

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年7月13日(2017.7.13)

【公表番号】特表2017-513862(P2017-513862A)

【公表日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【年通号数】公開・登録公報2017-020

【出願番号】特願2016-563103(P2016-563103)

【国際特許分類】

C 0 7 D	401/04	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
C 0 7 D	495/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/551	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	15/08	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	401/14	C S P
A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	495/14	E
A 6 1 K	31/551	
C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	11/06	

A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	3/00
C 1 2 N	15/00
C 1 2 N	9/99

Z N A A

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月17日(2017.5.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下を含む化学構造：

P T M - L - C L M

を有し、式中、

P T M が、標的タンパク質または標的ポリペプチドと結合するタンパク質標的指向部分であり、

L が、結合または化学リンカー基であり；かつ

C L M が、サリドマイドもしくはサリドマイド類似体、またはセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

前記 P T M が、前記リンカー基によって前記 C L M と化学的に連結している、標的タンパク質の分解を誘導する、化合物、またはその薬学上許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形。

【請求項2】

前記 C L M が、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの同配体、またはそれらの誘導体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記化合物が、U L M、第二の C L M、C L M'、またはそれらの複数もしくは組み合わせをさらに含み、

U L M が、E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

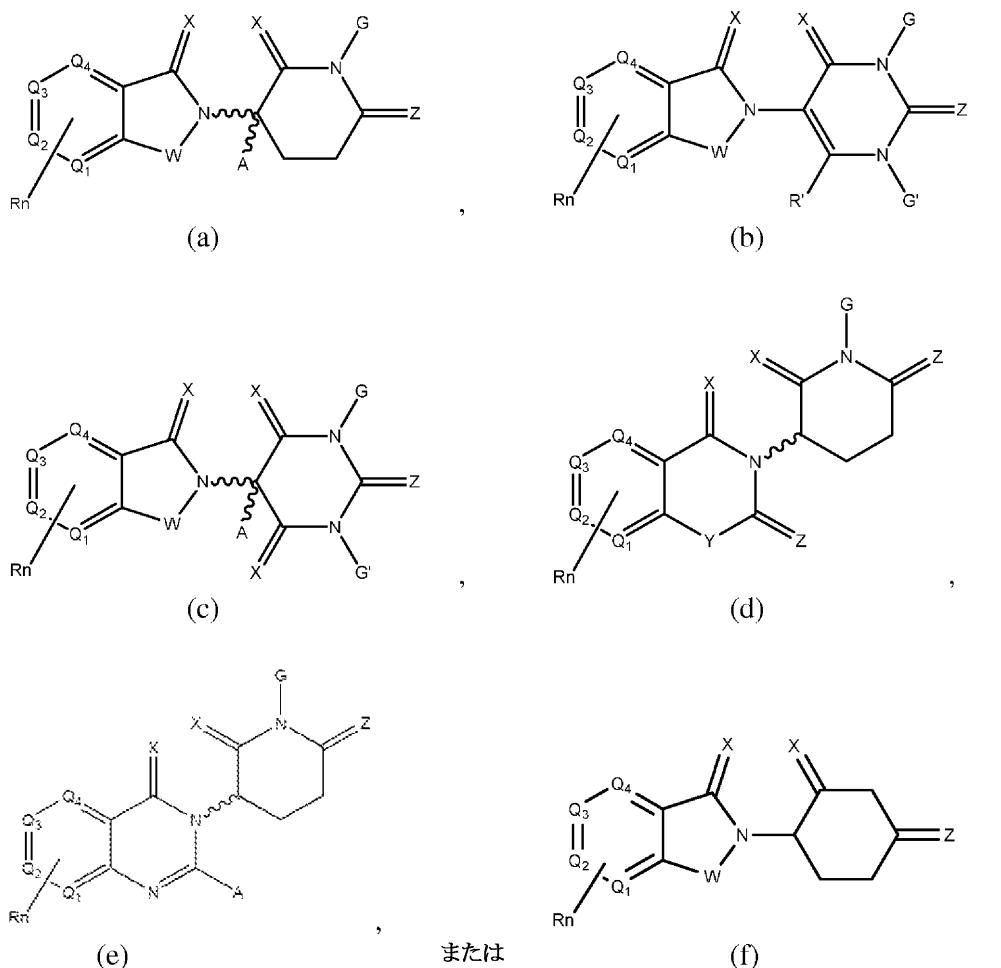
該第二の C L M が、前記 C L M と同じ化学構造を有し、

C L M' が、前記 C L M と構造が異なるセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

該 U L M、該第二 C L M、該 C L M'、またはそれらの複数もしくは組み合わせが、さらなるリンカー基とカップリングされていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

前記 C L M が、以下で表される化学構造を有し：



式中、

W が、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH 、 及び $\text{N}-\text{アルキル}$ からなる群より選択され；

各 X が、 独立して、 O 、 S 、 及び H_2 からなる群より選択され；

Y が、 NH 、 $\text{N}-\text{アルキル}$ 、 $\text{N}-\text{アリール}$ 、 $\text{N}-\text{ヘタリール}$ 、 $\text{N}-\text{シクロアルキル}$ 、 $\text{N}-\text{ヘテロシクリル}$ 、 O 、 及び S からなる群より選択され；

Z が、 O 、 S 、 及び H_2 からなる群より選択され；

G 及び G' が、 独立して、 H 、 アルキル 、 OH 、 R' で置換されていてもよい CH_2 、 ヘテロシクリル 、 及び R' で置換されていてもよい ベンジル からなる群より選択され；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 及び Q_4 が、 R' 、 N 、 または $\text{N}-\text{オキシド}$ から独立して選択される基で置換される炭素 C を表し；

A が、 独立して、 アルキル 、 シクロアルキル 、 C_1 、 及び F からなる群より選択され；

R が、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{アリール}$ 、 $-\text{ヘタリール}$ 、 $-\text{アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}_1$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{=N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{=C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CCR}'$ 、 $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 及び $-\text{OCF}_3$ を含み；

R' 及び R'' が、 独立して、 結合、 H 、 アルキル 、 シクロアルキル 、 アリール 、 ヘタリール 、 ヘテロシクリル からなる群より選択され；

~~~~~

が、 立体特異性 ((R) または (S)) であっても非立体特異性であってもよい結合を表

し；かつ、

nが、1～4の整数であり、かつ式中、

nが、2、3、または4である場合は、1つのR_nが前記リンカー基(L)と共有結合しているように修飾されて、それ以外のR_nは、PTM、ULM、前記CLMと同じ化学構造を有する第二のCLM、CLM'、第二のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせと共有結合しているように修飾されていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記PROTACが、以下からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物：

4 - {3 - [4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザトリデカン - 13 - イル} オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - [3 - (4 - {3 - [3 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) プロポキシ] プロポキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - {3 - [4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル} オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - (3 - {4 - [(1 - {2 - [(3S) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル} - 4, 7, 10 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 12 - イル} オキシ] フェニル} - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - (3 - {4 - [(1 - {2 - [(3R) - 2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル] - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル} - 4, 7, 10} エトキシ) エトキシ] フェニル} - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - {3 - [4 - ({1 - [2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] - 4, 7, 10, 13, 16 - ペンタオキサ - 1 - アザオクタデカン - 18 - イル} オキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル} - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - (3 - {4 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] フェニル} - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - [3 - (4 - {2 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] エトキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

4 - [3 - (4 - {3 - [2 - (2 - {[2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 4 - イル] アミノ} エトキシ) エトキシ] エトキシ) フェニル] - 4, 4 - ジメチル - 5 - オキソ - 2 - スルファニリデンイミダゾリジン - 1 - イル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル；

エトキシ)エトキシ]プロボキシ}フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-{3-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザテトラデカン-14-イル}オキシ)フェニル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-{[5-(3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}プロボキシ)ベンチル]オキシ}-N-[trans-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル]ベンズアミド;

4-{4,4-ジメチル-3-[4-({1-[2-(3-メチル-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザトリデカン-13-イル}オキシ)フェニル]-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル}-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

4-[3-(4-{4-[(5-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}ベンチル)オキシ]フェニル}フェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-スルファニリデンイミダゾリジン-1-イル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,6]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザドデカン-12-イル}オキシ)フェニル]アセトアミド;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,6]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10,13-テトラオキサ-1-アザペンタデカン-15-イル}オキシ)フェニル]アセトアミド;

2-[(9S)-7-(4-クロロフェニル)-4,5,13-トリメチル-3-チア-1,8,11,12-テトラアザトリシクロ[8.3.0.0²,6]トリデカ-2(6),4,7,10,12-ペンタエン-9-イル]-N-(4-{2-[2-(2-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]アミノ}エトキシ)エトキシ}フェニル)アセトアミド;

N-{3-[(5-ブロモ-2-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10-トリオキサ-1-アザドデカン-12-イル}オキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド;

N-{3-[(5-ブロモ-2-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル]-4,7,10,13,16-ペンタオキサ-1-アザオクタデカン-18-イル}オキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-4-イル)アミノ]プロピル}-N-メチルシクロブタンカルボキサミド;

N-{3-[(5-ブロモ-2-{[4-({1-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-

- 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル
] - 4 , 7 , 10 , 13 - テトラオキサ - 1 - アザペンタデカン - 15 - イル } オキシ)
 フェニル] アミノ } ピリミジン - 4 - イル) アミノ] プロピル } - N - メチルシクロブタ
 ンカルボキサミド ;
 4 - (4 - { [(5 Z) - 3 - [2 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3
 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] ア
 ミノ } エトキシ) エチル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン]
 メチル } - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;
 4 - (4 - { [(5 Z) - 3 - [3 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3
 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] ア
 ミノ } エトキシ) プロピル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - チアゾリジン - 5 - イリデン]
 メチル } - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル ;
 4 - (4 - { [(5 Z) - 3 - { 2 - [2 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジ
 ン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イ
 ル] アミノ } エトキシ) エトキシ] エチル } - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 3 - チアゾリジン
 - 5 - イリデン] メチル } - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンゾニトリル ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 -
 { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒ
 ドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロピル) フェニル] エチル] アセト
 アミド ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [3 - (3 - { [2 - (2 , 6
 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソ
 インドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) プロピル] アセトアミド ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオ
 キソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインド
 ル - 4 - イル] アミノ } プロピル) アセトアミド ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 S) - 1 - { 4 - [2 -
 (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] フェニル
 } エチル] アセトアミド ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [2 - (2 - { [2 - (2 , 6
 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソ
 インドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エチル] アセトアミド ;
 2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 13 - トリメチル - 3 - チア -
 1 , 8 , 11 , 12 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6
) , 4 , 7 , 10 , 12 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - [4 - (4 -
 { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒ
 ドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロピル) フェニル] エチル] アセト
 アミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) エトキシ] フェニル } エチル] アセトアミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [(1 R) - 1 - [4 - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) フェニル] エチル] アセトアミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 2 - [4 - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) フェニル] ピリミジン - 5 - イル } アセトアミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [3 - (2 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } エトキシ) プロポキシ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [4 - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) ブトキシ] - 2 - フルオロフェニル } アセトアミド ;

2 - [(9 S) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - { 4 - [4 - (3 - { [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] アミノ } プロポキシ) ブトキシ] - 3 - フルオロフェニル } アセトアミド ; 及び

2 - [(9 R) - 7 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 , 1 3 - トリメチル - 3 - チア - 1 , 8 , 1 1 , 1 2 - テトラアザトリシクロ [8 . 3 . 0 . 0 ² , ⁶] トリデカ - 2 (6) , 4 , 7 , 1 0 , 1 2 - ペンタエン - 9 - イル] - N - [4 - ({ 1 - [2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル] - 4 , 7 , 1 0 - トリオキサ - 1 - アザドデカン - 1 2 - イル } オキシ) フェニル] アセトアミド。

【請求項 6】

前記リンカー基 (L) が、以下の式 :

- A _q -

で表される化学構造単位を含み、式中、

q が、1 より大きい整数であり；かつ

A が、独立して、結合、C R ^L ¹ R ^L ² 、O、S、SO、SO₂、NR ^L ³ 、SO₂NR ^L ³ 、SONR ^L ³ 、CONR ^L ³ 、NR ^L ³ CONR ^L ⁴ 、NR ^L ³ SO₂NR ^L ⁴ 、CO、CR ^L ¹ = CR ^L ² 、C=C、SiR ^L ¹ R ^L ² 、P(O)R ^L ¹ 、P(O)OR

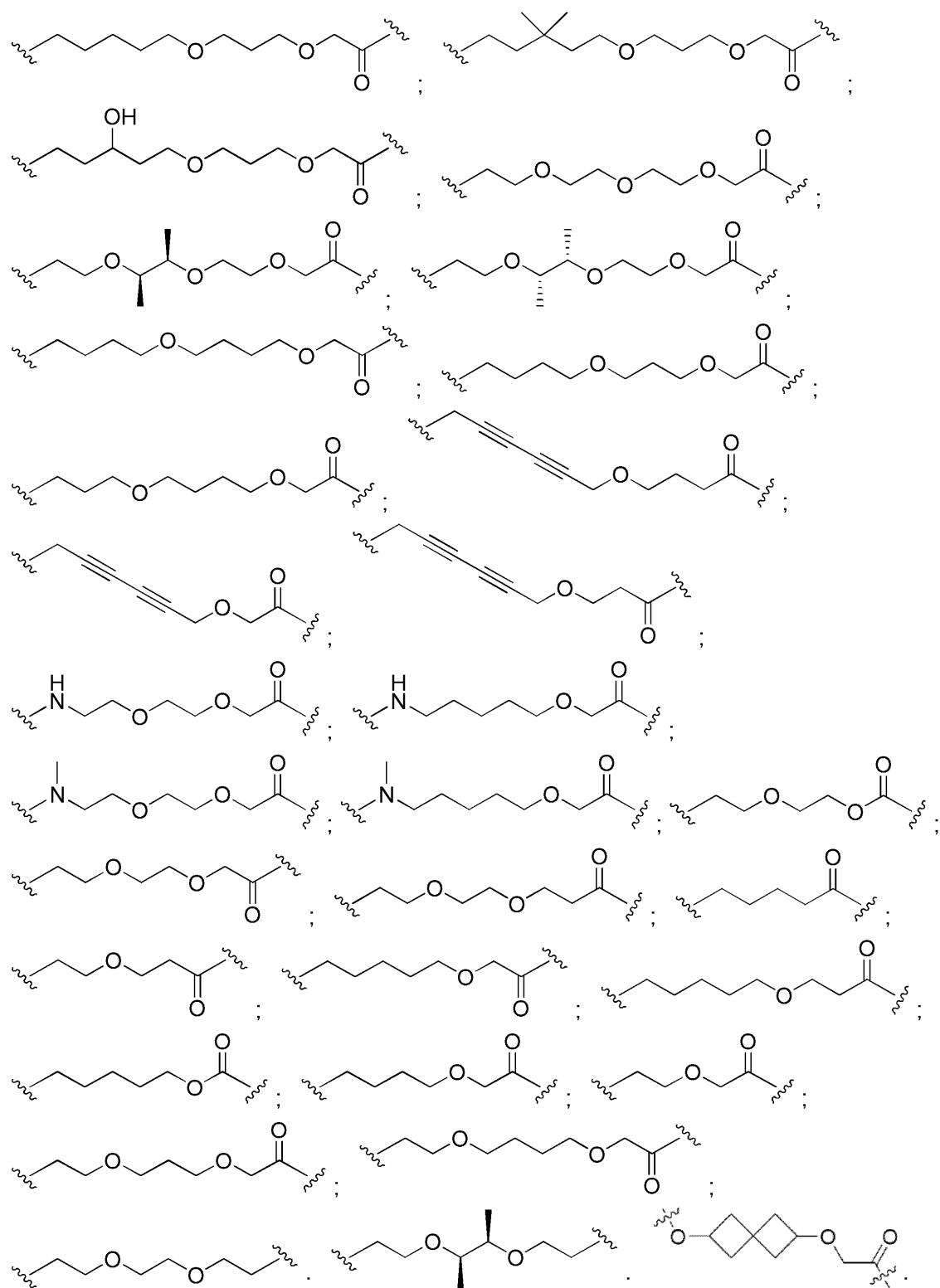
L^1 、 $NR^{L^3}C$ ($= N C N$) NR^{L^4} 、 $NR^{L^3}C$ ($= N C N$)、 $NR^{L^3}C$ ($= C N$)
 O_2) NR^{L^4} 、0~6個の R^{L^1} 及び/または R^{L^2} 基で置換されていてもよい C_{3-11} シクロアルキル、0~6個の R^{L^1} 及び/または R^{L^2} 基で置換されていてもよい C_{3-11} ヘテロシクリル、0~6個の R^{L^1} 及び/または R^{L^2} 基で置換されていてもよいアリール、0~6個の R^{L^1} 及び/または R^{L^2} 基で置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択され；

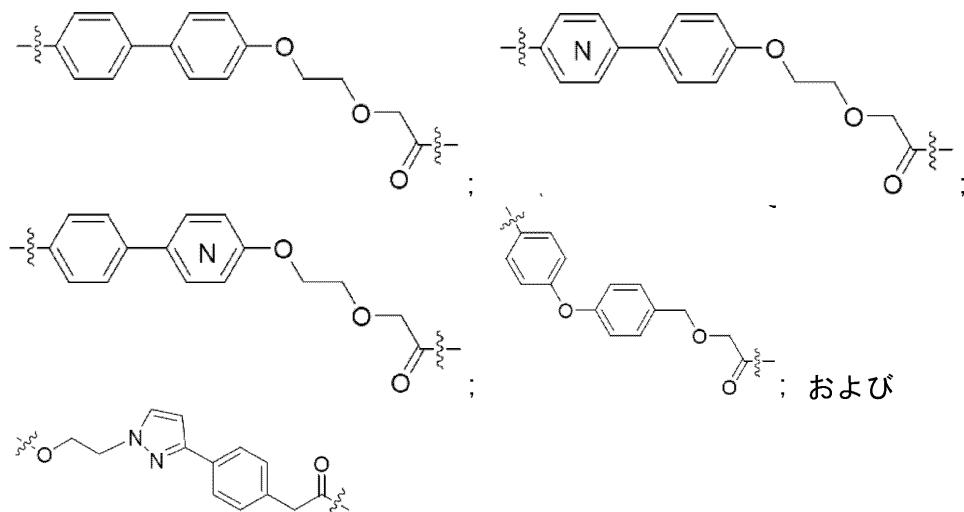
R^{L^1} 、 R^{L^2} 、 R^{L^3} 、 R^{L^4} 、及び R^{L^5} が、それぞれ独立して、H、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、N(C_{1-8} アルキル)₂、 C_{3-11} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、N(C_{1-8} シクロアルキル)₂、N(C_{1-8} シクロアルキル)(C_{1-8} アルキル)、OH、NH₂、SH、 SO_2C_{1-8} アルキル、P(O)(OC₁₋₈アルキル)(C_{1-8} アルキル)、P(O)(OC₁₋₈アルキル)₂、CC-C₁₋₈アルキル、CCH、 $CH=CH$ (C_{1-8} アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)=CH(C_{1-8} アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)=C(C_{1-8} アルキル)₂、Si(OH)₃、Si(C_{1-8} アルキル)₃、Si(OH)(C_{1-8} アルキル)₂、CO C_{1-8} アルキル、CO₂H、ハロゲン、CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、SF₅、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル)₂、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}$ アルキル)₂、CONHC₁₋₈アルキル、CON(C_{1-8} アルキル)₂、N(C_{1-8} アルキル)CONH(C_{1-8} アルキル)、N(C_{1-8} アルキル)CON(C_{1-8} アルキル)₂、NHCONH₂、N(C_{1-8} アルキル)SO₂NH(C_{1-8} アルキル)、N(HSO₂N(C_{1-8} アルキル)₂、及びNHSO₂NH₂からなる群より選択され；かつ

qが1より大きい場合、 R^{L^1} または R^{L^2} が、それぞれ独立して、別のA基と連結して、0~4個の R^{L^5} 基でさらに置換することができるシクロアルキル及び/またはヘテロシクリル部分を形成することができる、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

リンカー(L)が、以下：





からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記 P T M が、標的タンパク質、標的ポリペプチド、またはそれらの断片と結合するタンパク質標的指向部分であり、該標的タンパク質、該標的ポリペプチド、またはそれらの断片が、構造、制御、ホルモン、酵素、遺伝子、免疫、収縮、貯蔵、輸送、及びシグナル伝達からなる群より選択される生物学的機能を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記 P T M 基が、標的タンパク質と結合する部分であり、該標的タンパク質が、B7.1 及び B7、TINF1m、TNFR2、NADPH オキシダーゼ、アポトーシス経路の Bc1I Bax 及び他のパートナー、C5a 受容体、HMG-CoA レダクターゼ、PDE V ホスホジエステラーゼ型、PDE I V ホスホジエステラーゼ 4 型、PDE I、PDE II、PDE III、スクアレンシクラーゼ阻害剤、CXCR1、CXCR2、一酸化窒素 (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、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、トリパノソーマ GAPDH、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、JAW 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、B 型肝炎逆转写酵素、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)、転写因子、BCR-Ab1、VEGF 受容体、EGF 受容体、BRAF、PDGF 受容体、FLT-3、HER2/neu、BET プロモドメイン含有タンパク質、CHK2、プロテインキナーゼ C、未分化リンパ腫キナーゼ、チロシンキナーゼ、CD23、CD124、チロシンキナーゼ p56 1ck、CD4、CD5、IL-2 受容体、IL-1 受容体、TNF-アルファ R、ICAM1、Cat+チャネル、VCAM、VLA-4 インテグリン、セレクチン、CD40/CD40L、ニューロキニン及び受容体、イノシンモノホスフェートデヒドロゲナーゼ、p38 MAP キナーゼ、Ras/Raf/MAPK 経路、インターロイキン-1 変換酵素、カスパーーゼ、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、c-Kit、TGF 活性化キナーゼ 1、ラパマイシンの哺乳類標的、SHP2、アンドロゲン受容体、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、5 アルファレダクターゼ阻害剤、アンジオテンシン 1 1、グリシン受容体、ノルアドレナリン再取り込み受容体、エストロゲン受容体、エストロゲン関連受容体、接着斑リン酸化酵素

、S r c、エンドセリン受容体、ニューロペプチドY及び受容体、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、TrkAすなわちNGF受容体、ベータ-アミロイド、チロシンキナーゼFlk-1IKDR、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her-21neu、テロメラーゼ阻害、細胞質型ホスホリパーゼA2、EGF受容体チロシンキナーゼ、エクジソン20-モノオキシゲナーゼ、GABA作動性クロリドチャン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、クロリドチャネル、アセチル-CoAカルボキシラーゼ、アデニロコハク酸シンテーゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、及びエノールビルビルシキミ酸-リン酸シンターゼからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

前記PTM基が、Hsp90阻害剤；キナーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、HDM2/MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、RAF受容体を標的とする化合物、FKBPを標的とする化合物、転写因子、BCR-Ab1、VEGF受容体、EGF受容体、BRAF、PDGF受容体、FLT-3、HER2/neu BETプロモドメイン含有タンパク質、CHK2、プロテインキナーゼC、ALK、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、アリール炭化水素受容体を標的とする化合物、アンドロゲン受容体を標的とする化合物、エストロゲン受容体を標的とする化合物、エストロゲン関連受容体を標的とする化合物、甲状腺ホルモン受容体を標的とする化合物、HIVプロテアーゼを標的とする化合物、HIVインテグラーゼを標的とする化合物、HCVプロテアーゼを標的とする化合物、またはアシルタンパク質チオエステラーゼ1及び/または2を標的とする化合物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

前記PTM基が、TANK結合キナーゼ1(TBK1)、エストロゲン受容体(ER)、プロモドメイン含有タンパク質4(BRD4)、アンドロゲン受容体(AR)、及びc-Mycからなる群より選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項13】

請求項1に記載の化合物、及び薬学上許容される担体、添加剤、及び/または賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項14】

生体活性作用剤をさらに含む、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記生体活性作用剤が、抗ウイルス剤、抗HIV作用剤、抗HCV剤、または抗癌剤である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記抗HIV作用剤が、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、またはそれらの混合物である、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記生体活性作用剤が、抗炎症剤、免疫作用剤、心血管系作用剤、及び神経作用剤からなる群より選択される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記抗癌剤が、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TAK-286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA-744、ON-0910.Na、AZD-6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD-1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、

ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK-1モジュレーター、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、CDK阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼキナーゼ(mek)阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Lep-eetu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、Bio 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン、LY317615、ノイラジアブ、ビテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、5'-デオキシ-5'-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタビン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテン、PEG標識化イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(But)6, Azg1y 10]の酢酸塩(ピロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azg1y-NH₂、アセタート[C₅H₈N₁O₁]₄-(C₂H₄O₂)_x、式中、x=1~2.4]、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイブロリド、トリブトレリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714；TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、アビタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ、BMS-214662、チビファルニブ；アミホスチン、NVP-LAQ824、スペロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、カルメット・グラン桿菌(BCG)ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチニン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エビルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリーベック、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイブロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトブリノン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチニン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13-cis-レチノイン酸、フェニルアラニンマスター、ウラシルマスター、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジ

ン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンプラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマstatt、COL-3、ネオバstatt、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SUS416、SUS6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンジオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモホールを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラゾホキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メgestrol、免疫グロブリン、ナイトロジエンマスター、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベクサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスボリン、リポソームダウノルビシン、エルウィニア-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、及びそれらの混合物からなる群より選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項19】

細胞における標的タンパク質の分解を誘導するための医薬組成物であって、請求項1または5に記載の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項20】

患者における標的タンパク質の分解を誘導するための医薬組成物であって、請求項1または5に記載の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項21】

調節不全のタンパク質活性が原因である疾患状態または症状の場合の患者における該疾患状態または症状を治療するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物の有効量を含む、医薬組成物。

【請求項22】

前記疾患状態または症状が、喘息、多発性硬化症、癌、纖毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性腸疾患、精神発達遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、囊胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性囊胞腎疾患、(PKD1)または4(PKD2)プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、ティ・サックス病、ターナー症

候群、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルー・ゲーリック病）、神経性食欲不振症、不安症、粥状動脈硬化、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠動脈心疾患、認知症、抑うつ、1型真性糖尿病、2型真性糖尿病、癲癇、ギラン・バレー症候群、過敏性腸症候群、狼瘡、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、リウマチ様関節炎、類肉腫症、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓血管炎、トウレット症候群、血管炎、無セルロプラスミン血症、I I型軟骨無発生症、軟骨無形成症、尖頭症、2型ゴーシェ病、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫症、A L A デヒドラターゼ欠損、アデニロコハク酸リアーゼ欠損、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、A L A - D ポルフィリン症、A L A デヒドラターゼ欠損、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿症オクロノーシス、アルファ1 - アンチトリプシン欠損、アルファ - 1 プロテイナーゼ阻害剤、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、遺伝性エナメル質形成不全症、A L A デヒドラターゼ欠損、アンダーソン・ファブリー病、アンドロゲン不感性症候群、貧血、びまん性体幹被角血管腫、網膜血管腫症（フォンヒッペル・リンドウ病）、アペール症候群、クモ指症（マルファン症候群）、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症（エーラス・ダンロス症候群 # 多発性関節弛緩型）、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧症、サンドホフ病、神経線維腫症I I型、ペアレ・スティーブンソン脳回状皮膚症候群、地中海熱、家族性、ベンジャミン症候群、ベータ - サラセミア、両側性聴神経腫瘍（神経線維腫症I I型）、第V因子ライデン血栓形成傾向、プロッホ・ズルツベルガー症候群（色素失調症）、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボネビー・ウルリッヒ症候群（ターナー症候群）、ブルヌヴィーウ病（結節性硬化症）、プリオン病、パート・ホッグ・デューベ症候群、脆弱骨症（骨形成不全症）、幅広母指 / 母趾症候群（ルビンシュタイン・テイビ症候群）、青銅色糖尿病 / 青銅色化肝硬変（血色素症）、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ピュルガー・グリュッツ症候群（リポタンパク質リパーゼ欠損症）、C G D 慢性肉芽腫性疾患、屈曲肢異形成症、ビオチニダーゼ欠損、心筋症（ヌーナン症候群）、ネコ鳴き症候群、C A V D (先天性輸精管欠損)、C a y l o r 心顔症候群 (C B A V D)、C E P (先天性赤血球生成性ポルフィリン症)、囊胞性線維症、先天性副甲状腺機能低下症、軟骨異栄養症（軟骨無形成症）、耳脊椎巨大骨端異形成、レッシュ・ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス・ダンロス症候群、致死性骨異形成症、コフィン・ローリー症候群、コケイン症候群、（家族性大腸腺腫症）、先天性赤血球生成性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症 / 先天性メトヘモグロビン血症、軟骨無形成症、X連鎖鉄芽球性貧血、膠原病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血（ベータ - サラセミア）、銅蓄積症（ウィルソン病）、銅輸送病（メンケス病）、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン病、頭蓋顔面異骨症（クルーゾン病）、クロイツフェルト・ヤコブ病（プリオン病）、コケイン症候群、カウデン病、C u r s c h m a n n - B a t t e n - S t e i n e r t 症候群（筋緊張性ジストロフィー）、ペアレ・スティーブンソン脳回状皮膚症候群、原発性高シウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成（S t r u d w i c k 型）、筋ジストロフィー、デュシェンヌ型及びベッカー型筋ジストロフィー（D B M D ）、アッシャー症候群、d e G r o u c h y 症候群及びデジユリーヌ・ソッタス病を含む神経変性疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症、V型、アンドロゲン不感性症候群、びまん性グロボイド体硬化症（クラッベ病）、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損、アンドロゲン不感性症候群、ダウン症、低身長症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球5 - アミノレブリン酸シナーゼ欠損、赤血球生成性ポルフィリン症、赤血球生成性プロトポルフィリン症、赤血球生成性ウロポルフィリン症、フリードライヒ運動失調、家族性発作性多発性漿膜炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、家族性圧脆弱性ニューロパチー、原発性肺高血圧症（P P H ）、臍臍の線維囊胞性疾患、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞肝炎（新生児血色素症）、グレンプラッド・ストランドバーグ症候群（弾力線維性仮性黄色腫）、ギュンター病（先天性赤血球生成性ポルフィリン症）、血色素症、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、肝骨髓性ポルフィリン

症 (H E P) 、ヒッペル・リンドウ病 (フォンヒッペル・リンドウ病) 、ハンチントン病 、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群 (早老症) 、アンドロゲン過剰症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全を含む免疫系障害、Insl ey - Astley 症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ジュベール症候群、レッシュ・ナイハン症候群 、ジャクソン・ワイズ症候群、高シュウ酸尿症を含む腎臓疾患、クラインフェルター症候群、クニースト骨異形成症、ラクナ型認知症、ランガー・サルディーノ型軟骨無発生症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リジルヒドロキシラーゼ欠損、マシャド・ジヨセフ病、クニースト骨異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット・ウィルソン症候群、囊胞性線維症、ムエンケ症候群、多発性神経線維腫症、Nance - Insl ey 症候群、Nance - Sweeney 軟骨異形成、ニーマン・ピック病 、ノアク症候群 (プファイファー症候群) 、オスラー・ウェーバー・ランデュ病、ポイツ・ジェガース症候群、多発性囊胞腎疾患、多骨性線維性骨異形成症 (マキューン・オルブライト症候群) 、ポイツ・ジェガース症候群、プラダー・ラーブハルト・ワイリー症候群 、血色素症、原発性高尿酸血症症候群 (レッシュ・ナイハン症候群) 、原発性肺高血圧症 、原発性老人性退行性認知症、プリオン病、早老症 (ハッchinソン・ギルフォード早老症候群) 、進行性舞踏病、慢性遺伝性 (ハンチントン) (ハンチントン病) 、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオノ酸血症、プロトポルフィリン症、近位型筋強直性ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、PXE (弾力線維性仮性黄色腫) 、Rb (網膜芽細胞腫) 、レックリングハウゼン病 (神経線維腫症 I 型) 、再発性多発性漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、RFA LS 3 型、リッカー症候群、ライリー・デイ症候群、ルーシー・レビー症候群、発育遅延及び黒色表皮腫を伴う重症軟骨無形成症 (SADDAN) 、リー・フラウメニ症候群、肉腫、乳がん、白血病、及び副腎 (SBLA) 症候群 、結節性硬化症 (結節性硬化症) 、SDAT 、先天性SED (先天性脊椎骨端異形成症) 、Strudwick 型SED (脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick 型) 、SEDC (先天性脊椎骨端異形成症) 、SEMD 、Strudwick 型 (脊椎骨端骨幹端異形成、Strudwick 型) 、シュプリンツエン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス・レムリ・オピツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症 (異型性ポルフィリン症) 、乳児期発症上向性遺伝性痙性麻痺、会話及びコミュニケーション障害、スフィンゴリピド症、ティ・サックス病、脊髄小脳失調症、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不感性症候群、テトラヒドロビオブテリン欠損、ベータ - サラセミア、甲状腺疾患ソーセージ様ニューロパシー (遺伝性圧脆弱性ニューロパシー) トリーチャー・コリンズ症候群、トリプロX症候群 (トリプルX症候群) 、21番染色体トリソミー (ダウン症) 、X染色体トリソミー、VHL症候群 (フォンヒッペル・リンドウ病) 、視力障害及び失明 (アルストレーム症候群) 、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、Warburg - Sjögren - Fledelius 症候群、Weissenbacher - Zweymüller 症候群、ウォルフ・ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、Weissenbacher - Zweymüller 症候群、または色素性乾皮症である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記疾患状態または症状が、癌である、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記癌が、扁平細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、及び腎細胞癌；膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；多発性骨髄腫、肉腫、これには、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽細胞腫、脊髄細胞腫、髓膜腫、髓膜肉腫、神経線維腫、及びシュワン細胞腫が含まれ；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、肺癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス

腫瘍、奇形癌腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫(T-PLL)、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、巨大B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、またはフィラデルフィア染色体陽性CMLである、請求項23に記載の医薬組成物。

【請求項25】

1種より多い請求項1に記載の化合物を含む、化合物ライブラリー。

【請求項26】

セレブロン(CRBN)を認識するE3ユビキチンリガーゼ結合部分を含有する化合物の同定方法であって、

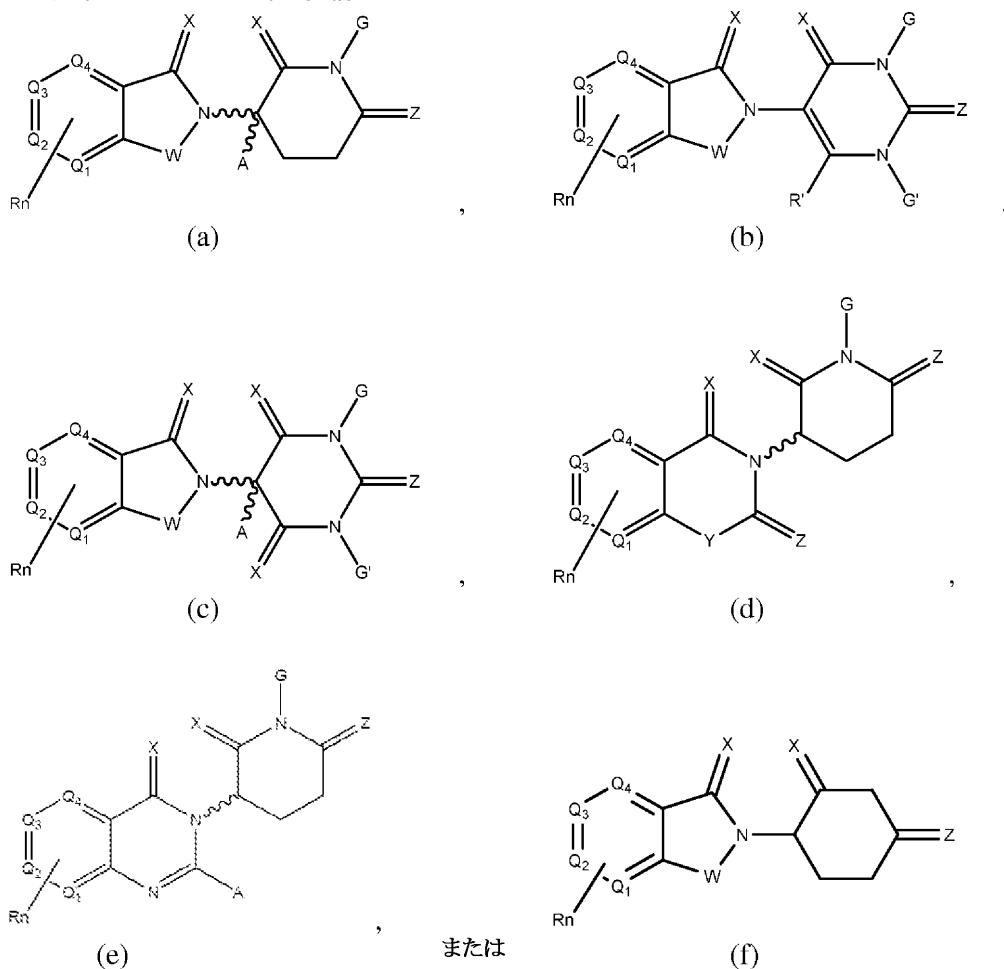
試験化合物をCRBNタンパク質とともにインキュベートする段階；

該CRBNタンパク質と結合した該試験化合物の量を求める段階、

を含む、前記方法。

【請求項27】

以下で表される化学構造：



を有し、式中、

Wが、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH、及びN-アルキルからなる群より選択され；

各Xが、独立して、O、S、及びH₂からなる群より選択され；

Yが、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、O、及びSからなる群より選択され；

Zが、O、S、及びH₂からなる群より選択され；

G及びG'が、独立して、H、アルキル、OH、R'で置換されていてもよいCH₂-ヘテロシクリル、及びR'で置換されていてもよいベンジルからなる群より選択され；

Q₁、Q₂、Q₃、及びQ₄が、R'、N、またはN-オキシドから独立して選択される

基で置換される炭素 C を表し；

A が、独立して、アルキル、シクロアルキル、C 1、及び F からなる群より選択され；
 R が、- C O N R ' R ''、- O R '、- N R ' R ''、- S R '、- S O₂ R '、- S O₂ N R ''、- C R ' R ''-、- C R ' N R ' R ''-、- アリール、- ヘタリール、- アルキル、- シクロアルキル、- ヘテロシクリル、- P (O) (O R ') R ''、- P (O) R ' R ''、- O P (O) (O R ') R ''、- O P (O) R ' R ''、- C 1、- F、- B r、- I、- C F₃、- C N、- N R ' S O₂ N R ' R ''、- N R ' C O N R ' R ''、- C O N R ' C O R ''、- N R ' C (= N - C N) N R ' R ''、- C (= N - C N) N R ' R ''、- N R ' C (= N - C N) R ''、- N R ' C (= C - N O₂) N R ' R ''、- S O₂ N R ' C O R ''、- N O₂、- C O₂ R '、- C (C = N - O R ') R ''、- C R ' = C R ' R ''、- C C R '、- S (C = O) (C = N - R ') R ''、- S F₅、及び- O C F₃ を含み；
 R ' 及び R '' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリルからなる群より選択され；
 ~~~~~

が、立体特異性 ((R) または (S)) であっても非立体特異性であってもよい結合を表し；かつ、

R<sub>n</sub> が、官能基または原子を含み、

式中、n が、1 ~ 4 の整数である、

セレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (C L M)。

【請求項 28】

前記 R<sub>n</sub> が、リンカー基 (L)、タンパク質標的指向部分 (P T M)、E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (U L M)、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせと共有結合した官能基あるいは原子を含む、請求項 1 に記載の C L M。

【請求項 29】

前記 U L M が、第二の C L M、C L M'、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせであり、

該第二の C L M が、前記 C L M と同じ化学構造を有し、かつ

該 C L M' が、前記 C L M と構造的に異なっている、請求項 1 に記載の C L M。