

【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】令和2年12月24日(2020.12.24)

【公表番号】特表2019-535746(P2019-535746A)

【公表日】令和1年12月12日(2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報2019-050

【出願番号】特願2019-527358(P2019-527358)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/4706 (2006.01)

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 K 47/55 (2017.01)

C 1 2 N 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 409/14

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/4706

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 38/05

A 6 1 K 47/55

C 1 2 N 9/12

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【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】

式Xの二官能性化合物：



式中、

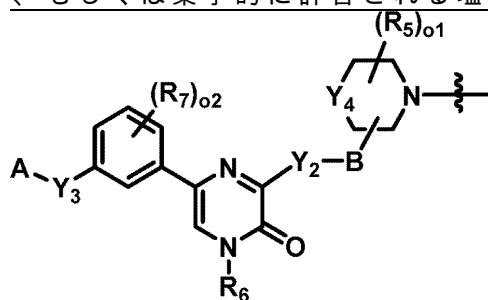
標的指向性リガンドは、BTKに結合することができ；

リンカーは、標的指向性リガンドおよびデグロンに共有結合している基であり；かつ

デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することができ；ここで

標的指向性リガンドは、式TL-II、もしくはTL-IIIのもの、またはそれらの立体異性体

、もしくは薬学的に許容される塩であり；



(TL-II)

式中、

Aは、フェニル、またはNおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、該フェニルまたはヘテロアリアルは1~3つのR₈で置換されていてもよく；

Bは、フェニル、またはNおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、該フェニルまたはヘテロアリアルは1~3つのR₉で置換されていてもよく；

Y₂は、NR_{10a}またはOであり；

Y₃は、C(O)NR_{10b}またはNR_{10b}C(O)であり；

Y₄は、NR₅'であるか、または、BがY₄に結合している場合は、Y₄はNであり；

R₅'は、H、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、またはハロゲンであり；

各R₅は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、またはオキソであり；

R₆は、H、(C₁~C₄)アルキル、または(C₁~C₄)ハロアルキルであり；

各R₇は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、(C₁~C₄)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、OH、またはNH₂であり；

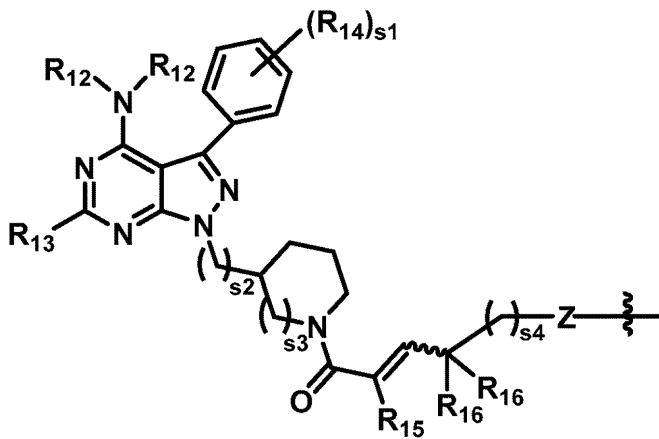
各R₈は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、NH₂、もしくは(C₃~C₆)シクロアルキルであるか；または2つのR₈はそれらが結合している原子と一緒に(C₅~C₇)シクロアルキル環を形成し；またはR₈およびR_{10b}はそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有しかつ1~3つのR₁₁で置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成し；

各R₉は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、またはハロゲンであり；

R_{10a}およびR_{10b}はそれぞれ独立に、H、(C₁~C₄)アルキル、もしくは(C₁~C₄)ハロアルキルであるか；またはR₈およびR_{10b}はそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有しかつ1~3つのR₁₁で置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成し；

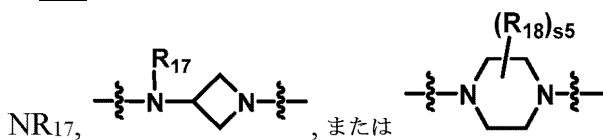
各R₁₁は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、またはNH₂であり；かつ

o1およびo2はそれぞれ独立に、0、1、2、または3である；あるいは



(TL-III)

式中、
Zは



であり；

各R₁₂は独立に、H、(C₁~C₄)アルキル、または(C₁~C₄)ハロアルキルであり；

R₁₃は、H、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、またはCNであり；

各R₁₄は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、O-フェニル、OH、またはNH₂であり；

R₁₅は、H、(C₁~C₄)アルキル、ハロゲン、またはCNであり；

各R₁₆は独立に、H、(C₁~C₄)アルキル、または(C₁~C₄)ハロアルキルであり；

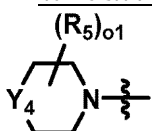
R₁₇は、H、(C₁~C₄)アルキル、または(C₁~C₄)ハロアルキルであり；

各R₁₈は独立に、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、またはオキソであり；

s₁およびs₅はそれぞれ独立に、0、1、2または3であり；かつ

s₂、s₃、およびs₄はそれぞれ独立に、0または1であり、

標的指向性リガンドは、TL-IIにおける



の隣、およびTL-IIIにおけるZの隣の



を介して前記リンカーに結合している。

【請求項2】

前記標的指向性リガンドが式TL-IIのものであり、かつ式中の

R₆が(C₁~C₄)アルキルである、および/または

R₇が、(C₁~C₄)アルキルもしくは(C₁~C₄)ヒドロキシアルキルである、および/または

Y₂がNHである、および/または

Y₃がC(O)NR_{10b}である、および/または

Bがフェニルもしくはピリジニルである、および/または

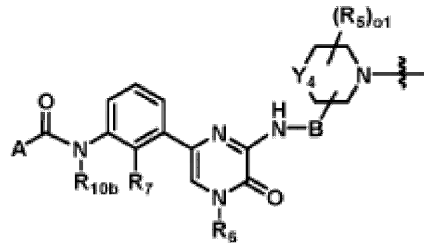
Aが、1~3つのR₈で置換されているフェニル、ピリジニル、もしくはチオフェニルである、および/または

R₈が、2つのR₈がそれらが結合している原子と一緒に(C₅~C₇)シクロアルキル環を形成するか；もしくはR₈およびR_{10b}がそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSが

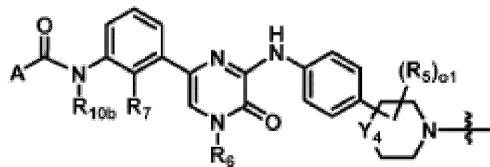
ら選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成する、
請求項1記載の二官能性化合物。

【請求項3】

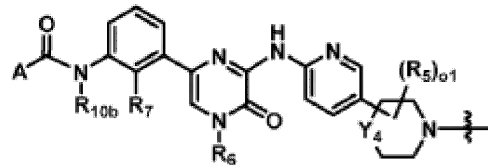
前記標的指向性リガンドが式TL-IIa、TL-IIbまたはTL-IIc:



(TL-IIa);



(TL-IIb); または



(TL-IIc)

のものである、請求項2記載の二官能性化合物。

【請求項4】

R₁₂がHである、および/または

R₁₃がHである、および/または

R₁₄が(C₁~C₄)アルキルもしくはO-フェニルである、および/または

R₁₅がHもしくはCNである、および/または

R₁₆がHもしくは(C₁~C₄)アルキルである、および/または

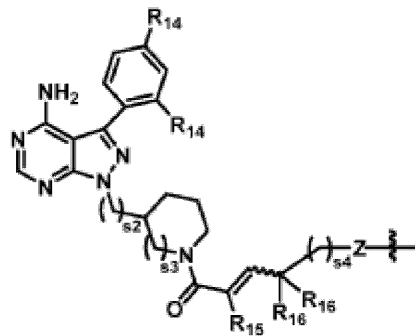
s₁が2である、および/または

s₄が0もしくは1である、

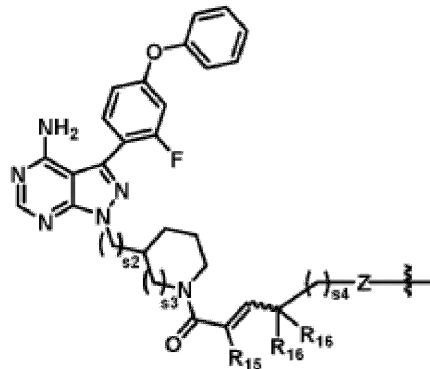
請求項1記載の二官能性化合物。

【請求項5】

前記標的指向性リガンドが式TL-IIIa、またはTL-IIIb:



(TL-IIIa) または

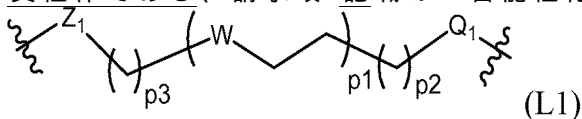


(TL-IIIb)

のものである、請求項4記載の二官能性化合物。

【請求項6】

前記リンカーが、式L1のもの、もしくはその立体異性体であるか、または前記リンカーが、式L2のもの、もしくはその立体異性体であり、かつ前記デグロンが、式D1のもの、もしくはその立体異性体であるか、または前記デグロンが、式D2のもの、もしくはその立体異性体である、請求項1記載の二官能性化合物：



式中、

p1は、0～12から選択される整数であり；

p2は、0～12から選択される整数であり；

p3は、1～6から選択される整数であり；

各Wは独立に、存在しないか、またはCH₂、O、S、もしくはNR_{2,4}であり；

Z₁は、存在しないか、またはC(O)、CH₂、O、(CH₂)_jNR_{2,4}、O(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、C(O)NR_{2,4}、(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、NR_{2,4}C(O)、(CH₂)_jNR_{2,4}C(O)、(CH₂)_kNR_{2,4}(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、もしくはNR_{2,4}(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}であり；

各R_{2,4}は独立に、HまたはC₁～C₃アルキルであり；

jは、1、2、または3であり；

kは、1、2、または3であり；かつ

Q₁は、存在しないか、またはC(O)、NHC(O)CH₂、OCH₂C(O)、もしくはO(CH₂)₁₋₂であり

；

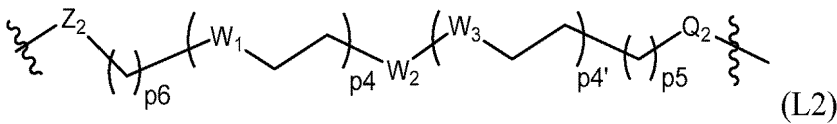
前記リンカーは、Q₁の隣の



を介してデグロンに共有結合しており、かつZ₁の隣の



を介して標的指向性リガンドに共有結合している；



式中、

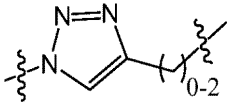
p4およびp4'はそれぞれ独立に、0~12から選択される整数であり；

p5は、0~12から選択される整数であり；

p6は、1~6から選択される整数であり；

各W₁は独立に、存在しないか、またはCH₂、O、S、もしくはNR_{2.5}であり；

W₂は、NR_{2.5}C(O)(CH₂)₀₋₂または



であり；

各W₃は独立に、存在しないか、またはCH₂、O、S、もしくはNR_{2.5}であり；

Z₂は、存在しないか、またはC(O)、CH₂、O、(CH₂)_{j1}NR_{2.5}、O(CH₂)_{j1}C(O)NR_{2.5}、C(O)NR_{2.5}、(CH₂)_{j1}C(O)NR_{2.5}、NR_{2.5}C(O)、(CH₂)_{j1}NR_{2.5}C(O)、(CH₂)_{k1}NR_{2.5}(CH₂)_{j1}C(O)NR_{2.5}、もしくはNR_{2.5}(CH₂)_{j1}C(O)NR_{2.5}であり；

各R_{2.5}は独立に、HまたはC₁~C₃アルキルであり；

j1は、1、2、または3であり；

k1は、1、2、または3であり；かつ

Q₂は、存在しないか、またはC(O)、NHC(O)CH₂、もしくはO(CH₂)₁₋₂であり；

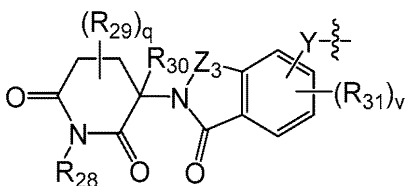
前記リンカーは、Q₂の隣の



を介してデグロンに共有結合しており、かつZ₂の隣の



を介して標的指向性リガンドに共有結合している；



式中、

Yは、結合、(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆-O、(CH₂)₀₋₆-C(O)NR_{2.6}、(CH₂)₀₋₆-NR_{2.6}C(O)、(CH₂)₀₋₆-NH、または(CH₂)₀₋₆-NR_{2.7}であり；

Z₃は、C(O)またはC(R_{2.8})₂であり；

R_{2.6}は、HまたはC₁~C₆アルキルであり；

R_{2.7}は、C₁~C₆アルキルまたはC(O)-C₁~C₆アルキルであり；

各R_{2.8}は独立に、HまたはC₁~C₃アルキルであり；

各R_{2.9}は独立に、C₁~C₃アルキルであり；

R_{3.0}は、H、重水素、C₁~C₃アルキル、F、またはClであり；

各R_{3.1}は独立に、ハロゲン、OH、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルコキシであり；

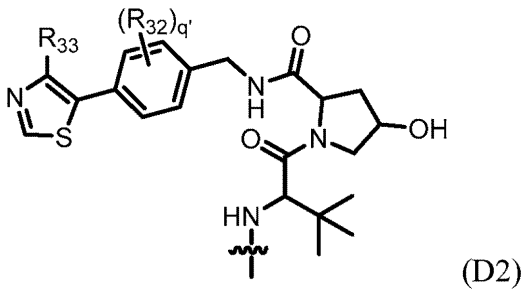
qは、0、1、または2であり；かつ

vは、0、1、2、または3であり、

前記デグロンは



を介して前記リンカーに共有結合している；



式中、

各R₃₂は独立に、C₁~C₃アルキルであり；

q'は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R₃₃は、HまたはC₁~C₃アルキルであり、

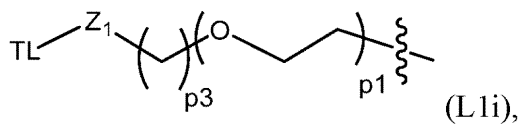
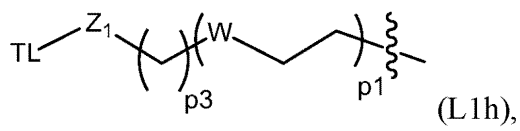
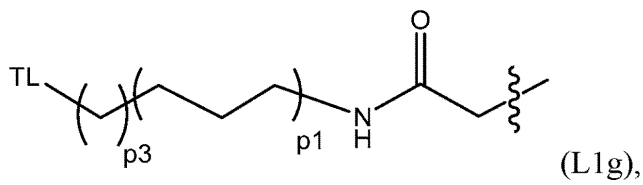
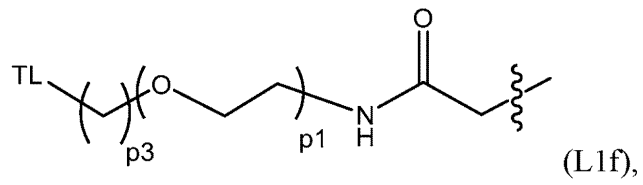
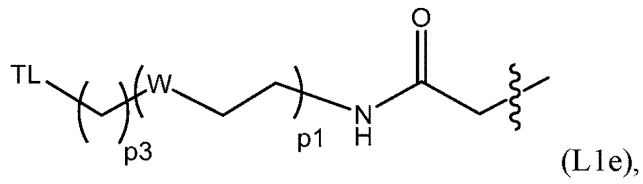
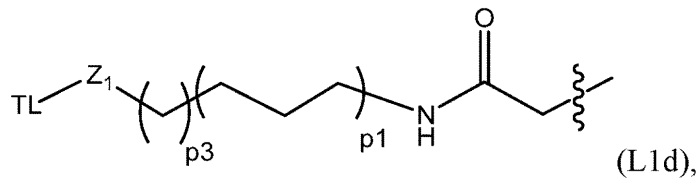
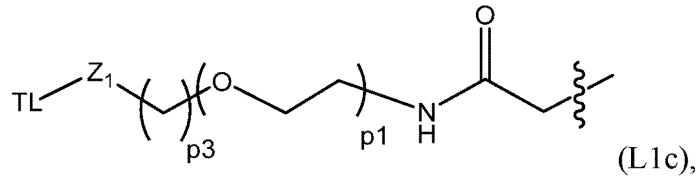
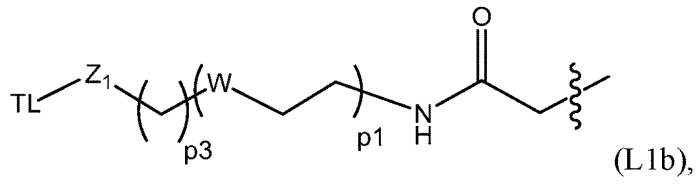
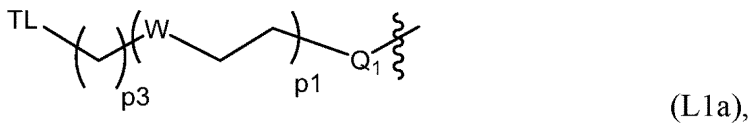
前記デグロンは

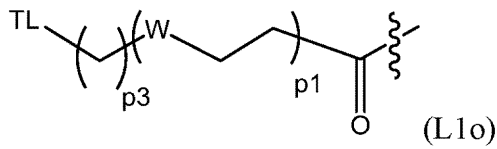
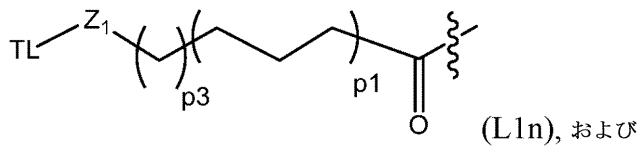
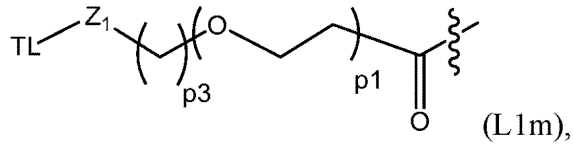
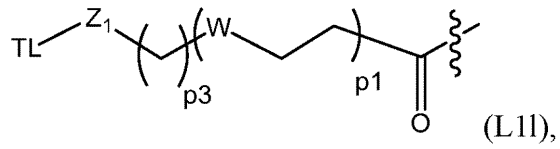
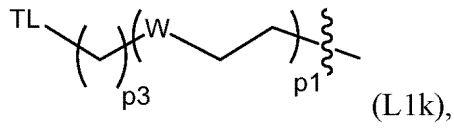
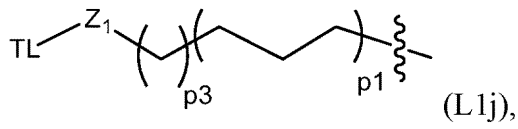


を介して前記リンカーに共有結合している。

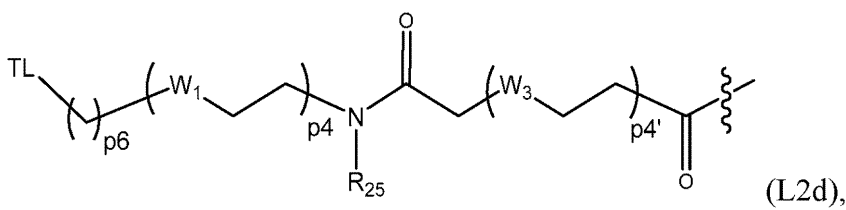
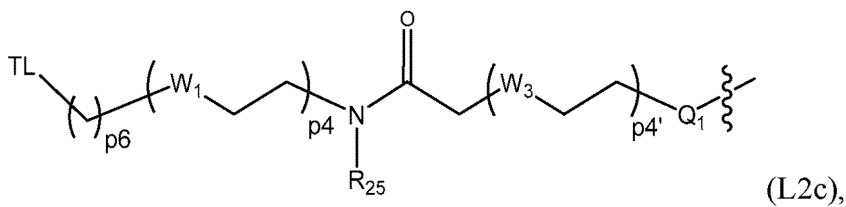
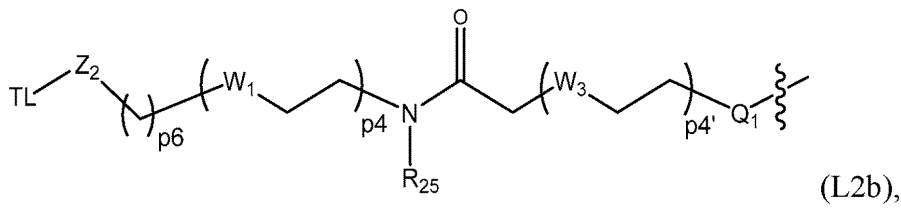
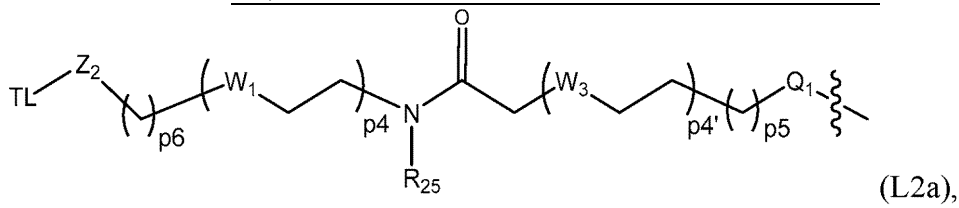
【請求項7】

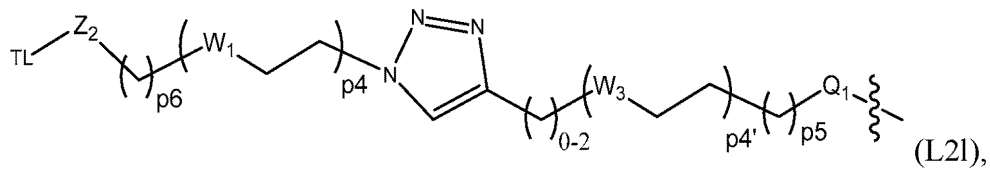
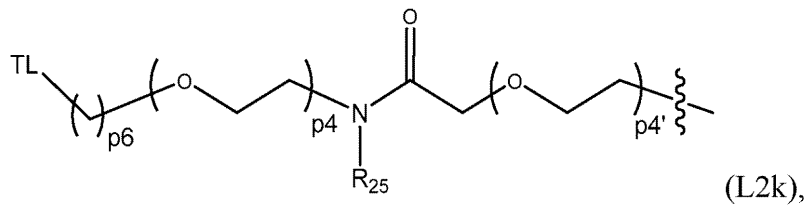
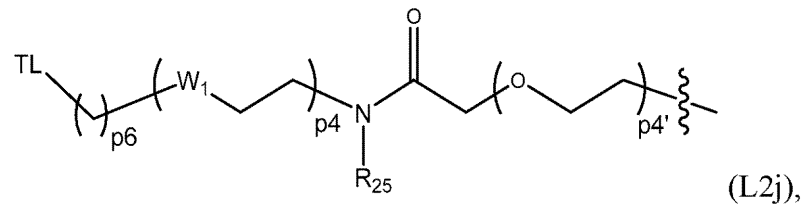
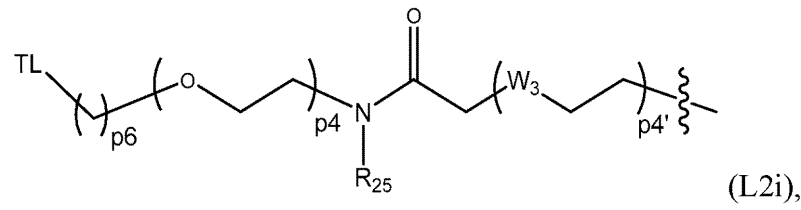
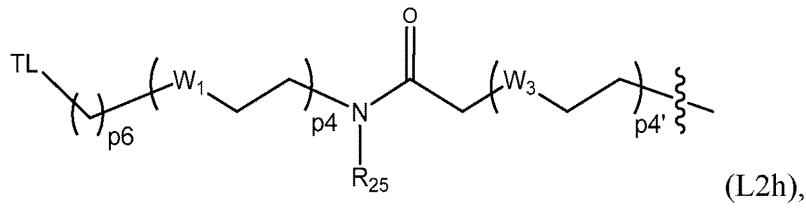
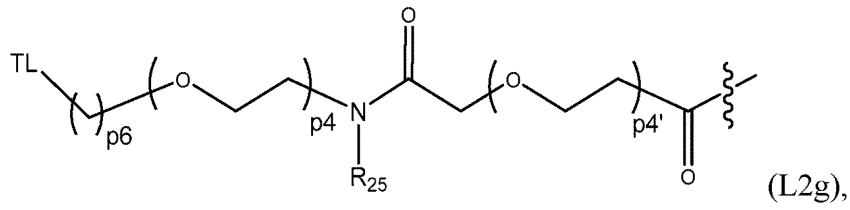
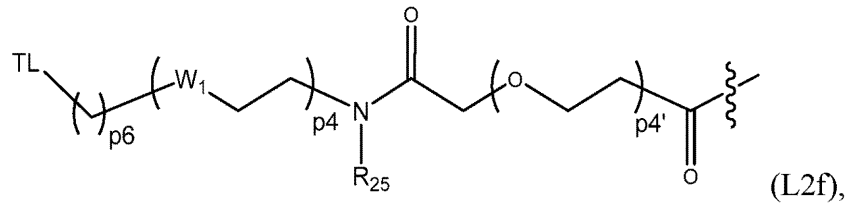
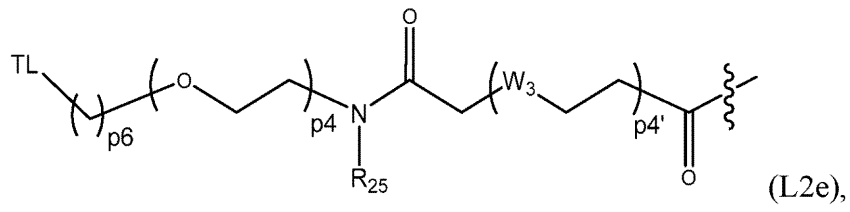
前記リンカーが式L1のものであり、

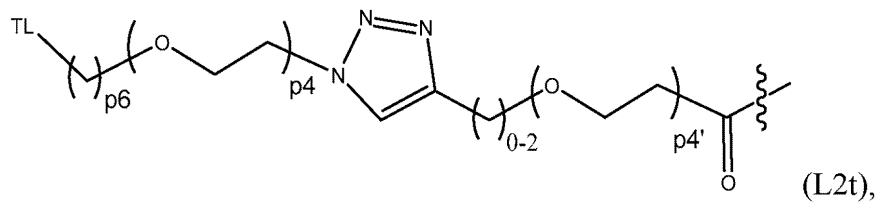
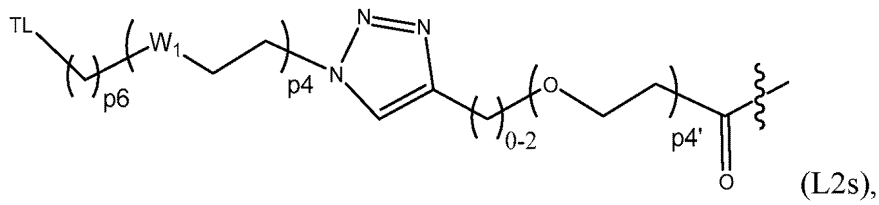
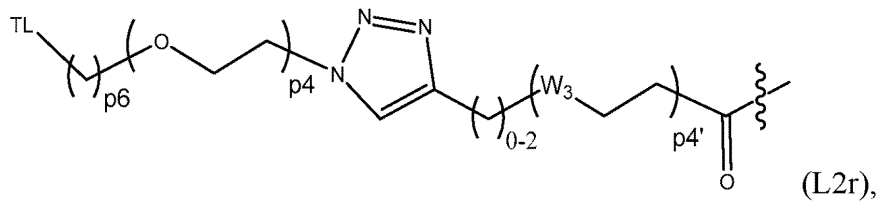
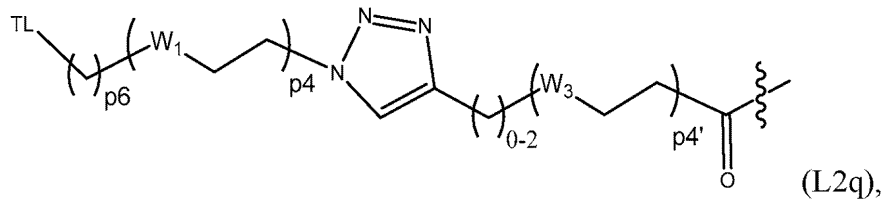
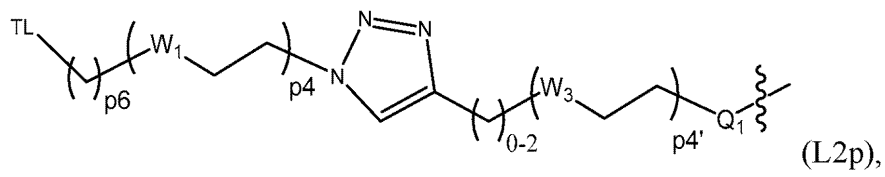
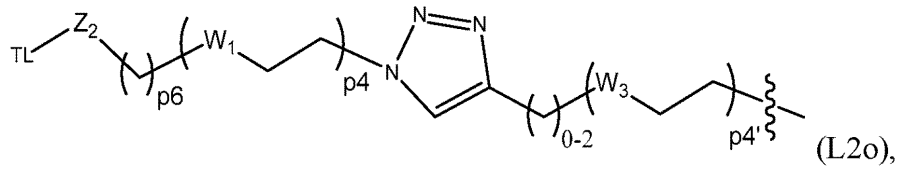
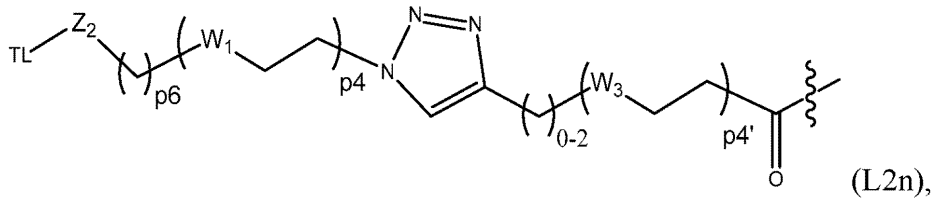
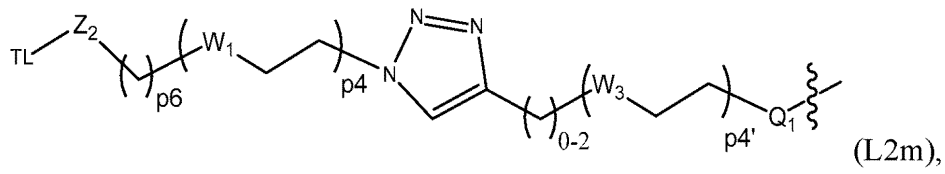


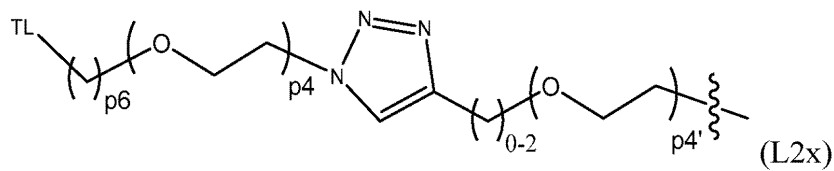
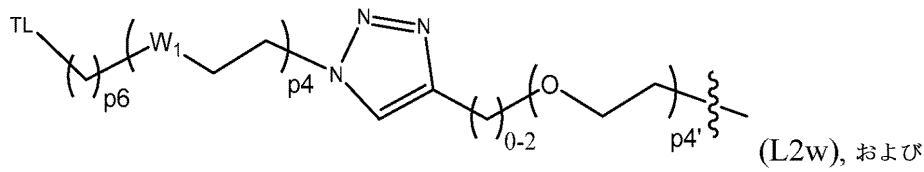
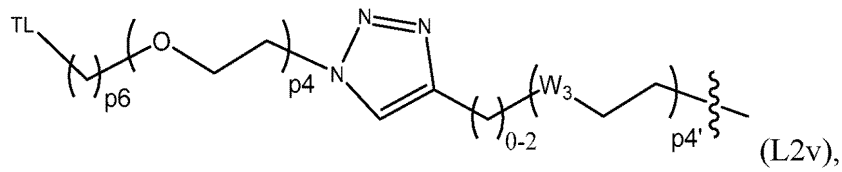
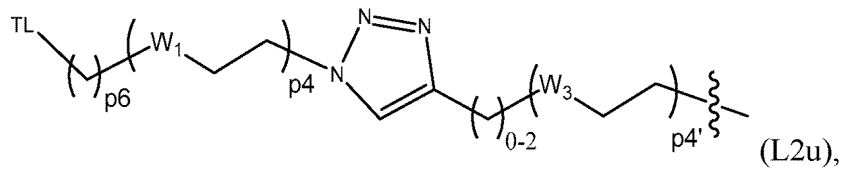


から選択されるか; または前記リンカーが式L2のものであり、









から選択される、請求項6記載の二官能性化合物。

【請求項8】

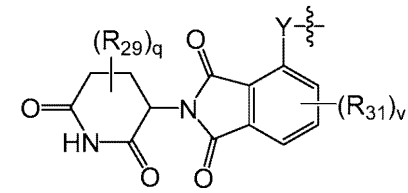
前記デグロンが式D1のものであり、 Z_3 が、C(O)または CH_2 である、請求項1~7のいずれか一項記載の二官能性化合物。

【請求項9】

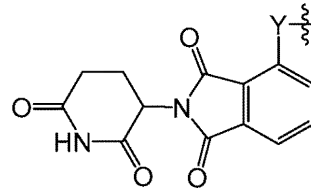
前記デグロンが式D1のものであり、Yが、結合、O、またはNHである、請求項1~8のいずれか一項記載の二官能性化合物。

【請求項10】

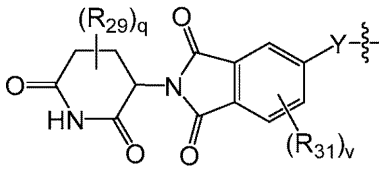
前記デグロンが式D1のものであり、式D1a、D1b、D1c、D1d、D1e、D1f、D1g、D1h、D1i、D1j、D1k、およびD1l:



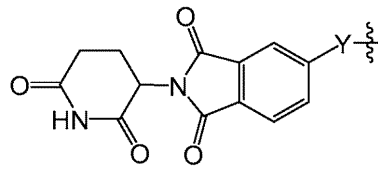
(D1a),



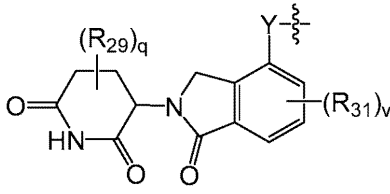
(D1b),



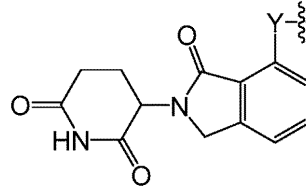
(D1c),



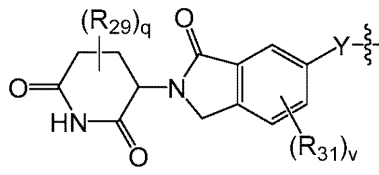
(D1d),



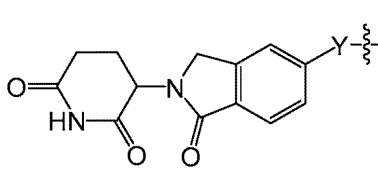
(D1e),



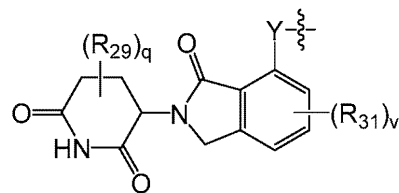
(D1f),



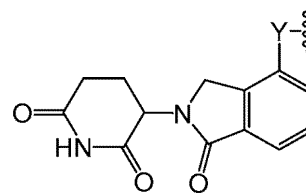
(D1g)



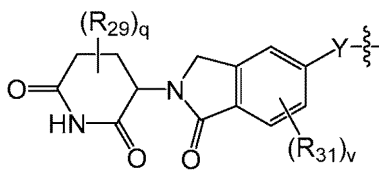
(D1h),



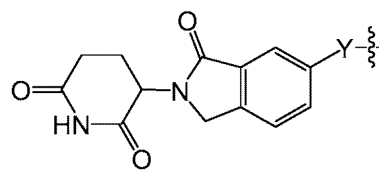
(D1i),



(D1j),



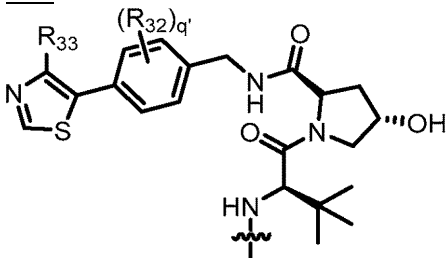
(D1k) および



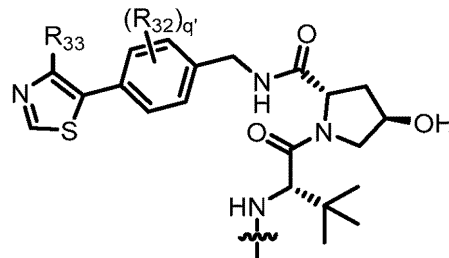
(D1l)

から選択されるか; または前記デグロンが式D2のものであり、式D2a、D2b、D2c、およびD2

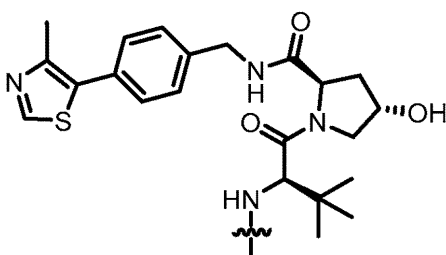
d:



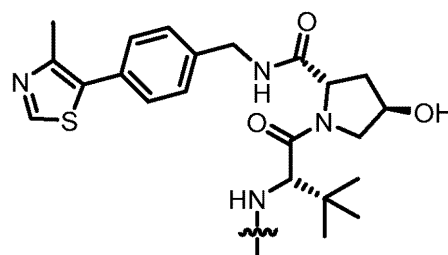
(D2a),



(D2b),



(D2c), および

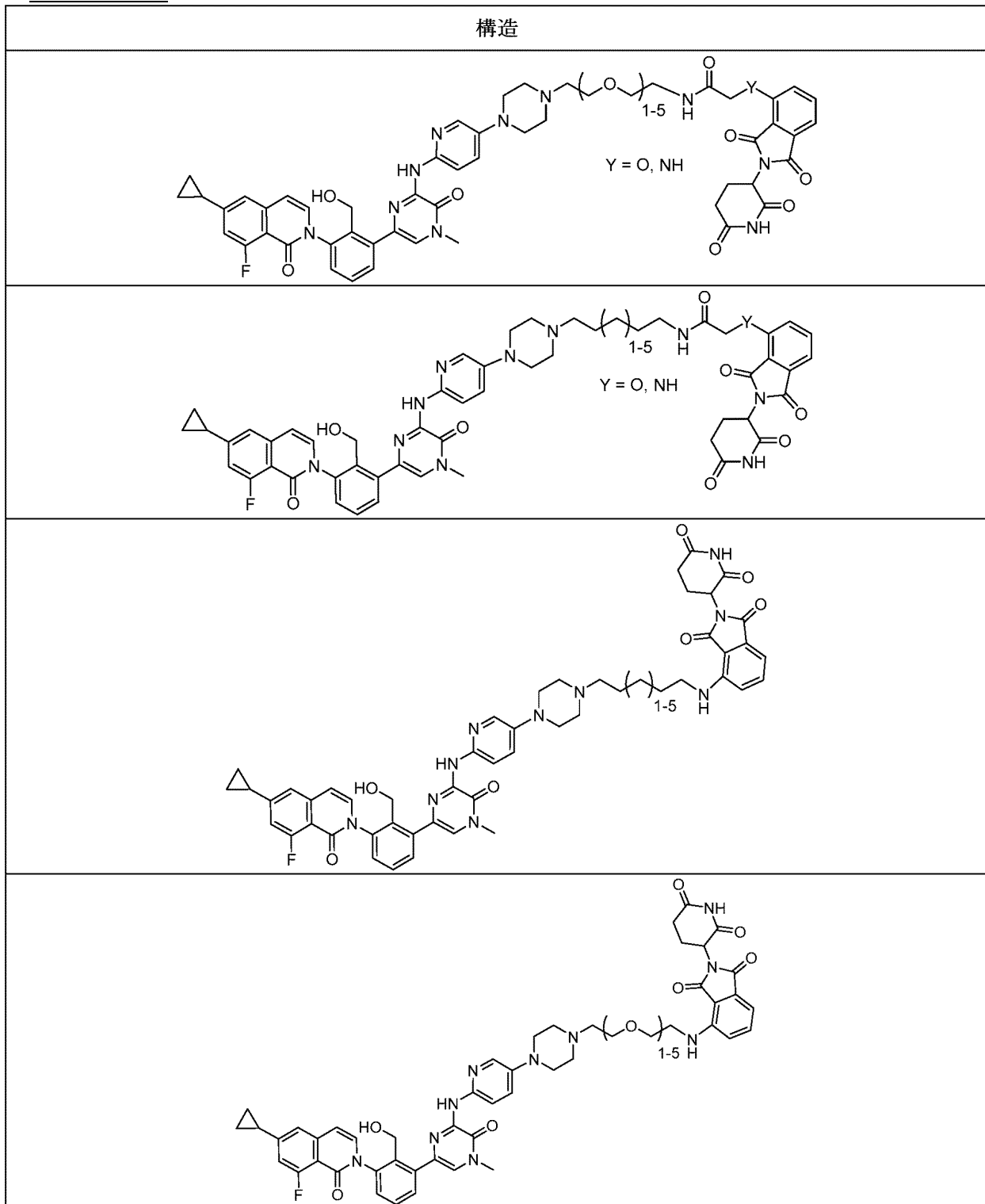


(D2d)

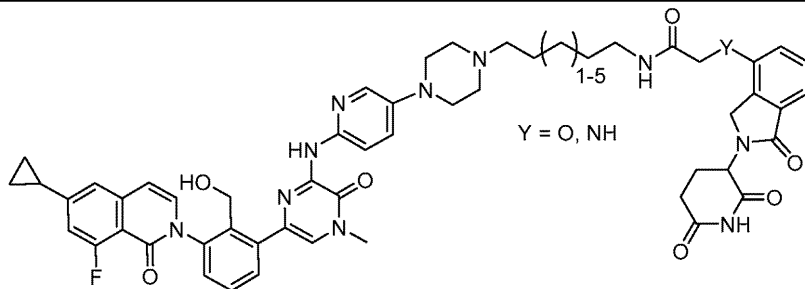
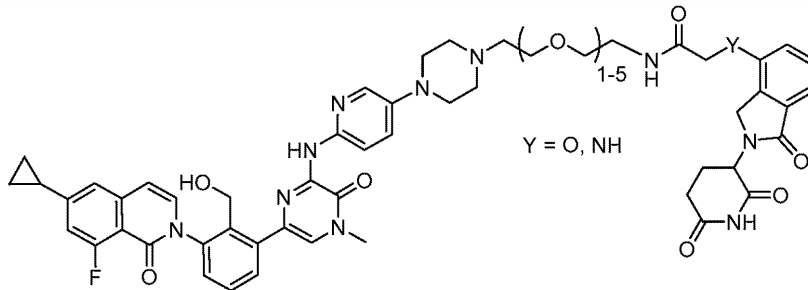
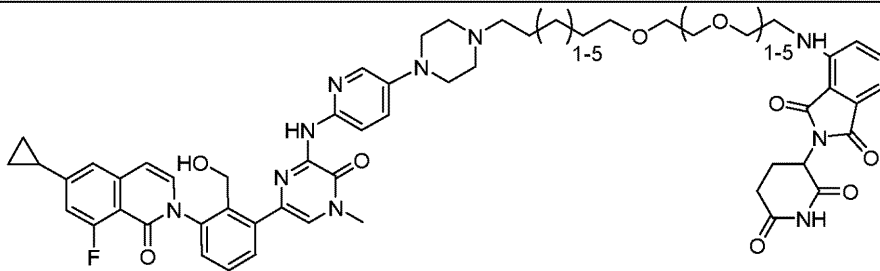
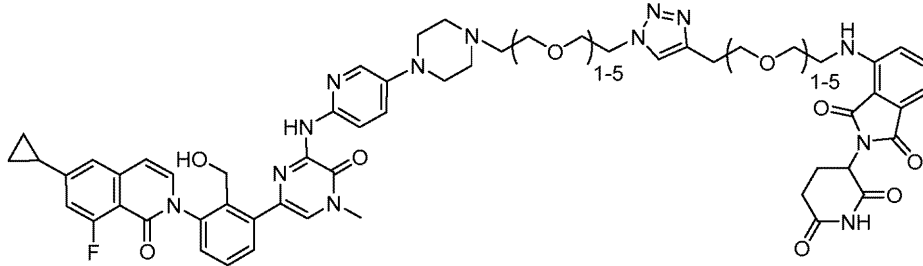
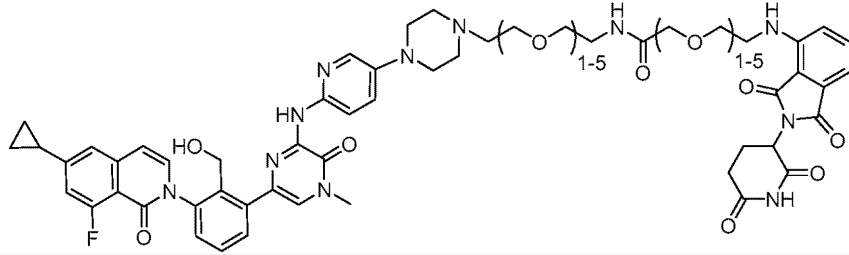
から選択される、請求項1記載の二官能性化合物。

【請求項 1 1】

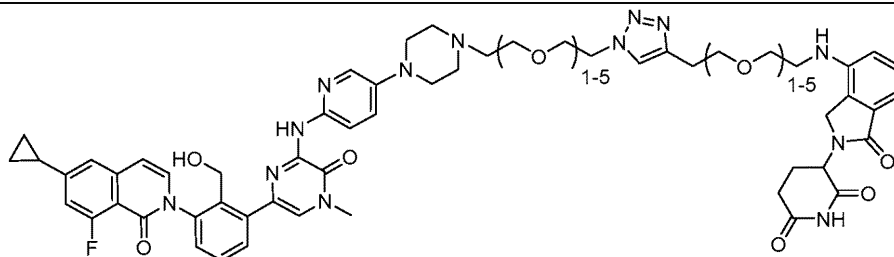
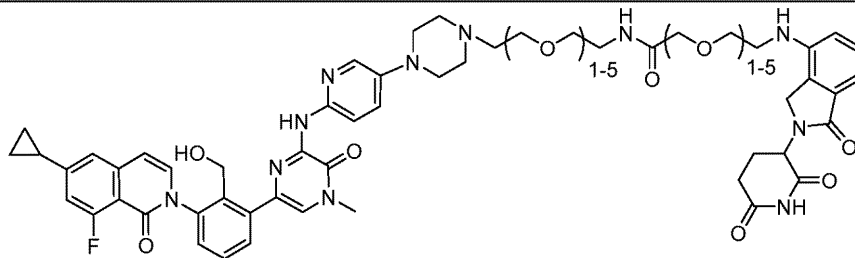
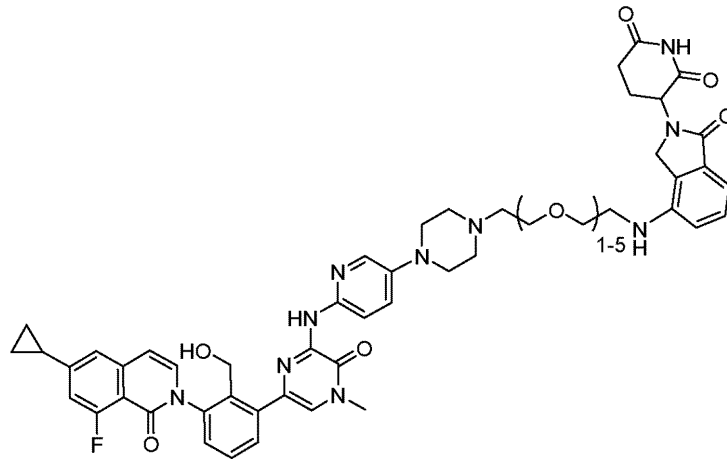
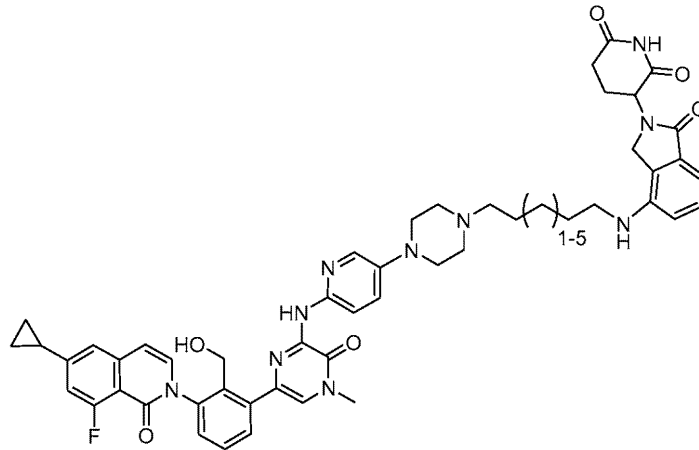
以下の構造：



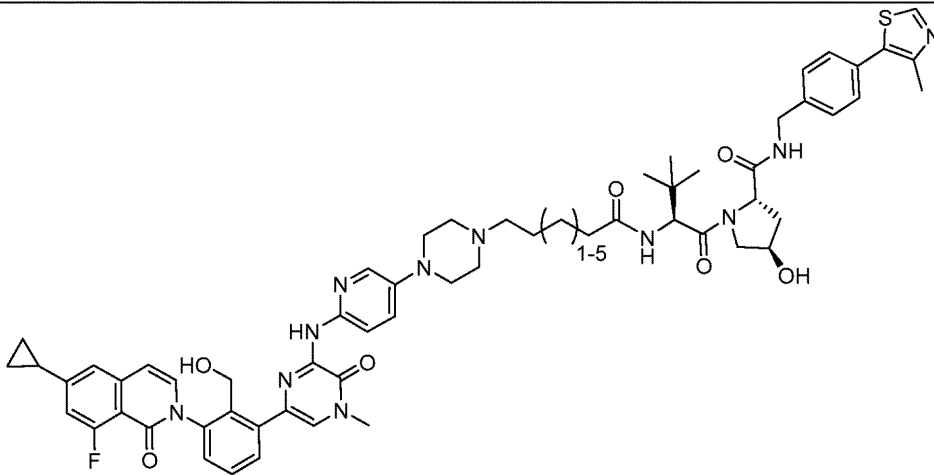
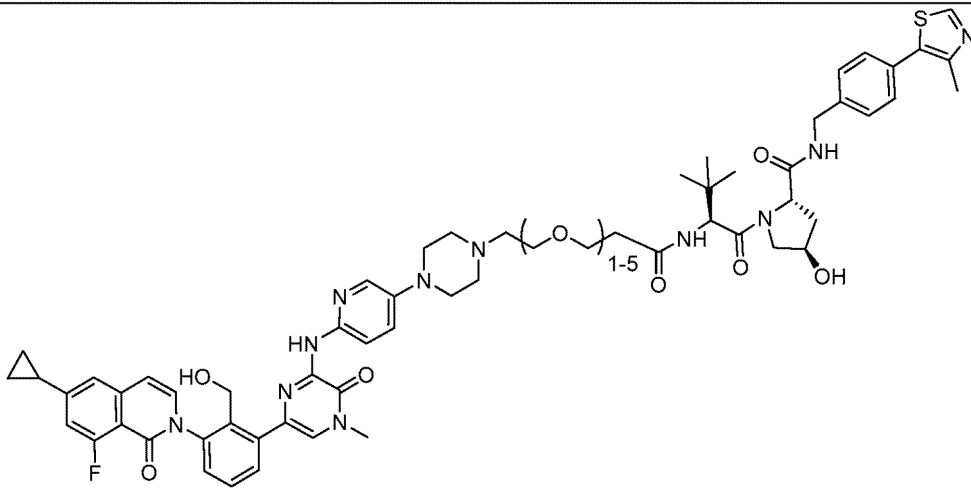
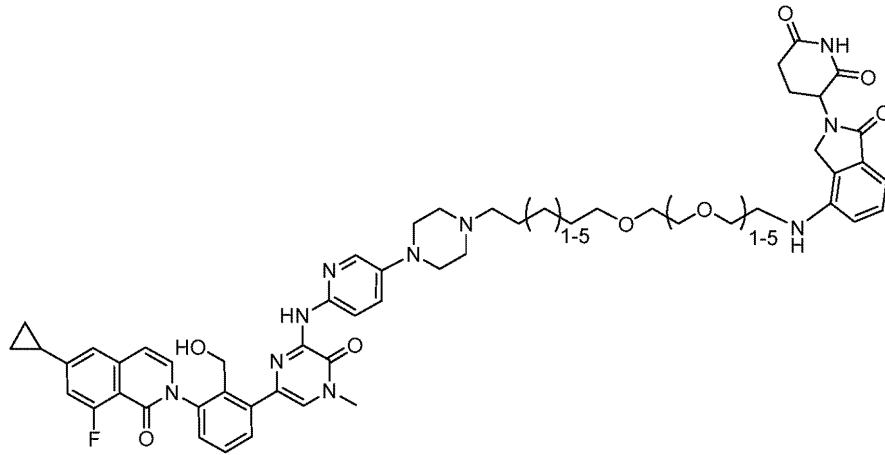
構造



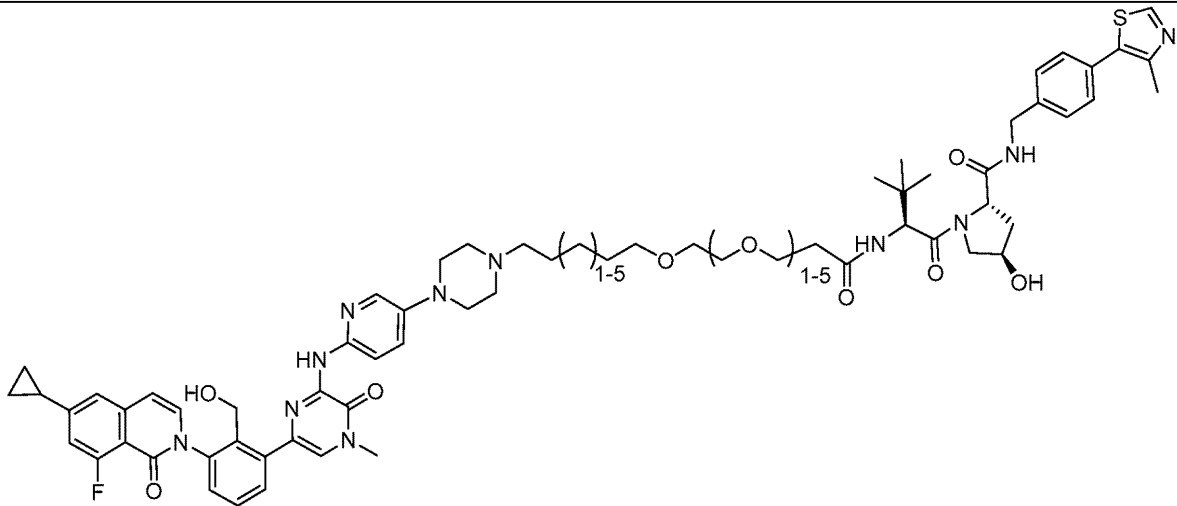
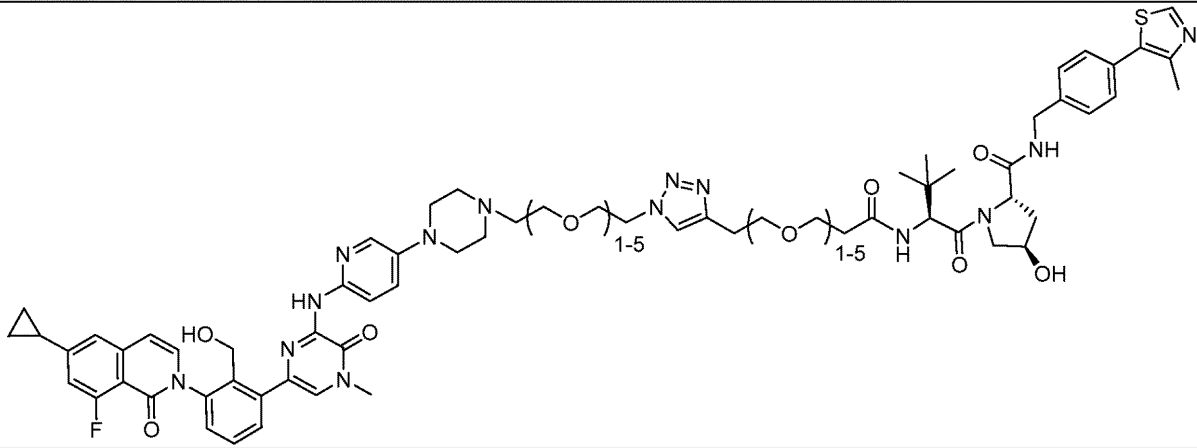
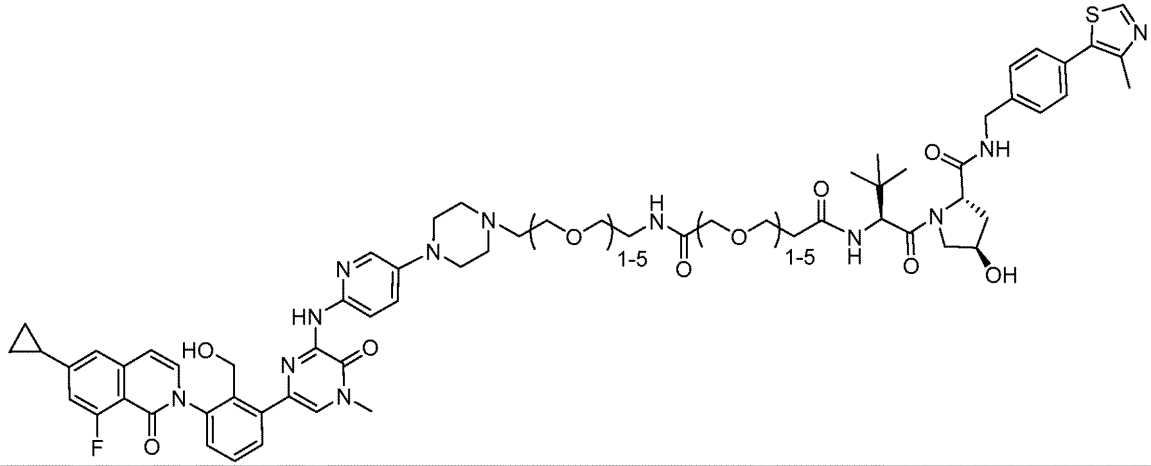
構造



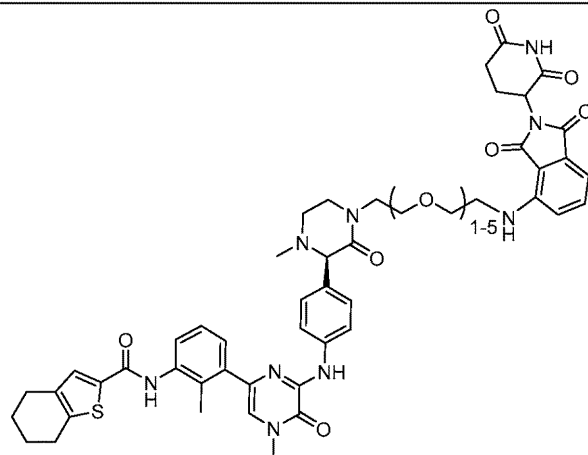
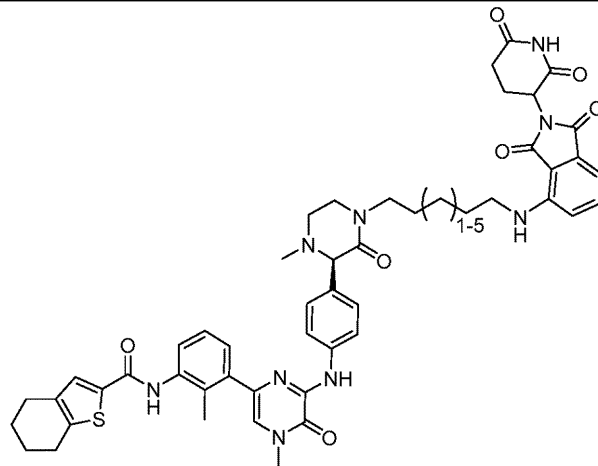
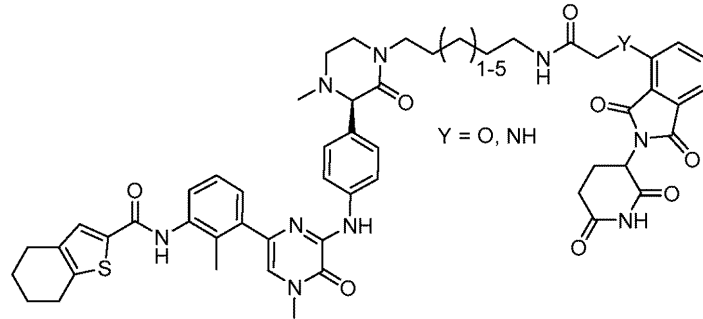
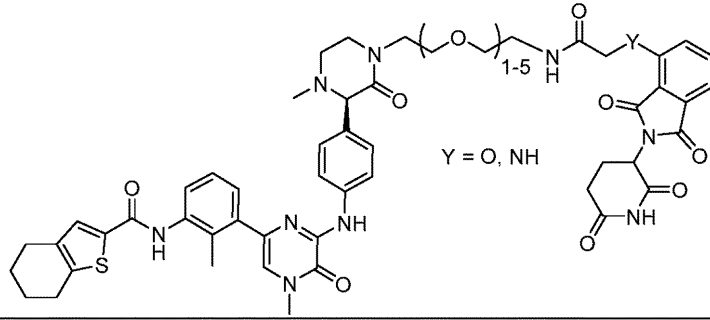
構造



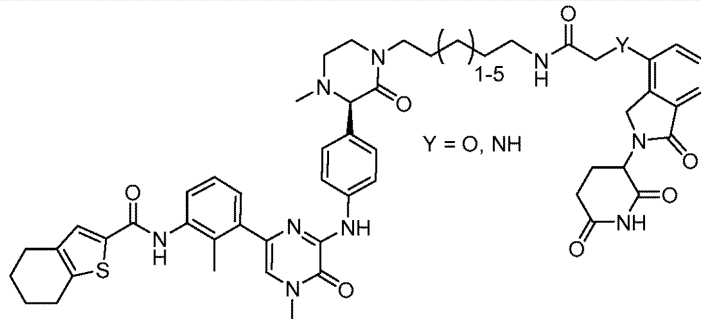
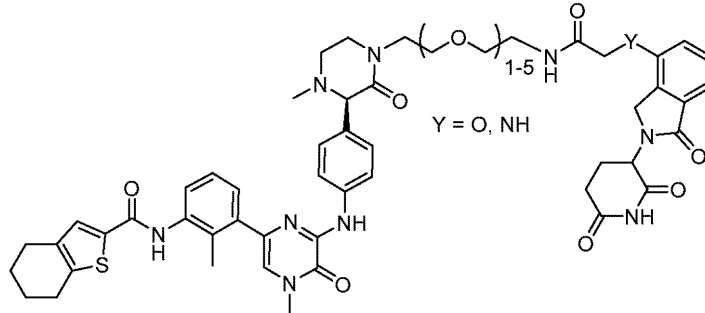
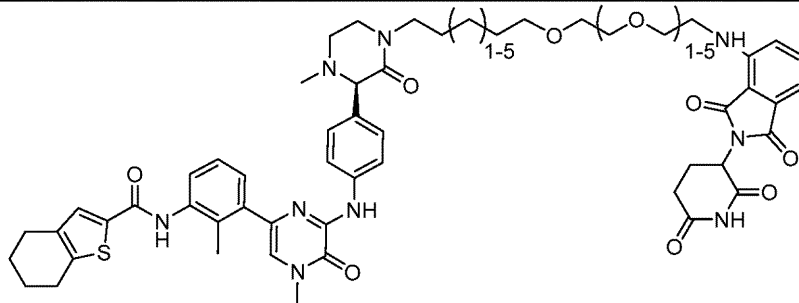
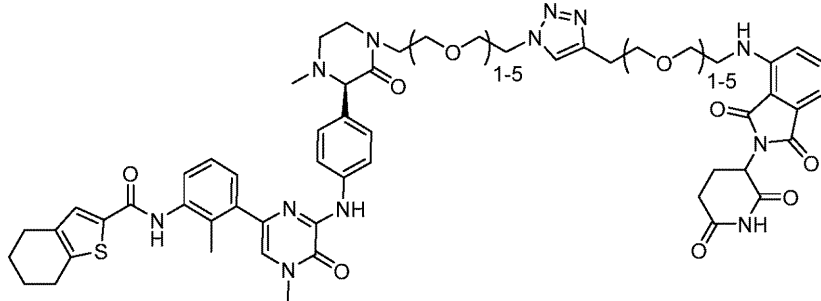
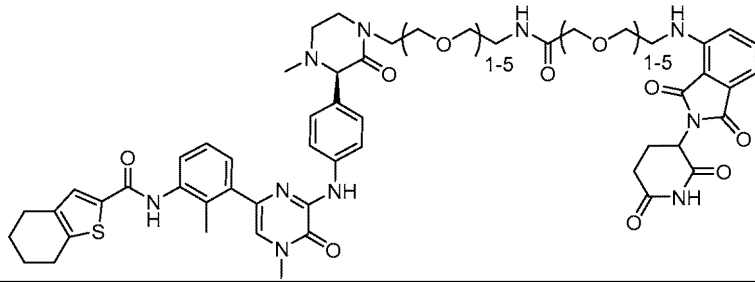
構造



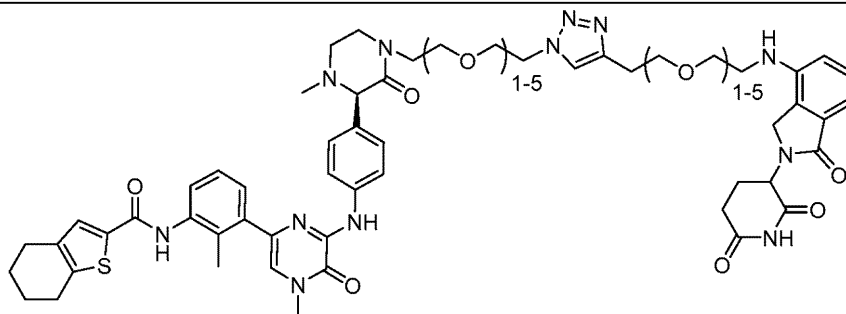
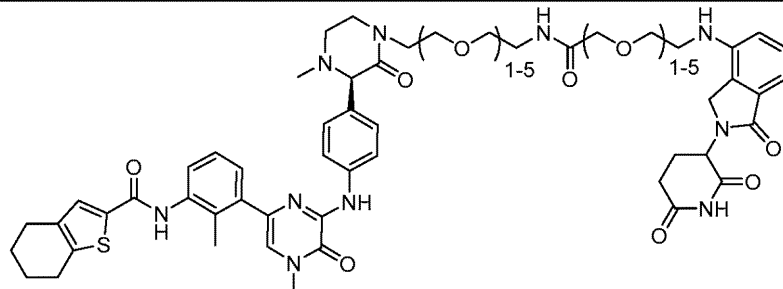
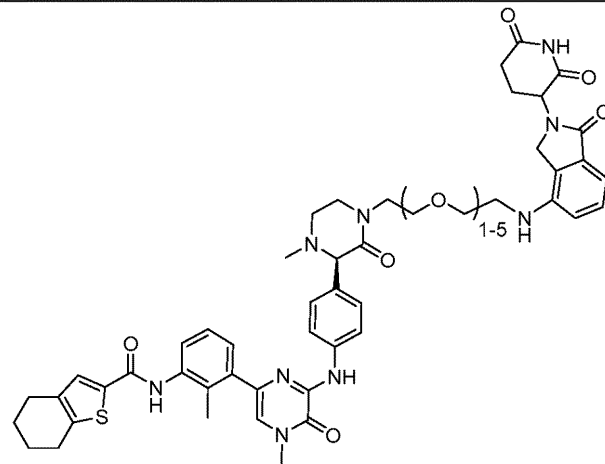
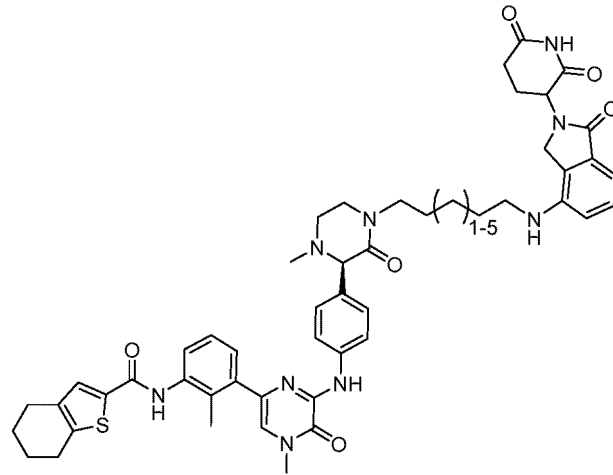
構造



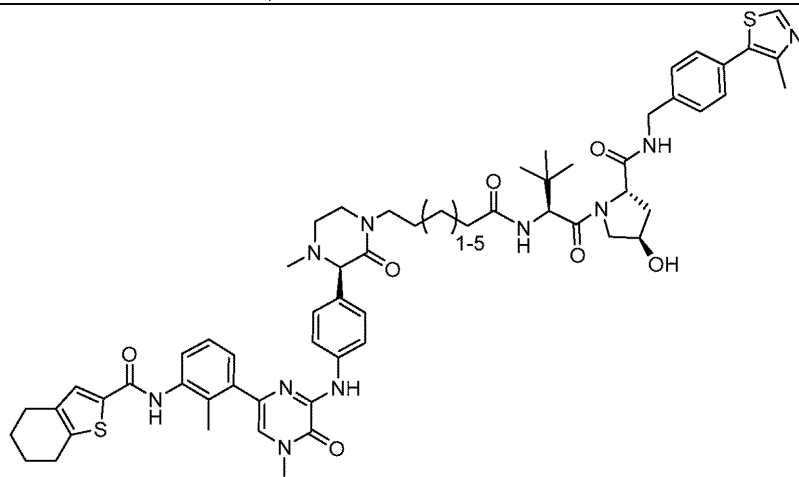
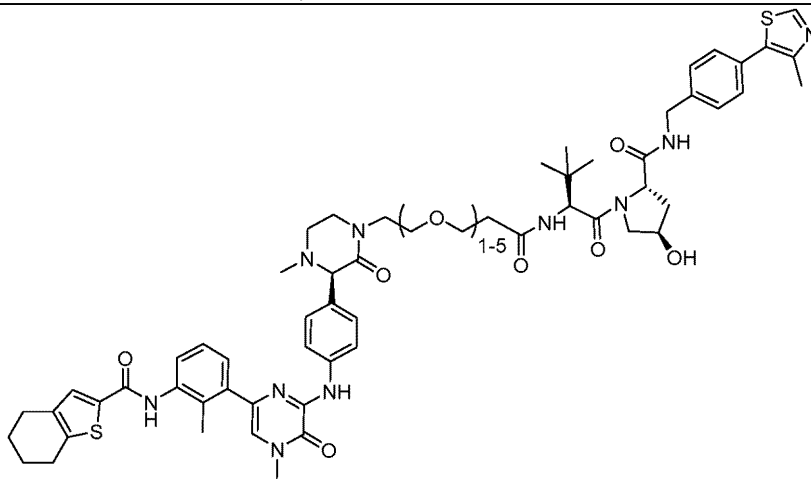
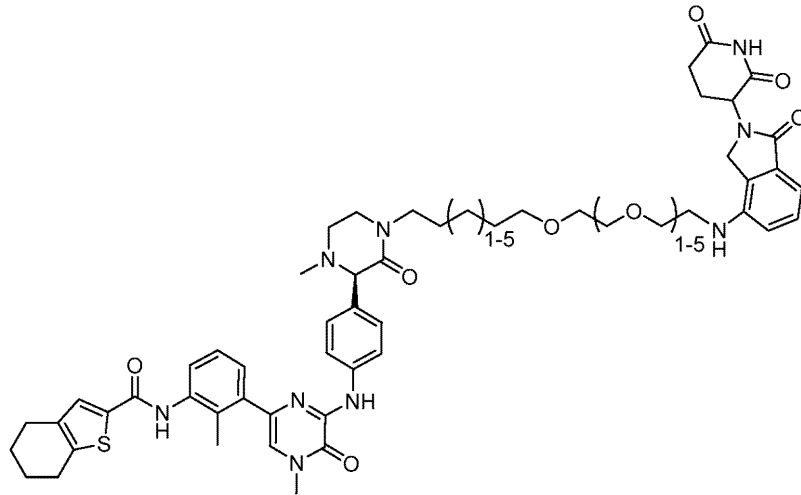
構造



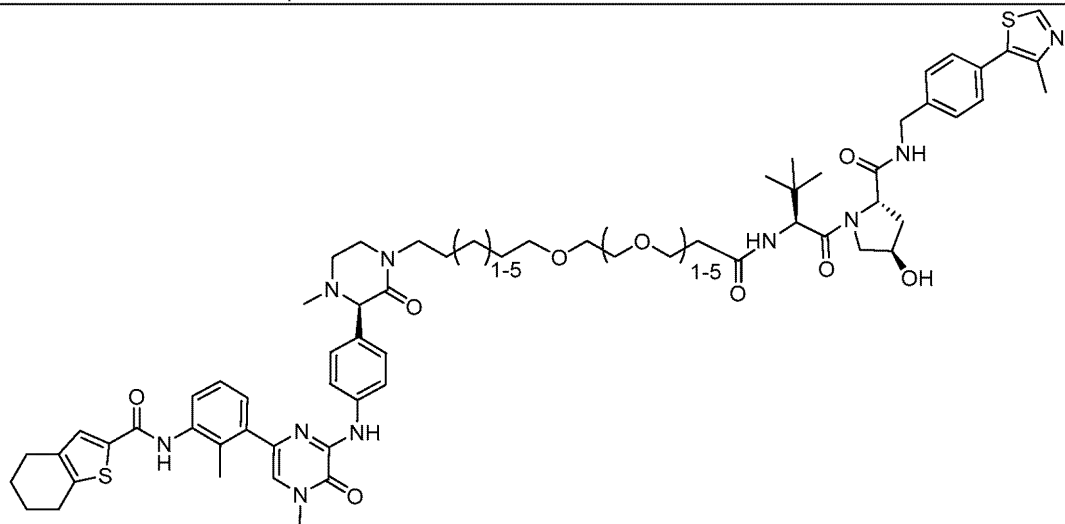
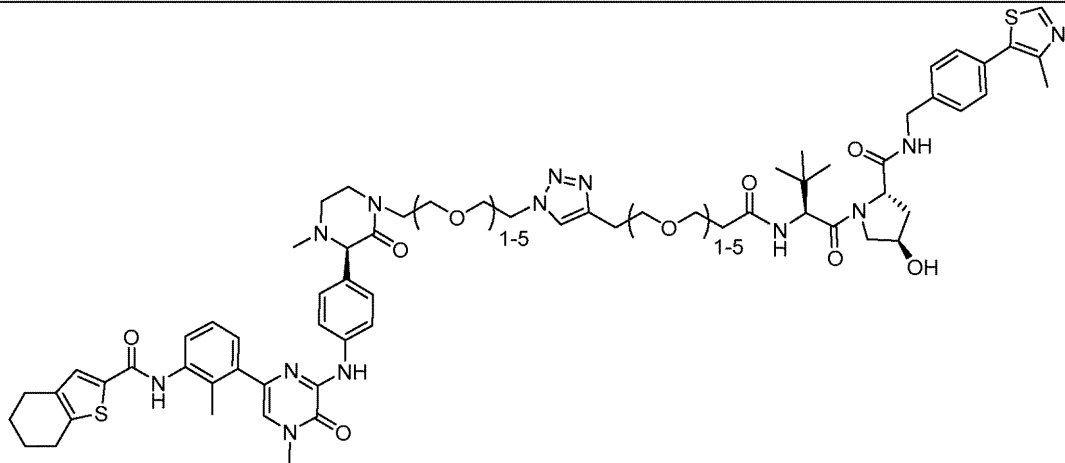
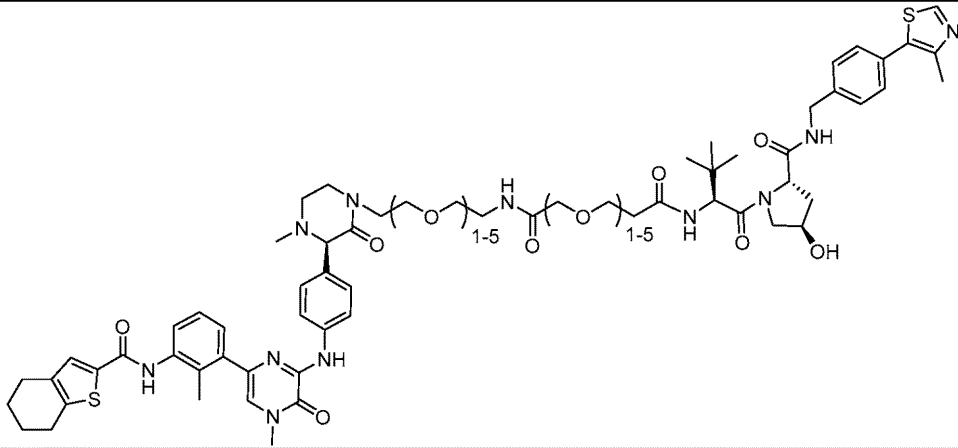
構造



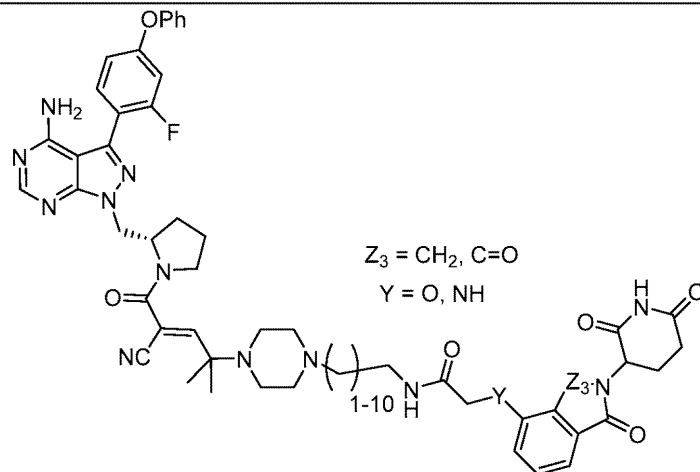
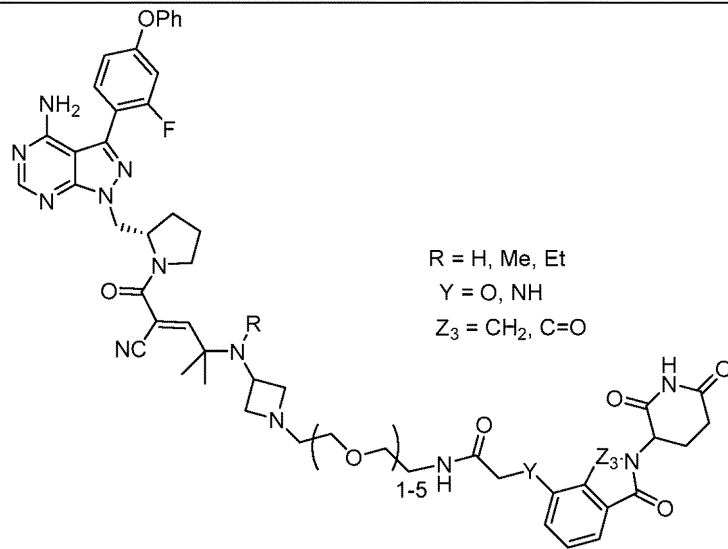
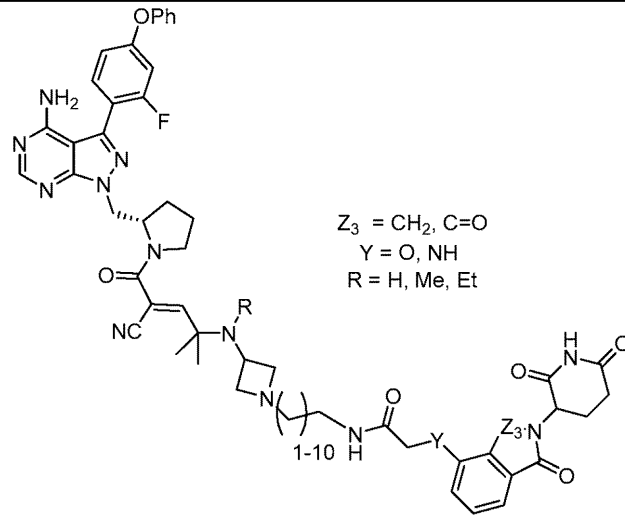
構造



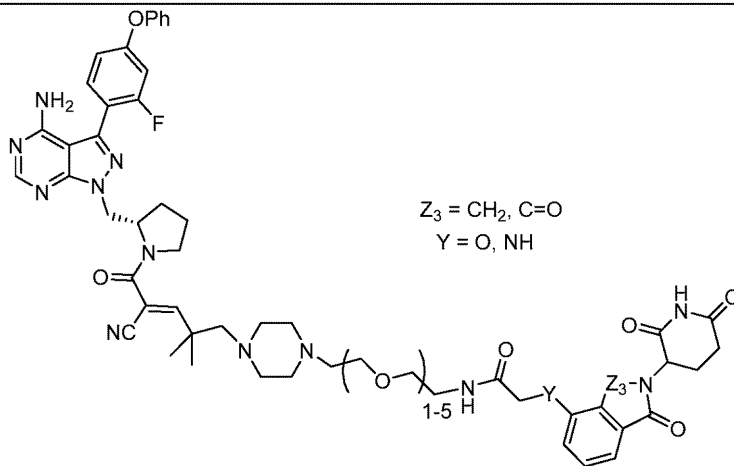
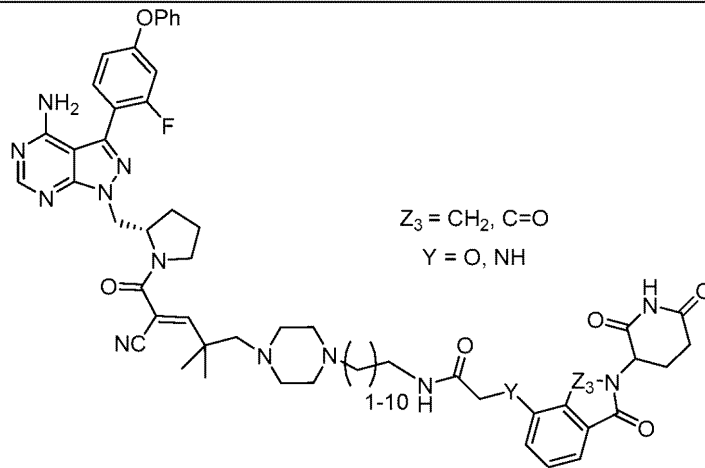
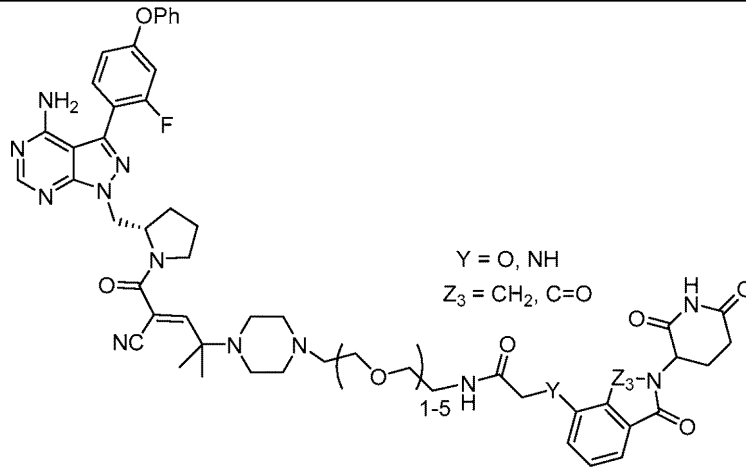
構造



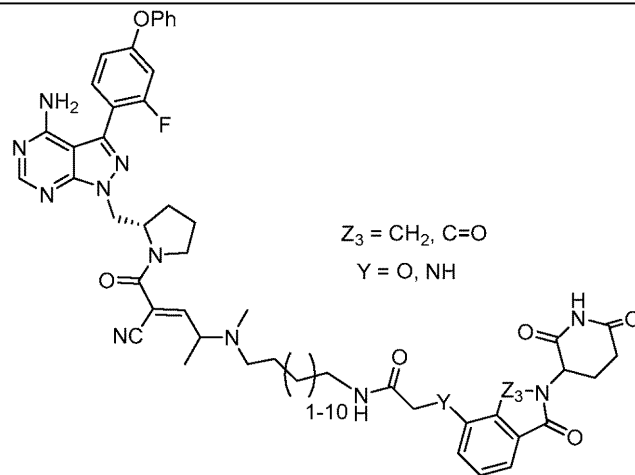
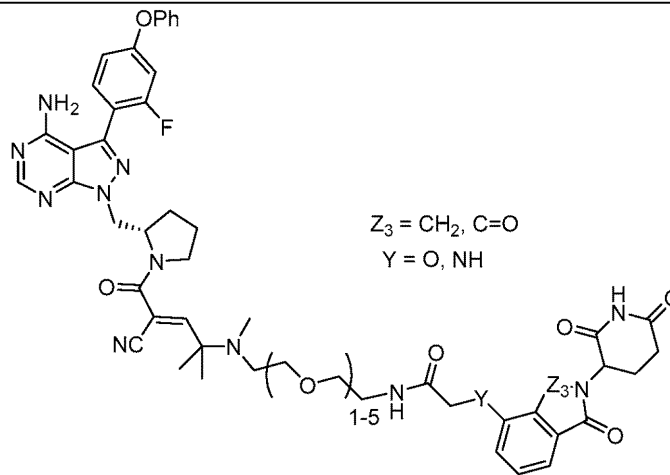
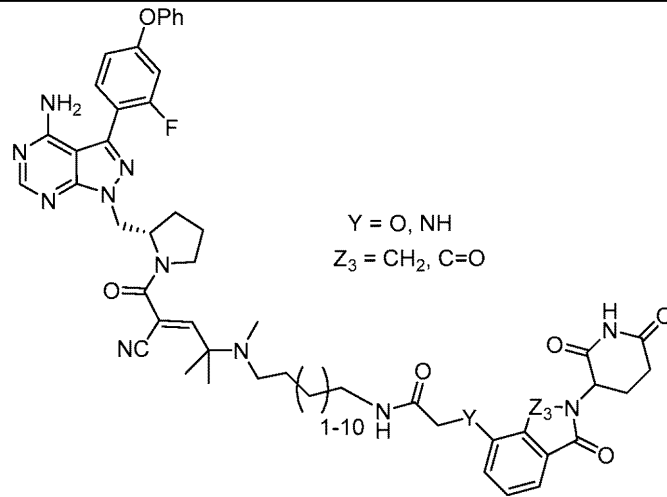
構造



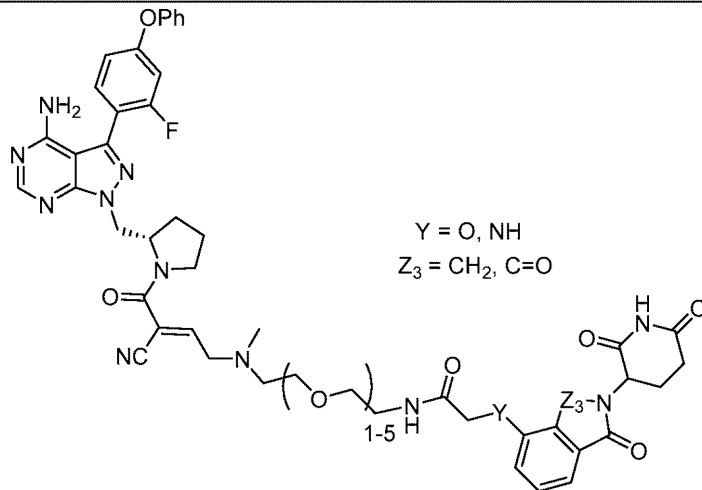
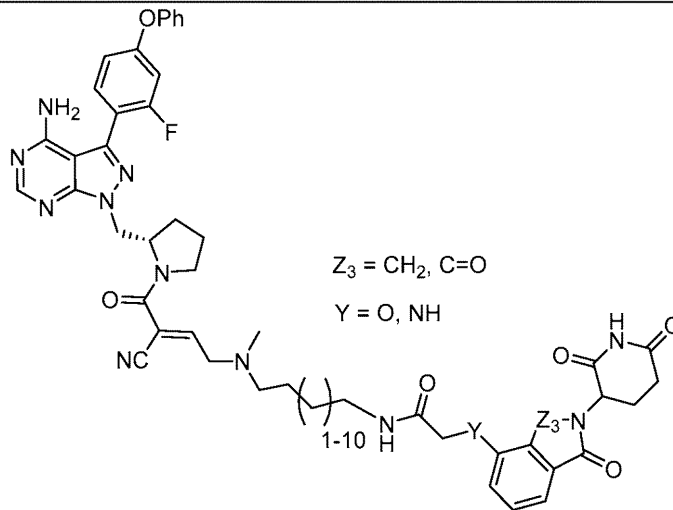
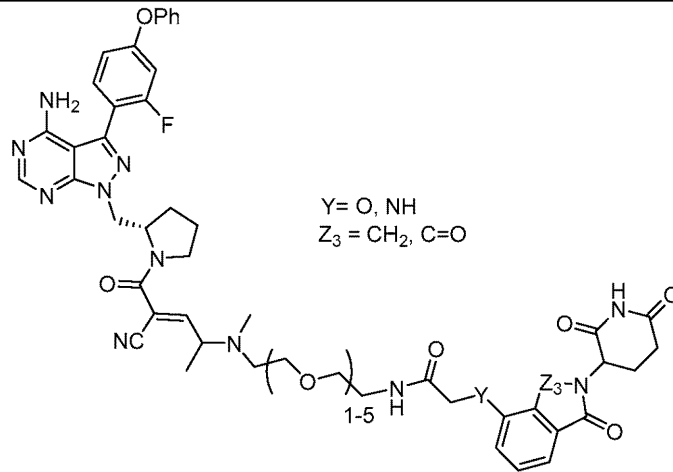
構造



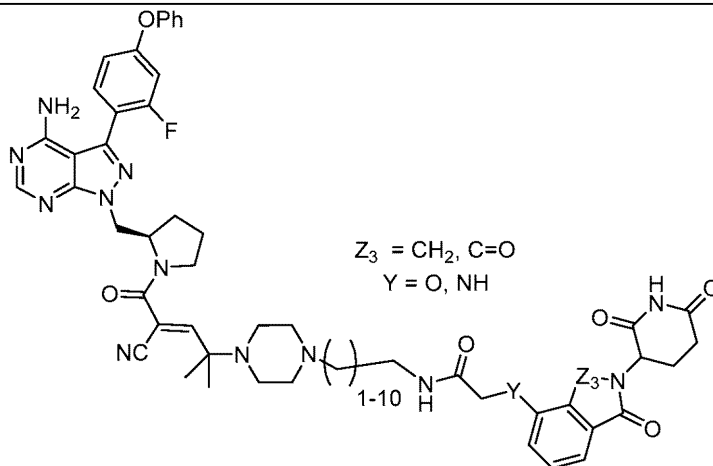
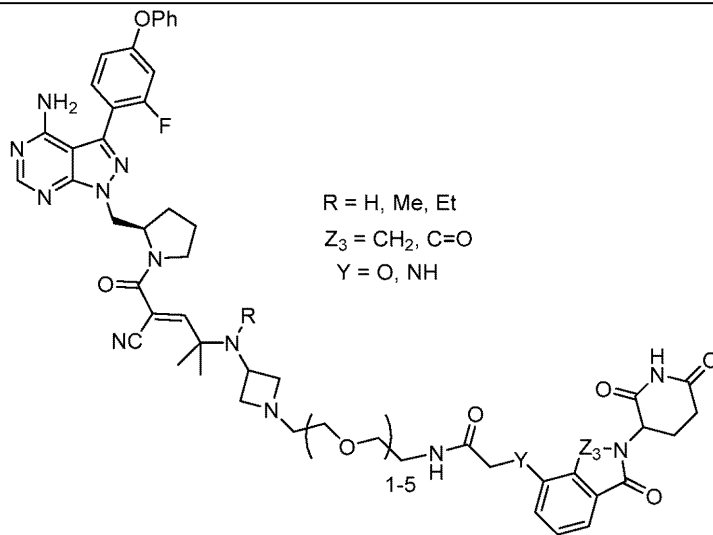
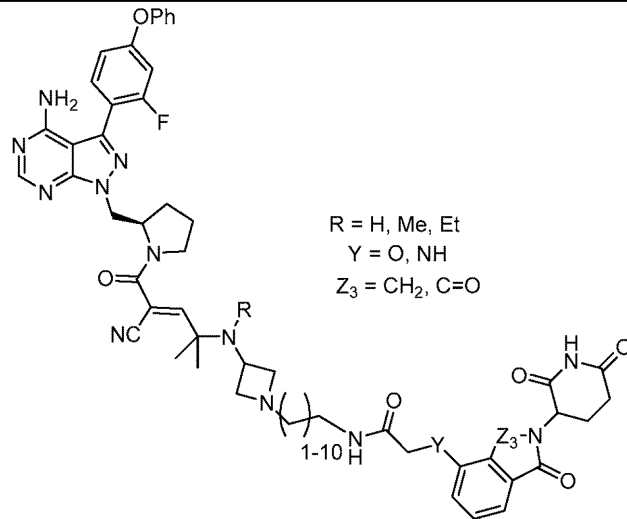
構造



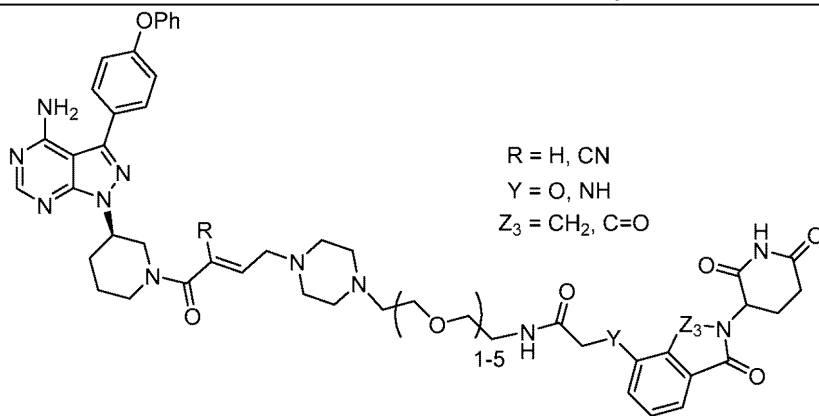
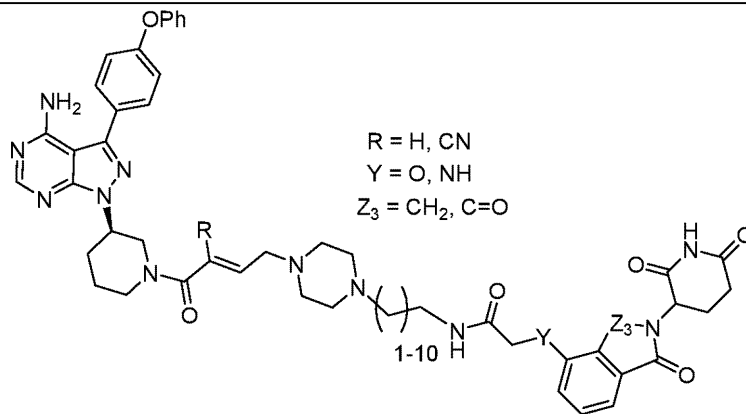
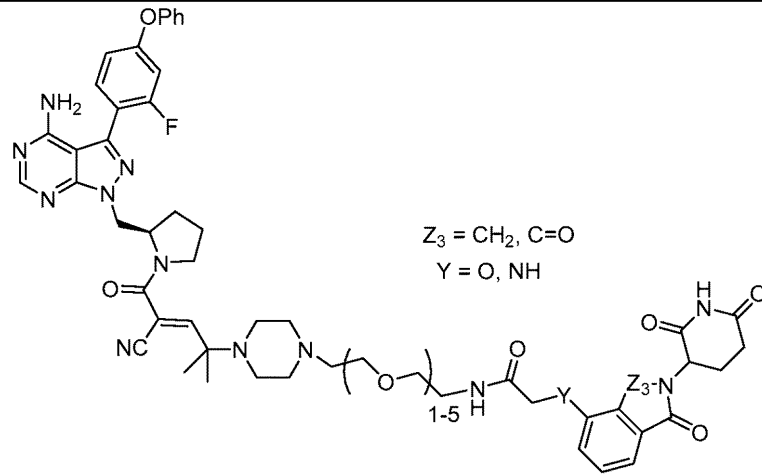
構造

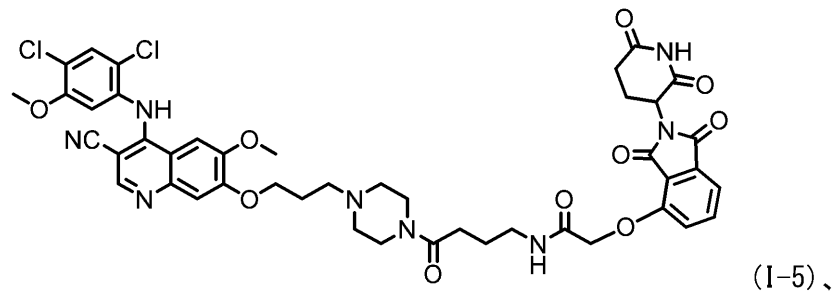
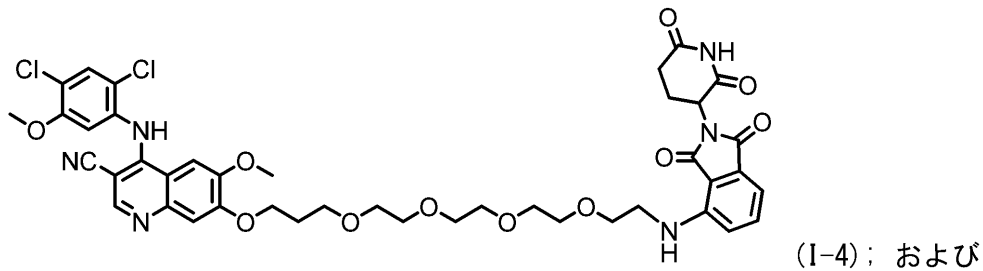
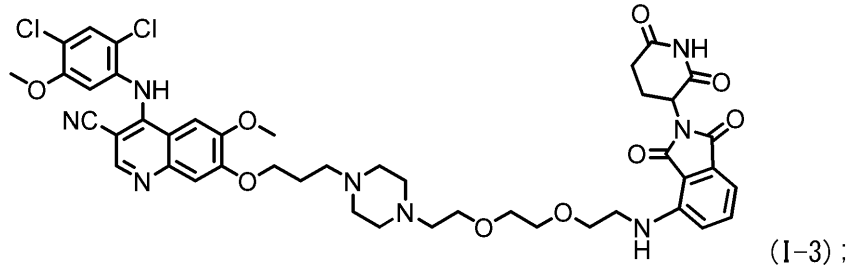
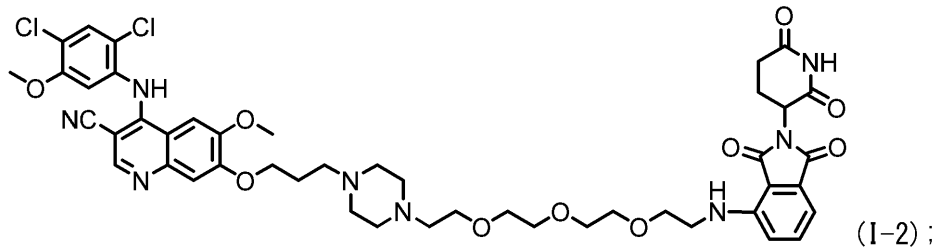


構造



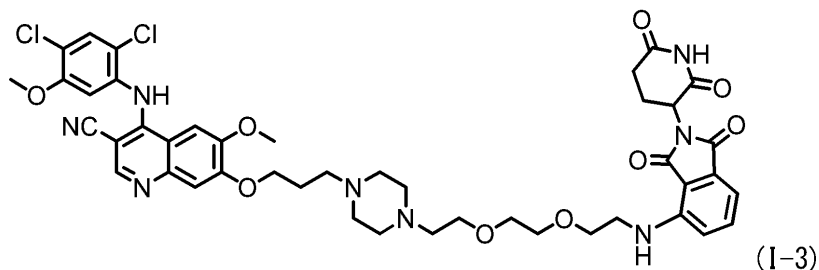
構造





並びにその立体異性体、および薬学的に許容される塩のいずれかである、二官能性化合物

【請求項 1 2】



、またはその立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩である、請求項11記載の二官能性化合物。

【請求項 1 3】

治療有効量の、請求項1～12のいずれか一項記載の二官能性化合物、またはその立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

有効量の請求項1～12のいずれか一項記載の二官能性化合物、またはその立体異性体、

もしくは薬学的に許容される塩を含む、対象における**ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK)**を阻害するかまたは調節するための薬学的組成物。

【請求項15】

有効量の請求項1~12のいずれか一項記載の二官能性化合物、またはその立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩を含む、対象におけるBTKが役割を果たす疾患を治療または予防するための薬学的組成物であって、該疾患が、がんまたは増殖性疾患であり、該がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん (pancreas cancer)、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん (stomach cancer)、皮膚がん、骨がん、胃がん (gastric cancer)、乳がん、膵がん (pancreatic cancer)、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または固形腫瘍である、前記薬学的組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本出願の全体を通して引用されるすべての参照文（参照文献、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属中の特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により本明細書に明白に組み入れられる。本明細書において引用される参照文は本出願に対する先行技術であると認められるものではない。

[本発明1001]

式Xの二官能性化合物：



式中、

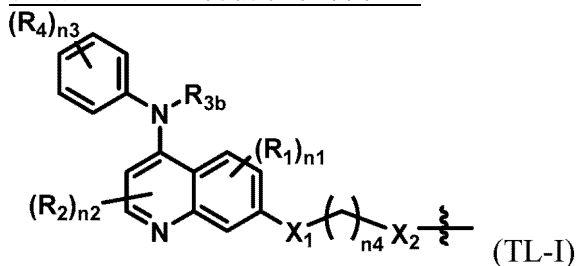
標的指向性リガンドは、BTKに結合することができ；

リンカーは、標的指向性リガンドおよびデグロンに共有結合している基であり；かつ

デグロンは、ユビキチンリガーゼに結合することができる。

[本発明1002]

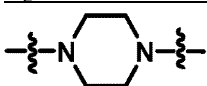
前記標的指向性リガンドが、式TL-I、TL-II、もしくはTL-IIIのもの、またはそれらの鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩である、本発明1001の二官能性化合物：



式中、

X_1 は、Oまたは NR_{3a} であり；

X_2 は、Oまたは



であり；

各 R_1 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、または NH_2 であり；

各 R_2 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、CN、OH、または NH_2 であり；

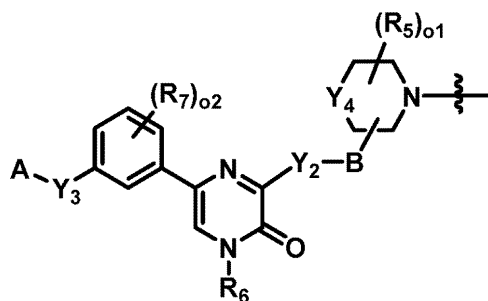
R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであり；

各 R_4 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、または NH_2 であり；

n_1 および n_2 はそれぞれ独立に、0、1、または2であり；

n_3 は、0、1、2、3、または4であり；かつ

n_4 は、1、2、3、または4である；あるいは



(TL-II)

式中、

A は、フェニル、またはNおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、該フェニルまたはヘテロアリアルは1~3つの R_8 で置換されていてもよく；

B は、フェニル、またはNおよびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、該フェニルまたはヘテロアリアルは1~3つの R_9 で置換されていてもよく；

Y_2 は、 NR_{10a} またはOであり；

Y_3 は、 $C(O)NR_{10b}$ または $NR_{10b}C(O)$ であり；

Y_4 は、 NR_5' であるか、または、 B が Y_4 に結合している場合は、 Y_4 はNであり；

R_5' は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、またはハロゲンであり；

各 R_5 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、またはオキソであり；

R_6 は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであり；

各 R_7 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、OH、または NH_2 であり；

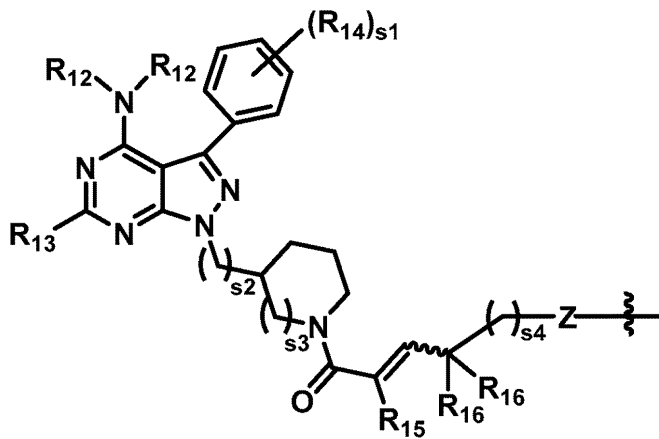
各 R_8 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、 NH_2 、もしくは $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルであるか；または2つの R_8 はそれらが結合している原子と一緒に $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル環を形成し；または R_8 および R_{10b} はそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有しかつ1~3つの R_{11} で置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成し；

各 R_9 は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、またはハロゲンであり；

R_{10a} および R_{10b} はそれぞれ独立に、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、もしくは $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであるか；または R_8 および R_{10b} はそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有しかつ1~3つの R_{11} で置換されていてもよい5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成し；

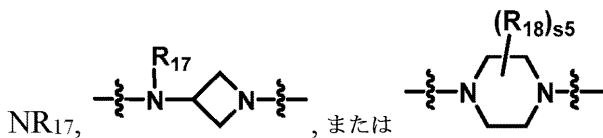
各 R_{11} は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、または NH_2 であり；かつ

o_1 および o_2 はそれぞれ独立に、0、1、2、または3である；あるいは



(TL-III)

式中、
Zは



であり；

各 R_{12} は独立に、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであり；

R_{13} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、またはCNであり；

各 R_{14} は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、O-フェニル、OH、または NH_2 であり；

R_{15} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、ハロゲン、またはCNであり；

各 R_{16} は独立に、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであり；

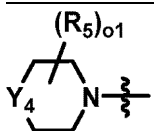
R_{17} は、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、または $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキルであり；

各 R_{18} は独立に、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、またはオキソであり；

s_1 および s_5 はそれぞれ独立に、0、1、2または3であり；かつ

s_2 、 s_3 、および s_4 はそれぞれ独立に、0または1であり、

前記標的指向性リガンドは、TL-Iにおける X_2 の隣、TL-IIにおける



の隣、およびTL-IIIにおけるZの隣の



を介して前記リンカーに結合している。

[本発明1003]

前記標的指向性リガンドが式TL-Iのものである、本発明1002の二官能性化合物。

[本発明1004]

X_1 がOである、本発明1003の二官能性化合物。

[本発明1005]

R_1 が $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシである、本発明1003または1004の二官能性化合物。

[本発明1006]

R_2 がCNである、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1007]

R_{3b} がHである、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1008]

R₄が(C₁~C₄)アルコキシまたはハロゲンである、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1009]

n₁が1である、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1010]

n₂が1である、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1011]

n₃が3である、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1012]

n₄が3である、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1013]

n₄が3である、前記本発明のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1014]

前記標的指向性リガンドが式TL-IIのものである、本発明1002の二官能性化合物。

[本発明1015]

R₆が(C₁~C₄)アルキルである、本発明1014の二官能性化合物。

[本発明1016]

R₇が、(C₁~C₄)アルキルまたは(C₁~C₄)ヒドロキシアルキルである、本発明1014または1015の二官能性化合物。

[本発明1017]

Y₂がNHである、本発明1014~1016のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1018]

Y₃がC(O)NR_{10b}である、本発明1014~1017のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1019]

Bがフェニルまたはピリジニルである、本発明1014~1018のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1020]

Aが、1つまたは複数の1~3つのR₈で置換されているフェニル、ピリジニル、またはチオフェニルである、本発明1014~1019のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1021]

R₈が、(C₁~C₄)アルキル、ハロゲン、または(C₃~C₆)シクロアルキルである、本発明1020の二官能性化合物。

[本発明1022]

R₈が、2つのR₈がそれらが結合している原子と一緒に(C₅~C₇)シクロアルキル環を形成するか；またはR₈およびR_{10b}がそれらが結合している原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する5員もしくは6員ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリアルを形成する、本発明1020の二官能性化合物。

[本発明1023]

前記標的指向性リガンドが式TL-IIIのものである、本発明1002の二官能性化合物。

[本発明1024]

R₁₂がHである、本発明1023の二官能性化合物。

[本発明1025]

R₁₃がHである、本発明1023または1024の二官能性化合物。

[本発明1026]

R₁₄が(C₁~C₄)アルキルまたはO-フェニルである、本発明1023~1025のいずれかの二官能性化合物。

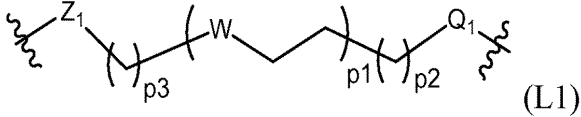
[本発明1027]

R₁₅がHまたはCNである、本発明1023~1026のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1028]

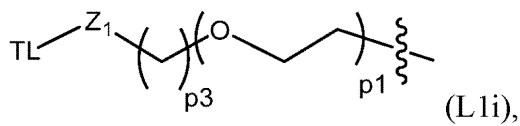
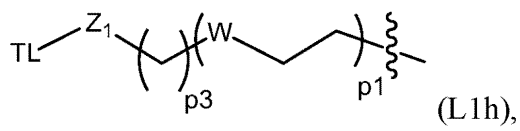
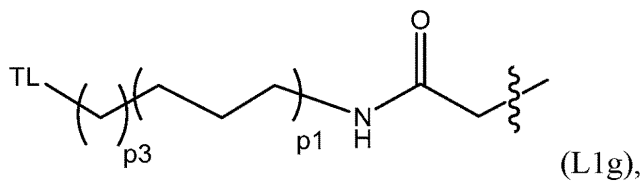
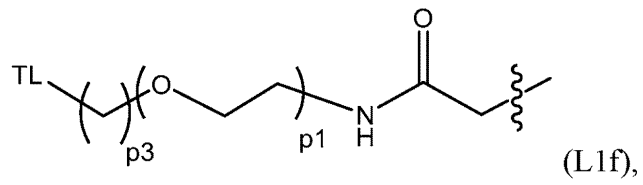
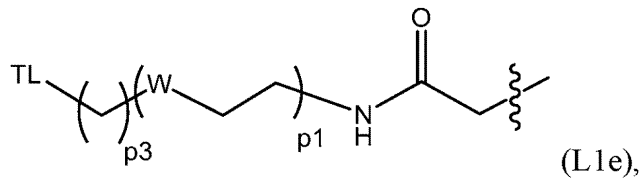
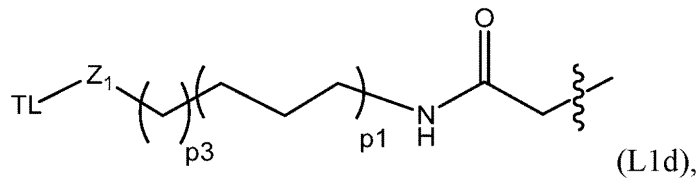
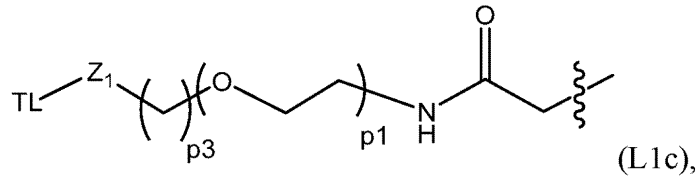
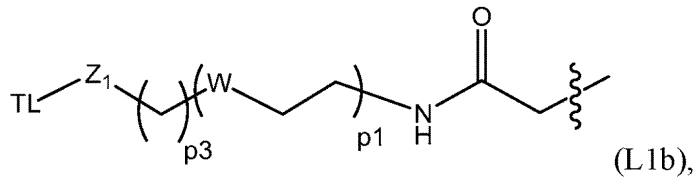
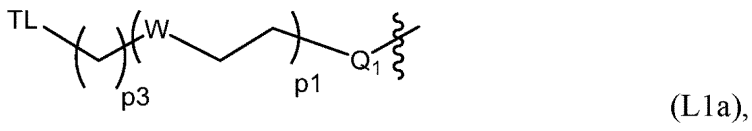
R₁₆がHまたは(C₁~C₄)アルキルである、本発明1023~1027のいずれかの二官能性化合物

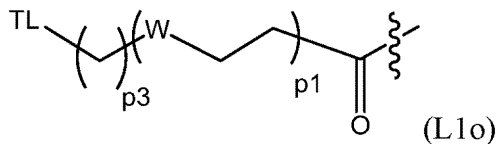
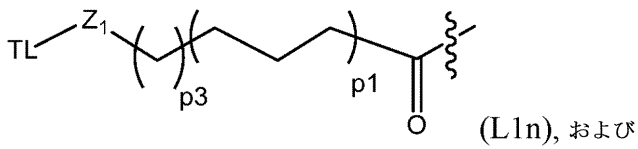
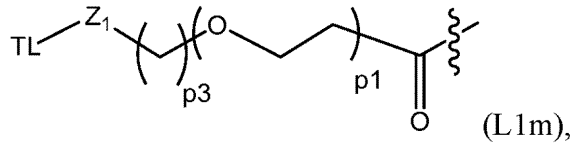
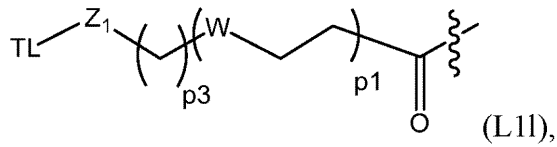
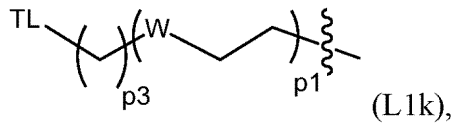
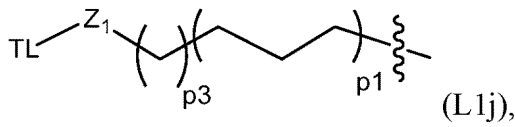
°

[本発明1029]s1が2である、本発明1023～1028のいずれかの二官能性化合物。[本発明1030]s4が0または1である、本発明1023～1029のいずれかの二官能性化合物。[本発明1031]前記リンカーが、式L1のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1030のいずれかの二官能性化合物：

式中、

p1は、0～12から選択される整数であり；p2は、0～12から選択される整数であり；p3は、1～6から選択される整数であり；各Wは独立に、存在しないか、またはCH₂、O、S、もしくはNR_{2,4}であり；Z₁は、存在しないか、またはC(O)、CH₂、O、(CH₂)_jNR_{2,4}、O(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、C(O)NR_{2,4}、(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、NR_{2,4}C(O)、(CH₂)_jNR_{2,4}C(O)、(CH₂)_kNR_{2,4}(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}、もしくはNR_{2,4}(CH₂)_jC(O)NR_{2,4}であり；各R_{2,4}は独立に、HまたはC₁～C₃アルキルであり；jは、1、2、または3であり；kは、1、2、または3であり；かつQ₁は、存在しないか、またはC(O)、NHC(O)CH₂、OCH₂C(O)、もしくはO(CH₂)₁₋₂であり；前記リンカーは、Q₁の隣のを介してデグロンに共有結合しており、かつZ₁の隣のを介して標的指向性リガンドに共有結合している。[本発明1032]前記リンカーが、

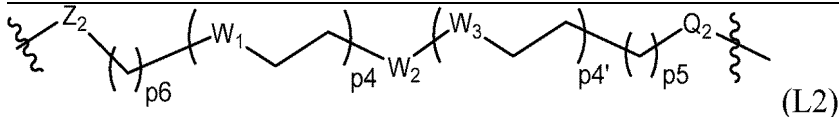




から選択される、本発明1031の二官能性化合物。

[本発明1033]

前記リンカーが、式L2のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1030のいずれかの二官能性化合物：



式中、

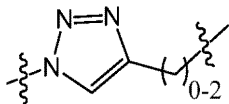
$p4$ および $p4'$ はそれぞれ独立に、0～12から選択される整数であり；

$p5$ は、0～12から選択される整数であり；

$p6$ は、1～6から選択される整数であり；

各 W_1 は独立に、存在しないか、または CH_2 、 O 、 S 、もしくは $\text{NR}_{2.5}$ であり；

W_2 は、 $\text{NR}_{2.5}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-2}$ または



であり；

各 W_3 は独立に、存在しないか、または CH_2 、 O 、 S 、もしくは $\text{NR}_{2.5}$ であり；

Z_2 は、存在しないか、または $\text{C}(\text{O})$ 、 CH_2 、 O 、 $(\text{CH}_2)_{j1}\text{NR}_{2.5}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{j1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{2.5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{2.5}$ 、 $(\text{CH}_2)_{j1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{2.5}$ 、 $\text{NR}_{2.5}\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_2)_{j1}\text{NR}_{2.5}\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_2)_{k1}\text{NR}_{2.5}(\text{CH}_2)_{j1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{2.5}$ 、もしくは $\text{NR}_{2.5}(\text{CH}_2)_{j1}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{2.5}$ であり；

各 $R_{2.5}$ は独立に、 H または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり；

$j1$ は、1、2、または3であり；

$k1$ は、1、2、または3であり；かつ

Q_2 は、存在しないか、または $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ 、もしくは $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}$ であり；

前記リンカーは、 Q_2 の隣の



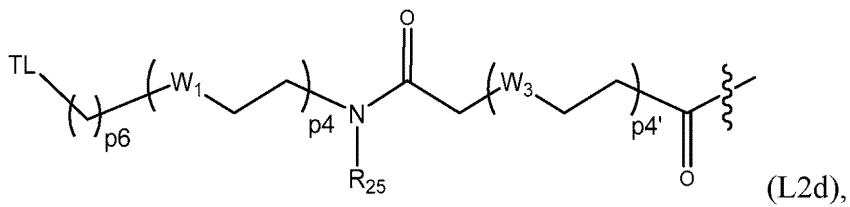
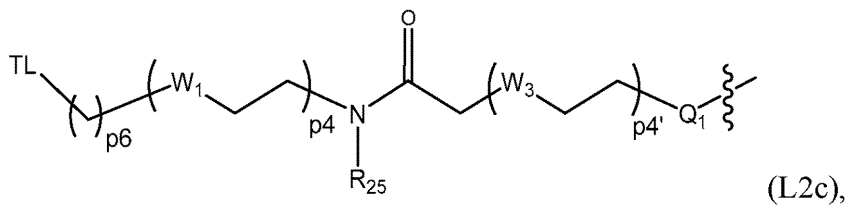
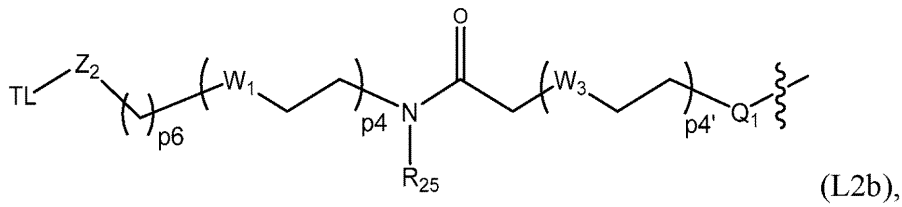
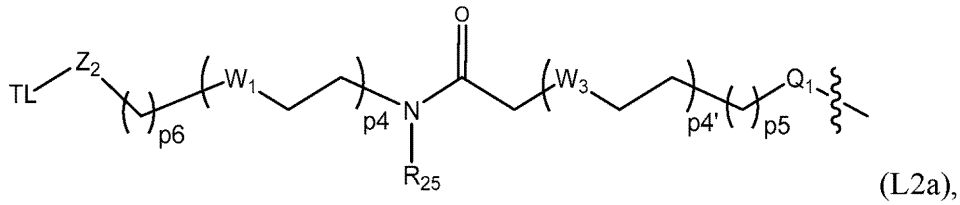
を介してデグロンに共有結合しており、かつZ₂の隣の

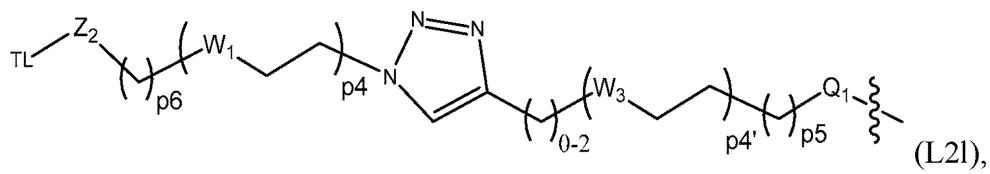
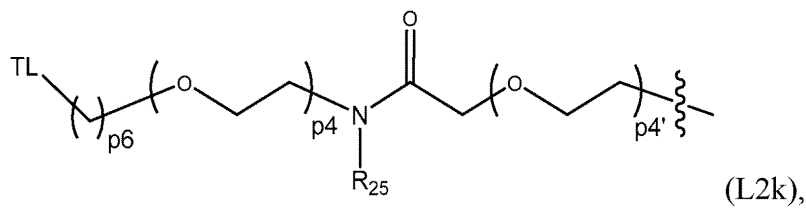
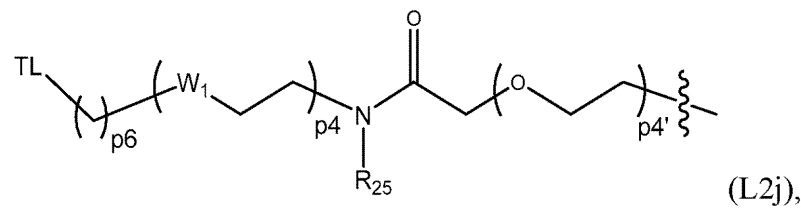
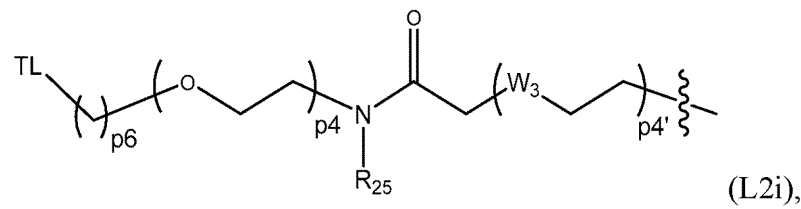
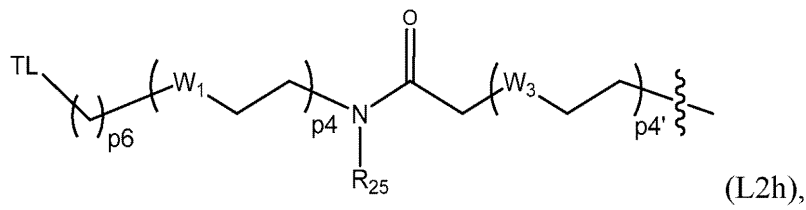
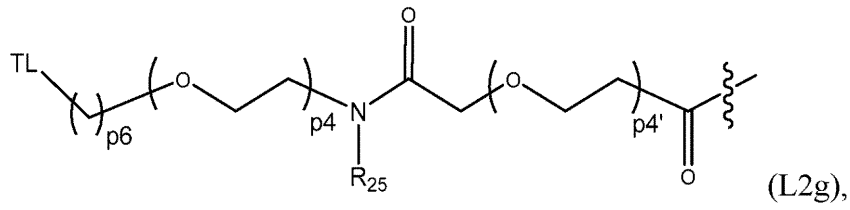
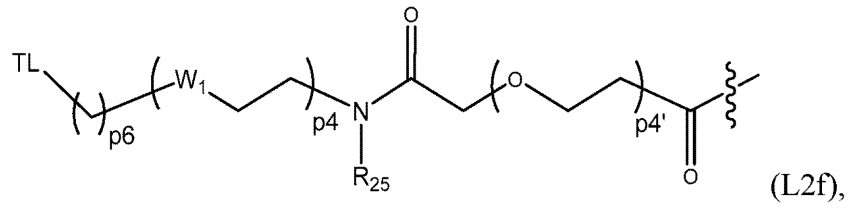
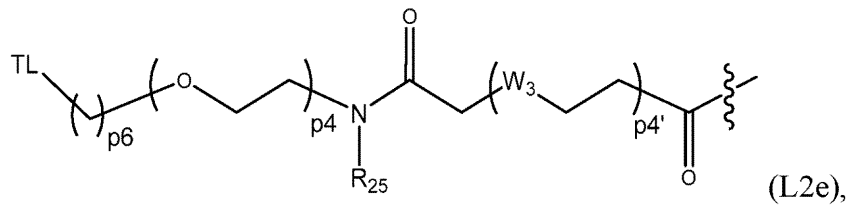


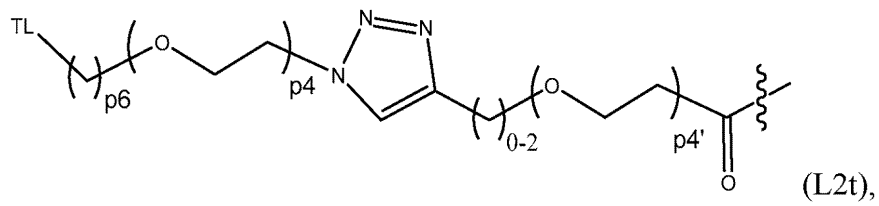
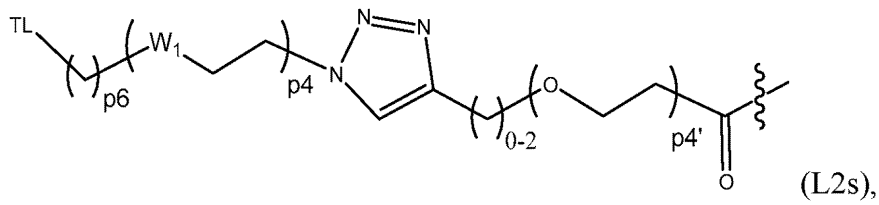
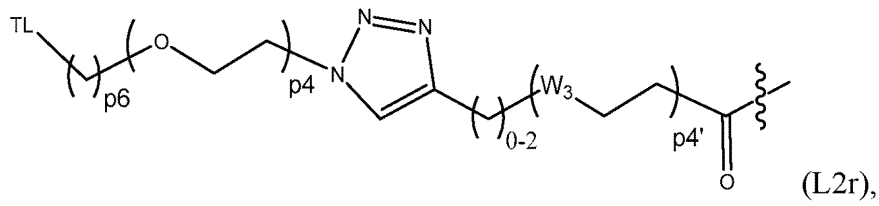
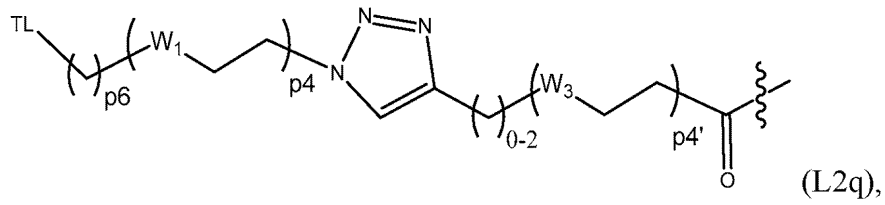
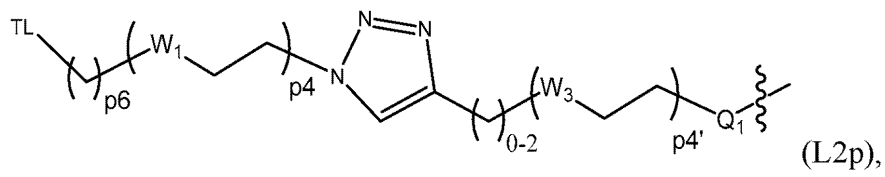
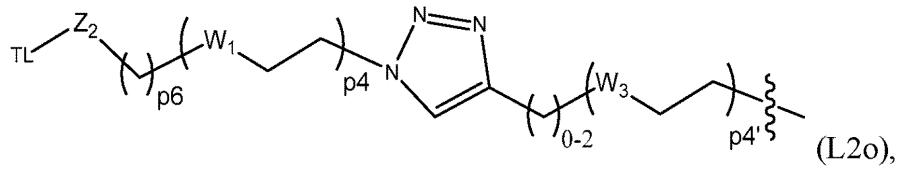
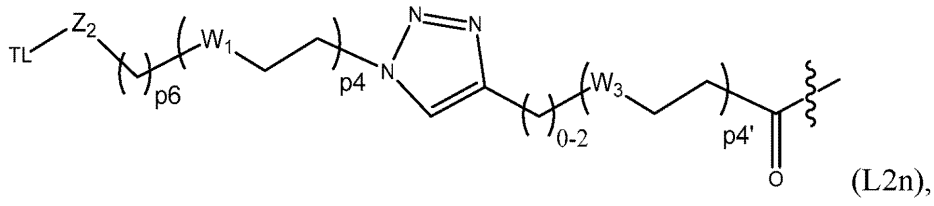
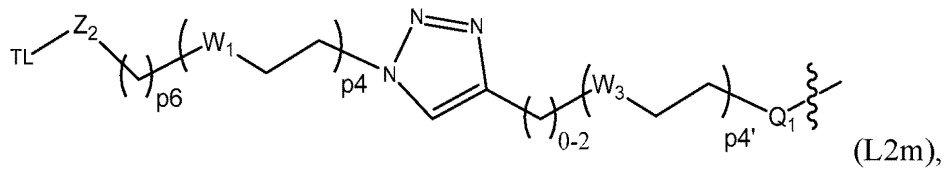
を介して標的指向性リガンドに共有結合している。

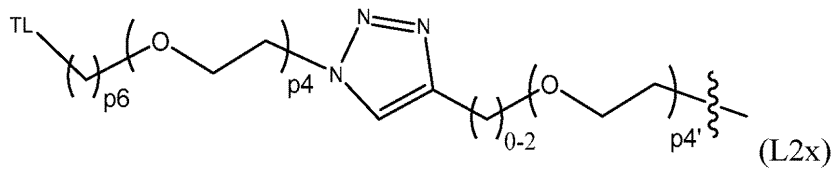
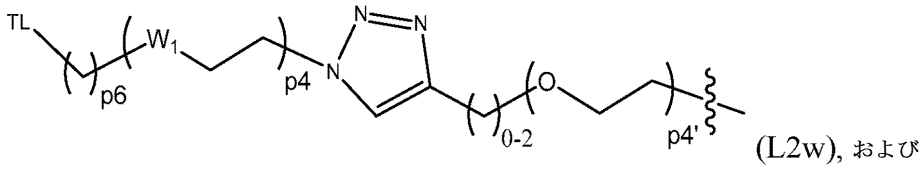
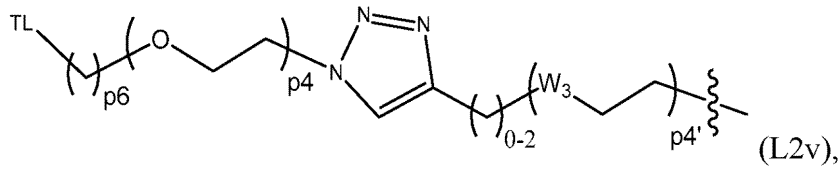
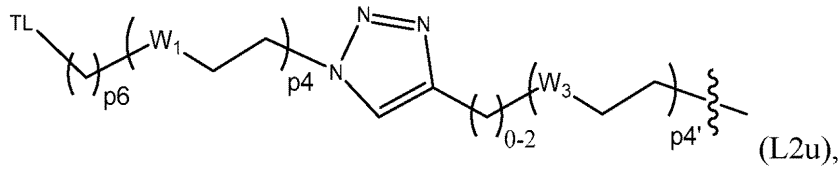
[本発明1034]

前記リンカーが、





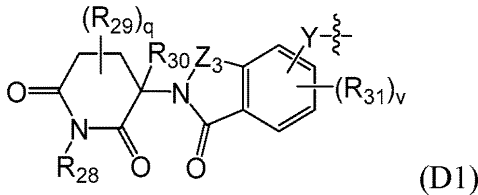




から選択される、本発明1033の二官能性化合物。

[本発明1035]

前記デグロンが、式D1のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1034のいずれかの二官能性化合物：



式中、

Yは、結合、 $(\text{CH}_2)_{1-6}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{O}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{26}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NR}_{26}\text{C}(\text{O})$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}$ 、または $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NR}_{27}$ であり；

Z_3 は、 $\text{C}(\text{O})$ または $\text{C}(\text{R}_{28})_2$ であり；

R_{26} は、Hまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり；

R_{27} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり；

各 R_{28} は独立に、Hまたは $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり；

各 R_{29} は独立に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり；

R_{30} は、H、重水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、F、またはClであり；

各 R_{31} は独立に、ハロゲン、OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシであり；

qは、0、1、または2であり；かつ

vは、0、1、2、または3であり、

前記デグロンは



を介して前記リンカーに共有結合している。

[本発明1036]

Z_3 が、 $\text{C}(\text{O})$ または CH_2 である、本発明1035の二官能性化合物。

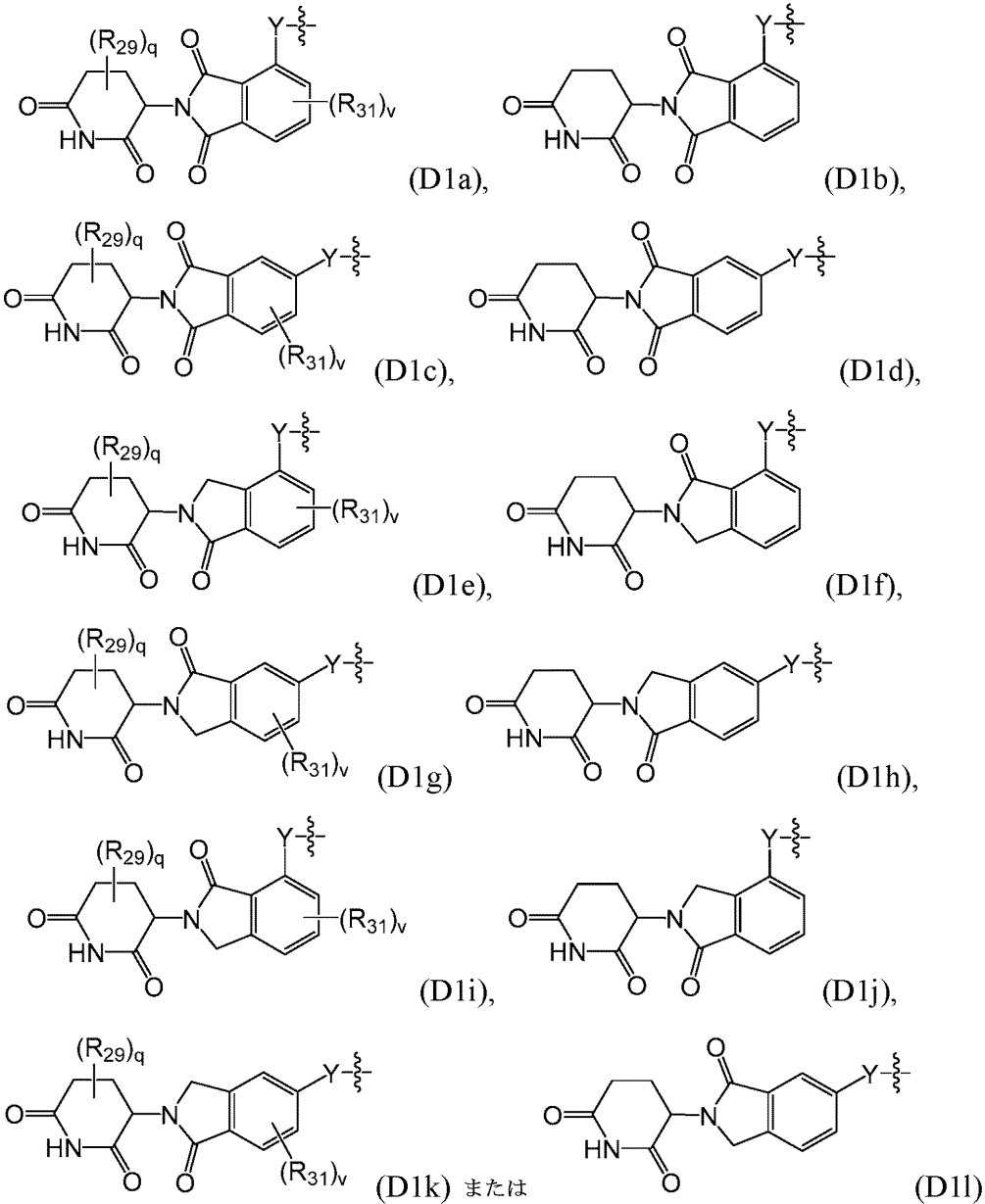
[本発明1037]

Yが、結合、O、またはNHである、本発明1035または1036の二官能性化合物。

[本発明1038]

前記デグロンが、式D1a、D1b、D1c、D1d、D1e、D1f、D1g、D1h、D1i、D1j、D1k、また

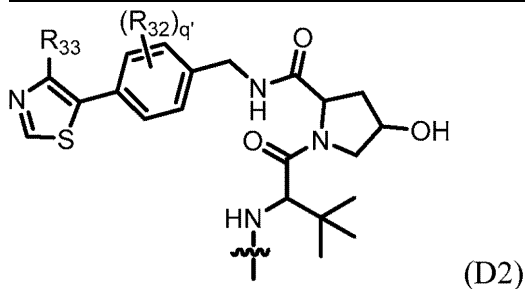
はD11のもの：



である、本発明1035～1037のいずれかの二官能性化合物。

[本発明1039]

前記デグロンが、式D2のもの、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である、本発明1001～1034のいずれかの二官能性化合物：



式中、

各 R_{32} は独立に、 C_1 ～ C_3 アルキルであり；

q' は、0、1、2、3、または4であり；かつ

R_{33} は、Hまたは C_1 ～ C_3 アルキルであり、

前記デグロンは



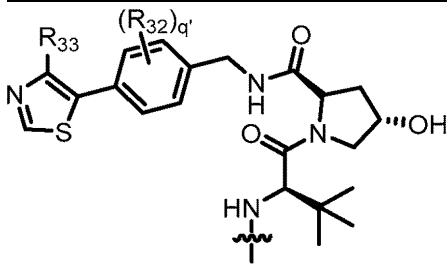
を介して前記リンカーに共有結合している。

[本発明1040]

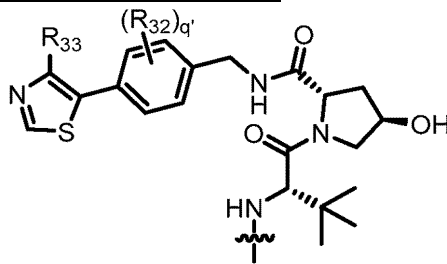
R_{33} がメチルである、本発明1039の二官能性化合物。

[本発明1041]

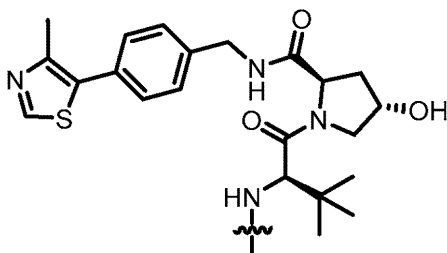
前記デグロンが、式D2a、D2b、D2c、またはD2dのもの：



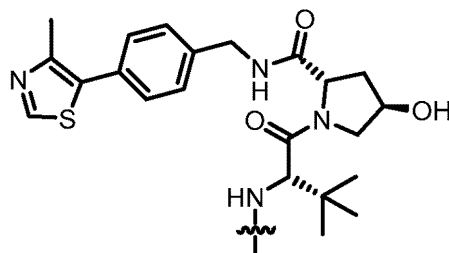
(D2a),



(D2b),



(D2c), または



(D2d)

である、本発明1039の二官能性化合物。

[本発明1042]

治療有効量の、本発明1001～1041のいずれかの二官能性化合物、またはその鏡像異性体、ジアステレオマー、立体異性体、もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1043]

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）を阻害するかまたはBTKの量を調節する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本発明1001～1041のいずれかの化合物を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1044]

BTKが役割を果たす疾患を治療または予防する方法であって、それを必要としている対象に有効量の本発明1001～1041のいずれかの化合物を投与する段階を含む、前記方法。

[本発明1045]

前記疾患が、がんまたは増殖性疾患である、本発明1044の方法。

[本発明1046]

前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵がん（pancreas cancer）、脳がん、腎がん、卵巣がん、胃がん（stomach cancer）、皮膚がん、骨がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膵がん（pancreatic cancer）、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞がん、乳頭状腎がん、頭頸部扁平上皮がん、白血病、リンパ腫、骨髄腫、または固形腫瘍である、本発明1055の方法。

[本発明1047]

BTKが役割を果たす疾患を治療または予防するための医薬の製造における、本発明1001～1041のいずれかの二官能性化合物の使用。

[本発明1048]

BTKが役割を果たす疾患を治療または予防するための、本発明1001～1041のいずれかの二官能性化合物。