

【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31年4月25日(2019.4.25)

【公表番号】特表2018-509468(P2018-509468A)

【公表日】平成30年4月5日(2018.4.5)

【年通号数】公開・登録公報2018-013

【出願番号】特願2017-566216(P2017-566216)

【国際特許分類】

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (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)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

【F I】

C 0 7 D 417/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/427

C 0 7 D 495/14 C S P E

A 6 1 K 31/551

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 487/04 1 5 5

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月11日(2019.3.11)

【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】

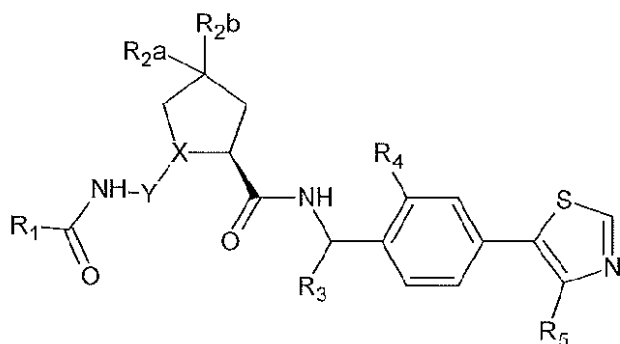
次の構造：

A-L-B

をもち、

式中、Aは式I：

【化1】



I

のE3ユビキチンリガーゼタンパク質結合性リガンド化合物であり、

式中、Lは式Iの化合物に直接結合する基であり、および式中、Lは $-(CH_2)_nL^1(CH_2O)_p-$ であり、そこでは、 L^1 は、共有結合、5または6員の複素環または1、2または3個の窒素原子を含む芳香族複素環、フェニル、 $-(C_2-C_4)$ アルキン、 $-SO_2-$ 、または $-NH-$ であり、

ここで、nおよびpは無関係に0ないし10であり、

そこでは、XはCまたはNであり、

そこでは、 R_1 は、Lに対する共有結合性C-リンク結合を有する $-(CH_2)_mQ_v$ 基、 (C_1-C_4) アルキル基、またはC-リンク (C_3-C_4) 複素環式基であり、

ここで、mは0、1または2であり、およびvは0または1であり、ここでは、mが0であるとき、vは1であり、

ここで、Qは、 (C_3-C_4) 環式または (C_3-C_4) -C-リンク窒素を含む複素環式基であり、ここでは、Q基における環原子の一は $-NHC(O)$ 基、または $-C(O)$ 基により随意に置換され、

そこでは、前記 R_1 基はF、CNまたは $C(O)$ から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、

そこでは、 R_{2a} はOH、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 またはFであり、

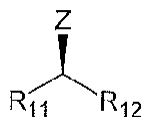
そこでは、 R_{2b} はHまたはFであり、

そこでは、 R_3 および R_4 は、H、Lに対する共有結合性C-リンク、共有結合性O-リンク、または共有結合性C(O)-リンク結合から無関係に選ばれ、

R_5 は、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基またはLに対する共有結合性C-リンク結合であり、

そこでは、Yは

【化2】

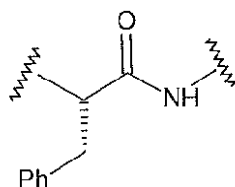


であり、

ここで、Zは $CR_6R_7R_8$ または $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、

ここで、 R_{11} は共有結合性C-リンク結合または

【化3】



基であり、

ここで、 R_{12} は $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ または $-C(=)-R_{13}$ 基であり、

ここでは、Zが $CR_6R_7R_8$ であるとき、 R_6 および R_7 はそれぞれ無関係に $-(C_1-C_3)$ アルキル基であるか、またはそこでは、 R_6 および R_7 はC-原子と一緒にそれにそれらが付着して $-(C_3-C_4)$ シクロアルキル基を形成し、

ここでは、Zが $CR_6R_7R_8$ であるとき、 R_8 は、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基、 $-(CH_2)_qR_8^*$ 基で、そこで、qは、0、1または2であるもの、 $-C(O)-R_8^*$ 基、または $-N(H)-R_8^*$ 基であり、

およびそこで、 R_8^* は、Lに対する共有結合性C-、またはN-リンク結合、またはHであり、

またはここでは、Zが $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であるとき、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 および R_{10} は各々次の：F；または $-(C_1-C_3)$ アルキル基から無関係に選ばれ、

ここでは、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、

そこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基、または $-(C_3-C_4)$ シクロアルキル基は、Y基において存在するところ、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換され、

および、式中、Bは、ユビキチンリガーゼによって分解される標的タンパク質またはポリペプチドに結合する追加の随意のリガンドであり、およびL基に対するC-連結を通してAにリンクする、化合物、

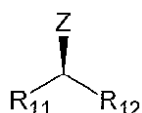
またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項 2】

構造A-L-Bをもち、式中、Aは式IのE3ユビキチンリガーゼタンパク質結合性リガンド化合物であり、式中、Lは $-(CH_2)_nL^1(CH_2O)_p-$ であり、式中、 L^1 は、共有結合、5または6員の複素環または1、2または3個の窒素原子を含む芳香族複素環、フェニル、 $-(C_2-C_4)$ アルキン、 $-SO_2-$ 、または $-NH-$ であり、式中、XはCまたはNであり、式中、nおよびpは無関係に0ないし10であり、式中、 R_1 は、Lに対する共有結合性C-リンク結合を有する $-(CH_2)_mQ_v$ 基、 (C_1-C_4) アルキル基、またはC-リンク (C_3-C_4) 複素環式基であり、式中、mは0、1または2であり、およびvは0または1であり、そこでは、mが0であるとき、vは1であり、式中、Qは、 (C_3-C_4) 環式または $(C_3-C_4)-C$ -リンク窒素を含む複素環式基であり、そこではQ基における環原子の一は $-NHC(O)$ 基、または $-C(O)$ 基により随意に置換され、式中、前記 R_1 基はF、CNまたはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 NH_2 またはFであり、式中、 R_{2b} はHまたはFであり、式中、 R_3 および R_4 は、H、Lに対する共有結合性C-リンク、共有結合性O-リンク、または共有結合性C(O)-リンク結合から無関係に選ばれ、

式中、 R_5 は、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基またはLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、Yは

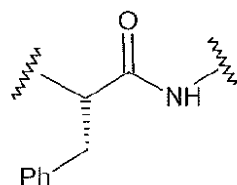
【化 4】



であり、

式中、Zは $CR_6R_7R_8$ または $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、式中、 R_{11} は共有結合性C-リンク結合または

【化 5】



基であり、式中、 $\underline{R_{12}}$ は-C(O)-または-C(=)- $\underline{R_{13}}$ 基であり、式中、Zが $\underline{CR_6R_7R_8}$ であるとき、 $\underline{R_6}$ および $\underline{R_7}$ はそれぞれ無関係に-(C_1-C_3)アルキル基であるか、または式中、 $\underline{R_6}$ および $\underline{R_7}$ はC-原子と一緒にそれにそれらが付着して-(C_3-C_4)シクロアルキル基を形成し、および式中、Zが $\underline{CR_6R_7R_8}$ であるとき、 $\underline{R_8}$ は、-(C_1-C_3)アルキル基、-(CH_2) $_q$ $\underline{R_8^*}$ 基で、そこでは、qは、0、1または2であるもの、-C(O)- $\underline{R_8^*}$ 基、または-N(H)- $\underline{R_8^*}$ 基であり、そこでは、 $\underline{R_8^*}$ は、Lに対する共有結合性C-リンク結合またはHであり、またはそこでは、Zが $\underline{SR_6R_7R_8R_9R_{10}}$ であるとき、 $\underline{R_6}$ 、 $\underline{R_7}$ 、 $\underline{R_8}$ 、 $\underline{R_9}$ および $\underline{R_{10}}$ は各々Fまたは-(C_1-C_3)アルキル基から無関係に選ばれ、式中、 $\underline{R_{13}}$ はH、Fまたは-(C_1-C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1-C_3)アルキル基、または-(C_3-C_4)シクロアルキル基は次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれ一以上の置換基によって随意に置換され、

および、式中、Bは、ユビキチンリガーゼによって分解される標的タンパク質またはポリペプチドに結合するリガンドであり、およびL基に対する-C-連結を通してAにリンクする、請求項1に従う化合物、

またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項3】

式中、Bは、プロモ-およびエクストラ-ターミナル（BET）ファミリーのタンパク質内のタンパク質に結合する化学的部分であるか、

式中、Bは、BRD2、BRD3およびBRD4から無関係に選ばれるプロモ-およびエクストラ-ターミナル（BET）ファミリーのタンパク質内のタンパク質に結合する化学的部分であるか

、
式中、Bは、JQ1；-I-BET 726；I-BET 762から無関係に選ばれるか、
の一つである、請求項1または2に従う化合物、

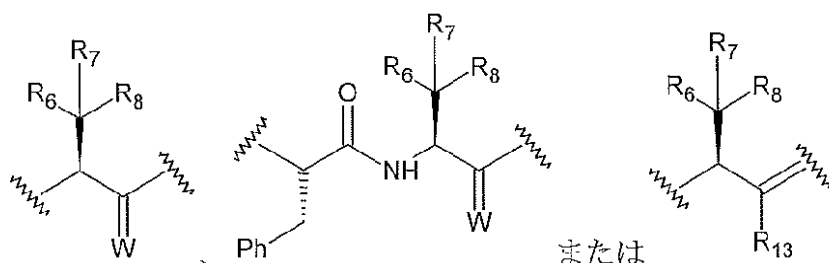
またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項4】

式中、Lは式Iの化合物に直接結合する-(CH_2CH_2O) $_b$ -基であり、

式中、XはNであり、式中、bは1ないし10であり、式中、 $\underline{R_1}$ はLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、 $\underline{R_{2a}}$ はOHであり、式中、 $\underline{R_{2b}}$ はHであり、式中、 $\underline{R_3}$ および $\underline{R_4}$ は、共にHであり、式中、 $\underline{R_5}$ は- CH_3 基であり、式中、Yは、

【化6】



であり、

式中、WはOまたはSであってよく、

および式中、Bは、ユビキチンリガーゼによって分解される標的タンパク質またはポリペプチドに結合する追加の随意のリガンドであり、およびL基に対する-C-連結を通してAにリンクする、請求項1～3のいずれか一項に従う、化合物、

またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項5】

次の：

(2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-14-((S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-4,13

-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12 ジアザテトラデカノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((S) -2- (tert-ブチル) -17- ((S) -4- (4-クロロフェニル) -2,3,9-トリメチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-6-イル) -4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((S) -2- (tert-ブチル) -20- ((S) -4- (4-クロロフェニル) -2,3,9-トリメチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-6-イル) -4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザイコサノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((2S,5S) -5-ベンジル-2- (tert-ブチル) -20- (4- (4-クロロフェニル) -2,3,9-トリメチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-6-イル) -4,7,19-トリオキソ-9,12,15-トリオキサ-3,6,18-トリアザイコサノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4S) -1- ((S) -2- (tert-ブチル) -17- ((S) -4- (4-クロロフェニル) -2,3,9-トリメチル-6H-チエノ [3,2-f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-6-イル) -4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((2S) -2- (tert-ブチル) -20- (6- (4-クロロフェニル) -8-メトキシ-1-メチル-4H-ベンゾ [f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-4-イル) -4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザイコサノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((2S) -2- (tert-ブチル) -17- (6- (4-クロロフェニル) -8-メトキシ-1-メチル-4H-ベンゾ [f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-4-イル) -4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((2S,5S) -5-ベンジル-2- (tert-ブチル) -20- (6- (4-クロロフェニル) -8-メトキシ-1-メチル-4H-ベンゾ [f] [1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] [1,4] ジアゼピン-4-イル) -4,7,19-トリオキソ-9,12,15-トリオキサ-3,6,18-トリアザイコサノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((S) -1- (4- ((2S,4R) -1-アセチル-4- ((4-クロロフェニル) アミノ) -2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) フェニル) -12- (tert-ブチル) -1,10-ジオキソ-5,8-ジオキサ-2,11-ジアザトリデカン-13-オイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ;

(2S,4R) -1- ((S) -1- (4- ((2S,4R) -1-アセチル-4- ((4-クロロフェニル) アミノ) -2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) フェニル) -15- (tert-ブチル) -1,13-ジオキソ-5,8,11-トリオキサ-2,14-ジアザヘキサデカン-16-オイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド ; および

(2S,4R) -1- ((S) -1- (4- ((2S,4R) -1-アセチル-4- ((4-クロロフェニル) アミノ) -2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル) フェニル) -18- (tert-ブチル) -1,16-ジオキソ-5,8,11,14-テトラオキサ-2,17-ジアザノナデカン-19-オイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド から無関係に選ばれる、請求項 1 に従う化合物、

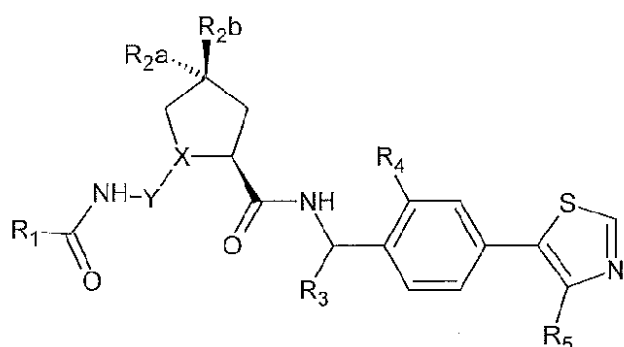
またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項 6】

式中、XはNであり、およびR_{2a}はトランス立体化学をもつヒドロキシル基である、請求項 1 に従う化合物。

【請求項 7】

式中、Aは一般式IA
【化7】

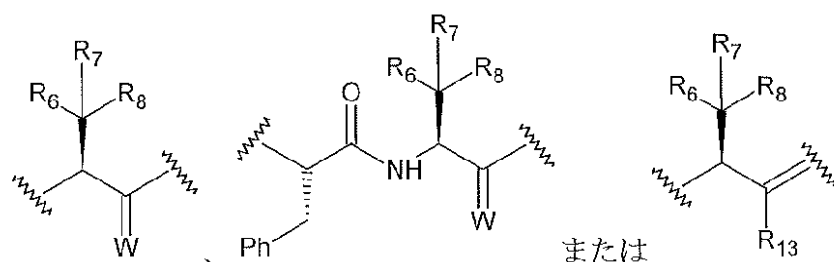


IA

をもち、ここで、X、Y、 $\underline{R}_1$ 、 $\underline{R}_{2a}$ 、 $\underline{R}_{2b}$ 、 $\underline{R}_3$ 、 $\underline{R}_4$ および $\underline{R}_5$ は、請求項1に規定されるようであり、

また、任意に、Yは

【化8】



であり、ここで、WはOまたはSであってよく、好ましくはWはOである、請求項1～6のいずれか一項に従う化合物、

またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項8】

式中、Lは、式IAの化合物に $\underline{R}_8$ 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 $\underline{R}_1$ は CH_3 基であり、そこでは、前記 $\underline{R}_1$ 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 $\underline{R}_{2a}$ はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 $\underline{R}_{2b}$ はF、ClまたはHであり、式中、 $\underline{R}_3$ および $\underline{R}_4$ は共にHであり、式中、 $\underline{R}_5$ は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、 $\underline{R}_6$ および $\underline{R}_7$ は共に CH_3 基であり、式中、 $\underline{R}_8$ は $-(CH_2)_qR_8^*$ 基で、そこでは、qは1であり、およびそこでは、 $\underline{R}_8^*$ はLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、 $\underline{R}_{11}$ は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 $\underline{R}_{12}$ は $-C(O)-$ 、または $-C(S)-$ であり、および式中、 $\underline{R}_{13}$ はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、そこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に $\underline{R}_8$ 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 $\underline{R}_1$ は CH_3 基であり、そこでは、前記 $\underline{R}_1$ 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 $\underline{R}_{2a}$ はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 $\underline{R}_{2b}$ はF、ClまたはHであり、式中、 $\underline{R}_3$ および $\underline{R}_4$ は共にHであり、式中、 $\underline{R}_5$ は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、 $\underline{R}_6$ および $\underline{R}_7$ は共に CH_3 基であり、式中、 $\underline{R}_8$ は $-(CH_2)_qR_8^*$ 基で、そこでは、qは1であり、およびそこでは、 $\underline{R}_8^*$ はLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、 $\underline{R}_{11}$ は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 $\underline{R}_{12}$ は $-C(O)-$ 、または $-C(S)-$ であり、および式中、 $\underline{R}_{13}$ はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アル

キル基であり、そこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 はそれらが付着するC-原子と共にシクロプロピルアルキル基を形成し、式中、 R_8 は $-C(O)-R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)-$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基またはシクロプロピルアルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 は共に CH_3 基であり、式中、 R_8 は $-C(O)-R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対する共有結合性C-リンク結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)-$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキルまたはシクロプロピルアルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 は共に CH_3 基であり、式中、 R_8 は $-N(H)R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対してN-リンクする共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 は共に CH_3 基であり、式中、 R_8 は $-N(H)R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* は共有結合性結合で、それはLに対してN-リンクされ、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関

係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 は共に CH_3 基であり、式中、 R_8 は $-C(O)R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 は共に CH_3 基であり、式中、 R_8 は $-C(O)R_8^*$ 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 はC-原子とそれにそれらが付着してシクロプロピルアルキル基を形成し、式中、 R_8 は $-(CH_2)_qR_8^*$ 基で、そこでは、 $q=1$ であり、およびそこでは、 R_8^* はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、そこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキルまたはシクロプロピルアルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 はC-原子とそれにそれらが付着してシクロプロピルアルキル基を形成し、式中、 R_8 は $-(CH_2)_qR_8^*$ 基で、そこでは、 $q=1$ であり、およびそこでは、 R_8^* はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキルまたはシクロプロピルアルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する $-(CH_2CH_2O)_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_{2a} はOH、F、 NH_2 または $-CHF_2$ であり、式中、 R_{2b} はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は $-CH_3$ であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 はC-原子とそれにそれらが付着してシクロプロピルアルキル基を形成し、式中、 R_8 は $-N(H)R_8^*$ 基であり、そこでは、

R_8^* はLに対してN-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は-C(O)または-C(S)であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは-(C_1 - C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1 - C_3)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか

、
式中、Lは、式IAの化合物に R_8 位置にて直接結合する-(CH_2CH_2O) $_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_2a はOH、F、 NH_2 または- CHF_2 であり、式中、 R_2b はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 および R_4 は共にHであり、式中、 R_5 は- CH_3 であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、式中、 R_6 および R_7 はC-原子とそれにそれらが付着してシクロプロピルアルキル基を形成し、式中、 R_8 は-N(H) R_8^* 基であり、そこでは、 R_8^* はLに対してN-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は-C(O)または-C(S)であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは-(C_1 - C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1 - C_3)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか

、
式中、Lは、式IAの化合物に R_4 位置にて直接結合する-(CH_2CH_2O) $_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_2a はOH、F、 NH_2 または- CHF_2 であり、式中、 R_2b はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 はHであり、式中、 R_4 はLに対してC-またはO-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_5 は- CH_3 であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、および式中、 R_6 、 R_7 および R_8 はすべて- CH_3 基であるか、または式中、Zは $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、および R_6 ないし R_{10} はすべてF基であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は-C(O)または-C(S)であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは-(C_1 - C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1 - C_3)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_4 位置にて直接結合する-(CH_2CH_2O) $_b$ -基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_2a はOH、F、 NH_2 または- CHF_2 であり、式中、 R_2b はF、ClまたはHであり、式中、 R_3 はHであり、式中、 R_4 はLに対してC-またはO-リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_5 は- CH_3 であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、および R_6 、 R_7 および R_8 はすべて- CH_3 基であるか、または式中、Zは $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、および R_6 ないし R_{10} はすべてF基であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は-C(O)または-C(S)であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは-(C_1 - C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1 - C_3)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物に R_3 位置にて直接結合する-(CH_2CH_2O) $_b$ -基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、 R_1 は CH_3 基であり、そこでは、前記 R_1 基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、 R_2a はOH、F、 NH_2 または- CHF_2 であり、式中、 R_2b はF、ClまたはHであり、式中、 R_4 はHであり、式中、 R_3 はLに対してC-またはC(O)リンクされる共有結合性結合であり、式中、 R_5 は- CH_3 であり、式中、Zは $CR_6R_7R_8$ であり、および R_6 、 R_7 および R_8 はすべて- CH_3 基であるか、または式中、Zは $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、および R_6 ないし R_{10} はすべてF基であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は-C(O)または-C(S)であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは-(C_1 - C_3)アルキル基であり、およびそこでは、-(C_1 - C_3)アルキル基は、次の：

メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物にR₃位置にて直接結合する-(CH₂CH₂O)_b-基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、R₁はCH₃基であり、そこでは、前記R₁基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、R_{2a}はOH、FまたはNH₂または-CHF₂であり、式中、R_{2b}はF、ClまたはHであり、式中、R₃はLに対してC-またはC(O)リンクされる共有結合性結合であり、式中、R₄はHであり、式中、R₅は-CH₃であり、式中、ZはCR₆R₇R₈であり、およびR₆、R₇およびR₈はすべて-CH₃基であるか、または式中、ZはSR₆R₇R₈R₉R₁₀であり、およびR₆ないしR₁₀はすべてF基であり、式中、R₁₁は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、R₁₂は-C(O)、またはC(S)であり、式中、R₁₃はH、Fまたは-(C₁-C₃)アルキル基であり、およびそこでは、-(C₁-C₃)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物にR₅位置にて直接結合する-(CH₂CH₂O)_b-基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、R₁はCH₃基であり、そこでは、前記R₁基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、R_{2a}はOH、F、NH₂または-CHF₂であり、式中、R_{2b}はF、ClまたはHであり、式中、R₃およびR₄は共にHであり、式中、R₅はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、ZはCR₆R₇R₈であり、およびR₆、R₇およびR₈はすべて-CH₃基であるか、または式中、ZはSR₆R₇R₈R₉R₁₀であり、およびR₆ないしR₁₀はすべてF基であり、式中、R₁₁は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、R₁₂は-C(O)または-C(S)であり、式中、R₁₃はH、Fまたは-(C₁-C₃)アルキル基であり、およびそこでは、-(C₁-C₃)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物にR₅位置にて直接結合する-(CH₂CH₂O)_b-基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、R₁はCH₃基であり、そこでは、前記R₁基は、次の：F；CN；またはC(O)から無関係に選ばれる一以上の基によって随意に置換されてよく、式中、R_{2a}はOH、F、NH₂または-CHF₂であり、式中、R_{2b}はF、ClまたはHであり、式中、R₃およびR₄は共にHであり、式中、R₅はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、ZはCR₆R₇R₈であり、およびR₆、R₇およびR₈はすべて-CH₃基であるか、または式中、ZはSR₆R₇R₈R₉R₁₀であり、およびR₆ないしR₁₀はすべてF基であり、式中、R₁₁は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、R₁₂は-C(O)または-C(S)であり、式中、R₁₃はH、Fまたは-(C₁-C₃)アルキル基であり、およびそこでは、-(C₁-C₃)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物にR₁位置にて直接結合する-(CH₂CH₂O)_b-基であり、式中、XはNであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、R₁はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、R_{2a}はOH、F、NH₂または-CHF₂であり、式中、R_{2b}はF、ClまたはHであり、式中、R₃およびR₄は共にHであり、式中、R₅はCH₃基であり、式中、ZはCR₆R₇R₈であり、およびR₆、R₇およびR₈はすべて-CH₃基であるか、または式中、ZはSR₆R₇R₈R₉R₁₀であり、およびR₆ないしR₁₀はすべてF基であり、式中、R₁₁は共有結合性結合または-NHC(O)メチルベンジル-基であり、式中、R₁₂は-C(O)または-C(S)であり、式中、R₁₃はH、Fまたは-(C₁-C₃)アルキル基であり、およびそこでは、-(C₁-C₃)アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、

式中、Lは、式IAの化合物にR₁位置にて直接結合する-(CH₂CH₂O)_b-基であり、式中、XはCであり、式中、bは1ないし10、好ましくは1ないし6、より一層好ましくは1ないし4であり、式中、R₁はLに対してC-リンクされる共有結合性結合であり、式中、R_{2a}はOH、F、NH₂または-CHF₂であり、式中、R_{2b}はF、ClまたはHであり、式中、R₃およびR₄は共にHであり

、式中、 R_5 は CH_3 基であり、式中、 Z は $CR_6R_7R_8$ であり、および R_6 、 R_7 および R_8 はすべて $-CH_3$ 基であるか、または式中、 Z は $SR_6R_7R_8R_9R_{10}$ であり、および R_6 ないし R_{10} はすべてF基であり、式中、 R_{11} は共有結合性結合または $-NHC(O)$ メチルベンジル-基であり、式中、 R_{12} は $-C(O)$ または $-C(S)$ であり、式中、 R_{13} はH、Fまたは $-(C_1-C_3)$ アルキル基であり、およびそこでは、 $-(C_1-C_3)$ アルキル基は、次の：メチル；OH；またはFから無関係に選ばれる一以上の置換基によって随意に置換されるか、
の一つである、請求項7に従う化合物。

【請求項9】

請求項1～8のいずれか一項に規定されるような化合物およびそのために薬学的に許容可能なビヒクルまたは希釈剤を含む、薬剤組成物。

【請求項10】

請求項1～8のいずれかに規定されるような化合物の薬における使用。

【請求項11】

プロモ-およびエクストラ-ターミナル（BET）ファミリーのタンパク質BRD2、BRD3およびBRD4内の一以上のタンパク質のタンパク質活性の調節解除に関係する疾患または条件の予防または処置のために、構造A-L-BのPROTAC化合物を、前記疾患または条件に悩まされるか、またはさらされる可能性がある対象へ施与するための薬剤組成物であって、

請求項1～8のいずれかに規定されるような化合物を含み、

任意に、

前記疾患または条件が、BETファミリーのタンパク質のプロモドメイン内のBRD4タンパク質の選択的分解に関係するか、

前記疾患または条件が、ガン；良性増殖性疾患；感染性または非感染性炎症事象；自己免疫疾患；炎症性疾患；全身性炎症反応症候群；ウイルス性感染および疾患；病的状態から無関係に選ばれるか、

の一つである、薬剤組成物。

【請求項12】

請求項1～8のいずれかに従い構造A-L-BをもつPROTAC化合物であって、

前記標的タンパク質は、構造タンパク質、受容体、酵素、細胞表面タンパク質、細胞の統合機能に関連するタンパク質で、触媒活性、アロマトラーゼ活性、運動活性、ヘリカーゼ活性、代謝プロセス（同化および異化）、抗酸化活性、タンパク質分解、生合成、キナーゼ活性を有するタンパク質、オキシドレダクターゼ活性、トランスフェラーゼ活性、ヒドローラーゼ活性、リアーゼ活性、イソメラーゼ活性、リガーゼ活性、酵素調節活性、シグナルトランスデューサ（シグナル伝達物質）活性、構造分子活性、結合活性（タンパク質、脂質炭水化物）、受容体活性、細胞運動性、膜融合、細胞間情報伝達、生物学的プロセスの調節、発達、細胞分化、刺激に対する反応、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、チャンネル輸送体活性を含めるもの）、キャリア活性、パーミアーゼ活性、分泌活性、電子伝達体活性、病原性、シャペロン調節活性、核酸結合活性、転写調節因子活性、細胞外構成およびバイオジェネシス活性を含めて、および翻訳調節因子活性に関与するタンパク質を含めるものからなる群より選ばれるか、

前記標的タンパク質は、B7.1およびB7、TI FR1m、TNFR2、NADPHオキシダーゼ、Bcl1Baxおよ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-Cおアレダクターゼ、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、PDE II、PDE III、スクアレンシクラーゼインヒビター、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、即ち、Gq、ヒスタミン受容体、5-リボキシゲナーゼ、トリプターゼセリンプロテアーゼ、チミジラートシンターゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、GAPDHトリパノソーマル、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および同様物、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型肝炎逆転写酵素、ナトリウムチャンネル、多剤耐性（MDR）、プロ

テインP-糖タンパク質（および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、ニューロキニンおよび受容体、イノシンー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-1）、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、ミクロソーム伝達タンパク質インヒビター、胆汁酸輸送インヒビター、5アルファレダクターゼインヒビター、アンジオテンシンII、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、神経ペプチドYおよび受容体、アデノシン受容体、アデノシンキナーゼおよびAMPデアミナーゼ、プリン作動性受容体（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についてのTrkA受容体、ベータアミロイド、チロシンキナーゼFlk-1/KDR、ビトロネクチン受容体、インテグリン受容体、Her-2/neu、テロメラーゼ抑制、サイトゾルホスホリパーゼA2および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ゲートドクロライド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、およびクロライドチャネル；アセチル-CoAカルボキシラーゼ、アデニルサクシナートシンテターゼ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ、およびエノールピルブシキマートホスファートシンテターゼからなる群より選ばれるか、

Bは、Hsp90インヒビター；キナーゼインヒビター、ホスファターゼインヒビター、MDM2インヒビター、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インヒビター、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼインヒビター、RAF受容体を標的とする化合物、FKBPを標的とする化合物、血管新生インヒビター、免疫抑制性化合物、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、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および/または2を標的とする化合物であるか、

BはグループA化合物であるか、
の一つである、化合物。

【請求項13】

請求項1～8のいずれかに従う化合物の有効量を、薬学的に許容可能な担体、添加剤または賦形剤と組み合わせ、および追加の生物活性剤とさらに随意に組み合わせて含む、

任意に、前記追加の生物活性剤が、ガン；良性増殖性疾患；感染性または非感染性炎症事象；自己免疫疾患；炎症性疾患；全身性炎症反応症候群；ウイルス感染および疾患；病的状態の処置のための一以上の薬剤から無関係に選ばれる、薬剤組成物。

【請求項14】

標的タンパク質を分解するための薬剤組成物であって、

（i）請求項1～8のいずれかに従う化合物を、該化合物を必要とするペイシエントに施与することにより、当該ペイシエントにおいて、標的タンパク質を分解するのに有効な量を含むか、

（i i）請求項1～8のいずれかに従う化合物を、該化合物に細胞を曝すことにより、当該細胞において、標的タンパク質を分解するための、構造A-L-BのPROTAC化合物の有効量で含む、薬剤組成物。

【請求項15】

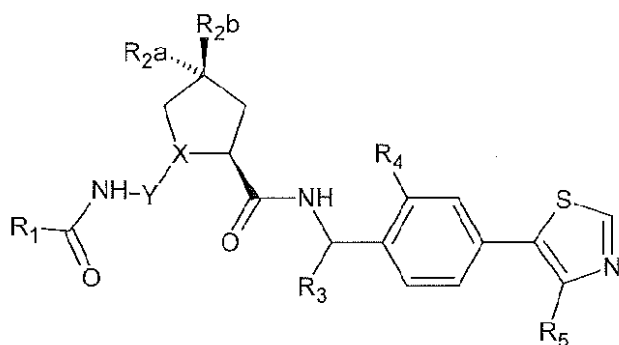
式Iの化合物は、請求項1に規定されるようなB基への共有結合のために、リンカー基Lを介して修飾されることができ、請求項1～8のいずれかに従う構造A-L-BのPROTAC化合物における使用に適する式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な、塩、立体異性体

、溶媒和物もしくは多形体。

【請求項 16】

化合物Aであって、請求項2に従う構造A-L-BのPROTAC化合物の調製における使用に適する式IA

【化9】



IA

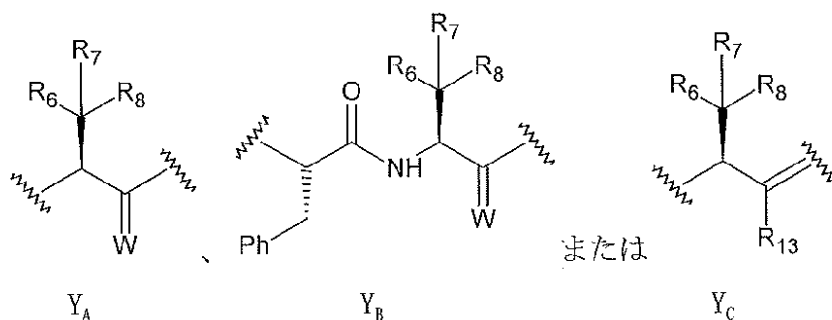
をもち、

式中、LおよびBは請求項2において規定するようであり、および好ましくは、式中、LはPEG1ないしPEG4基、より一層好ましくはPEG2、PEG3またはPEG4基であり、

式中、XはNであり、式中、R₁は(C₁-C₄)アルキル基であり、および好ましくはメチル基であり、式中、R_{2a}はOHであり、式中、R_{2b}はHであり、式中、R₃およびR₄は共にHであり、式中、R₅は-CH₃基であり、

式中、Yは

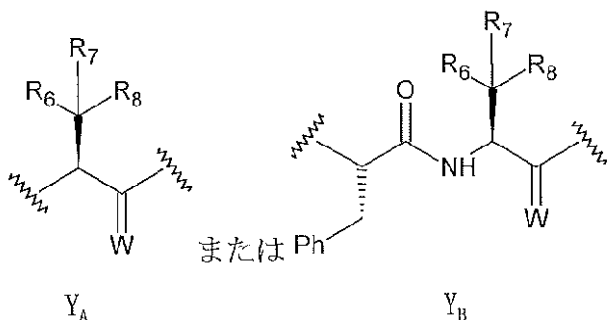
【化10】



であり、および

式中、R₆、R₇、およびR₈はそれぞれ無関係に(C₁-C₃)アルキル基であるか、または式中、R₆およびR₇はC-原子と一緒にそれにそれらが付着して(C₃-C₄)シクロアルキル基を形成し、式中、R₁₃は、H、Fまたは(C₁-C₃)アルキル基であり、式中、WはOまたはSであってよく、好ましくは式中、WはOであり、および好ましくは式中、Yは、

【化11】



であり、

式中、R₆、R₇、およびR₈はそれぞれ無関係に(C₁-C₃)アルキル基、より一層好ましく

は式中、 $\underline{R_6}$ 、 $\underline{R_7}$ 、および $\underline{R_8}$ はすべてメチル基であり、および式中、 W は0である、化合物A、
またはその薬学的に許容可能な、塩、鏡像体、立体異性体、水和物、溶媒和物、もしくは多形体。