０７４．４９９７
１１ＩＭ１０		１２５０．６０４６

【０２３０】

実施例１２－　カプジミン系代表的化合物によるブロモドメイン及びエクストラターミナルドメイン（ｂｒｏｍｏ－　ａｎｄ　ｅｘｔｒａ－ｔｅｒｍｉｎａｌ　ｄｏｍａｉｎ）（ＢＥＴ）タンパク質の分解

細胞培養　ＨｅＬａ（ＣＣＬ－２）細胞及びＨＥＫ２９３（ＣＲＬ－１５７３）細胞はＡＴＣＣから購入し、１０％ＦＢＳ、１００μｇ／ｍＬペニシリン／ストレプトマイシン及びＬ－グルタミンを添加したＤＭＥＭ培地（Ｇｉｂｃｏ）で培養した。細胞を３７℃及び５％CO_2で増殖させ、長くて３０代維持した。全ての細胞株を慣例的に、ＬｏｎｚａからのＭｙｃｏＡｌｅｒｔキットを用いてマイコプラズマ汚染に関して検査した。

ＨｅＬａ細胞（５×１０^5）及びＨＥＫ２９３細胞（１×１０^6）を標準的な６ウェルプレート（２ｍＬ培地）に播種し、一晩の後に最終ＤＭＳＯ濃度が０．１％ｖ／ｖの１μＭ化合物で処理した。４時間のインキュベーション時間の後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄し、ｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した８５μＬのＲＩＰＡバッファー（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて溶解させた。溶解液を遠心分離（２００００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量を、ブラッドフォード比色定量アッセイを用いて定量した。サンプルは、等量の総タンパク質及びＬＤＳサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて調製した。

【０２３１】

免疫ブロット法　タンパク質をＮｕＰａｇｅ４～１２％ビス－トリスゲルでのＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離し、次いで、ウェットトランスファーを用いてＡｍｅｒｓｈａｍ　Ｐｒｏｔｒａｎ　０．４５ＮＣニトロセルロース膜（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）に転写した。０．１％ツィーン－２０を含むトリス緩衝生理食塩水（ＴＢＳ）中、５％ｗ／ｖミルクを用い、膜をブロッキングした。ブロットは、抗Ｂｒｄ２一次抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ１３９６９０、１：２，０００希釈）、抗Ｂｒｄ３一次抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ５０８１８、１：５００希釈）、及び抗Ｂｒｄ４一次抗体（Ａｂｃａｍ　ａｂ１２８８７４、１：１，０００希釈）を適宜用いてプロービングした（４℃で一晩）。翌日、ブロットをＴＢ

ＳＴで洗浄し、抗チューブリンｈＦＡＢ－ローダミン（ＢｉｏＲａｄ、１２００４１６６）一次抗体、及び抗ウサギＩＲ色素８００ＣＷ二次抗体（Ｌｉｃｏｒ　１：１，０００希釈）又は抗マウスＩＲ色素８００ＣＷ二次抗体（Ｌｉｃｏｒ　１：１，０００希釈）のいずれかとともにインキュベートした（室温で１時間）。Ｂｉｏ－Ｒａｄ　ＣｈｅｍｉＤｏｃ　ＭＰイメージングシステムを用いてブロットを現像し、Ｉｍａｇｅ　Ｓｔｕｄｉｏソフトウエア（ＬｉＣｏｒ）を用いてバンド定量を行った。バンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、平均０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。分解データをプロットし、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐｈｐａｄバージョン８）を用いて分析した。

図１のＨＥＫ２９３溶解液からの代表的ウエスタンブロットは、１μＭの化合物で４時間処理した後にＢｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４タンパク質レベルの枯渇を示す。ＭＺ１を陽性対照として使用した。各レーンの下に報告される値は、平均０．１％ＤＭＳＯ対照と比較したＢＥＴの存在量を示す。全ての代表的化合物が、ＢＲＤ２、ＢＲＤ３及びＢＲＤ４の枯渇を示し、少数の化合物（例えば、１１ＪＱ７）がＰＲＯＴＡＣ　ＭＺ１の効力に近い。

【０２３２】

実施例１３－　ベンゾイルエステルプロドラッグの活性

ＨＥＫ２９３細胞（1×10^{6}）を、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとし、所望の濃度（１ｎＭ～１０μＭ）のＤＭＳＯ、１１ＪＱ７又は１１ＪＱ１６化合物とともにインキュベートした。４時間の処理時間の後、細胞をＲＩＰＡバッファーで溶解させ、Ｂｒｄ４及びβ－チューブリンに対して免疫ブロッティングを行った。各レーンの下に報告される値は、０．１％ＤＭＳＯ対照と比較したＢＥＴの存在量を示す。同等レベルのＢＲＤ４枯渇が、ベンゾイルエステルプロドラッグと親分子の両方で見られる。結果を図２に示す。

【０２３３】

実施例１４－　１１ＪＱ１５の負のＳＡＲ

ＨＥＫ２９３細胞（1×10^{6}）は、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとして、ＤＭＳＯ、１μＭ　１１ＪＱ１５又は１μＭ　１１ＪＱ１７とともに４時間インキュベートした。３回の独立した処理（ｎ＝３）からの細胞をＲＩＰＡバッファーで溶解させ、Ｂｒｄ４及びβ－チューブリンに対して免疫ブロッティングを行った。バンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。分解データをプロットし、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐｈｐａｄバージョン８）を用いて分析し、バーは、３回の独立した実験の平均±ＳＥＭである。１１ＪＱ１５で、Ｂｒｄ４レベルの有意な枯渇が見られたが、ｔｅｒｔ－ブチルキャップ相当物１１ＪＱ１７で処理した後では最小の枯渇であった。結果を図３に示す。

【０２３４】

実施例１５－　カプジミン系代表的化合物による濃度依存的ＢＥＴ分解

ＨｅＬａ細胞（5×10^{5}）及びＨＥＫ２９３細胞（1×10^{6}）を標準的な６ウェルプレート（２ｍＬ培地）に播種し、一晩の後に、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとして、所望の濃度（１ｎＭ～１０μＭ）の化合物で処理した。４時間の処理時間の後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄し、ｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した８５μＬのＲＩＰＡバッファー（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて溶解させた。溶解液を遠心分離（２００００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量を、ブラッドフォード比色定量アッセイを用いて定量した。サンプルは、等量の総タンパク質及びＬＤＳサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて調製した。バンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、平均０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。分解データをプロットし、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐｈｐａｄバージョン８）を用いて分析した。

【０２３５】

図４の代表的ブロットは、漸増濃度の１１ＪＱ１６又は１１ＪＱ１５で処理した後にＢ

ｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４タンパク質レベルの枯渇を示す。ＭＺ１及び１１ＪＱ１７はそれぞれ陽性対照及び陰性対照として１μＭで使用した。表ＸＩＩは、代表的化合物（１１ＪＱ１７、１１ＪＱ１、１１ＪＱ１５、１１ＪＱ１２、１１ＪＱ７、及び１１ＪＱ１６）のＤＣ５０パラメーターを示す：Ｄｍａｘは見られた最大分解であり、ＤＣ５０はＤｍａｘの５０％を達成するために要される濃度である。表については、D_{max}：＋（D_{max}≦２５％）；＋＋（２６％≦D_{max}≦５０％）；＋＋＋（５１％≦D_{max}≦７０％）；＋＋＋＋（７１％≦D_{max}）；　DC_{50}：Ａ（DC_{50}≦５０ｎＭ）；Ｂ（５１ｎＭ≦DC_{50}≦５００ｎＭ）；Ｃ（５０１ｎＭ≦DC_{50}）。

【表１２】

表ＸＩＩ　カプジミン系代表的化合物による濃度依存的分解

	標的	ＨＥＫ２９３		ＨｅＬａ	
		D_{max}（%）	DC_{50}	D_{max}（%）	DC_{50}
１１ＪＱ１７	Ｂｒｄ２	＋	－	＋	－
	Ｂｒｄ３	＋	－	＋	－
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋	－	＋	－
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋	－	＋	－
１１ＪＱ１	Ｂｒｄ２	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ３	＋＋＋	Ｃ	＋＋＋	Ｃ
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ｂ
１１ＪＱ１５	Ｂｒｄ２	＋＋	Ｂ	＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ３	＋＋	Ｂ	＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋＋＋	Ｂ	＋＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋＋＋	Ｂ	＋＋＋	Ｂ
１１ＪＱ１２	Ｂｒｄ２	＋＋	Ｃ	＋＋	Ｃ
	Ｂｒｄ３	＋＋	Ｃ	＋	Ｃ
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ｃ
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ｃ

１１ＪＱ７	Ｂｒｄ２	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ｃ
	Ｂｒｄ３	＋＋＋＋	Ｃ	＋＋＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ａ
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋＋	Ａ
１１ＪＱ１６	Ｂｒｄ２	＋＋＋＋	Ｂ	＋＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ３	＋＋＋＋	Ａ	＋＋＋	Ｃ
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	＋＋＋＋	Ａ	＋＋＋＋	Ｂ
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	＋＋＋＋	Ａ	＋＋＋＋	Ｂ

【０２３６】

実施例１６－　カプジミン系代表的化合物による時間依存的ＢＥＴ分解

ＨＥＫ２９３細胞（０．５×１０^{6}）は、標準的な６ウェルプレート（２ｍＬ培地）に播種し、一晩の後に、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとして、１μＭ濃度の化合物で処理した。所望の時間（０～２４時間）のインキュベーションの後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄し、ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した８５μＬのＲＩＰＡバッファー（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて溶解させた。溶解液を遠心分離（２００００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量を、ブラッドフォード比色定量アッセイを用いて定量した。サンプルは、等量の総タンパク質及びＬＤＳサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて調製した。バンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、平均０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。分解データをプロットし、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐｈｐａｄバージョン８）を用いて分析した。

【０２３７】

図５の代表的プロットは、種々の時点で１１ＪＱ１６又は１１ＪＱ１５で１μＭ処理を行った後にＢｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４タンパク質レベルの枯渇を示す。ＭＺ１及び１１ＪＱ１７をそれぞれ陽性対照及び陰性対照として１μＭ（４時間）で使用した。表ＸＩＩＩは、ＨＥＫ２９３細胞における代表的化合物の経時的パラメーターを示す：D_{max}は見られた最大分解であり、Ｔ１／２（時間）は、D_{max}の５０％を達成するために要される濃度であり、Ａｂｓ．Ｔ１／２（時間）は、ＤＭＳＯに比べてタンパク質を５０％減少させるために要される時間である。

【表１３】

表ＸＩＩＩ　カプジミン系代表的化合物による時間依存的分解

	標的	ＨＥＫ２９３			ＨｅＬａ		
		D_{max}（%）	$T_{1/2}$（ｈ）	Ａｂｓ．$T_{1/2}$（ｈ）	D_{max}（%）	$T_{1/2}$（ｈ）	Ａｂｓ．$T_{1/2}$（ｈ）
１１Ｊ Ｑ１	Ｂｒｄ２	６０	１．０	３．５	ＮＤ		
	Ｂｒｄ３	９０	２．７	３．５	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	９５	１．６	１．７	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	９５	２	１．９	ＮＤ		
１１Ｊ Ｑ１５	Ｂｒｄ２	５０	１．１	５．７	ＮＤ		
	Ｂｒｄ３	７０	１．５	２．６	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	９０	０．８	１．１	９０	３．５	４．３
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	９０	０．９	１．２	９０	２．８	３．３
１１Ｊ Ｑ７	Ｂｒｄ２	８０	１．８	３．２	５０	４	４
	Ｂｒｄ３	９５	２．９	３．４	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	９８	１．２	１．２	１００	２．３	２．４
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	９９	１．９	１．９	１００	３	３．１
１１Ｊ Ｑ１６	Ｂｒｄ２	７５	１．７	２．７	ＮＤ		
	Ｂｒｄ３	９５	１．６	１．９	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｌ）	９８	１．０	１．０	ＮＤ		
	Ｂｒｄ４（Ｓ）	９５	０．６	０．６	ＮＤ		

ＮＤ＝検出されず

【０２３８】

実施例１７：　カプジミン系代表的化合物の機構的評価

ＨｅＬａ細胞（５×１０^{5}）及びＨＥＫ２９３細胞（１×１０^{6}）を標準的な６ウェルプレート（２ｍＬ培地）に播種し、一晩の後に、阻害剤（１０μＭボルテゾミブ、１０μＭカプジミン、１０μＭのＪＱ１）で前処理した。０．５時間のプレインキュベーション時間の後に、次いで細胞をビヒクル、１μＭのＭＺ１又は１μＭの１１ＪＱ１５で処理し、総ＤＭＳＯ終濃度を０．２％ｖ／ｖとした。４時間のインキュベーションの後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で洗浄し、ｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した８５μＬのＲＩＰＡバッファー（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて溶解させた。溶解液を遠心分離（２０００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量を、ブラッドフォード比色定量アッセイを用いて定量した。サンプルは、等量の総タンパク質及びＬＤＳサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて調製した。

【０２３９】

図６ＡのＨＥＫ２９３溶解液の代表的ブロットは、１０μＭボルテゾミブ、１０μＭカプジミン、及び１０μＭ　ＪＱ１の存在下及び不在下、１μＭの１１ＪＱ１５又はＭＺ１

で４時間処理した後にＢｒｄ４タンパク質レベルの枯渇を示す。Ｂｒｄ４のバンド強度をチューブリン負荷対照に対して正規化し、図６Ｂに平均０．１％ＤＭＳＯビヒクル強度に対する％として報告した。各バーは、２反復で行った３回の独立した実験（ｎ＝３）の平均±ＳＥＭである。

１１ＪＱ１５による分解は、ボルテゾミブ及びＪＱ１の存在下で完全に遮断され、カプジミンの存在下で有意に遮断された（ｐ＜０．０１；対応のあるｔ検定）。或いは、ＭＺ１分解は、ボルテゾミブ及びＪＱ１によってのみ遮断された。これらのデータは、分解がプロテアソーム依存的であることを示唆する。

【０２４０】

実施例１８：　ＴＭＴ標識ＭＳによる網羅的全プロテオーム分析

ＨＥＫ２９３細胞（２．２×１０^{6}）を１０ｃｍプレート（１０ｍＬ培地）に播種し、一晩の後に、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとして１μＭ化合物で処理した。４時間のインキュベーション時間の後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で２回洗浄し、ｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した５００μＬの溶解バッファー（１００ｍＭトリス、４％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ、ｐＨ８．０）を用いて溶解させた。溶解液を軽く音波処理し（２×１０秒）、遠心分離（２００００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量を、ＢＣＡアッセイ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて定量した。

サンプルの処理、消化、脱塩、標識、及び分画は、従前に記載されているように［Ｇａｄｄ　ｅｔ　ａｌ．　１０．１０３８／ｎｃｈｅｍｂｉｏ．２３２９］、Ｆｉｎｇｅｒｐｒｉｎｔ　Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ（ダンディー大学）で行った。図７は、１１ＪＱ１５とＤＭＳＯ処理を比較する（左）、又、１μＭ　１１ＪＱ１７とＤＭＳＯ処理を比較する（右）７８８２タンパク質の存在量の変化倍率、並びにそれらの各ｐ値（ｔ検定；ｎ＝３）を示す。有効化合物１１ＪＱ１５の存在下で、Ｂｒｄ２、Ｂｒｄ３及びＢｒｄ４の選択的分解が存在するのは明らかである。ｔｅｒｔ－ブチル相当物（１１ＪＱ１７）はＢＥＴ枯渇を示さず、機能的なカプジミン系代表的化合物が分解に必要とされることが示唆される。

【０２４１】

実施例１９：　カプジミン系代表的化合物による細胞生存に対する影響

代表的化合物及び他の化合物の抗増殖効果を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて測定した。ＭＶ４－１１細胞を、無菌の白色、透明底の３８４ウェル細胞培養マイクロプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－ｏｎｅ）にて、ＲＰＭＩ培地中２倍濃度及び２５μｌ容量でインキュベートした。翌日、試験化合物をＲＰＭＩ培地で２倍濃度に連続希釈し、次いで、細胞に添加して終容量５０μｌとした。７２時間のインキュベーションの後、２５μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を各ウェルに加えた。１５分のインキュベーション後、発光シグナルをＰｈｅｒａｓｔａｒ　ＦＳで読み取った。アッセイ成分の終濃度は次の通り：３×１０^{5}細胞／ｍｌ、０．０５％ＤＭＳＯ、及び５μＭの以下の化合物。Ｐｒｉｓｍ　８（Ｇｒａｐｈｐａｄ）を用いてデータ（図８）を処理し、用量反応曲線を作成した。

データは１１ＪＱ７及び１１ＪＱ１６の細胞毒性（ｃｙｔｏｘｉｃｉｔｙ）プロフィールを示し、これはＪＱ１及び不活性１１ＪＱ１８と異なり、このことは標的阻害よりもむしろ標的分解と一致している。

【０２４２】

実施例２０：　ＭＶ４－１１細胞におけるｃ－ＭＹＣレベル及びＰＡＲＰ切断に対するカプジミン系代表的化合物の効果

ＭＶ４－１１（０．７×１０^{6}細胞／ｍＬ）を１０ｃｍプレート（１０％ＦＢＳ及びＬ－グルタミンを添加した１０ｍＬ　ＤＭＥＭ）に播種し、一晩の後に、ＤＭＳＯ終濃度０．１％ｖ／ｖとして所望の濃度の化合物で処理した。６時間のインキュベーション時間の後、細胞をＤＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ）で２回洗浄し、ｃＯｍｐｌｅｔｅ　Ｍｉｎｉ　ＥＤＴＡ不含プロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｒｏｃｈｅ）及びベンゾナーゼを添加した８５μＬ

ＲＩＰＡバッファー（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて溶解させた。溶解液を遠心分離（２００００ｇ、１０分、４℃）により清澄化し、上清の総タンパク質含量をブラッドフォード比色定量アッセイを用いて定量した。サンプルは、等量の総タンパク質及びＬＤＳサンプルバッファー（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を用いて調製した。免疫ブロット分析については、以下の抗体を使用した：抗Ｂｒｄ４（ａｂ１２８８７４、１：１，０００希釈）、抗ｃｍｙｃ（ａｂ３２０７２、１：１０００希釈）、抗ＣＰＡＲＰ（ＣＳＴ－９５４１Ｔ、１：１，０００希釈）、及び抗チューブリンｈＦＡＢ－ローダミン（ＢｉｏＲａｄ、１２００４１６６、１：１００００希釈）。

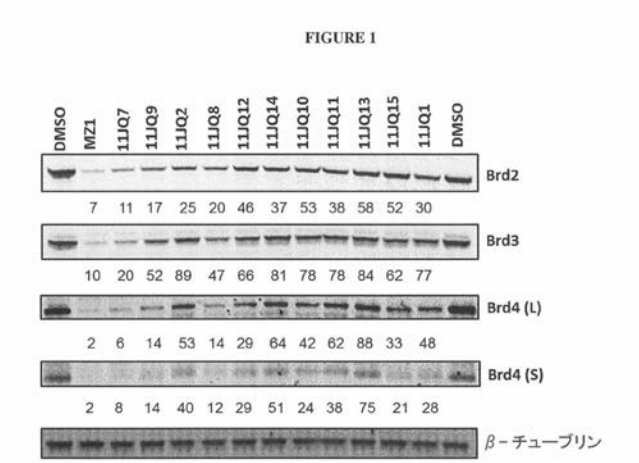
図９の代表的免疫ブロットは、漸増濃度の１１ＪＱ１６で処理した後にＢｒｄ４及びｃ－ＭＹＣレベルの枯渇、及び対応する切断されたＰＡＲＰの増加を示す。Ｃ－ＰＡＲＰの増加は、阻害剤（ＪＱ１）単独及び陰性対照（１１ＪＱ１８）よりも有意に大きく、これは阻害よりもむしろ標的分解と一致している。カプジミン単独では細胞毒性が有意に小さいことを示している。

【０２４３】

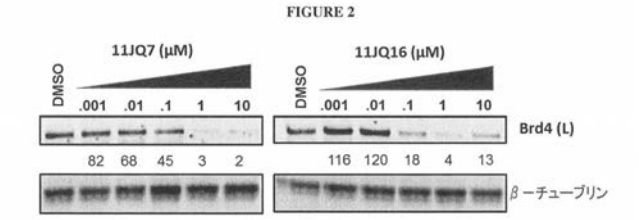
実施例２１　カプジミン系代表的化合物はヒトＲｐｎ１１と結合する

Ｒｐｎ８（残基１～１７９）と同時発現された精製ヒトＲｐｎ１１（残基２～２３９）へのカプジミンの結合を測定するために等温滴定熱量測定法（ＩＴＣ）を使用した。細胞内のタンパク質（４０μＭ）及びシリンジ中のリガンド（４００μＭ）を用い、ＩＴＣ２００マイクロカロリメーター（２５℃、７５０ｒｐｍ）にて滴定を行った。溶液は、ＩＴＣバッファー（２０ｍＭビス－トリスプロパン、１００ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン（ＴＣＥＰ）、ｐＨ７．５）を用い、ＤＭＳＯ終濃度２％として調製した。測定は、０．５μＬ／秒の速度で１２０秒間隔での、２μＬのタンパク質溶液の１９回の注入からなった。０．４μＬの初期注入を行い、データ分析中に排出した。ＭｉｃｒｏＣａｌ　ＰＥＡＱ－ＩＴＣ分析ソフトウエアを用いて単一結合部位モデルにデータを当てはめて、解離定数K_d（６７５ｎＭ）、化学量論Ｎ（１．０４）及び結合エンタルピーΔＨ（－２．３ｋｃａｌ／ｍｏｌ）を得た。

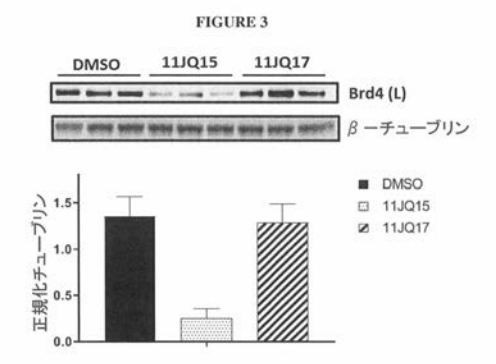
【図１】



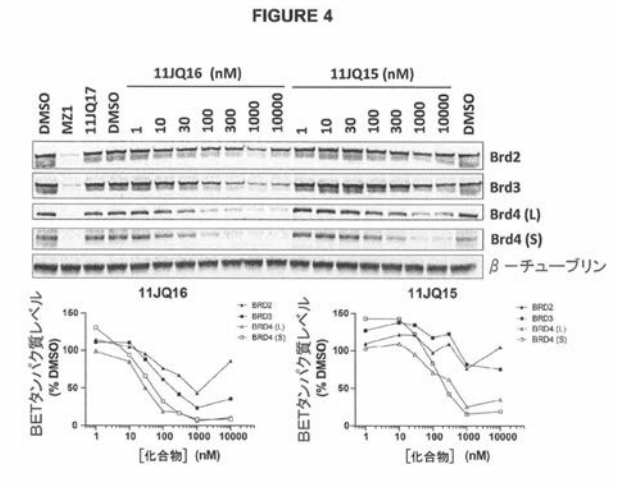
【図２】



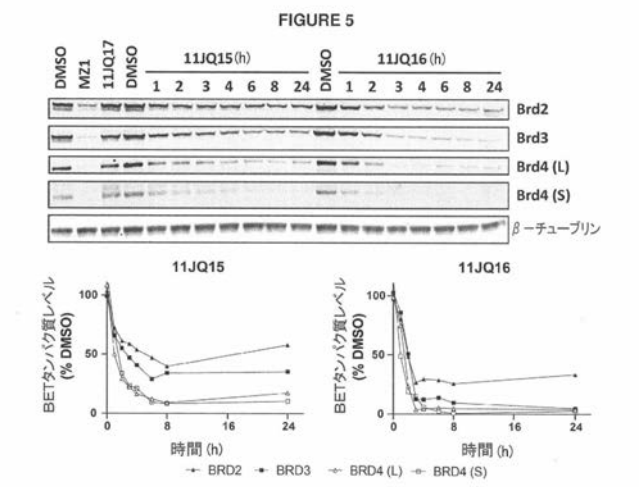
【図３】



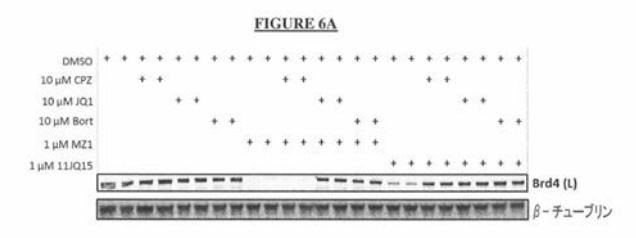
【図４】



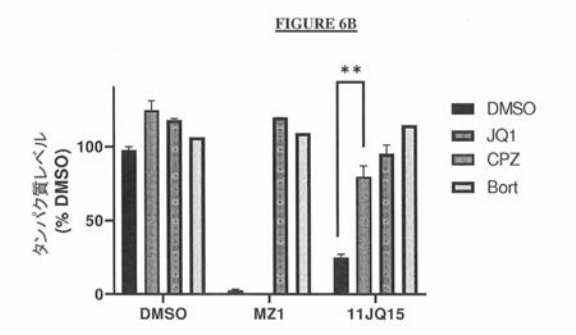
【図５】



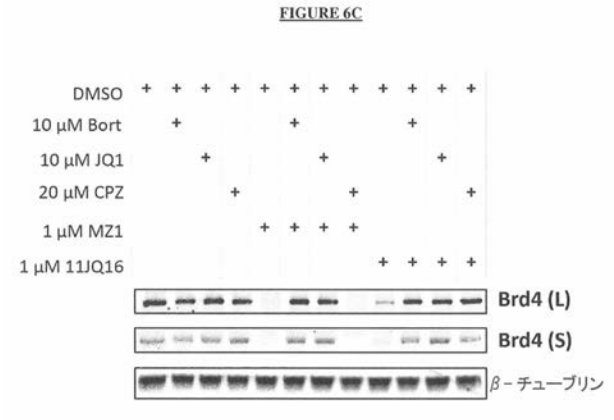
【図６Ａ】



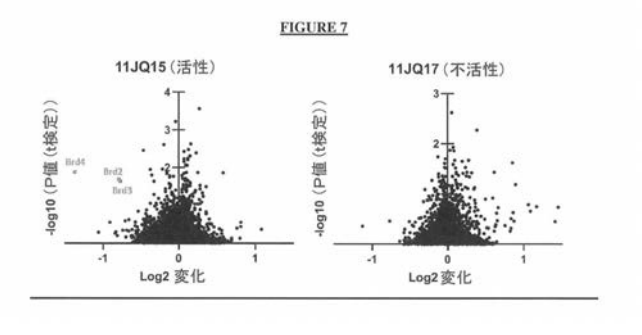
【図６Ｂ】



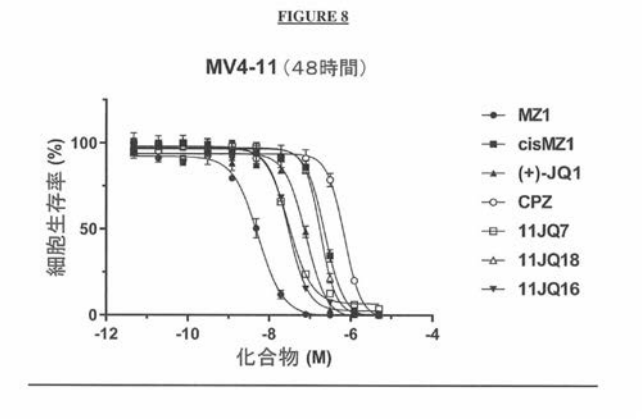
【図６Ｃ】



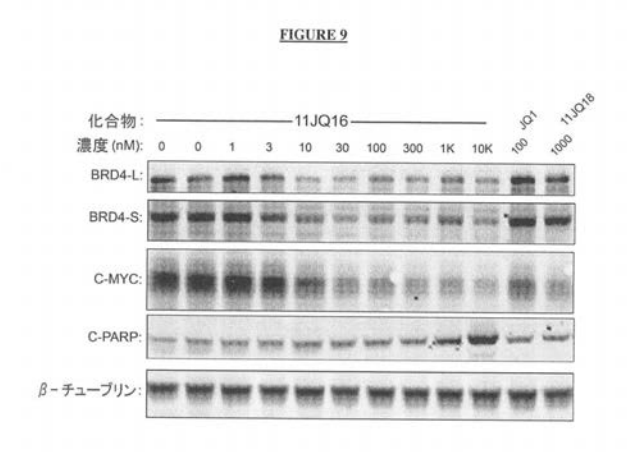
【図７】



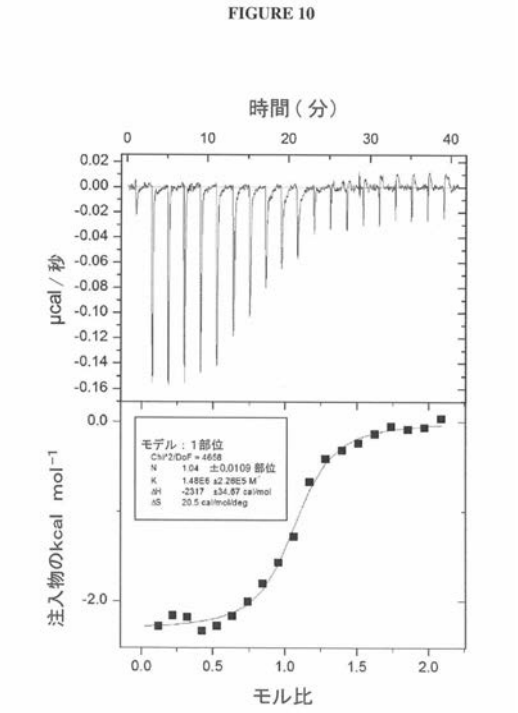
【図８】



【図９】



【図１０】



【配列表】
2021527137000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/065481

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 C07D495/14 C07D417/12 A61K31/4439 A61K31/444
A61K31/506 A61K31/5517 A61P7/06 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/20094 A1 (ABBOTT LAB [US]; FINO JAMES R [US]) 14 October 1993 (1993-10-14) claims 15-21, 24, 25, 37, 38; examples 4, 6, 9 10, 14-29 -----	1-7, 15-30, 38,39, 44-47
X	WO 2017/182418 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 26 October 2017 (2017-10-26) page 89 last compound, page 90 first compound, page 97 the two compounds, page 142 first compound; claims 1-18 ----- -/--	1-7, 15-30, 38,39, 44-47

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 September 2019	26/09/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Sotoca Usina, E

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/065481

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/046036 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 23 March 2017 (2017-03-23) claims 1-20; examples 1, 13, 23, 26	1-7, 15-30, 38,39, 44-47
X	DANIEL P BONDESON ET AL: "Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, vol. 11, no. 8, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 611-617, XP055621789, PROTAC_RIPK2; page 612; figures 1-5	1-7, 15-30, 38,39, 44-47
A	WO 2017/031255 A1 (CALIFORNIA INST OF TECHN [US]) 23 February 2017 (2017-02-23) claims 1-20	1-7, 15-30, 38-47
Y	WO 00/62778 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]) 26 October 2000 (2000-10-26) claims 1-58; compounds 455, 457	1-7, 15-30, 38-47
Y	EP 2 199 283 A1 (KOWA CO [JP]) 23 June 2010 (2010-06-23) Compounds 8, 15, 27, 41-43, 45, 54, 93, 95, 97, 100, 113-121; claims 1-20	1-7, 15-30, 38-47
Y	US 5 521 184 A (ZIMMERMANN JUERG [CH]) 28 May 1996 (1996-05-28) claims 1-23; example 21	1-7, 15-30, 38-47
Y	PANAGIS FILIPPAKOPOULOS ET AL: "Selective inhibition of BET bromodomains", NATURE, vol. 468, no. 7327, 1 December 2010 (2010-12-01), pages 1067-1073, XP0055589157, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature09504 figures 1-5; compounds JQ-1	1-7, 15-30, 38-47

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/065481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320094 A1	14-10-1993	AU 3938893 A	08-11-1993
		WO 9320094 A1	14-10-1993
WO 2017182418 A1	26-10-2017	AU 2017253560 A1	08-11-2018
		BR 112018071408 A2	05-02-2019
		CA 3020792 A1	26-10-2017
		CN 109311867 A	05-02-2019
		EP 3445759 A1	27-02-2019
		JP 2019514878 A	06-06-2019
		KR 20180135038 A	19-12-2018
		US 2019119271 A1	25-04-2019
		WO 2017182418 A1	26-10-2017
WO 2017046036 A1	23-03-2017	NONE	
WO 2017031255 A1	23-02-2017	US 2017050931 A1	23-02-2017
		WO 2017031255 A1	23-02-2017
WO 0062778 A1	26-10-2000	AU 779089 B2	06-01-2005
		BR 0009721 A	13-02-2002
		BR PI0009721 B1	21-11-2018
		CA 2366932 A1	26-10-2000
		CN 1348370 A	08-05-2002
		CN 101481359 A	15-07-2009
		CY 1113312 T1	04-11-2015
		CZ 20013677 A3	12-06-2002
		DK 1169038 T3	26-11-2012
		EP 1169038 A1	09-01-2002
		EP 2308833 A2	13-04-2011
		EP 3222619 A1	27-09-2017
		ES 2391550 T3	27-11-2012
		HK 1042433 A1	14-12-2012
		HU 0202708 A2	28-12-2002
		ID 30460 A	06-12-2001
		IL 144910 A	24-07-2007
		JP 3989175 B2	10-10-2007
		JP 2002542193 A	10-12-2002
		KR 100710100 B1	23-04-2007
		KR 20070020153 A	16-02-2007
		LU 92146 I2	05-04-2013
		MX PA01010292 A	23-10-2002
		NO 322470 B1	09-10-2006
		NO 2007005 I1	27-03-2007
		NZ 513639 A	27-02-2004
		PL 351126 A1	24-03-2003
		PT 1169038 E	26-10-2012
		RU 2312860 C2	20-12-2007
		TR 200102969 T2	21-08-2002
		US 6596746 B1	22-07-2003
		US 2004024208 A1	05-02-2004
		US 2004073026 A1	15-04-2004
		US 2004077875 A1	22-04-2004
		US 2005261305 A1	24-11-2005
		US 2005288303 A1	29-12-2005
		US 2006079563 A1	13-04-2006
		US 2014206691 A1	24-07-2014
		US 2015158830 A1	11-06-2015
		US 2016264537 A1	15-09-2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/065481

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2018016247 A1	18-01-2018
		US 2019210986 A1	11-07-2019
		WO 0062778 A1	26-10-2000
		ZA 200107204 B	02-12-2002
EP 2199283 A1	23-06-2010	EP 2199283 A1	23-06-2010
		JP 5466507 B2	09-04-2014
		JP WO2009041072 A1	20-01-2011
		US 2010222347 A1	02-09-2010
		US 2013172345 A1	04-07-2013
		WO 2009041072 A1	02-04-2009
US 5521184 A	28-05-1996	NONE	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2019/065481

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 8-14, 31-37(completely); 1-7, 15-30, 38-47(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2019/065481

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 8-14, 31-37(completely); 1-7, 15-30, 38-47(partially)

Claims 1-3, 5, 15-19, 21-25, 28, 29, 40, 41 and 42 encompass and/or relate to moeities in a compound, whose structure is defined by their desired function: "Rpn11 binding partner", "target protein binding partner", "linked", "kinase inhibitors", "phosphatase inhibitors", "compounds targeting BET bromodomain-containing proteins", "HDM2/MDM2 inhibitors", "heat shock protein 90 inhibitors", "HDAC inhibitors", "human lysine methyltransferase inhibitors" and "antibodies". The claims do not comply with the requirements of Article 6 PCT, because these definitions do not allow to ascertain the scope of the claims. The fact that any moiety/compound could be screened to find out whether it has the desired activity does not overcome this objection because the person skilled in the art would not be able to know if she/he is working inside the scope of the claims.

These present claims relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure within the meaning of Articles 5 and 6 PCT are to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed, from all the enormous number of possible moieties (even those claimed on pages 116-174 and 179-205 with formulae),

The application only discloses compounds having a capzimin or analogous 8-thioquinoline as the Rpn11 binding partner and dasatinib, [4-(4-chlorophenyl)-2,3,9-trimethyl-6H-thia-5,7,8,9a-tetraazacyclopenta[e]azulen-6-yl]acetic acid ester, 1-acetyl-4-[(4-chlorophenyl)amino]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carboxamide, dasatinib, imatinib as a target protein binding partner (see examples 11JQ1-11JQ14 on pages 249-250, examples 11IB1-11IB5 in Table VII page 251, examples 11DA1-11DA5 in table VIII on pages 251-252, examples 11IM1-11IM4 in table IX on pages 252-253, examples11JQ15-11JQ16 on page 254, examples 11JQ17-11JQ18 on page 255, examples 11JQ19-11JQ23 in table XIa on page 256, examples 11IB6-11IB10 in table XIb on page 257, examples 11DA6-11DA10 in table XIc on pages 257-258, examples 11IM6-11IM20 in table XId on pages 258-259).

The applicant is therefore invited to file a statement indicating the subject-matter to be searched. A possibility would be to search claim 7 for the Rpn11 binding partner of formula 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be

International Application No. PCT/EP2019/065481

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

overcome.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C07D 495/14	*(2006.01)*	C07D	495/14	E	
A61K 31/551	*(2006.01)*	A61K	31/551		
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K	31/4709		
A61K 47/55	*(2017.01)*	A61K	47/55		
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12		

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

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信
(74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慈
(72)発明者 シウリー アレッシオ
イギリス ディーディー１ ４エイチエヌ ダンディー ネザーゲート ユニバーシティ オブ ダンディー内
(72)発明者 テスタ アンドレア
イギリス ディーディー１ ４エイチエヌ ダンディー ネザーゲート ユニバーシティ オブ ダンディー内
(72)発明者 ヒューズ スコット
イギリス ディーディー１ ４エイチエヌ ダンディー ネザーゲート ユニバーシティ オブ ダンディー内
(72)発明者 ブッチャー スティーブン ピーター
イギリス ディーディー１ ４エイチエヌ ダンディー ネザーゲート ユニバーシティ オブ ダンディー内

Ｆターム(参考) 4C063 AA05 BB01 BB09 CC14 CC29 DD12 DD14 DD29 EE01
4C071 AA01 BB02 CC04 CC21 EE13 FF02 GG06 JJ01 JJ05 LL01
4C076 CC27 CC29 EE59 FF68
4C086 AA01 AA02 BC38 BC50 BC82 CB30 GA07 GA08 GA10 GA12
NA05 NA14 ZB26 ZC20 ZC41 ZC75