(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520909
(P2025-520909A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D	*487/04*	*(2006.01)*	C07D	487/04	137	4C086
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	4C091
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C206
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61P	*17/14*	*(2006.01)*	A61P	17/00		

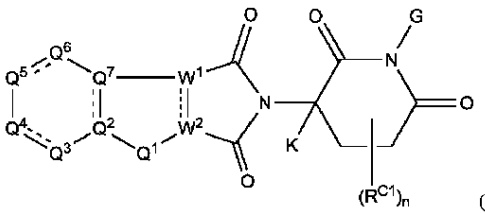
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全83頁）　最終頁に続く

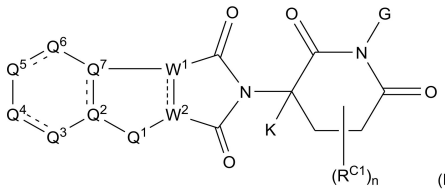
(21)出願番号　特願2024-577397(P2024-577397)
(86)(22)出願日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月26日(2025.2.26)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/103568
(87)国際公開番号　WO2024/002205
(87)国際公開日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(31)優先権主張番号　63/357,054
(32)優先日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　525000521
アンホーン メディシンズ カンパニー リミテッド
ＡＮＨＯＲＮ ＭＥＤＩＣＩＮＥＳ ＣＯ．， ＬＴＤ．
台湾 タイペイ シティ，ナンガン ディストリクト，アカデミア ロード，セクション １ レーン １３０ ナンバー ９９
Ｎｏ． ９９， Ｌｎ． １３０， Ｓｅｃ． １， Ａｃａｄｅｍｉａ Ｒｄ．， Ｎａｎｇａｎｇ Ｄｉｓｔ．， Ｔａｉｐｅｉ Ｃｉｔｙ， Ｔａｉｗａｎ
(74)代理人　100188499
弁理士　勝又 政徳
(74)代理人　100127568
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二官能性化合物、該二官能性化合物を含む医薬組成物、およびこれらを使用したアンドロゲン受容体関連疾患の治療方法

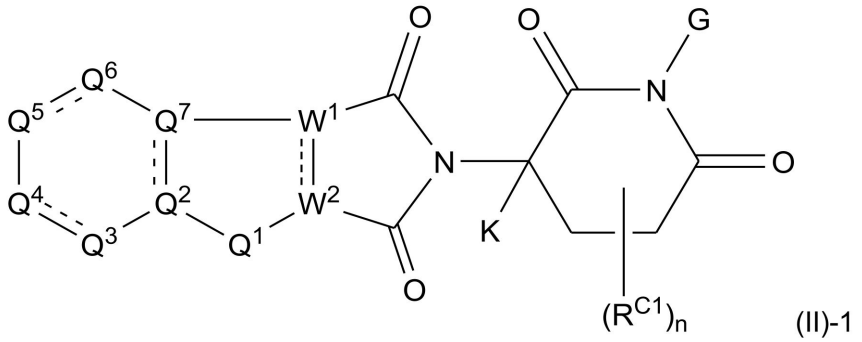
(57)【要約】
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグであって、前記二官能性化合物が、以下の式（I）：
ABM－L－CLM （I）
で示され、
前記式中、
ABMは、アンドロゲン受容体結合部分であり、
－L－は、連結部分であり、
CLMは、以下の式（II）－1で示されるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である


(II)-1,


(II)-1

（式中、
－L－の一端は、Q_3、Q_4、Q_5またはQ_6に共有結合されており、－L－の他端が、ABMに共有結合されている

【特許請求の範囲】
【請求項１】
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグであって、
前記二官能性化合物が、以下の式（I）：
ＡＢＭ－Ｌ－ＣＬＭ（I）
で示され、
前記式中、
ＡＢＭは、アンドロゲン受容体結合部分であり、
－Ｌ－は、連結部分であり、
ＣＬＭは、以下の式（II）－１で示されるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり
【化１】



（式中、
【化２】



は、単結合または二重結合を示し；
－Ｌ－の一端は、Q_3、Q_4、Q_5またはQ_6に共有結合されており、－Ｌ－の他端は、ＡＢＭに共有結合されており；
W^1とW^2の間に単結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれ独立してCR^{C2}もしくはNであるか、またはW^1とW^2の間に二重結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれCであり；
Ｇは、-Ｈ、-ＯＨ、$-CH_2OH$、$-R^{C3}OC(=O)OR^{C4}$、$-R^{C3}OC(=O)NR^{C4}R^{C5}$、および2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基からなる群から選択され；
Q^1は、Ｏ、ＳまたはNR^{C6}であり；
Q^2とQ^7の間に単結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれ独立してＮもしくはCR^{C2}であるか、またはQ^2とQ^7の間に二重結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれＣであり；
－Ｌ－の一端が、Q_3、Q_4、Q_5およびQ_6から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－Ｌ－と共有結合されている該原子がCR^{C2}であり、該CR^{C2}のＣ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－Ｌ－と共有結合されている前記原子がＣであり、該Ｃ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；－Ｌ－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子が、それぞれ独立してＯ、Ｓ、$C(R^{C2})_2$もしくはNR^{C2}であり、該Ｏ原子、該Ｓ原子、該$C(R^{C2})_2$のＣ原子もしくは該NR^{C2}のＮ原子と、環上でこれらの原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－Ｌ－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり、該CR^{C2}のＣ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；

Kは、-H、非置換アルキル基、R^{C7}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、およびR^{C7}で置換されたシクロアルキル基からなる群から選択され、立体特異的結合または非立体特異的結合を介して、前記式に示す6員環に結合されており；

R^{C1}は、非置換アルキル基、R^{C8}で置換されたアルキル基、非置換アリール基、R^{C8}で置換されたアリール基、非置換アルキルアリール基、R^{C8}で置換されたアルキルアリール基、非置換アルコキシル基、およびR^{C8}で置換されたアルコキシル基からなる群から選択され；

R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、および1個以上のハロ基で置換されたアリール基からなる群から選択され；

R^{C3}は、非置換アルキレン基、およびR^{C7}で置換されたアルキレン基からなる群から選択され；

R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、-H、非置換アルキル基、R^{C9}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、R^{C9}で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロシクリル基、R^{C9}で置換されたヘテロシクリル基、非置換アリール基、R^{C9}で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、およびR^{C9}で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択され；

R^{C6}は、-H、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

R^{C7}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

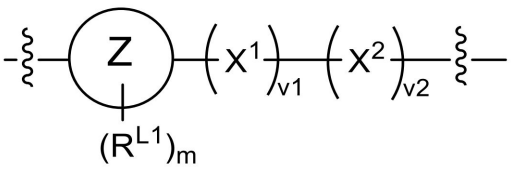
R^{C8}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

R^{C9}は、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびアルコキシル基からなる群から選択され；

nは、0、1、2、3または4である）、

－L－が、以下の式（III）：

【化３】



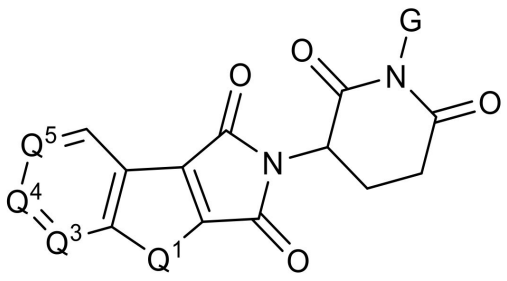
(III)

（式中、

Zは、それぞれ独立して0～4個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、5～12員環の二環基、8～15員環の三環基、および6～12員環のスピロ二環基からなる群から選択され；

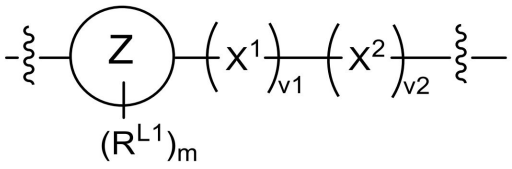
R^{L1}は、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、

ケト基、およびオキシド基からなる群から選択され；
X^1は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、メチレン基またはエチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、5～8員環のアリーレン基、1～3個のヘテロ原子を有する5～8員環のヘテロアリーレン基、3～7員環の環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロ環式アルキレン基、3～8員環の環式アルケニレン基、1～3個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および0～4個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1、2、3、4、5または6であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1または2であり；
前記ヘテロ原子は、N、OおよびSから選択される）
で示される、
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項２】
CLMが、以下の式（II）－２：
【化４】



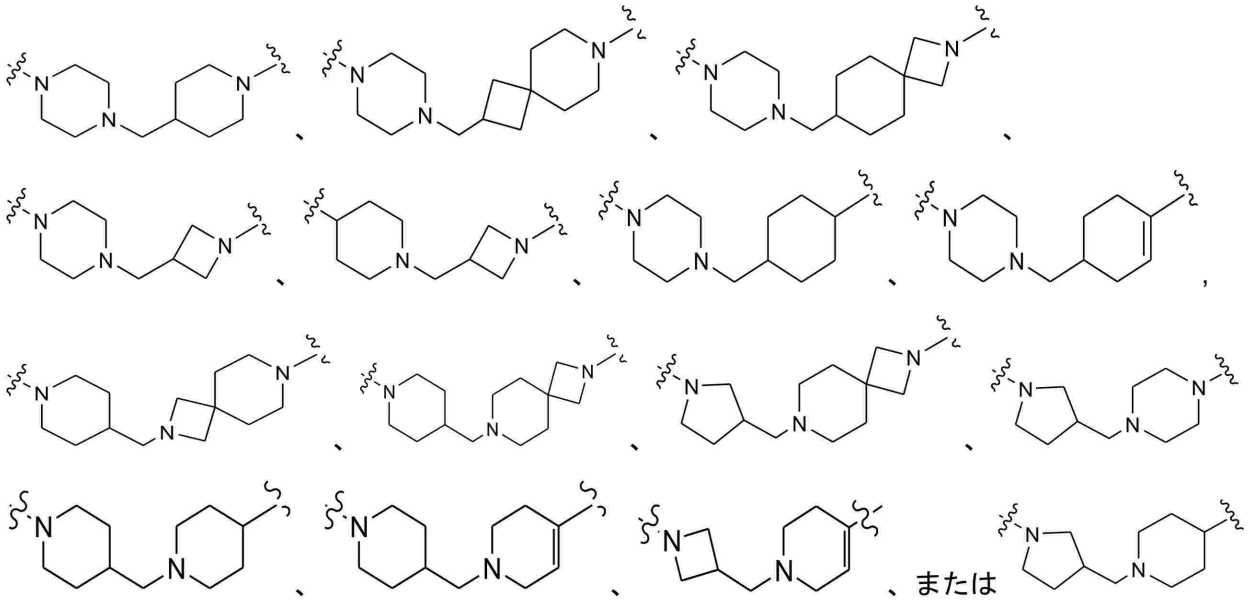
(II)-2

（式中、
Q_3、Q_4またはQ_5は、－L－の一端に共有結合されており；
Gは、-H、-OH、および$-CH_2OH$からなる群から選択され；
Q^1は、O、SまたはNR^{C6}であり；
－L－の一端が、Q_3、Q_4およびQ_5から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と結合されている該原子がCであり；－L－と結合していない、Q^3、Q^4およびQ^5から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり；
R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、非置換アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたアルキル基からなる群から選択され；
R^{C6}は、-H、$-CH_2OH$、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択される）
で示される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項３】
－L－が、以下の式（III）：
【化５】



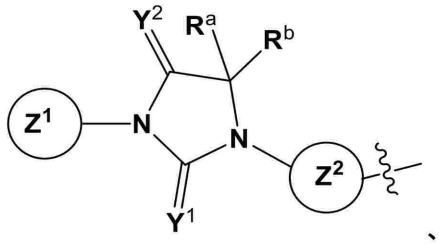
(III)

（式中、
Zは、それぞれ独立して1～2個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、6～10員環の二環基、および8～10員環のスピロ二環基からなる群から選択され；
X^1は、非置換メチレン基、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換されたメチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロ環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および1～2個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1または2であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1である）
で示される連結部分である、請求項１または２に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項４】
－Ｌ－が、
【化６】

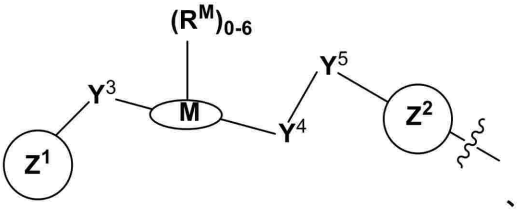


である、請求項３に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項５】
ＡＢＭが、以下の式：

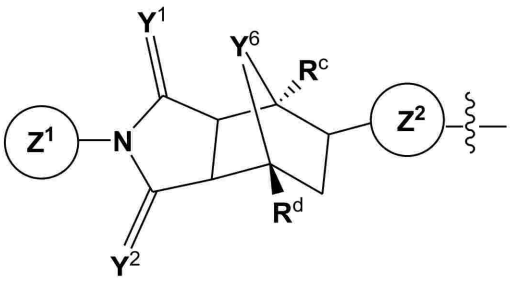
【化７】



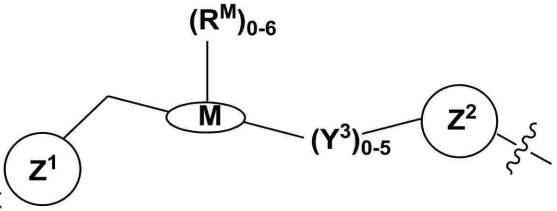
(IV)-a、



(IV)-b、



(IV)-c、または



(IV)-d

（式中、

Z^1は、アリール基、ヘテロアリール基、二環式基、およびヘテロ二環式基からなる群から選択され、各基は、それぞれ独立して、ハロ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、-CN、-C≡CH、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルコキシル基、非置換C_{2-6}アルケニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{2-6}アルケニル、非置換C_{2-6}アルキニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{3-6}アルキニル、およびこれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Y^1およびY^2は、それぞれ独立してNR^{Y1}、OまたはSであり；

Y^3、Y^4およびY^5は、それぞれ独立して、結合、-O-、-NR^{Y2}-、-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-SO_2-、ヘテロアリーレン基、およびアリーレン基からなる群から選択され；

Y^6は、-N(-R^{Y1})-、-O-または-S-であり；

Mは、非置換であるか、0～6個のR^M基で置換された、0～4個のヘテロ原子を有する3～6員環であり；

各R^M基は、それぞれ独立して、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、およびC_{1-6}アルコキシル基からなる群から選択されるか、または2個のR^M基が、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、-H、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、C_{1-6}アルコキシル基、環式基、およびヘテロ環式基からなる群から選択されるか、またはR^aとR^bが、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

Z^2は、結合、C_{1-6}アルキレン基、C_{1-6}ヘテロアルキレン基、-O-、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、脂環式二価基、ヘテロ環式二価基、ヘテロ二環式二価基、二環式アリーレン基、および二環式ヘテロアリーレン基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、1～10個のR^{Z2}基で置換されており；

各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、非置換C_{1-6}アルキル基、1個以上の-F

で置換されたC_{1-6}アルキル基、$-OR^{Z2A}$、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{4-6}シクロヘテロアルキル基、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-3}アルキル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換ヘテロ環式基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロ環式基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロ環式基、非置換アリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたアリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、二環式ヘテロアリール基、非置換C_{1-3}アルコキシル基、ならびに-F、-OH、$-NH_2$、$-NR^{Y1}R^{Y2}$および-CNから選択される1個以上の基で置換されたC_{1-3}アルコキシルからなる群から選択され；

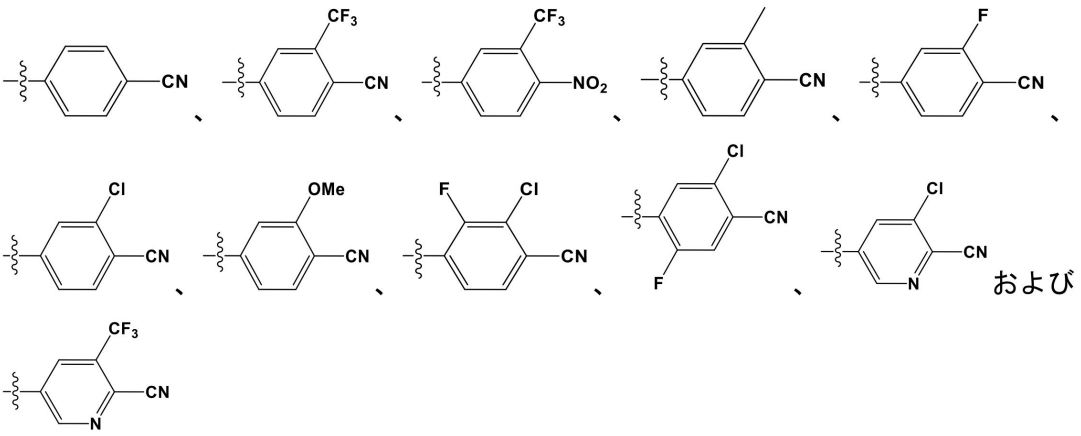
R^{Z2A}は、H、C_{1-6}アルキル基、およびC_{1-6}ヘテロアルキル基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、またはシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、ハロ基、もしくはC_{1-3}アルコキシル基で置換されている）

で示されるアンドロゲン受容体結合部分である、請求項１～４のいずれか１項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項６】

Z^1が、

【化８】

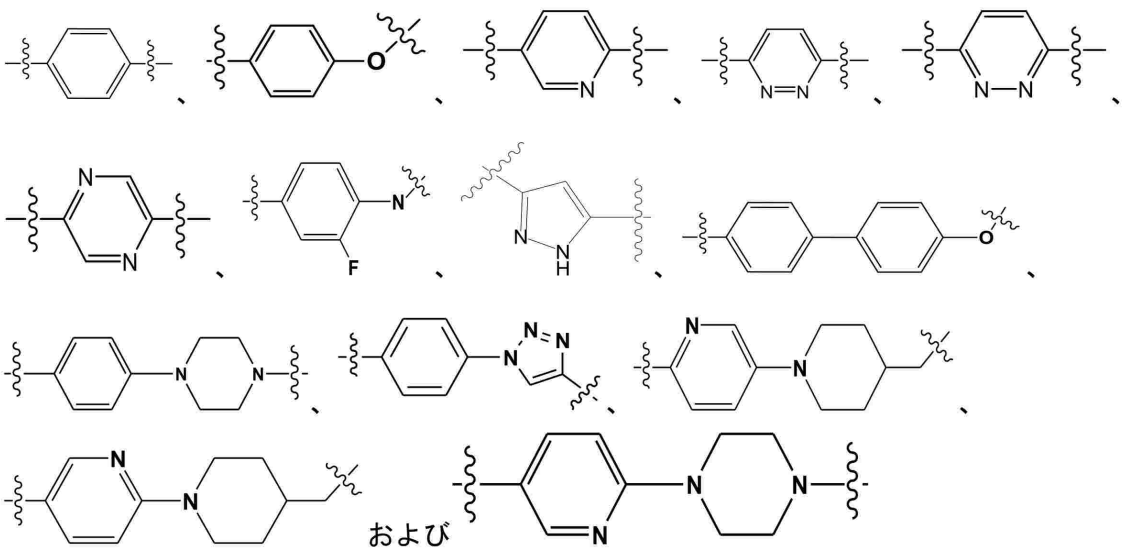


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項７】

Z^2が、

【化９】

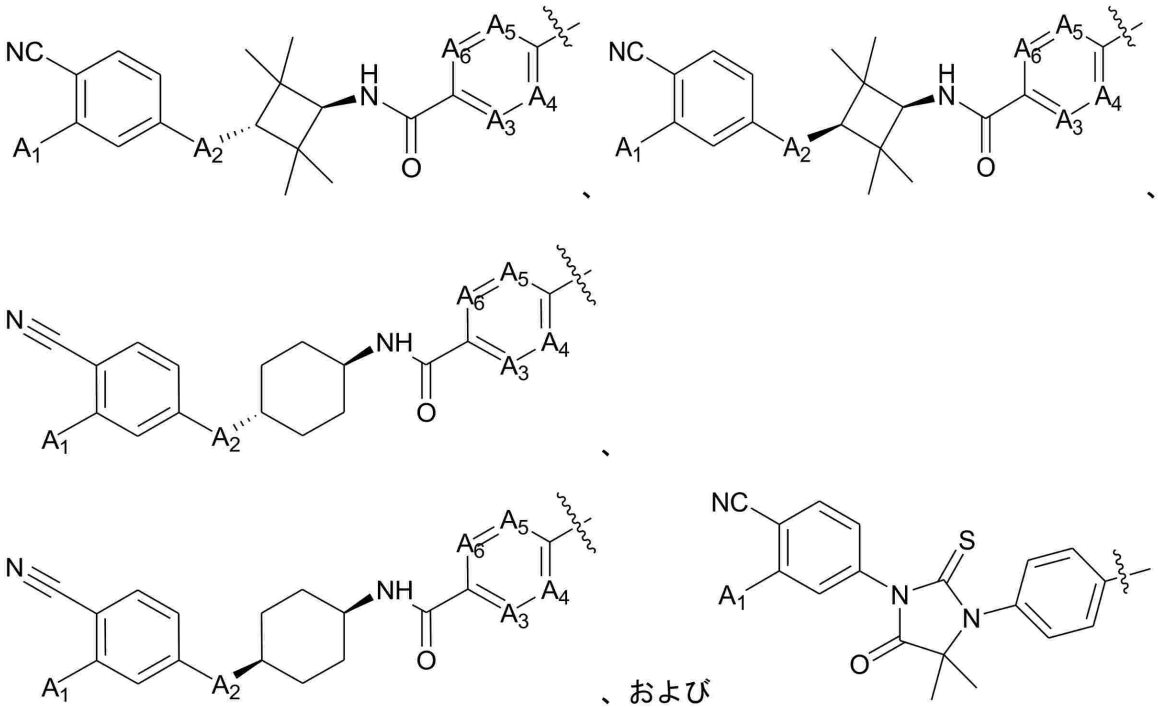


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項８】

ＡＢＭが、

【化１０】



（式中、

A_1は、-Cl、-F、-Brおよび-CF_3から選択され；

A_2は、-O-、-NH-、-N（-メチル）-および-N（-エチル）-から選択され；

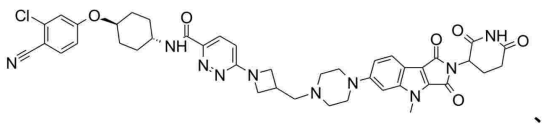
A_3、A_4、A_5およびA_6は、それぞれ独立して-CH-または-N-である）

からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

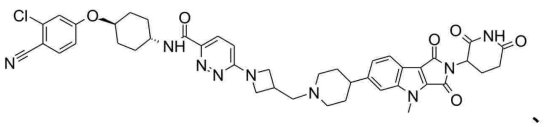
【請求項９】

前記二官能性化合物が、

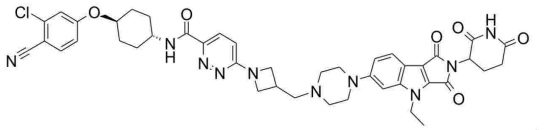
【化１１】



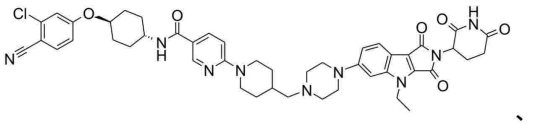
化合物 1、



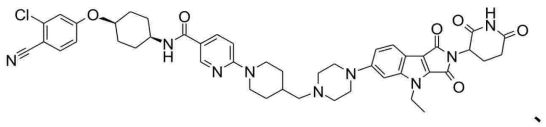
化合物 2、



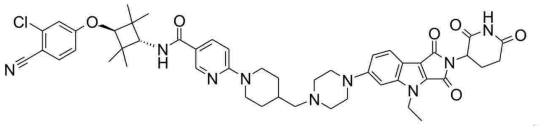
化合物 3、



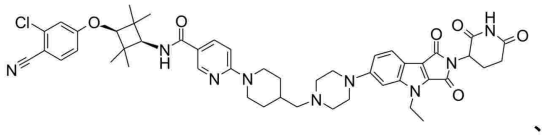
化合物 4、



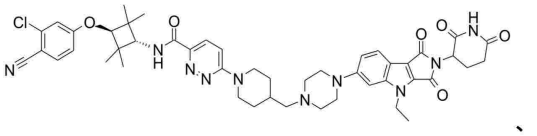
化合物 5、



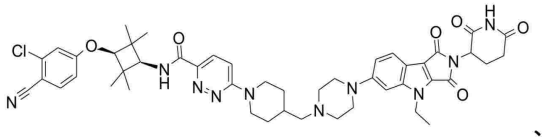
化合物 6、



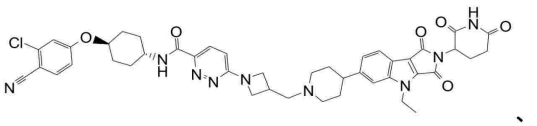
化合物 7、



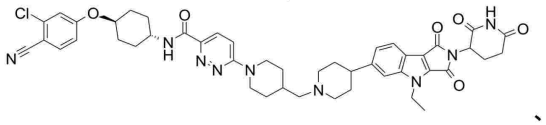
化合物 8、



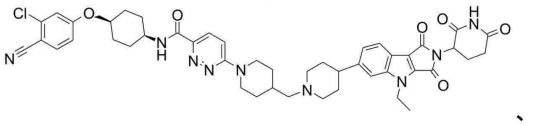
化合物 9、



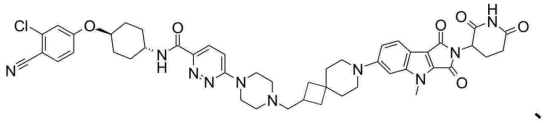
化合物 10、



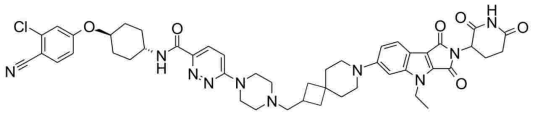
化合物 11、



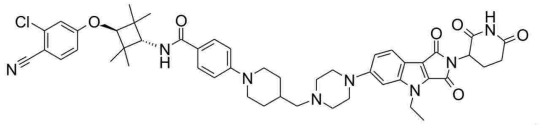
化合物 12、



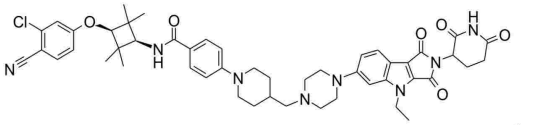
化合物 13、



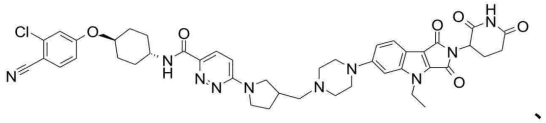
化合物 14、



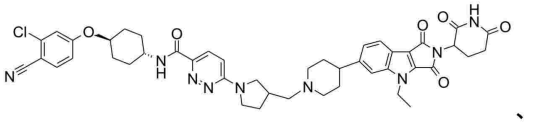
化合物 15、



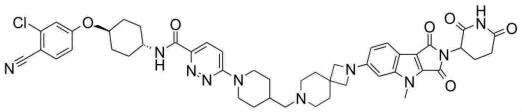
化合物 16、



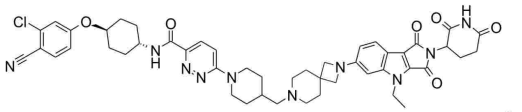
化合物 17、



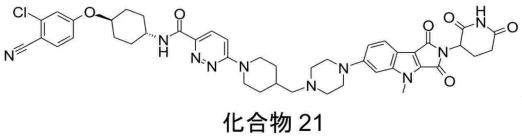
化合物 18、



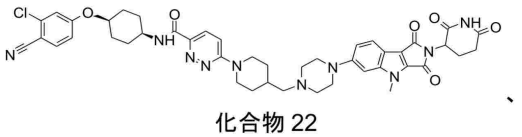
化合物 19、



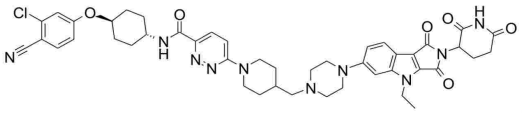
化合物 20、



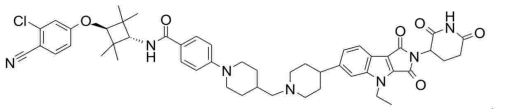
化合物 21、



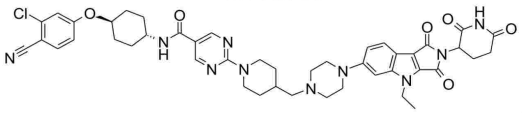
化合物 22、



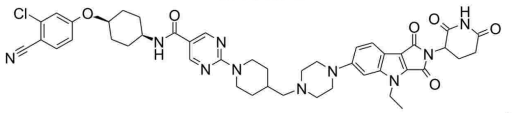
化合物 23、



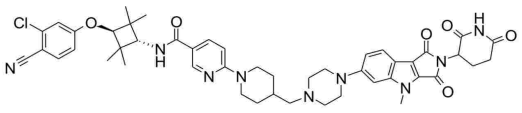
化合物 24、



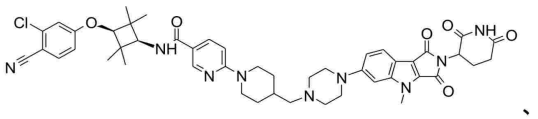
化合物 25、



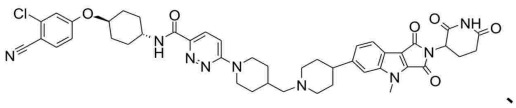
化合物 26、



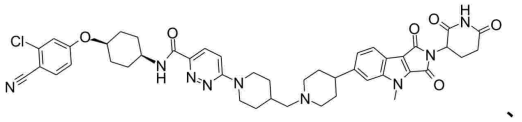
化合物 27、



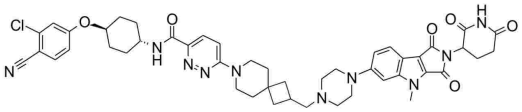
化合物 28、



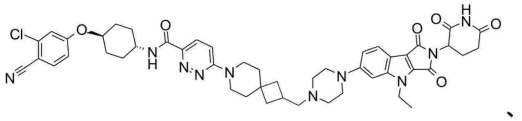
化合物 29、



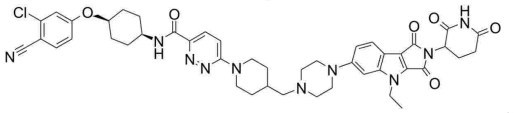
化合物 30、



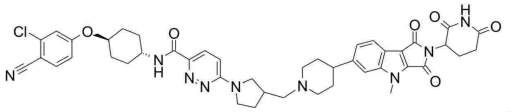
化合物 31、



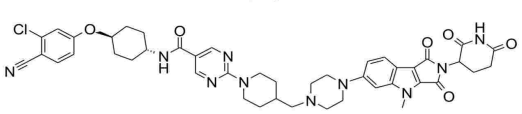
化合物 32、



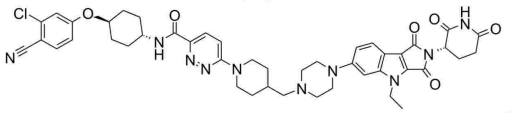
化合物 33、



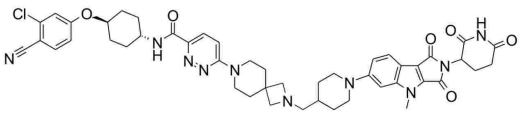
化合物 34、



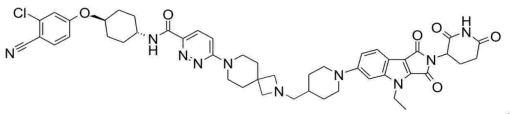
化合物 35、



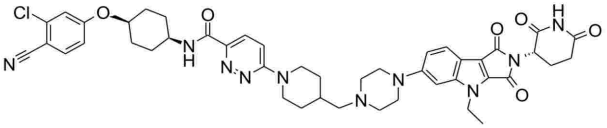
化合物 36、



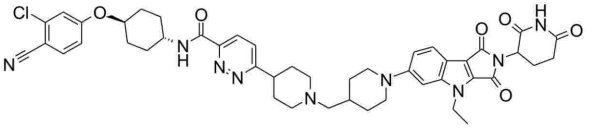
化合物 37、



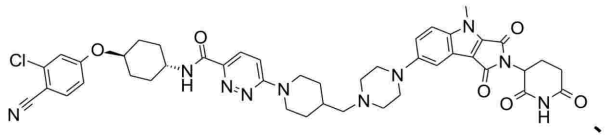
化合物 38、



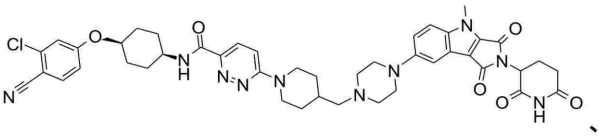
化合物 39、



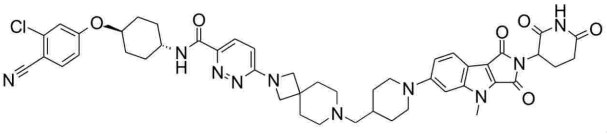
化合物 40、



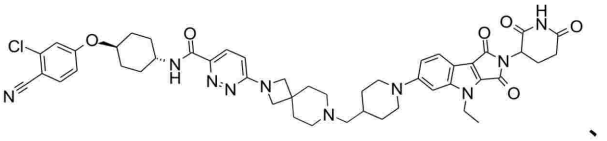
化合物 41、



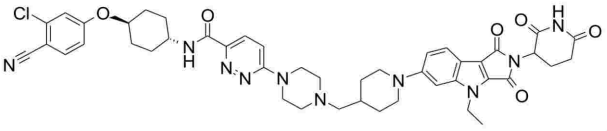
化合物 42、



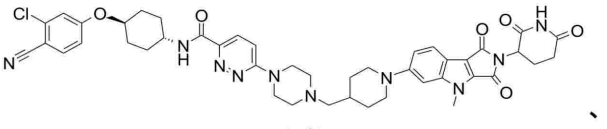
化合物 43、



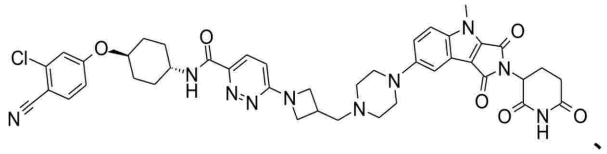
化合物 44、



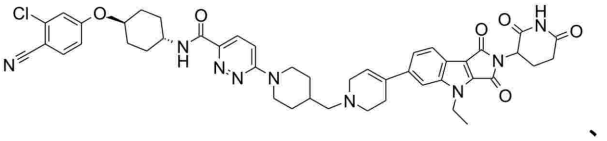
化合物 45、



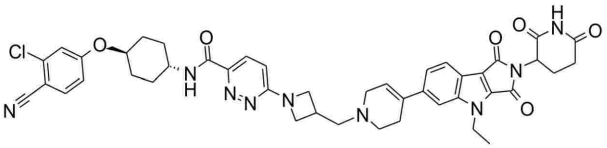
化合物 46、



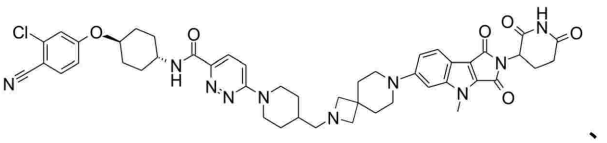
化合物 47、



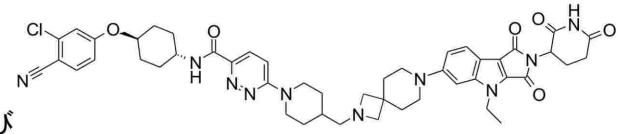
化合物 48、



化合物 49、



化合物 50、



および

化合物 51

からなる群から選択される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項１１】

第２の治療剤をさらに含む、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

アンドロゲン受容体関連疾患の治療を必要とする対象において、アンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法であって、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または請求項１０もしくは１１に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む、

方法。
【請求項１３】
前記アンドロゲン受容体関連疾患が、アンドロゲン受容体に関連するがん、またはアンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記アンドロゲン受容体に関連するがんが、乳がんまたは前立腺がんである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記アンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患が、男性型脱毛症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、男性型多毛症、またはアトピー性皮膚炎である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１８】
第２の治療剤を有効量で投与する工程をさらに含む、請求項１２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
１．本発明の技術分野
本開示は、二官能性化合物、該二官能性化合物を含む医薬組成物、および前記二官能性化合物を投与することによりアンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
２．先行技術に関する説明
タンパク質は接触面が大きく、タンパク質同士の相互作用に関与する溝が浅かったり、界面が平らであることから、低分子を使用してタンパク質間相互作用を標的化することは難しい。一方、病原性タンパク質にユビキチンでタグ付けした後、26Sプロテアソーム系によりその病原性タンパク質を分解するというモダリティは、疾患の原因を広範かつ完全に取り除けることが示されている（Sun et al., Signal Transduct. Target Ther. 2019, 4:64）。E1酵素やE2酵素だけでなく、E3ユビキチンリガーゼ（「E3リガーゼ」としても知られる）や、それらの基質認識タンパク質も、ユビキチン化に対して基質特異性を付与する。これらの酵素や基質は、標的タンパク質基質の特異的かつ選択的な分解に極めて重要である。標的化されたタンパク質分解の近年の開発では、セレブロン（CRBN）E3リガーゼ、フォン・ヒッペル・リンドウ病腫瘍抑制因子（VHL）E3リガーゼ、マウス二重微小染色体2タンパク質（MDM2）E3リガーゼ、cell inhibitor of apoptosis protein（cIAP）E3リガーゼなどのE3リガーゼが、低分子タンパク質からなる分解誘導化合物の設計に利用され、成功を収めている。これらの分子は、治療薬候補になる可能性がある（Wang et al., Acta Pharm Sin B. 2020 Feb;10(2):207-238）。
【０００３】
治療有効性を有するE3リガーゼの1つとして、セレブロンE3リガーゼがあり、セレブロンE3リガーゼは、ヒトではCRBN遺伝子によりコードされるタンパク質である。CRBNのオーソログは、植物からヒトまで高度に保存されている。セレブロンは、損傷DNA結合タンパク質１（DDB1）、Cullin-4A（CUL4A）およびRegulator of Cullins 1（ROC1）とともにE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。E3ユビキチンリガーゼ複合体は、その他の多数のタンパク質をユビキチン化する（Vriend et al., Front Mol Biosci. 2018, 5:19）。
【０００４】
アンドロゲン受容体（AR）は、テストステロンやジヒドロテストステロンなどのアンドロゲン類により活性化される核ホルモン受容体ファミリーに属している。アンドロゲン

受容体にアンドロゲンが結合すると、アンドロゲン受容体が核内に移行して、転写因子として作用することにより、男性性徴を担う遺伝子発現を促進する。アンドロゲン受容体は男性性徴の発達を担うが、前立腺がん細胞の増殖や生存も促す（Salami et al., Commun. Biol. 2018, 1:100）。

【０００５】

前立腺がんの治療戦略として、アンドロゲン受容体のシグナル伝達の抑制が一般に行われている。前立腺がんは、世界中で２番目に多く診断されているがんであり、男性の死因の第５位である。限局性前立腺がんまたは所属リンパ節転移を有する前立腺がんの男性患者の大半では、５年生存率は100％に近くに達する。前立腺がんと診断され、身体の他の部位への転移が認められる男性患者の５年生存率は31％である。GLOBOCANの推計に基づくと、2020年に世界中で新たに報告された前立腺がん症例は141万件に達し、37万5千人が死に至っている。数十年にわたって、前立腺がんを管理するための標準治療として、外科的去勢術または化学的去勢術によるアンドロゲン遮断療法（ADT）が行われてきた。しかし、最終的には去勢抵抗性前立腺がんを発症し、血清テストステロン値が去勢レベル以下になっているにもかかわらず腫瘍細胞の増殖が再発する。アビラテロン酢酸エステル（ABI）やエンザルタミド（ENZ）などの第２世代抗アンドロゲン薬が承認され、アパルタミド（APA）およびダロルタミド（DARO）が近年承認を受けたことから、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）患者の全生存率が向上した。しかし、がん化学療法でよく見られるように、疾患が進行するにつれて薬剤に耐性を持つ逃避変異が現れる（Zhao et al., Mol Cancer Ther. 2020, 19(8):1708-1718）。また、アンドロゲンおよびアンドロゲン受容体が、男性型脱毛症、ざ瘡、男性型多毛症、アトピー性皮膚炎などの多くの皮膚疾患に関与していることも見出された。皮膚では大量の性ホルモンが合成されており、アンドロゲンは、発毛、上皮バリアの恒常性、創傷治癒、皮脂腺の成長や分化などに影響を及ぼしている。近年、これらの皮膚疾患には、クラスコステロン、酢酸シプロテロン、フルタミドなどの抗アンドロゲン薬が治療に使用されている。アンドロゲン濃度とアンドロゲン受容体濃度は、アンドロゲン受容体のシグナル伝達が関与する疾患の発症において重要な役割を果たすことがある（Zhou et al., Journal of Biosciences and Medicines 2022, 10:180-200）。

【０００６】

本開示は、タンパク質分解誘導キメラ（PROTAC）二官能性化合物を使用して、アンドロゲン受容体を介した疾患もしくは障害またはアンドロゲン受容体に依存した疾患もしくは障害を治療するための代替方法を提供する。PROTACに関する関連特許出願は、WO2018071606、WO2018144649およびWO2021143816に開示されている。しかし、アンドロゲン受容体関連疾患またはアンドロゲン受容体関連障害の治療により優れた効果を有する化合物が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本開示は、セレブロン（CRBN）E3ユビキチンリガーゼ結合部分と、アンドロゲン受容体結合部分を含むタンパク質分解誘導キメラ（PROTAC）二官能性化合物を提供する。このPROTAC化合物は、アンドロゲン受容体を分解するようにユビキチン・プロテアソーム分解系に指向性を持たせ、アンドロゲン受容体を分解し、かつ／またはその他の作用によりアンドロゲン受容体を阻害する。予想外にも、この二官能性化合物は、アンドロゲン受容体の分解に対して高い有効性が示されている。

【０００８】

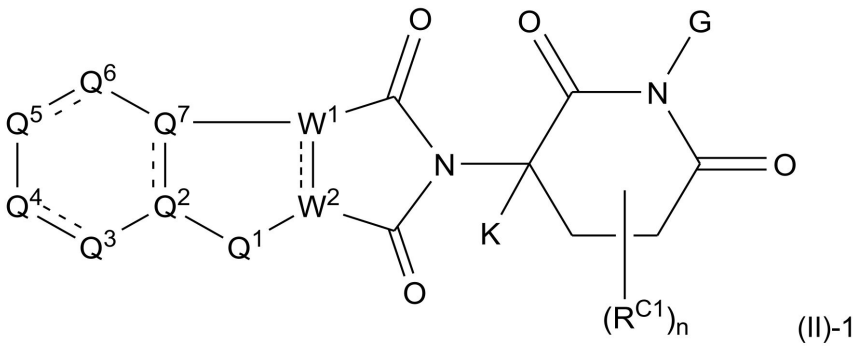
一態様において、本開示は、二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグであって、

前記二官能性化合物が、以下の式（I）：

ABM－L－CLM（I）

で示され、

前記式中、
ＡＢＭは、アンドロゲン受容体結合部分であり、
－Ｌ－は、連結部分であり、
ＣＬＭは、以下の式（ＩＩ）－１で示されるセレブロンＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分であり
【化１】



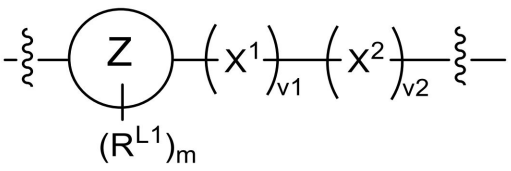
(II)-1

（式中、
【化２】



は、単結合または二重結合を示し；
－Ｌ－の一端は、Q_3、Q_4、Q_5またはQ_6に共有結合されており、－Ｌ－の他端は、ＡＢＭに共有結合されており；
W^1とW^2の間に単結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれ独立してCR^{C2}もしくはＮであるか、またはW^1とW^2の間に二重結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれＣであり；
Ｇは、-Ｈ、-ＯＨ、$-CH_2OH$、$-R^{C3}OC(=O)OR^{C4}$、$-R^{C3}OC(=O)NR^{C4}R^{C5}$、および２-（トリメチルシリル）エトキシメチル基からなる群から選択され；
Q^1は、Ｏ、ＳまたはNR^{C6}であり；
Q^2とQ^7の間に単結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれ独立してＮもしくはCR^{C2}であるか、またはQ^2とQ^7の間に二重結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれＣであり；
－Ｌ－の一端が、Q_3、Q_4、Q_5およびQ_6から選択されるいずれか１個の原子に共有結合されている場合、－Ｌ－と共有結合されている該原子がCR^{C2}であり、該CR^{C2}のＣ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する２個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－Ｌ－と共有結合されている前記原子がＣであり、該Ｃ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する２個の原子の一方との間に二重結合が存在し；－Ｌ－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子が、それぞれ独立してＯ、Ｓ、$C(R^{C2})_2$もしくはNR^{C2}であり、該Ｏ原子、該Ｓ原子、該$C(R^{C2})_2$のＣ原子もしくは該NR^{C2}のＮ原子と、環上でこれらの原子に隣接する２個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－Ｌ－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり、該CR^{C2}のＣ原子と、環上で該Ｃ原子に隣接する２個の原子の一方との間に二重結合が存在し；
Ｋは、-Ｈ、非置換アルキル基、R^{C7}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、およびR^{C7}で置換されたシクロアルキル基からなる群から選択され、立体特異的結合または非立体特異的結合を介して、前記式に示す６員環に結合されており；
R^{C1}は、非置換アルキル基、R^{C8}で置換されたアルキル基、非置換アリール基、R^{C8}で置換されたアリール基、非置換アルキルアリール基、R^{C8}で置換されたアルキルアリール基、非置換アルコキシル基、およびR^{C8}で置換されたアルコキシル基からなる群から選択

され；
R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、および1個以上のハロ基で置換されたアリール基からなる群から選択され；
R^{C3}は、非置換アルキレン基、およびR^{C7}で置換されたアルキレン基からなる群から選択され；
R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、-H、非置換アルキル基、R^{C9}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、R^{C9}で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロシクリル基、R^{C9}で置換されたヘテロシクリル基、非置換アリール基、R^{C9}で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、およびR^{C9}で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択され；
R^{C6}は、-H、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；
R^{C7}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；
R^{C8}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；
R^{C9}は、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびアルコキシル基からなる群から選択され；
nは、0、1、2、3または4である）、
－L－が、以下の式（III）：
【化３】



(III)

（式中、
Zは、それぞれ独立して0～4個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、5～12員環の二環基、8～15員環の三環基、および6～12員環のスピロ二環基からなる群から選択され；
R^{L1}は、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、ケト基、およびオキシド基からなる群から選択され；
X^1は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、メチレン基またはエチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、5～8員環のアリーレン基、1～3個のヘテロ原子を有する5～8員環のヘテロアリーレン基、3～7員環の環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテ

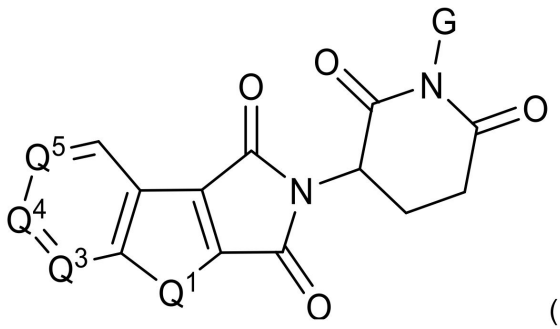
ロ環式アルキレン基、3～8員環の環式アルケニレン基、1～3個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および0～4個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1、2、3、4、5または6であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1または2であり；
前記ヘテロ原子は、N、OおよびSから選択される）
で示される、
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグを提供する。

【０００９】
別の一態様において、本開示は、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【００１０】
さらに別の一態様において、本開示は、アンドロゲン受容体関連疾患の治療を必要とする対象において、アンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法であって、前記化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または前記医薬組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【００１１】
いくつかの実施形態では、CLMは、以下の式（II）－2：

【化４】



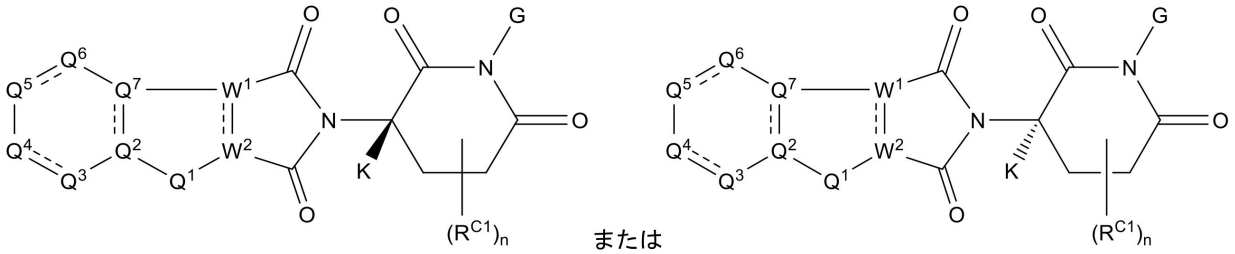
(II)-2

（式中、
Q_3、Q_4またはQ_5は、－L－の一端に共有結合されており；
Gは、-H、-OH、および$-CH_2OH$からなる群から選択され；
Q^1は、O、SまたはNR^{C6}であり；
－L－の一端が、Q_3、Q_4およびQ_5から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と結合されている該原子がCであり；－L－と結合していない、Q^3、Q^4およびQ^5から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり；
R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、非置換アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたアルキル基からなる群から選択され；
R^{C6}は、-H、$-CH_2OH$、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択される）
で示される。

【００１２】
いくつかの実施形態では、式（II）－1に含まれるヘテロ原子は、N、OおよびSからそれぞれ独立して選択される。

【００１３】
いくつかの実施形態では、Gは、-H、-OH、$-CH_2OH$、$-CH_2OCOOCH_3$および2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基からなる群から選択される。

【００１４】
いくつかの実施形態では、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基は、「ＳＥＭ基」と略される。
【００１５】
いくつかの実施形態では、Ｋは、以下の式に示すように立体特異的結合を介して6員環に結合されている。
【化５】

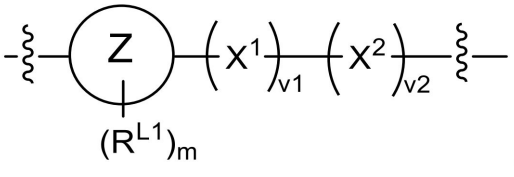


または

(II)-1a　　(II)-1b

【００１６】
本発明において、Ｋが結合している6員環上炭素は、キラル炭素中心であり、本開示の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグは、式（II）－1aまたは式（II）－1bで示されるＣＬＭを有する2つの立体異性体として存在しうる。本開示の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグは、これらの立体異性体の一方または両方を有していてもよい。
【００１７】
いくつかの実施形態では、Ｋは、-Ｈ、非置換C_{1-6}アルキル基、R^{C7}で置換されたC_{1-6}アルキル基、およびC_{3-8}シクロアルキル基からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｋは、非置換C_{1-3}アルキル基、またはR^{C7}で置換されたC_{1-3}アルキル基であってもよい。
【００１８】
いくつかの実施形態では、Ｋは、それぞれ非置換であるか、またはR^{C7}で置換された、直鎖アルキルおよび分岐アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｋは、それぞれ非置換であるか、またはR^{C7}で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｋは、それぞれ非置換であるか、またはR^{C7}で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。
【００１９】
いくつかの実施形態では、R^{C1}は、非置換C_{1-6}アルキル基、R^{C8}で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{3-8}アリール基、R^{C8}で置換されたC_{3-8}アリール基、非置換C_{3-8}アルキルアリール基、R^{C8}で置換されたC_{3-8}アルキルアリール基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、またはR^{C8}で置換されたC_{1-6}アルコキシル基であってもよい。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、非置換C_{1-3}アルキル基、R^{C8}で置換されたC_{1-3}アルキル基、非置換C_{1-3}アルコキシル基、またはR^{C8}で置換されたC_{1-3}アルコキシル基であってもよい。
【００２０】
いくつかの実施形態では、R^{C1}は、それぞれ非置換であるか、またはR^{C8}で置換された、直鎖アルキルおよび分岐アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、それぞれ非置換であるか、またはR^{C8}で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C1}は、それぞれ非置換であるか、またはR^{C8}で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。

【００２１】
本開示において、ハロ基は、F、Cl、BrまたはIであってもよい。本開示において、ハロ基は、FまたはClであってもよい。本開示において、ハロ基はFである。
【００２２】
本開示において、R^{C2}は、-H、-D（重水素）、ハロ基、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択される。本開示において、R^{C2}は、-H、-D、-F、-Cl、非置換C_{1-3}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-3}アルキル基からなる群から選択される。
【００２３】
本開示において、R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、非置換C_{1-6}アルキル基、R^{C9}で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{3-8}シクロアルキル基、R^{C9}で置換されたC_{3-8}シクロアルキル基、非置換C_{3-8}ヘテロシクリル基、R^{C9}で置換されたC_{3-8}ヘテロシクリル基、C_{3-8}アリール基、およびC_{3-8}ヘテロアリール基からなる群から選択される。本開示において、R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、非置換C_{1-3}アルキル基、およびR^{C9}で置換されたC_{1-3}アルキル基からなる群から選択される。本開示において、R^{C4}は、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルであってもよい。
【００２４】
いくつかの実施形態では、R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、またはR^{C9}で置換された、直鎖アルキルおよび分岐アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、またはR^{C9}で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、またはR^{C9}で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。
【００２５】
いくつかの実施形態では、CLMは、式（II）－1または式（II）－2で示され、式中、Q^1はNR^{C6}であり、R^{C6}は、-H、非置換C_{1-6}アルキル基、または1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基である。いくつかの実施形態では、Q^1はNR^{C6}であり、R^{C6}は、H、非置換C_{1-3}アルキル基、または1個以上のハロ基で置換されたC_{1-3}アルキル基である。いくつかの実施形態では、Q^1はNR^{C6}であり、R^{C6}は、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルから選択される非置換C_{1-3}アルキル基である。いくつかの実施形態では、Q^1はNR^{C6}であり、R^{C6}は、F、ClおよびBrからそれぞれ独立して選択される1個以上のハロ基で置換された、メチル、エチル、n-プロピル、およびイソプロピルから選択されるC_{1-3}アルキル基である。
【００２６】
いくつかの実施形態では、－L－の一端はQ_4またはQ_5に共有結合されている。いくつかの実施形態では、－L－の一端はQ_4に共有結合されている。
【００２７】
式（II）－1または式（II）－2に示す三環系（1個のN原子、2個のC原子、W^1、W^2、Q^1、Q^2、Q^3、Q^4、Q^5、Q^6およびQ^7により構成されている）において、二重結合および単結合は、各式に示す二官能性化合物の構成と、原子価の相互作用に関する公知の規則に従って示されており、これらに従って解釈される。
【００２８】
いくつかの実施形態では、－L－は、以下の式（III）：
【化６】



(III)

（式中、
Zは、それぞれ独立して1～2個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、6～10員環の二環基、および8～10員環のスピロ二環基からなる群から選択され；
X^1は、非置換メチレン基、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換されたメチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロ環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および1～2個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1または2であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1である）
で示される。

【００２９】

いくつかの実施形態では、式（III）におけるヘテロ原子は、N、OおよびSからそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、Z環は、N、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、Zは、1個または2個のヘテロ原子を有する、3員環、4員環、5員環、6員環または7員環の非置換ヘテロ環式アルキレン基である。いくつかの実施形態では、Zは、1個または2個のヘテロ原子を有する、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環または12員環のスピロ二環式二価基である。

【００３１】

いくつかの実施形態では、R^{L1}は、非置換C_{1-3}アルキル基、C_{1-3}アルコキシル基で置換されたC_{1-3}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-3}アルキル基、ハロ基、C_{1-3}アルコキシル基、ケト基、およびオキシド基からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R^{L1}は、オキシド基であり、Z環上の1個のヘテロ原子Nに結合してN-オキシド基（N^+-O^-）を形成している。

【００３２】

いくつかの実施形態では、R^{L1}は、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{L1}は、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。

【００３３】

いくつかの実施形態では、X^1は、1個または2個のC_{1-6}アルキルで置換されたメチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1個または2個のC_{1-3}アルキルで置換されたメチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1個または2個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたメチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1個または2個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたメチレン基である。

【００３４】

いくつかの実施形態では、X^1は、1～4個のC_{1-6}アルキルで置換されたエチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1～4個のC_{1-3}アルキルで置換されたエチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1～4個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたエチレン基である。いくつかの実施形態では、X^1は、1～4個のC_{3-6}シクロアルキルで置換されたエチレン基である。

【００３５】

いくつかの実施形態では、X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個または2個のヘテロ原子を有する3員環、4員環、5員

環、6員環または7員環のヘテロ環式アルキレン基である。いくつかの実施形態では、X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個または2個のヘテロ原子を有する3員環、4員環、5員環、6員環、7員環または8員環のヘテロ環式アルケニレン基である。いくつかの実施形態では、X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個または2個のヘテロ原子を有する6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環または12員環のスピロ二環式二価基である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、X^2は、1～3個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する3員環のヘテロ環式アルキレン基、1～2個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、2個のヘテロ原子を有する3員環のヘテロ環式アルキレン基、1～5個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する4員環のヘテロ環式アルキレン基、1～4個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、2個のヘテロ原子を有する4員環のヘテロ環式アルキレン基、または1～6個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1～2個のヘテロ原子を有する5～7員環のヘテロ環式アルキレン基である。

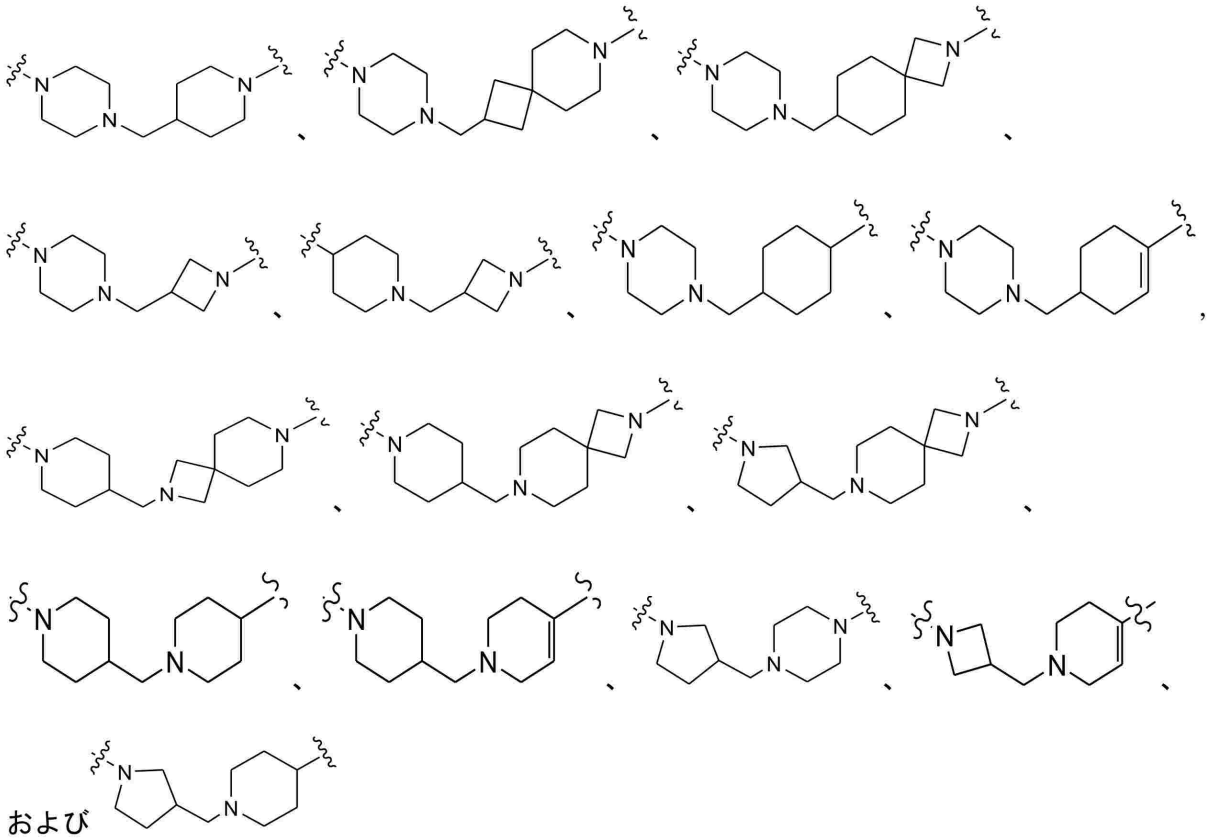
【００３７】

いくつかの実施形態では、X^2は、1～3個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する3員環のヘテロ環式アルケニレン基、1～3個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する4員環のヘテロ環式アルケニレン基、1～2個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、2個のヘテロ原子を有する4員環のヘテロ環式アルケニレン基、1～5個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する5員環のヘテロ環式アルケニレン基、1～4個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、2個のヘテロ原子を有する5員環のヘテロ環式アルケニレン基、1～6個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、1個のヘテロ原子を有する6員環、7員環もしくは8員環のヘテロ環式アルケニレン基、または1～6個のアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、2個のヘテロ原子を有する6員環、7員環もしくは8員環のヘテロ環式アルケニレン基である。

【００３８】

いくつかの実施形態では、－Ｌ－は、

【化７】

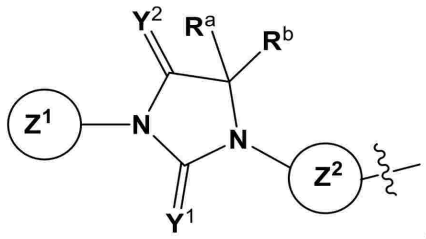


からなる群から選択される。

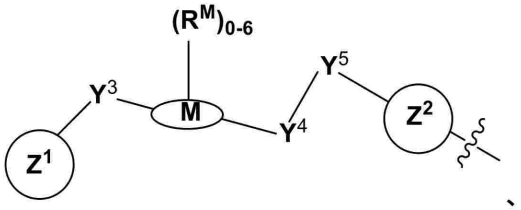
【００３９】

いくつかの実施形態では、ＡＢＭは、以下の式：

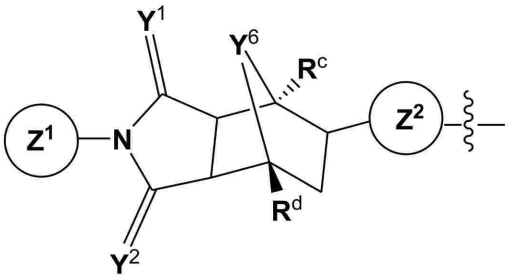
【化８】



(IV)-a

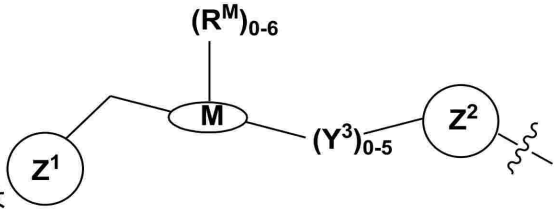


(IV)-b



(IV)-c

、または



(IV)-d

（式中、

Z^1は、アリール基、ヘテロアリール基、二環式基、およびヘテロ二環式基からなる群

から選択され、各基は、それぞれ独立して、ハロ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、-CN、-C≡CH、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルコキシル基、非置換C_{2-6}アルケニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{2-6}アルケニル、非置換C_{2-6}アルキニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{3-6}アルキニル、およびこれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Y^1およびY^2は、それぞれ独立してNR^{Y1}、OまたはSであり；

Y^3、Y^4およびY^5は、それぞれ独立して、結合、-O-、$-NR^{Y2}-$、$-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-$、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、$-SO_2-$、ヘテロアリーレン基、およびアリーレン基からなる群から選択され；

Y^6は、$-N(-R^{Y1})-$、-O-または-S-であり；

Mは、非置換であるか、0～6個のR^M基で置換された、0～4個のヘテロ原子を有する3～6員環であり；

各R^M基は、それぞれ独立して、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、およびC_{1-6}アルコキシル基からなる群から選択されるか、または2個のR^M基が、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、-H、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、C_{1-6}アルコキシル基、環式基、およびヘテロ環式基からなる群から選択されるか、またはR^aとR^bが、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

Z^2は、結合、C_{1-6}アルキレン基、C_{1-6}ヘテロアルキレン基、-O-、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、脂環式二価基、ヘテロ環式二価基、ヘテロ二環式二価基、二環式アリーレン基、および二環式ヘテロアリーレン基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、1～10個のR^{Z2}基で置換されており；

各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、非置換C_{1-6}アルキル基、1個以上の-Fで置換されたC_{1-6}アルキル基、$-OR^{Z2A}$、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{4-6}シクロヘテロアルキル基、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-3}アルキル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換ヘテロ環式基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロ環式基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロ環式基、非置換アリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたアリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、二環式ヘテロアリール基、非置換C_{1-3}アルコキシル基、ならびに-F、-OH、$-NH_2$、$-NR^{Y1}R^{Y2}$および-CNから選択される1個以上の基で置換されたC_{1-3}アルコキシルからなる群から選択され；

R^{Z2A}は、H、C_{1-6}アルキル基、およびC_{1-6}ヘテロアルキル基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、またはシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、ハロ基、もしくはC_{1-3}アルコキシル基で置換されている）

で示されるアンドロゲン受容体結合部分である。

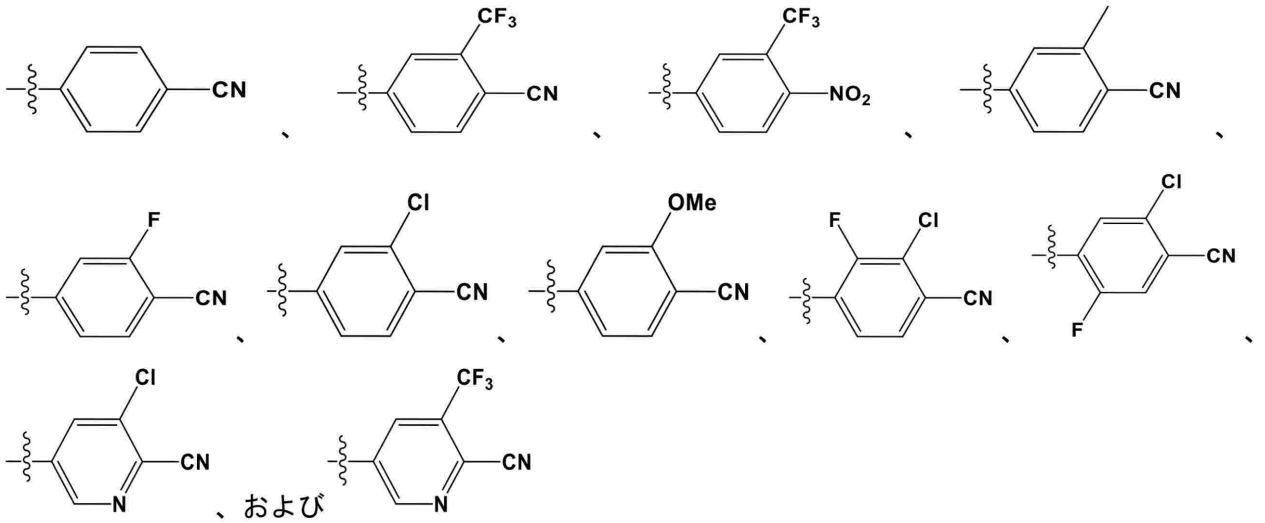
【００４０】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）－ａ、（ＩＶ）－ｂ、（ＩＶ）－ｃまたは（ＩＶ）－ｄにおけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯおよびＳからそれぞれ独立して選択される。

【００４１】

いくつかの実施形態では、Z^1は、

【化９】

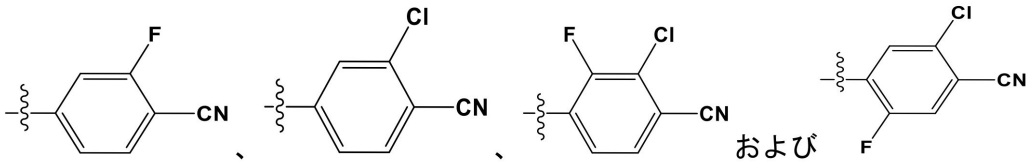


からなる群から選択される。

【００４２】

いくつかの実施形態では、Z^1は、

【化１０】

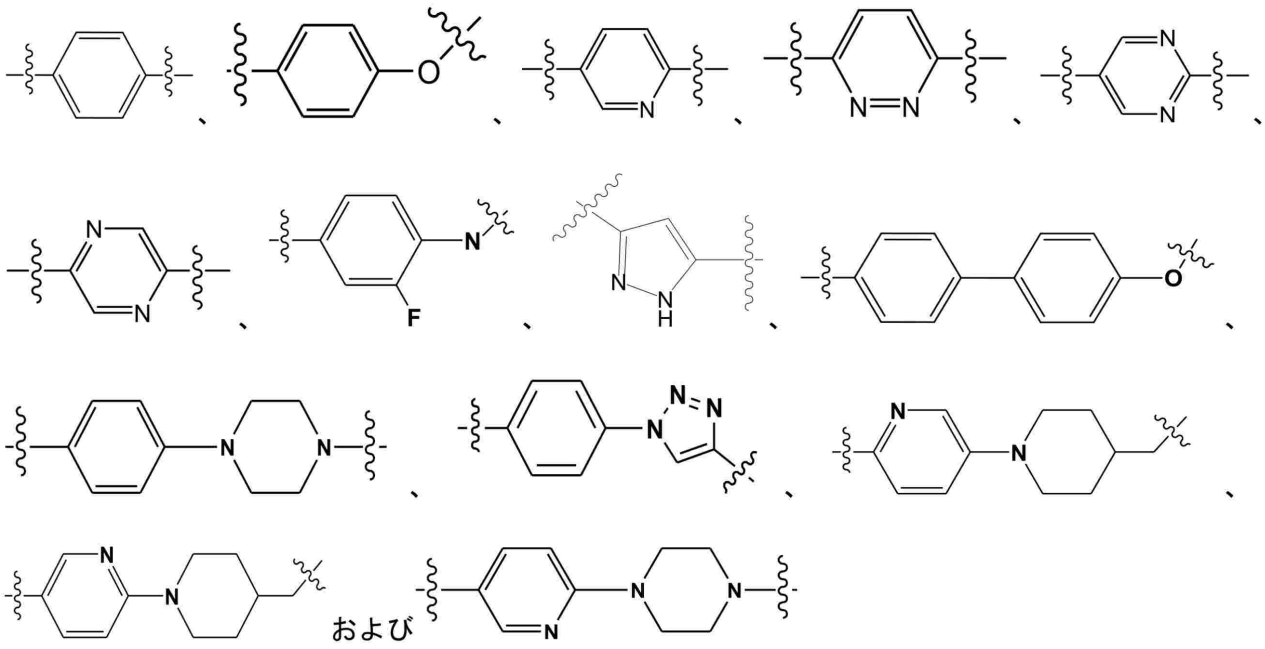


からなる群から選択される。

【００４３】

いくつかの実施形態では、Z^2は、

【化１１】

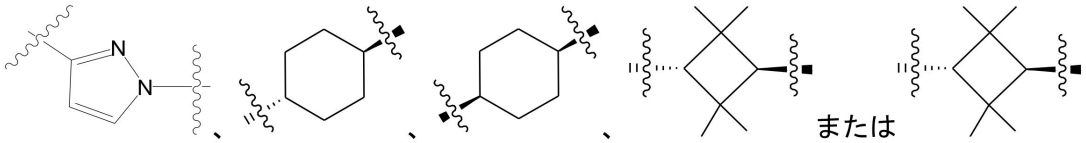


からなる群から選択される。

【００４４】

いくつかの実施形態では、Ｍは、

【化１２】



である。

【００４５】

いくつかの実施形態では、各R^M基は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、各R^M基は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、各R^M基は、それぞれ独立して、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルである。

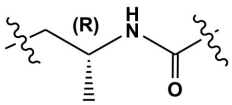
【００４６】

いくつかの実施形態では、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、C_{1-6}アルコキシル基で置換されているか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルである。

【００４７】

いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）－ｄに示される$(Y^3)_{0-5}$は、

【化１３】



である。（Ｒ）は、炭素がR配置（右回り）であることを示す。

【００４８】

いくつかの実施形態では、各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、それぞれ非置換であるか、または1個以上のハロ基で置換された、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。

【００４９】

いくつかの実施形態では、R^{Z2A}は、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{Z2A}は、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。

【００５０】

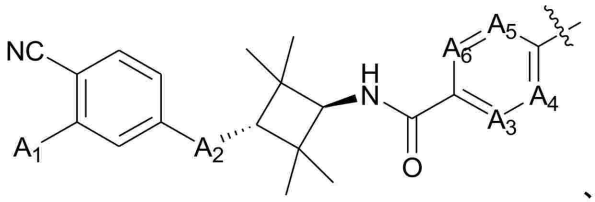
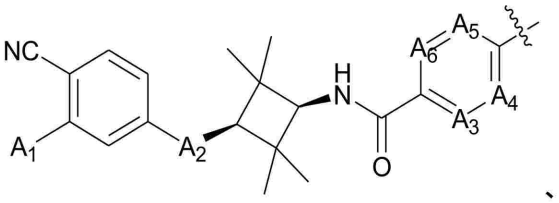
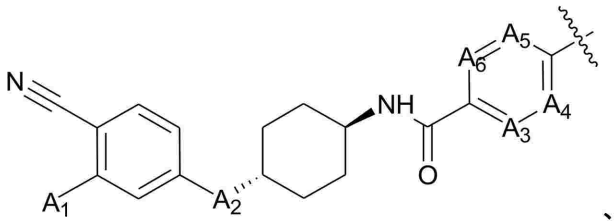
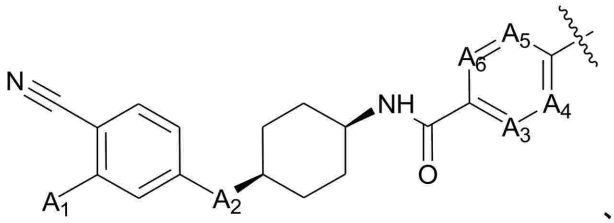
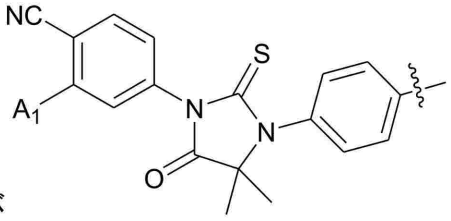
いくつかの実施形態では、R^{Z2A}は、直鎖C_{1-6}ヘテロアルキルおよび分岐C_{1-6}ヘテロアルキルからなる群から選択されるヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ

Z^{2A}は、直鎖C_{1-3}ヘテロアルキルおよび分岐C_{1-3}ヘテロアルキルからなる群から選択されるヘテロアルキルである。

【００５１】

いくつかの実施形態では、ＡＢＭは、

【化１４】


、

、

、


、および

（式中、

A_1は、-Cl、-F、-Brおよび-CF_3から選択され；

A_2は、-O-、-NH-、-NCH_3-および-NCH_2CH_3-から選択され；

A_3、A_4、A_5およびA_6は、それぞれ独立して-CH-または-N-である）

からなる群から選択される。

【００５２】

特定の実施形態において、ＡＢＭは、式（ＩＶ）－ｂで示されるアンドロゲン受容体結合部分であり、前記式中、Ｍは、０～２個のヘテロ原子を有する４員環の脂環式環であり、該環は、非置換であるか、または１～６個のR^Mで置換されていてもよい。その他の基は上述と同じ意味を有する。

【００５３】

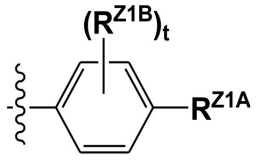
特定の実施形態において、ＡＢＭは、式（ＩＶ）－ｂで示されるアンドロゲン受容体結合部分であり、前記式中、Z^2は、結合、C_{1-6}アルキレン基、C_{1-6}ヘテロアルキレン基、-O-、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、脂環式二価基、ヘテロ環式二価基、ヘテロ二環式二価基、二環式アリーレン基、または二環式ヘテロアリーレン基であり、各基は、それぞれ１個、２個または３個のR^{Z2}基で置換されている。その他の基は上述と同じ意味を有する。

【００５４】

特定の実施形態において、ＡＢＭは、式（ＩＶ）－ｂで示されるアンドロゲン受容体結合部分であり、前記式中、

Z^1は、

【化１５】



であり、
R^{ZA1}は、-Hまたは-CNであり；
各R^{Z1B}は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、または-CF_3であり；
tは0、1、2、3または4であり；
Y^3は、-O-であり；
Mは、非置換または1～4個のR^M基で置換された4～6員環であり、各R^Mは、それぞれ独立して-Hまたはメチルであり；
Y^4は、-NH-であり；
Y^5は、-C(=O)-であり；
Z^2は、それぞれ独立して、非置換C_{5-6}アリール基、1個、2個または3個のR^{Z2}基で置換されたC_{5-6}アリール基、1～2個のヘテロ原子を有するC_{5-6}ヘテロアリール基、1個、2個または3個のR^{Z2}基で置換された、1個のヘテロ原子を有するC_{5-6}ヘテロアリール基、および1個または2個のR^{Z2}基で置換された、2個のヘテロ原子を有するC_{5-6}ヘテロアリール基からなる群から選択され；
各R^{Z2A}基は、直鎖C_{1-6}アルキルおよび分岐C_{1-6}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。
いくつかの実施形態では、R^{Z2A}は、直鎖C_{1-3}アルキルおよび分岐C_{1-3}アルキルからなる群から選択されるアルキルである。その他の基は上述と同じ意味を有する。

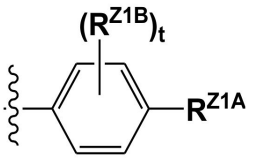
【００５５】

特定の実施形態において、ABMは、式（IV）－dで示されるアンドロゲン受容体結合部分であり、前記式中、
Z^1は、1個以上のハロ基で置換されたアリール、-CNで置換されたアリール、または独立して-CNおよび1個以上のハロ基で置換されたアリールであり；
Y^3は、結合、-NR^{Y2}-、-$CR^{Y1}R^{Y2}$-、または-C(=O)-であり；
Mは、1個または2個のヘテロ原子を有する5員環の芳香環であり；
R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、HまたはC_{1-6}アルキル基であり；
Z^2は、それぞれ1個、2個または3個のR^{W2}で置換されていてもよい、結合、アリール、またはヘテロアリールであり；
各R^{W2}は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、C_{1-6}アルキル（1個以上の-Fで置換されていてもよい）、またはC_{1-3}アルコキシル（1個以上の-Fで置換されていてもよい）であり；
各R^{W2}基は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、1個または2個のヘテロ原子を有する6員環の脂環式基、および1個、2個または3個のヘテロ原子を有する5員環の芳香族基からなる群から選択される。
その他の基は上述と同じ意味を有する。

【００５６】

特定の実施形態において、ABMは、式（IV）－dで示されるアンドロゲン受容体結合部分であり、前記式中、
Z^1は、

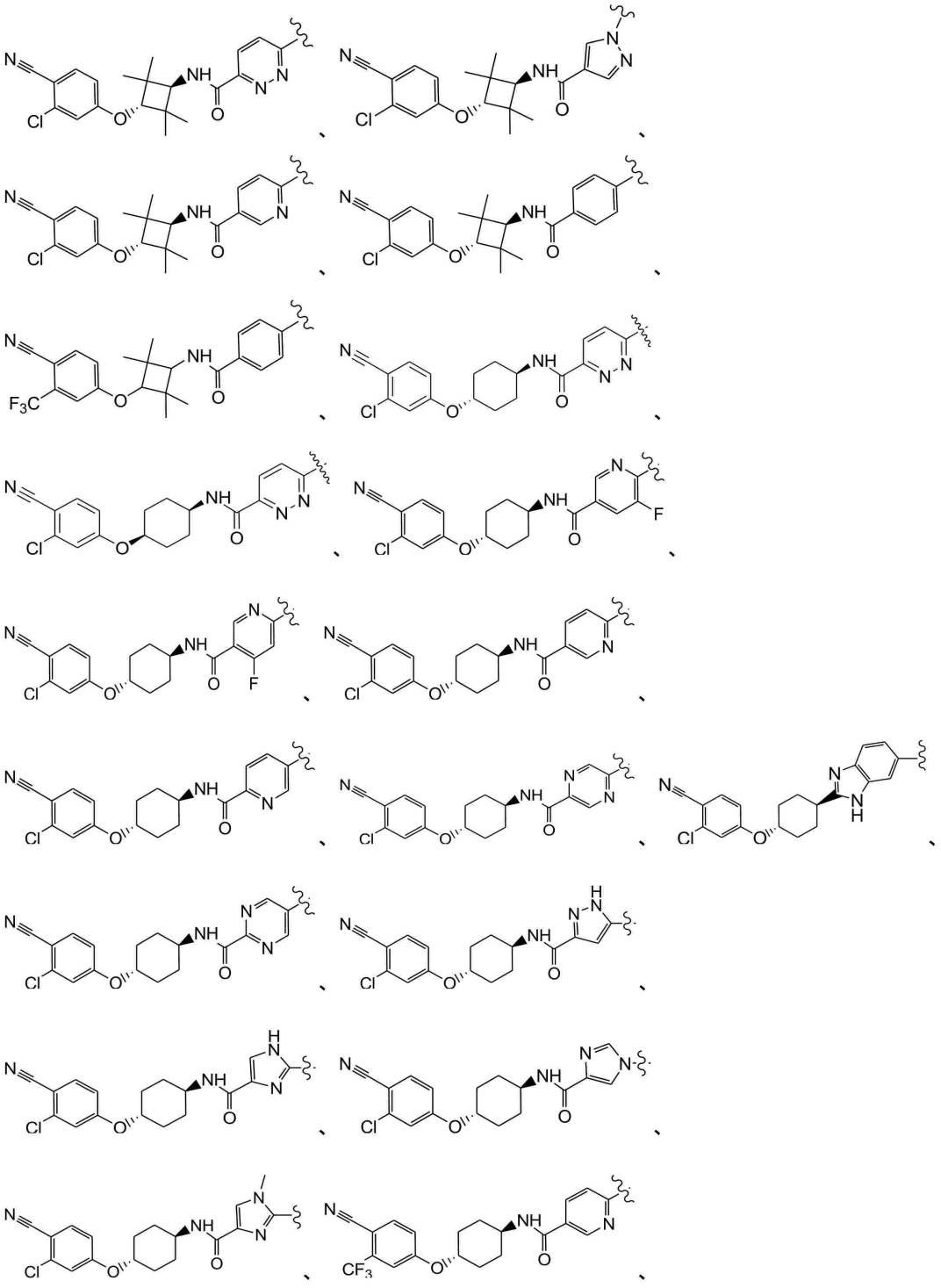
【化１６】

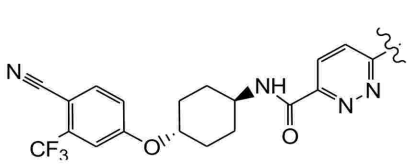
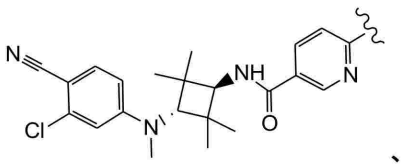
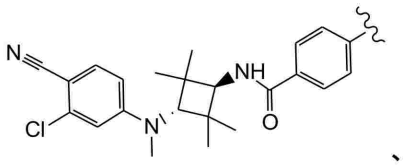
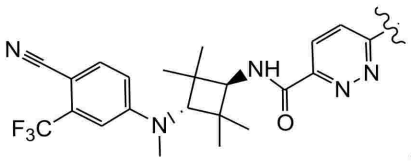
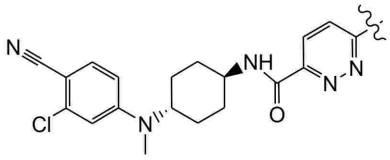
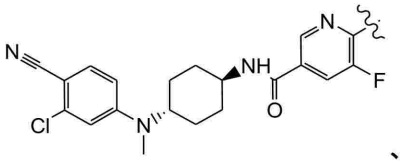
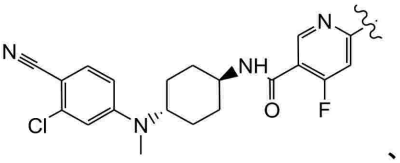
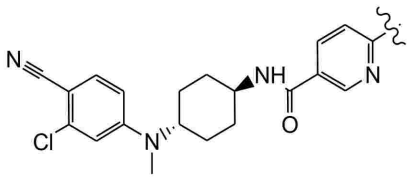
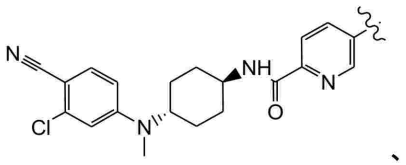
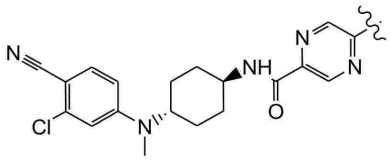
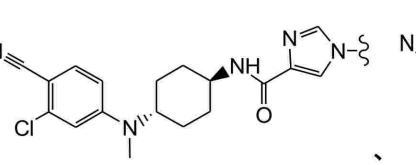
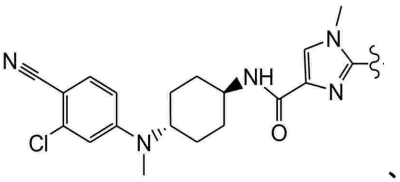
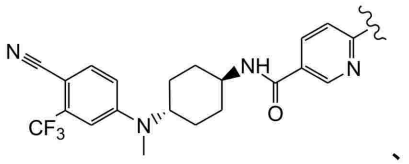
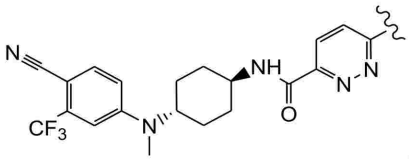
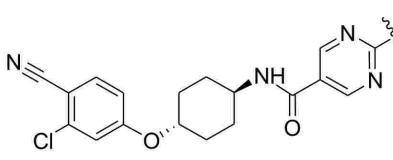
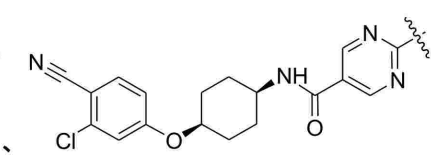
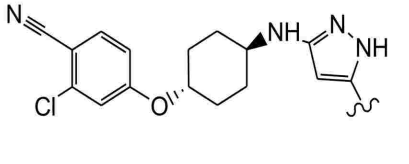
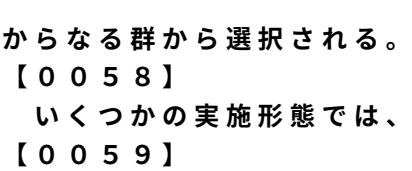


であり、
R^{Z1A}は、ハロ基またはCNであり；
各R^{Z1B}は、それぞれ独立して、Hまたはハロである。
その他の基は上述と同じ意味を有する。

【００５７】
いくつかの実施形態では、ABMは、

【化１７】



、、、、、、、、、、、、、、、、、、および

からなる群から選択される。

【００５８】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、第２の治療剤をさらに含む。

【００５９】

いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体関連疾患は、アンドロゲン受容体に関連するがん、またはアンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患である。

【００６０】

いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体に関連するがんは、乳がんまたは前立腺がんである。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体に関連するがんは乳がんである。いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体に関連するがんは前立腺がんである。

いくつかの実施形態では、前立腺がんは、去勢抵抗性前立腺がんである。

【００６１】

いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患は、男性型脱毛症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、男性型多毛症、またはアトピー性皮膚炎である。

【００６２】

いくつかの実施形態では、アンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法は、第２の治療剤を有効量で投与する工程をさらに含む。

【００６３】

いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、アンドロゲン受容体阻害剤であってもよい。アンドロゲン受容体阻害剤の例として、エンザルタミドが挙げられる。

【００６４】

いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、当技術分野で従来使用されている抗がん剤であってもよい。従来の抗がん剤の例として、ドセタキセル、フルタミド、ゴセレリン酢酸塩、リュープロレリン酢酸塩、コルヒチン、リュープロレリン酢酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、5-フルオロウラシル、およびオラパリブが挙げられる。さらに、従来の抗がん剤の例として、シクロホスファミド、マイトマイシンCなどの１種以上の抗がん剤が挙げられる。

【００６５】

いくつかの実施形態では、第２の治療剤は、当技術分野で従来使用されているアンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患の治療用の治療剤であってもよい。従来の抗がん剤の例として、クラスコステロン、ASC-J9、スピロノラクトン、フルタミド、フィナステリド、デュタステリド、酢酸シプロテロン、Pyrilutamide、ミノキシジル、ケトコナゾールなどが挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【００６６】

本明細書および請求項において使用されている「a」および「an」という冠詞は、別段の明確な定めがない限り、これらの冠詞の文法上の目的語となる1つまたは複数の（すなわち、少なくとも1つの）ものを指すために使用される。例えば、「an element」は、1つの構成要素または複数の構成要素を意味する。

【００６７】

本明細書および請求項において使用されている「および／または」という用語は、この用語で組み合わされた構成要素の「一方または両方」を意味し、すなわち、複数の構成要素が組み合わさって存在する場合と、複数の構成要素が別々に分離されて存在する場合とがあることを意味する。「および／または」という用語を用いて列挙された複数の構成要素も、同様に解釈すべきであり、すなわち、複数の構成要素の「1つ以上」が組み合わされて記載されている。「および／または」という用語を用いて具体的に特定された構成要素以外のその他の構成要素が存在していてもよく、このその他の構成要素は、具体的に特定された構成要素に関連していてもよく、関連していなくてもよい。したがって、例えば、「AおよびBまたはB」は、「含む」といったオープンエンドな用語とともに使用される場合、一実施形態において、Aのみを指してもよく（さらにB以外の構成要素を含んでいてもよく）；別の一実施形態では、Bのみを指してもよく（さらにA以外の構成要素を含んでいてもよく）；さらに別の一実施形態では、AとBの両方を指してもよく（さらにその他の構成要素を含んでいてもよく）；その他の態様であってもよいが、これらに限定されない。

【００６８】

本明細書および請求項において使用されている「または」という用語は、前述で定義された「および／または」と同じ意味を有する。例えば、列挙されている項目が「または」や「および／または」という用語で隔てられている場合、これらの用語は包括的であると解釈され、すなわち、複数の構成要素または列挙された構成要素のうちの少なくとも1つを含むが、そのうちの2つ以上も含み、列挙されていない追加の項目も含んでいてもよい

。これとは逆の意味を明確に示す用語としての、例えば、「1つのみ」や「正確に1つのみ」といった用語、または請求項に記載の「からなる」という用語は、複数の構成要素または列挙された構成要素のうち1つの構成要素のみを含むことを意味する。通常、本明細書において使用されている「または」という用語は、「どちらか一方」、「そのうちの1つ」、「そのうちの1つのみ」または「そのうちの正確に1つ」などの排他的な用語の前にある場合、排他的な選択肢のみ（すなわち、「そのうちの一方または他方だが、両方ではない」）を示すと解釈される。

【００６９】

本明細書中の前述の説明および請求項において、「含む」、「包含する」、「保有する」、「有する」、「含んでいる」、「伴う」、「保持する」、「構成される」などのあらゆる移行句は、オープンエンドな表現であり、すなわち、記載の事項を含むが、それらに限定されないことを意味する。米国特許庁によるManual of Patent Examining Proceduresの第2111.03節に記載されているように、「からなる」という移行句のみが、クローズドエンドな移行句であり、「から実質的になる」という移行句のみが、半クローズドエンドな移行句である。

【００７０】

本明細書および請求項において、1つ以上の構成要素の列挙に関して使用されている「少なくとも1つ」という用語は、この列挙された構成要素に含まれる1つ以上の構成要素から選択される少なくとも1つの構成要素を意味するが、この列挙された構成要素に具体的に記載されたすべての構成要素のうちの少なくとも1つを必ずしも含んでいなくてもよく、この列挙された構成要素のうちのいずれかの組み合わせを除外するものでもない。また、この定義は、「少なくとも1つ」という用語が使用される構成要素の一覧に具体的に特定された構成要素以外の構成要素が存在していてもよいことも意味し、具体的に特定された構成要素以外の構成要素は、具体的に記載された構成要素に関連していてもよく、関連していなくてもよい。したがって、「AとBのうちの少なくとも1つ」（または同様に「AまたはBのうちの少なくとも1つ」もしくは「Aおよび／またはBのうちの少なくとも1つ」）は、例えば、一実施形態において、少なくとも1つのAを指してもよく、2つ以上のAを含んでいてもよいが、Bは存在しなくてもよく（かつB以外の構成要素を含んでいてもよく）；別の一実施形態では、少なくとも1つのBを指してもよく、2つ以上のBを含んでいてもよいが、Aは存在しなくてもよく（かつA以外の構成要素を含んでいてもよく）；さらに別の一実施形態では、少なくとも1つのAを指してもよく、2つ以上のAを含んでいてもよく、かつ少なくとも1つのBを指してもよく、2つ以上のBを含んでいてもよく（かつその他の構成要素を含んでいてもよく）；その他の態様であってもよいが、これらに限定されない。

【００７１】

2つ以上の工程または行為が含まれる本明細書に記載の特定の方法において、別段の定めがない限り、この方法の工程または行為の順序は、この方法の工程または行為が記載されている順序に必ずしも限定されない。

【００７２】

「有効な」という用語は、その意図する用途に使用した場合に、状態、障害または病態の治療またはその治療処置を必要とする対象において、状態、障害または病態の症状の予防、発症の抑制、改善、遅延または治療に有効であるか、このような予防、発症の抑制、改善、遅延または治療に十分な（その症状をある程度緩和でき、好ましくはすべての症状を緩和できる）医薬品有効成分の量／用量を意味してもよいが、これに限定されない。「有効な」という用語は、有効量または有効濃度に関するその他のあらゆる用語を包含し、例えば、「有効量／有効用量」、「薬学的に有効な量／用量」、「治療上有効な量／用量」などを包含し、これらの用語は本出願において別途説明されているか、使用されている。

【００７３】

有効量は、疾患の種類および重症度、使用される組成物、投与経路、治療を受ける哺乳

動物の種類、考慮に入れるべき具体的な哺乳動物の身体的特徴、併用薬剤、および医療分野の当業者により認識されるその他の要因に左右される。正確な量は、公知の技術を使用して、当業者により決定することができる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい）。

【００７４】

「薬学的に許容される」または「薬理学的に許容される」という用語は、動物またはヒトに適切に投与された場合に、有害反応、アレルギー反応、またはその他の望ましくない反応を生じさせない物体および組成物を意味してもよいが、これに限定されない。

【００７５】

「薬学的に許容される担体」または「薬理学的に許容される担体」という用語は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗細菌薬、抗真菌薬、等張化剤、吸収遅延剤などを意味してもよいが、これらに限定されない。好適な担体は、当技術分野の標準的な参考書であるRemington’s Pharmaceutical Sciencesの最新版に記載されており、この文献は引用により本明細書に援用される。そのような担体または希釈剤の好ましい例として、水、生理食塩水、fingerの溶液、デキストロース溶液、および5％ヒト血清アルブミンが挙げられるが、これらに限定されない。不揮発性油などの非水性溶媒、またはリポソームを使用してもよい。このような媒体および薬剤を薬学的活性物質に使用することは当技術分野においてよく知られている。慣用の媒体または薬剤が活性化合物と適合しない場合を除いて、本開示の組成物において慣用の媒体または薬剤を使用してもよい。また、補助的な活性化合物を本開示の医薬組成物に含有させることもできる。

【００７６】

本明細書において、別段の定めがない限り、「化合物」という用語は、本明細書に開示される特定の化合物を指し、これには、互変異性体、位置異性体および幾何異性体が含まれ、適切な場合には、光学異性体（エナンチオマー）およびその他の立体異性体（ジアステレオマー）が含まれ、記載内容から適切であると判断される場合には、その薬学的に許容される塩および誘導体（プロドラッグの形態のものを含む）が含まれる。本明細書での使用において、「化合物」という用語は、通常、単一の化合物を指すが、その他の化合物を含んでいてもよく、例えば、本開示の化合物の立体異性体、位置異性体および／または光学異性体（ラセミ混合物を含む）、ならびに特定のエナンチオマー、または特定のエナンチオマーが濃縮された混合物が含まれる。また、本明細書において、「化合物」という用語は、活性部位への化合物の投与と送達を促すように改変されたプロドラッグの形態の化合物も指す。本開示の化合物について述べる場合、該化合物に関連する数多くの置換基や変数などについても述べられていることに注意されたい。

【００７７】

当業者であれば、本明細書に記載の分子が、以下で概説するように、安定な化合物であることを理解できるであろう。以下の式：

【化１８】



で示される結合が示されている場合、各式に示す化合物の構成と、原子価の相互作用に関する公知の規則に従って二重結合または単結合が示されており、これらに従って二重結合または単結合であると解釈される。

【００７８】

本明細書において、「アルコキシル基」は、メトキシ（-O-CH_3）やエトキシ（-O-CH_2CH_3）などの、単結合を介して酸素に結合したアルキル基を指す。

【００７９】

本明細書において、「誘導体」は、天然化合物から直接形成された組成物、または天然化合物に改変もしくは部分的な置換を加えることにより形成された組成物を意味してもよい。本明細書において、「類似体」は、天然化合物に類似しているが、同一ではない構造を有する組成物を意味してもよい。

【００８０】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、特定の基質タンパク質へのユビキチンの輸送を促して、その基質タンパク質の分解を標的化するタンパク質ファミリーを指す。例えば、セレブロンＥ３ユビキチンリガーゼは、それ単独で、あるいはＥ２（ユビキチン結合酵素）と協働して、標的タンパク質のリシンにユビキチンを付加することにより、プロテアソーム分解へと標的タンパク質基質を導く。このようにして、Ｅ３ユビキチンリガーゼは、それ単独で、あるいはＥ２（ユビキチン結合酵素）と複合体を形成することにより、標的タンパク質のユビキチンへの輸送を担う。通常、ユビキチンリガーゼはポリユビキチン化に関与し、ポリユビキチン化では、第１のユビキチンに第２のユビキチンが付加され、第２のユビキチンに第３のユビキチンが付加されるというように進行する。ポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解が必要なタンパク質に目印を付ける。一方で、モノユビキチン化に限定的なユビキチン化事象も存在し、その場合には、ユビキチンリガーゼにより１つのユビキチンのみが基質分子に付加される。モノユビキチン化されたタンパク質は、プロテアソームによる分解の標的とはならないが、例えば、ユビキチンに結合できるドメインを有するその他のタンパク質に結合することによって、細胞内での局在や機能を変化させうる。さらに、Ｅ３ユビキチンリガーゼは、ユビキチンのリシン残基を介してポリユビキチン鎖の形成を促進する。最も優勢なポリユビキチン化は、Ｌｙｓ４８連結ユビキチン鎖であり、これは、プロテアソームによる分解へと標的タンパク質を導くことができる。

【００８１】

本明細書全体を通して、「患者」または「対象」という用語は、本開示の組成物を用いた治療（予防処置を含む）が行われる細胞、組織または動物、好ましくは、例えばヒトや家畜などの哺乳動物を説明するために使用される。例えば、ヒト患者などの特定の動物に特異的な感染症、状態または病態の治療に関して、「患者」という用語は、イヌやネコなどの家畜、ウマ、ウシ、ヒツジなどの農場動物を含む特定の動物を指す。本開示では、「患者」という用語は、通常、別段の定めがない限り、またはこの用語が使用されている文脈から明らかでない限り、ヒト患者を指す。

【００８２】

本明細書に開示したあらゆる場合において、変数の整数範囲は、記載された範囲、その範囲内に含まれる個々の数値、およびその変数が取りうるあらゆる下位範囲を示していると解釈される。例えば、ｎが０～４の整数であるという記載は、個々に選択可能な数値として０、１、２、３および４という整数が含まれる範囲を説明している。また、ｎが０～４の整数であるという記載は、あらゆる下位範囲を説明するものであり、これらの下位範囲として、ｎが０～４、０～３、０～２、０～１、１～４、１～３、１～２、２～４、２～３または３～４の範囲が挙げられる。また、「C_{1-6}アルキル」という用語は、炭素数が１～６のアルキルを示す。

【００８３】

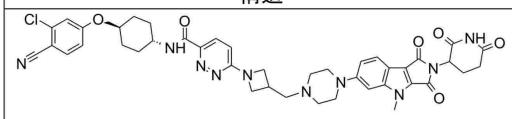
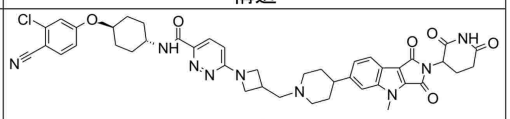
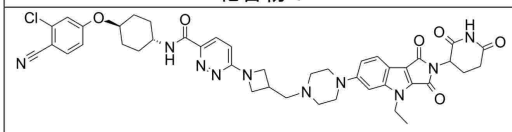
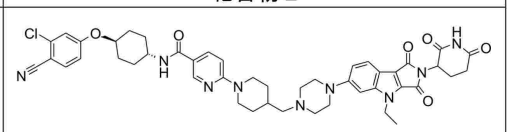
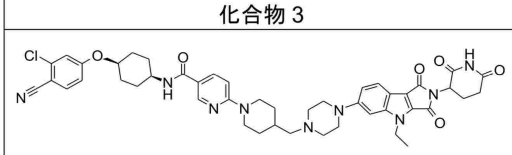
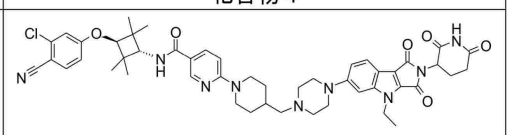
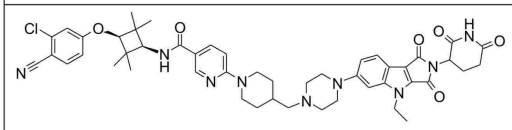
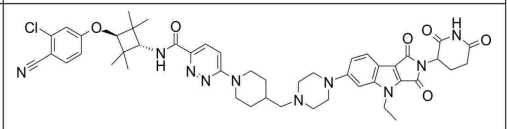
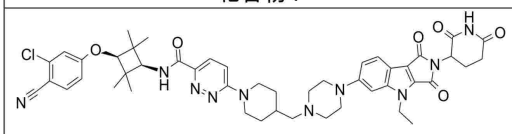
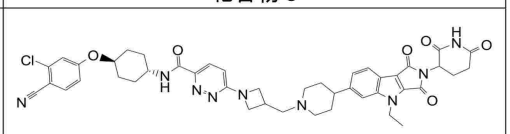
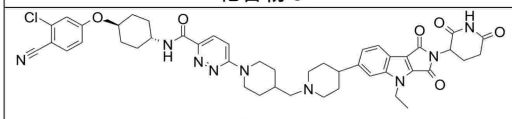
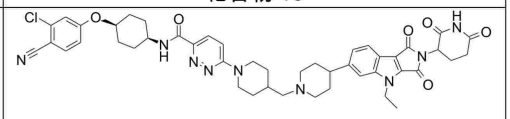
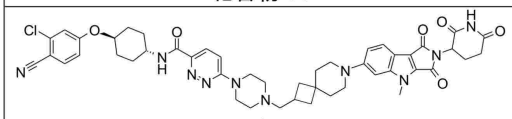
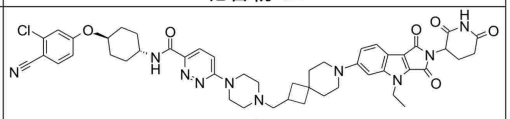
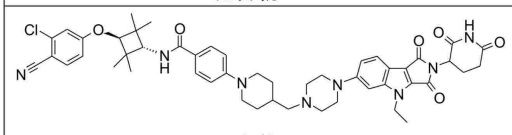
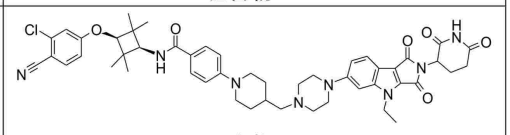
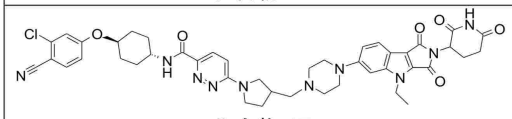
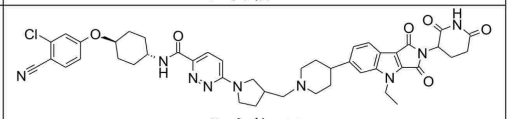
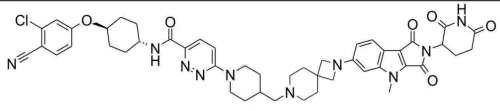
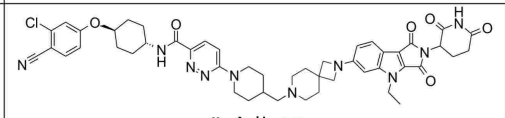
当業者による本発明の実施を補助する詳細な説明を以下に述べる。当業者は、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載の実施形態に改良および変更を加えてもよい。本明細書で引用されたすべての公開文献、特許出願、特許、図面およびその他の参考文献は、引用によりその全体が明示的に援用される。

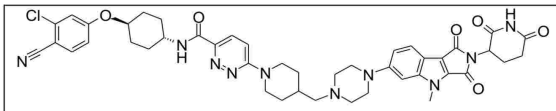
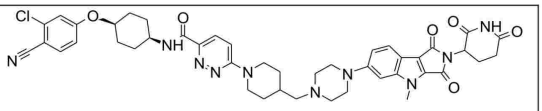
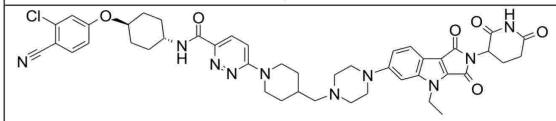
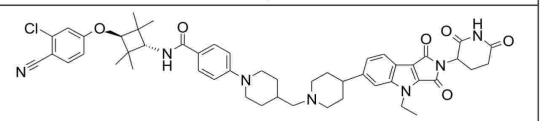
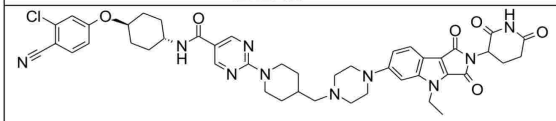
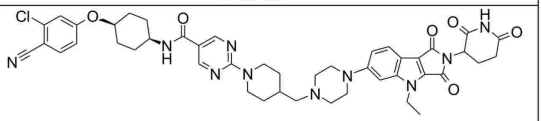
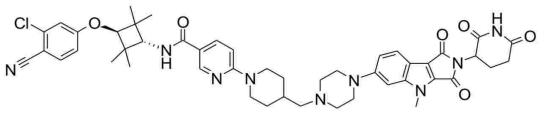
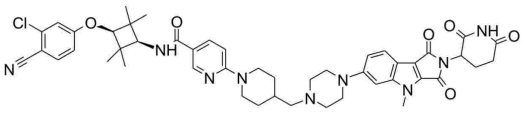
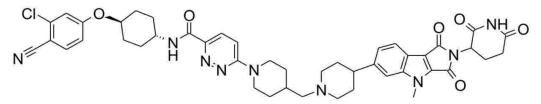
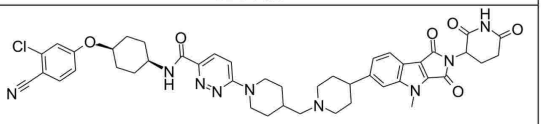
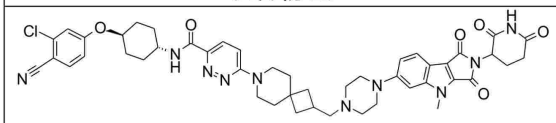
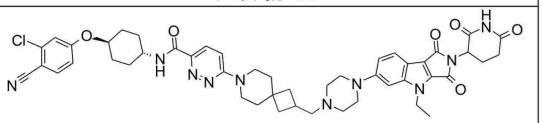
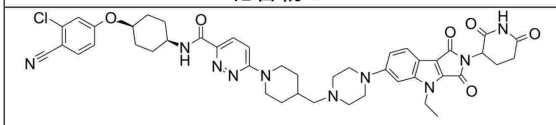
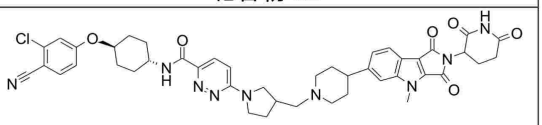
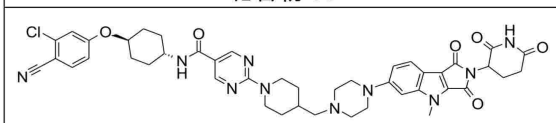
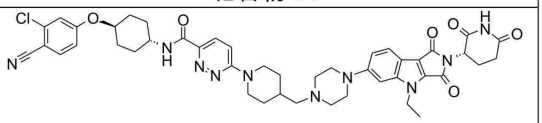
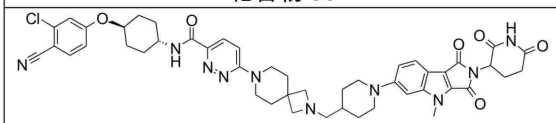
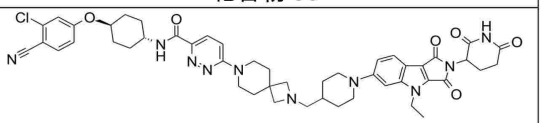
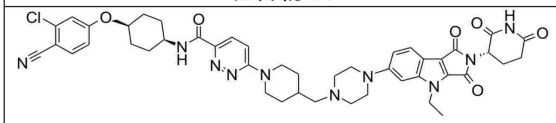
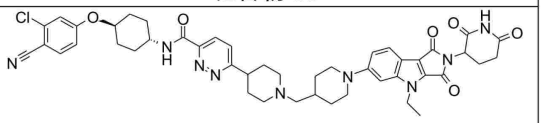
【００８４】

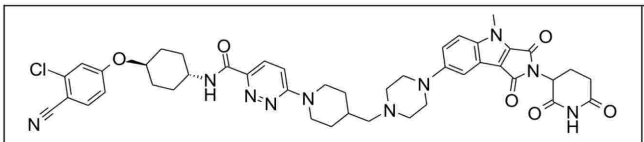
好ましい実施形態の詳細な説明

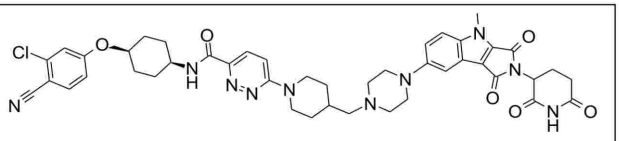
本発明によるＡＢＭ－Ｌ－ＣＬＭで示される構造を有する例示的な二官能性化合物を以下の表１に示す。

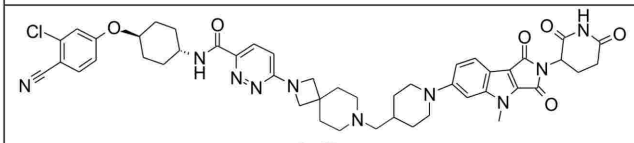
【表１】

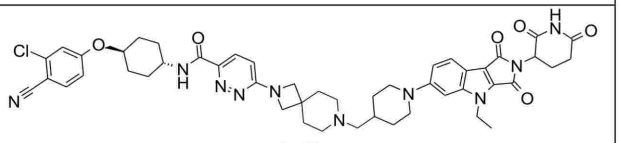
構造	構造
 化合物 1	 化合物 2
 化合物 3	 化合物 4
 化合物 5	 化合物 6
 化合物 7	 化合物 8
 化合物 9	 化合物 10
 化合物 11	 化合物 12
 化合物 13	 化合物 14
 化合物 15	 化合物 16
 化合物 17	 化合物 18
 化合物 19	 化合物 20

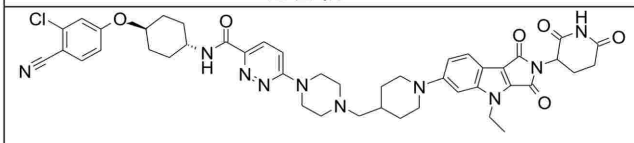
 化合物 21	 化合物 22
 化合物 23	 化合物 24
 化合物 25	 化合物 26
 化合物 27	 化合物 28
 化合物 29	 化合物 30
 化合物 31	 化合物 32
 化合物 33	 化合物 34
 化合物 35	 化合物 36
 化合物 37	 化合物 38
 化合物 39	 化合物 40

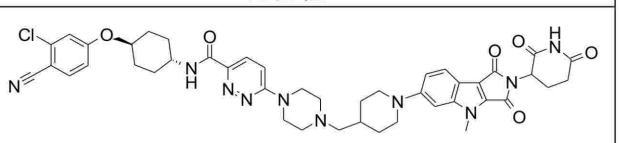

化合物 41

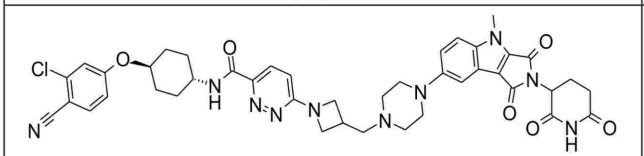

化合物 42

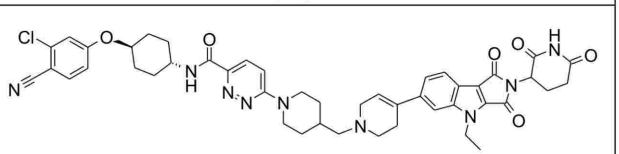

化合物 43

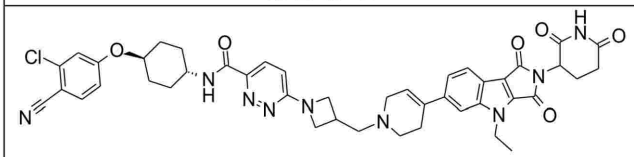

化合物 44

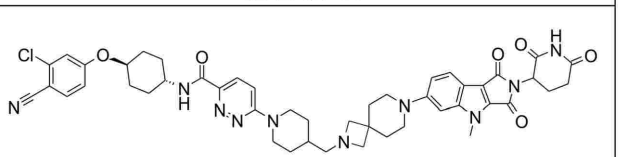

化合物 45

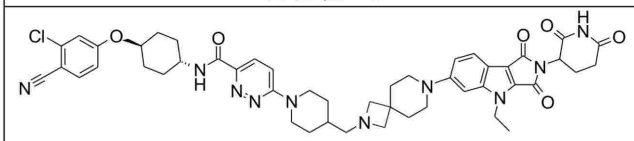

化合物 46


化合物 47


化合物 48


化合物 49


化合物 50


化合物 51

【００８５】

本発明の化合物の製造方法

本発明の化合物を製造するための一般的な方法を以下に例示する。抽出および精製は、通常の有機化学実験で実施される処理により行ってもよい。

【００８６】

本発明の化合物の合成は、当技術分野で公知の手順を参照して行うことができる。

【００８７】

原料化合物としては、市販の化合物、本明細書に記載の化合物、本明細書で引用した参考文献に記載の化合物、およびその他の公知の化合物を使用することができる。

【００８８】

本発明の化合物には、互変異性体が存在しうる化合物が含まれることから、本発明は、あらゆる互変異性体と、これらの互変異性体を含む混合物を包含する。

【００８９】

本発明の化合物の塩を得ようとする場合に、本発明の化合物が塩の形態で得られる場合、この塩はそのまま精製することができ、本発明の化合物が遊離形態で得られる場合は、通常の方法に従って、この遊離形態の化合物を適切な有機溶媒に溶解または懸濁した後、酸または塩基を添加することにより塩を形成させることができる。

【００９０】

また、状況に応じて、本発明の化合物およびその薬学的に許容される塩が、水の付加物または様々な溶媒の付加物（水和物または溶媒和物）の形態で存在する場合、このような

付加物も本発明に包含される。

【００９１】

本発明の1つ以上の実施形態を以下で詳細に述べる。本発明のその他の特徴、目的および利点は、以下の説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【００９２】

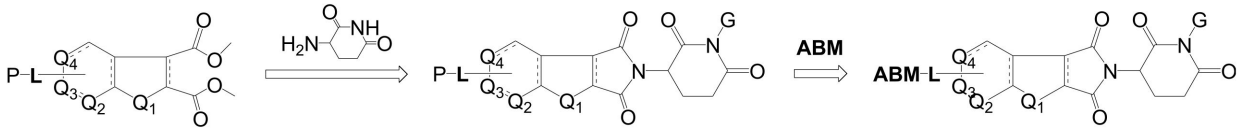
本発明の化合物は、当技術分野で公知の方法により市販の出発原料から合成することができる。例えば、本発明の化合物は、以下に示す経路により調製することができる。

【００９３】

本開示の化合物を調製するための基本手順：

手順１

【化１９】



【００９４】

手順1は、本開示の二官能性化合物の調製の基本的な方法を示す。第１段階において、ジエステル化合物（i）を3-アミノピペリジン-2,6-ジオンと縮合して中間体（ii）を得た。第２段階において、中間体（ii）をさらに特定のＡＢＭ化合物と縮合して所望の化合物（iii）を得た。上記手順1において、「P」は保護基を示す。

【００９５】

以下の特定の実施例は例示に過ぎず、本開示のその他の事項を何ら限定するものではない。当業者であれば、さらに詳しい説明がなくても、本明細書の記載に基づいて、本発明を完全に利用することができると考えられる。本明細書において引用されたすべての文献は、引用によりその全体が本明細書に援用される。

【実施例】

【００９６】

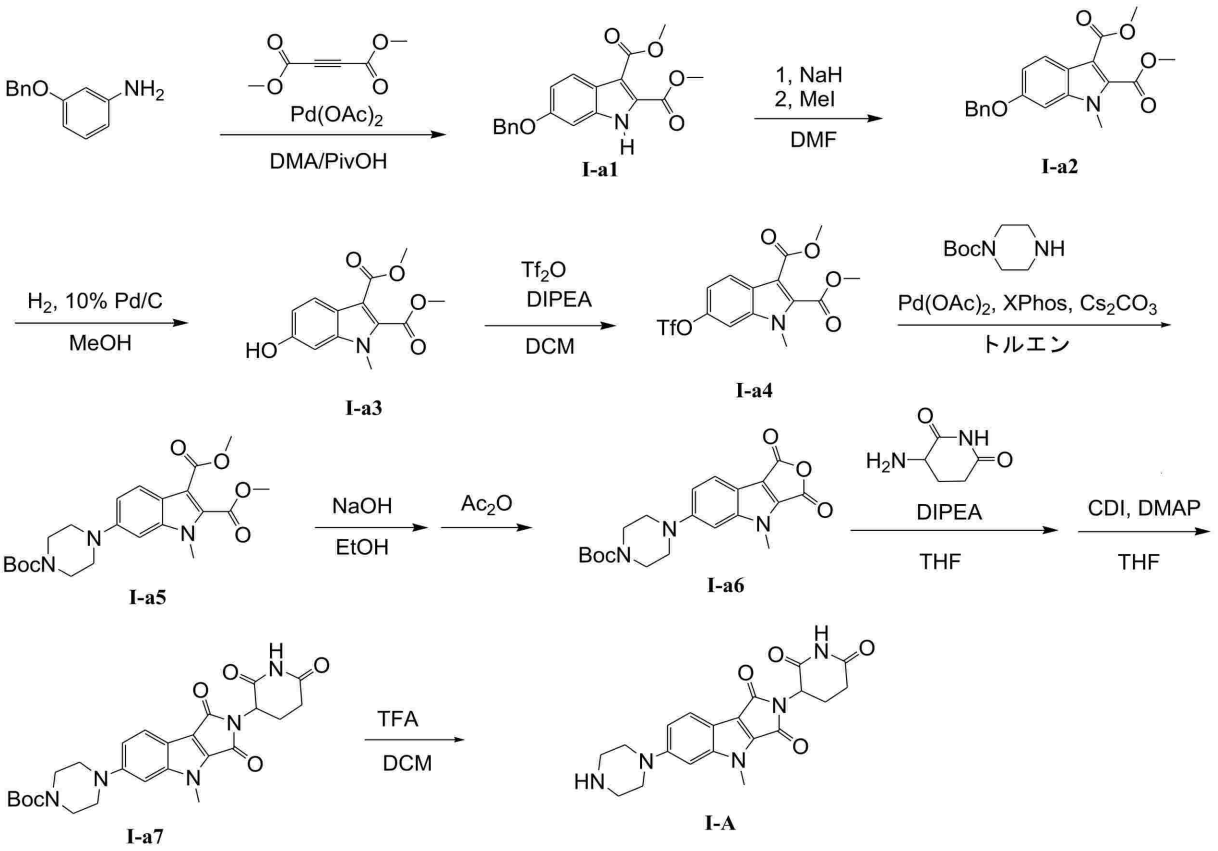
合成方法Ａ－化合物1の合成：

（１）中間体I-Aの調製

以下に示す経路に従って、最初に、市販品の3-ベンジルオキシフェニルアミンから中間体I-Aを調製した。

【化２０】

合成スキーム１



【００９７】

空気でパージした容器中において、3-ベンジルオキシフェニルアミン（10g、50.1mmol）とアセチレンジカルボン酸ジメチル（5.86mL、47.6mmol）とジメチルアセトアミド（DMA）／ピバル酸（PivOH）（4：1v/v；100mL）からなる溶液に、Pd(OAc)$_2$（1.13g、10mol%）を加えた。反応混合物を120℃まで徐々に加熱し、8時間反応させた。反応完了後、溶液を室温に冷却し、酢酸エチル（200mL）で希釈し、水（3×50mL）と食塩水（50mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、減圧下で溶媒留去して粗生成物を得た。溶離液（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）により粗生成物を精製し、6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a1（8.4g、54%）を褐色固体として得た。

【００９８】

6-ベンジルオキシ-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a1（3.0g、8.84mmol）の氷冷N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）（15ml）溶液を、60%NaH（0.53g、13.3mmol）とヨウ化メチル（0.82ml、13.3mmol）で処理し、室温に加温した。1時間後、反応混合物を、ジクロロメタン（DCM）（60mL）と飽和NH_4Cl水溶液（20mL）の間で分離した。合わせた有機層を回収し、水（3×20mL）と食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。溶離液（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）により粗生成物を精製し、褐色固体I-a2（2.7g、87%）を得た。

【００９９】

6-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a

2（5.0g）のMeOH（150mL）溶液にPd/C（0.5g）を加え、水素雰囲気下で2時間撹拌した。反応完了後、混合物をセライトパッドに通してろ過し、酢酸エチル（10mL）でリンスし、ロータリーエバポレーターで有機溶媒の回収と除去を行って中間体I-a3（3.72g、100%）を得た。

【0100】

6-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a3（2.85g、10.83mmol、1.0当量）のDCM（60mL）溶液を撹拌しながら、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（5.6mL、32.49mmol、3当量）を0℃で加え、得られた混合物を同じ温度で10分間撹拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（Tf_2O）（2.9mL、16.25mmol、1.5当量）を反応液に滴下し、得られた混合物を0℃で1時間撹拌した。反応液をDCM（40mL）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（10mL）、飽和NH_4Cl（10mL）、水および食塩水で順次洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して暗褐色油状物質を得た。10%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）で溶出することにより暗褐色油状物質を精製して、表題化合物を純生成物I-a4（3.68g、86%）として得た。

【0101】

1-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a4（0.77g、1.94mmol、1.0当量）のトルエン（20mL）溶液を撹拌しながら、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.08g、5.82mmol、3.0当量）、XPhos（0.18g、20mol%）およびCs_2CO_3（1.9g、5.82mmol、3当量）を加えた。得られた混合物をN_2で10分間脱気し、$Pd(OAc)_2$（0.087g、20mol%）を加えた。出発原料が消失するまで、得られた混合物を80℃で17時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル（30mL）と水（10mL）で希釈して、層分離した。酢酸エチル（30mL）で水層を抽出し、合わせた有機層を食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗物質を得た。25%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）で溶出することにより粗物質を精製して、表題化合物を純生成物I-a5（0.72 g、86%）として得た。

【0102】

純生成物I-a5（0.65g、1.51mmol）を、NaOH（0.6g、15.1mmol）のEtOH（30mL）溶液で処理し、加熱還流した（浴温：85℃）。4時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、過剰なEtOHを除去し、酢酸エチル（30mL）で希釈し、1M HClでpH3に酸性化して、層分離した。次に、水層を酢酸エチル（30mL）で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して、白色固体を得た。次に、得られた白色固体をAc_2O（5mL）と混合し、140℃に加熱した。2時間後に、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MASS）によりモノエステルが検出された。反応混合物を周囲温度に冷却した。次に、過剰なAc_2Oを除去し、脱水トルエン（5mL）を加え、混合し、濃縮した。このようにして得られた残渣I-a6を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0103】

3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩（0.11g、2当量）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.23mL、4当量）のテトラヒドロフラン（THF）（2mL）溶液を室温で30分間撹拌した後、化合物I-a6（0.13g、1当量）のTHF（2mL）溶液を加えた。反応液を室温で50分間撹拌し、得られた混合物を酢酸エチル（10mL）と水（10mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満（〈2）になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた。酢酸エチル（2×10mL）で水層を抽出し、有機層を合わせて、食塩水（10mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を除去することにより得られた粗物質を、精製することなく次の工程に使用した。この粗物質をTHF（4mL）に溶解し、カルボニルジイミダゾール（CDI）（0.11g、2当量）と4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）（4mg、0

.1当量）を加えた。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル（10mL）と水（10mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満（〈2）になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた後、酢酸エチル（2×10mL）で水層を抽出した。回収した有機層を合わせて、食塩水（10mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を除去して粗生成物を得た後、溶離液（ヘキサン／EtOAc＝1/1～1/2）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、化合物I-a7（0.28g、85%）を得た。次に、この固体化合物I-a7にCF_3COOH（TFA溶液）（1ml）を混合し、CH_2Cl_2（4mL）に投入して室温で4時間撹拌した。反応完了後、過剰なCF_3COOHを減圧下で除去して残渣を得た。残渣をDCM（10mL）で希釈し、Na_2CO_3でpH10に塩基性化し、有機層を食塩水（5mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して中間体I-Aを得た。この中間体I-Aを、精製することなく次の工程にそのまま使用した。

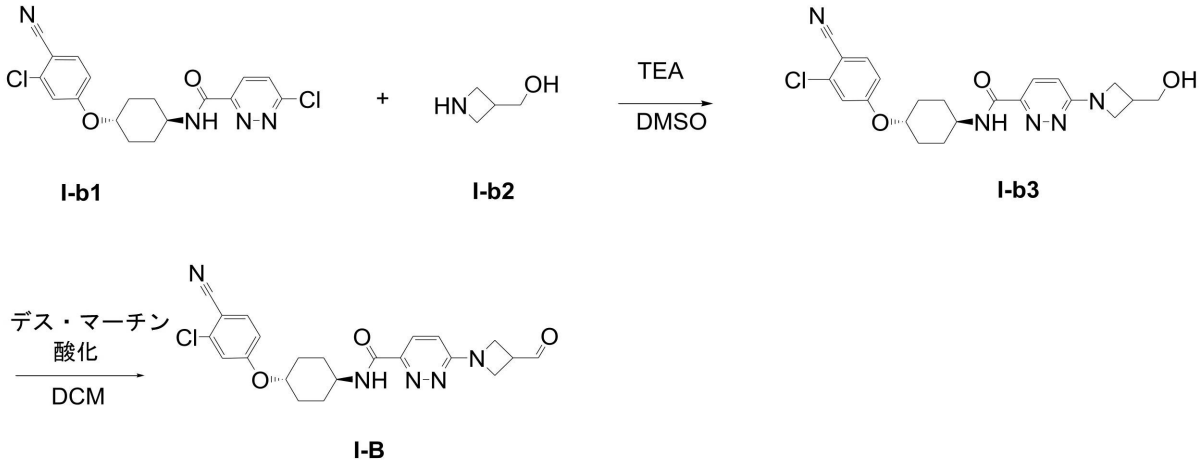
【０１０４】

（２）中間体I-Bの調製

以下に示す経路に従って、市販品の4-［（トランス-3-アミノ-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル）オキシ］-2-クロロベンゾニトリル塩酸塩から中間体I-Bを調製した。

【化２１】

合成スキーム２



I-b1　　I-b2　　I-b3　　I-B

【０１０５】

6-クロロ-N-（トランス-4-（3-クロロ-4-シアノフェノキシ）シクロヘキシル）ピリダジン-3-カルボキサミドI-b1（800mg、1当量）と化合物I-b2（200mg、1.1当量）と（トリエチル）アミン（TEA）（0.57mL、2当量）からなる混合物のジメチルスルホキシド（DMSO）（6mL）溶液を100℃で24時間撹拌した。冷却後、この混合物をゆっくりと水（30mL）に加えた。得られた懸濁液をろ過して、化合物I-b3（0.85g、94%）を得た。

【０１０６】

化合物I-b3（0.60g、1.36mmol）のDCM（25mL）溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（0.75g、1.78mmol）を室温で加え、室温で2時間撹拌した。反応溶液をろ過し、ろ液を飽和$Na_2S_2O_3$（10mL×2）、飽和$NaHCO_3$（10mL）および食塩水（10mL）で順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濃縮して、中間体I-B（0.54g、90%）を得た。

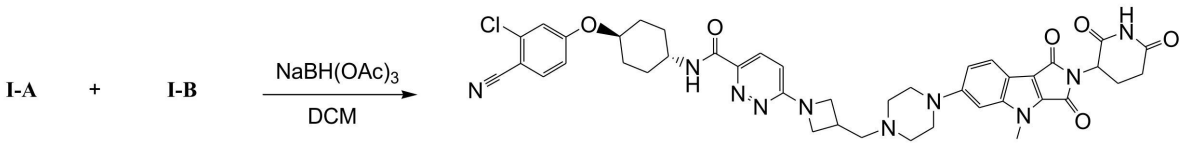
【０１０７】

（３）中間体I-Aおよび中間体I-Bからの化合物１の調製

以下に示す経路に従って化合物1を調製した。

【化２２】

合成スキーム３



化合物1

【０１０８】

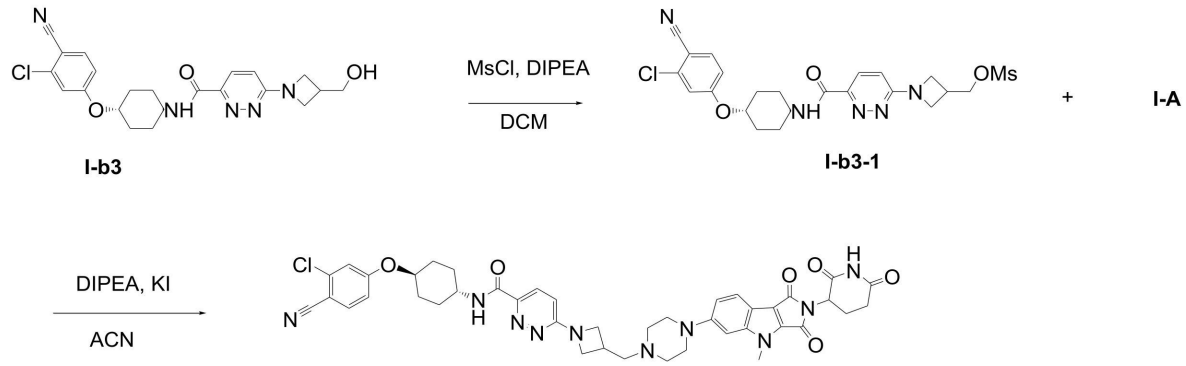
中間体I-A（１００mg、0.25mmol）と中間体I-B（１１１mg、0.25mmol）の混合物のDCM（１mL）溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１０７mg、0.50mmol）を加えた。得られた溶液を室温で17時間撹拌した。反応完了後、水を加えて溶液を得た。この溶液をDCM（１０mL）で希釈した。有機層を食塩水（５mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径４５～７５μm）で精製して、化合物１（１６０mg、７８％）を得た。MS: m/z 819.5 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07 (s 1H), 6.87 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.29 (bs, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.59 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H).

【０１０９】

化合物１は、以下に示す経路でも調製することができる。

【化２３】

合成スキーム４



化合物1

【０１１０】

化合物I-b3（0.1g、0.25mmol）のDCM（２mL）溶液に、DIPEA（0.16mL、4.0当量）を室温で加えた。次に、メタンスルホニルクロリド（MsCl）（0.038mL、2.0当量）を滴下した。得られた混合反応液を室温で１～２時間撹拌した。反応完了後、DCM（１０mL）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（５mL）、飽和NH_4Cl（５mL）および食塩水（５mL）で順次洗浄し、Na_2SO_4（固体）で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径４５～７５μm）（DCM／アセトン＝１０/１）で精製して、中間体I-b3-1（0.11g、８４％）を得た。

【０１１１】

中間体I-b3-1（0.104g、0.20mmol）と中間体I-A（0.079g、0.20mmol）とKI（0.1g、3.0当量）とDIPEA（0.17mL、5.0当量）からなる脱水CH_3CN（ACN）（2mL）溶液を75℃に加熱して、17時間反応させた。反応完了後、反応混合物を酢酸エチル（10mL）で希釈し、飽和Na_2CO_3でpH10に塩基性化した。有機層を食塩水（5mL）で洗浄し、Na_2SO_4（固体）で乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）で精製して、化合物1（0.095g、58%）を得た。

【0112】

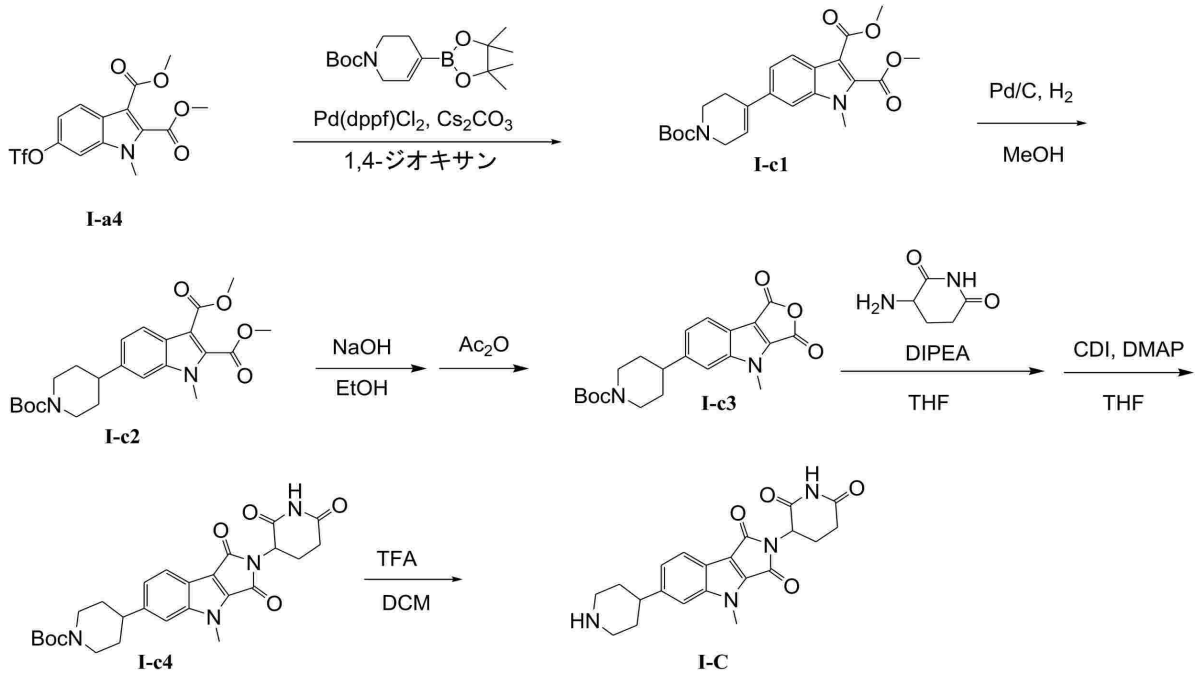
合成方法B－化合物2の合成：

（1）中間体I-Cの調製

以下に示す経路に従って、最初に、市販品の4-（4,4,5,5-テトラメチル-［1,3,2］ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから残渣I-Cを調製した。

【化24】

合成スキーム5



【0113】

1-メチル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-インドール-2,3-ジカルボン酸ジメチルエステルI-a4（683mg、1.72mmol、1.0当量）の1,4-ジオキサン（17mL）溶液を撹拌しながら、4-（4,4,5,5-テトラメチル-［1,3,2］ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（797mg、2.58mmol、1.5当量）とCs_2CO_3（1.06g、3.26mmol、1.9当量）を25℃で加えた。得られた混合物をN_2で15分間脱気し、$Pd(dppf)Cl_2$（63mg、0.09mmol、5mol%）を25℃で加えた。出発原料が消失するまで、反応液を25℃で5時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（30mL）と水（30mL）で希釈した。層分離し、水層を酢酸エチル（15mL×2）で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、ろ過し、濃縮して粗物質を得た。10%～15%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）で溶出することにより粗物質を精製して、中間体I-c1（470mg、64%、EA/Hex=1/5におけるR_f=0.21）を得た。

【0114】

中間体I-c1（2.0g）のMeOH（20mL）溶液にPd/C（0.2g）を加え、水素雰囲気下で2時間撹拌した。反応完了後、混合物をセライトパッドに通してろ過し、EtOAc（10mL）でリンスし、ロータリーエバポレーターで有機溶媒の回収と除去を行って、中間体I-c2（2.0 g、100%）を得た。

【0115】

中間体I-c2（0.65g、1.51mmol）を、NaOH（0.6g、15.1mmol）のEtOH（30mL）溶液で処理し、加熱還流した。4時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、過剰なEtOHを除去し、酢酸エチル（30mL）で希釈し、1M HClでpH3に酸性化した。次に、水層を酢酸エチル（30 mL）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、（$MgSO_4$で）乾燥し、ろ過し、濃縮して白色固体を得た。次に、得られた白色固体をAc_2O（5mL）と混合し、140℃に加熱した。2時間後、LC-MASSによりモノエステルが検出された。反応混合物を周囲温度に冷却した。次に、過剰なAc_2Oを除去し、脱水トルエン（5mL）を加え、濃縮した。このようにして得られた中間体I-c3を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0116】

3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩（0.22g、2当量）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.46mL、4当量）のTHF（2mL）溶液を室温で30分間撹拌した後、中間体I-c3（0.26g、1当量）のTHF（2mL）溶液を加えた。反応液を室温で50分間撹拌し、得られた混合物を酢酸エチル（20mL）と水（20mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満（〈2）になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた。酢酸エチル（2×20mL）で水層を抽出し、有機層を合わせて、食塩水（20mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を除去することにより得られた粗物質を、精製することなく次の工程に使用した。この粗物質をTHF（8mL）に溶解し、CDI（0.22g、2当量）とDMAP（8mg、0.1当量）を加えた。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル（20mL）と水（20mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた後、酢酸エチル（2×20mL）で水層を抽出した。回収した有機層を合わせて、食塩水（20mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を除去し粗生成物を得た後、溶離液（ヘキサン／EtOAc＝1/1～1/2）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、中間体I-c4（0.26g、80%）を得た。次に、この中間体I-c4にCF_3COOH（2.5ml）を混合し、DCM（10mL）に投入して室温で4時間撹拌した。反応完了後、過剰なCF_3COOHを減圧下で除去して残渣を得た。次に、残渣をDCM（10mL）で希釈し、Na_2CO_3でpH10に塩基性化し、有機層を食塩水（5mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し、濃縮して中間体I-Cを得た。この中間体I-Cを、精製することなく次の工程にそのまま使用した。

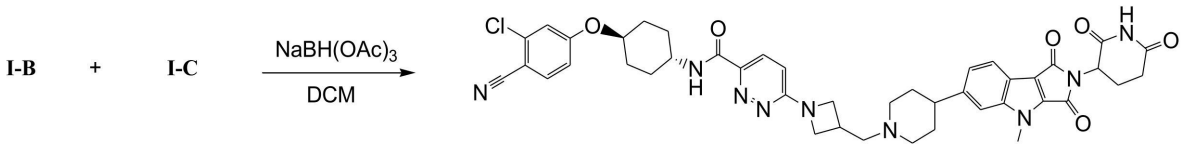
【0117】

<u>（2）中間体I-Bおよび中間体I-Cからの化合物2の調製</u>

以下に示す経路に従って化合物2を調製した。

【化25】

合成スキーム6



化合物2

【0118】

中間体I-B（112mg、0.254mmol）と中間体I-C（100mg、0.254mmol）の混合物のDCM（1mL）溶液に、$NaBH(OAc)_3$（107mg、0.508mmol）を加えた。得られた溶液を室温で17時間撹拌した。反応完了後、水を加えて溶液を得た。この溶液をDCM（10mL）で希釈した。有機層を食塩水（5mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、ろ過し

、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（KM3 SCIENTIFIC社、粒子径45～75μm）で精製して、化合物2（156 mg、75%）を得た。MS: 841.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.24 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 6H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

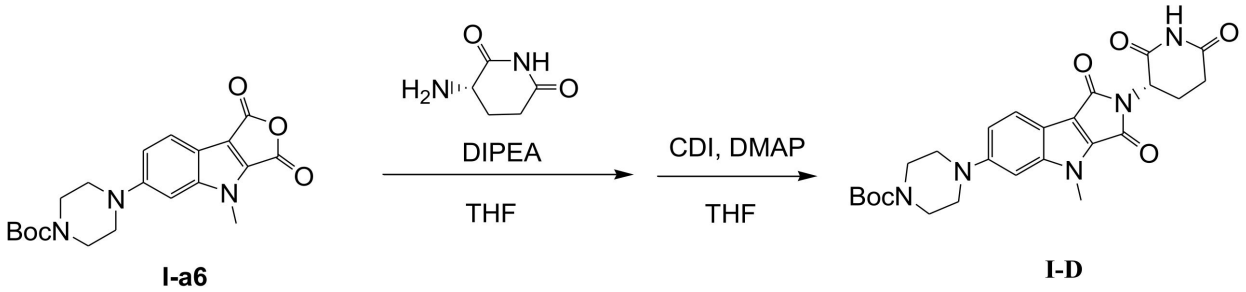
【0119】

合成方法C－キラル中間体I-Dの合成：

以下に示す経路に従って、化合物I-a6から中間体I-Dを調製した。

【化26】

合成スキーム7



I-a6　　I-D

【0120】

（S）3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩（0.11g、2当量）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）（0.23mL、4当量）のTHF（2mL）溶液を室温で30分間撹拌した後、化合物I-a6（0.13g、1当量）のTHF（2mL）溶液を加えた。反応液を室温で50分間撹拌し、得られた混合物を酢酸エチル（10mL）と水（10mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満（〈2）になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた。酢酸エチル（2×10mL）で水層を抽出し、有機層を合わせて、食塩水（10mL）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。溶媒を除去することにより得られた粗物質を、精製することなく次の工程に使用した。この粗物質をTHF（4mL）に溶解し、CDI（0.11g、2当量）とDMAP（4mg、0.1当量）を加えた。反応混合物を50℃で2時間撹拌した。冷却後、反応混合物を酢酸エチル（10mL）と水（10mL）で希釈した。次に、水層のpH値が2未満（〈2）になるまで1NのHCl（水溶液）を加えた後、酢酸エチル（2×10mL）で水層を抽出した。有機層を回収し、食塩水（10mL）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥した。溶媒を除去して粗生成物を得た後、溶離液（ヘキサン／EtOAc＝1/1～1/2）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製し、キラル中間体I-D（0.15g、90%）を得た。中間体I-Aまたは中間体I-Cの代わりに、このキラル中間体I-Dを使用して本発明のキラル化合物を得ることができる。

【0121】

本発明の化合物1および化合物2の調製を上記で例示している。本発明の化合物3～51は、合成方法A（合成スキーム1～4）、合成方法B（合成スキーム5～6）もしくは合成方法Cに示した方法と同様の方法によって、または有機化学の一般的知識に基づく公知の合成方法によって、所望の生成物が得られるように1種以上の出発原料を変更することにより合成できる。

【0122】

化合物3: MS: m/z 855.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.

26-4.24 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.29 (bs, 4H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H).

【0123】

化合物4: MS: m/z 882.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 5H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.54-1.46 (m, 4H), 1.40 (m, 3H), 1.24 (m, 2H).

【0124】

化合物5: MS: m/z 882.9 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.52-2.49 (m, 1H), 2.23-2.22 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.12-1.07 (m, 2H).

【0125】

化合物6: MS: m/z 910.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H),3.33-3.29 (m, 1H), 3.29 (bs, 4H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

【0126】

化合物7: MS: m/z 910.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.44-4.40 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

【0127】

化合物8: MS: m/z 912.0 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (s, 1H),7.04 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.89-3.64 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 6H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.21(m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

【0128】

化合物9: MS: m/z 889.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.53-4

.50 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.01 (d, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.56 (bs, 4H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H).

【0129】

化合物10: MS: m/z 854.8 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14(dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 3H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.15-2.04 (m, 3H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 4H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

【0130】

化合物11: MS: m/z 860.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.56-4.46 (m, 5H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 3H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.23-2.17 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 7H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H).

【0131】

化合物12: MS: m/z 861.0 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 5H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

【0132】

化合物13: MS: m/z 886.8 (M^++1).

【0133】

化合物14: MS: m/z 900.8 (M^++1).

【0134】

化合物15: MS: m/z 909.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.91 (d, 1H),7.75 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (d, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.29 (bs, 4H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

【0135】

化合物16: MS: m/z 888.0 (M^++1).

【0136】

化合物17: MS: m/z 847.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.32-3.2

6 (m, 5H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.71-2.55 (m, 5H), 2.47-2.45 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

【０１３７】

化合物18: MS: m/z 846.6 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.49 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.79-3.57 (m, 2H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).

【０１３８】

化合物19: MS: m/z 887.4 (M^++1).

【０１３９】

化合物20: MS: m/z 901.5 (M^++1).

【０１４０】

化合物21: MS: m/z 869.7 (M^++23).

【０１４１】

化合物22: MS: m/z 869.3 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (bs, 1H), 6.94 (d, 1H),4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.29 (bs, 4H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 5H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H).

【０１４２】

化合物23: MS: m/z 883.8 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.48 (m, 3H), 4.41 (q, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).

【０１４３】

化合物24: MS: m/z 908.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.72-7.66 (m, , 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.47 (q, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.12-3.00 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 5H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

【０１４４】

化合物25: MS: m/z 883.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.58-

4.53 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.55 (bs, 4H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 3H), 1.84-1.83 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.10-1.03 (m, 2H).

【0145】

化合物26: MS: m/z 883.5 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 6H), 2.33-2.67 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H).

【0146】

化合物27: MS: m/z 874.8 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 5H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 5H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.12 (s, 6H).

【0147】

化合物28: MS: m/z 896.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.62 (bs, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.44-4.40 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.29 (bs, 4H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 6H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 6H).

【0148】

化合物29: MS: m/z 846.3 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.07-1.99 (m, 3H), 1.92-1.76 (m, 7H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 2H).

【0149】

化合物30: MS: m/z 846.6 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.20-2.98 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.12-2.10 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.74-1.62 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 2H).

【0150】

化合物31: MS: m/z 886.8 (M^++1).

【0151】

化合物32: MS: m/z 900.8 (M^++1).

【０１５２】
化合物33: MS: m/z 884.0 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 8H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 5H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.26-1.23 (m, 2H).
【０１５３】
化合物34: MS: m/z 832.4 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 5H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).
【０１５４】
化合物35: MS: m/z 847.4 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.06 (bs, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.75-4.73 (m, 2H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.55 (bs, 4H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 3H), 1.84-1.83 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 4H), 1.10-1.03 (m, 2H).
【０１５５】
化合物36: MS: m/z 861.7 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.48 (m, 3H), 4.41 (q, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.28 (bs, 4H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 5H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 5H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.18-1.12 (m, 2H).
【０１５６】
化合物37: MS: m/z 886.8 (M^++1).
【０１５７】
化合物38: MS: m/z 900.8 (M^++1).
【０１５８】
化合物39: MS: m/z 862.0 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41(q, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.82-3.60 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 4H), 3.18-3.09 (m,1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 5H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H).
【０１５９】
化合物40: MS: m/z 860.9 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.4

0 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.36(q, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.56-3.55 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.10-2.95 (m,3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 5H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.74-1.64 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.40 (t, 3H).

【0160】

化合物41: MS: m/z 869.9 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (bs, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.18 (bs, 4H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 6H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 3H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H).

【0161】

化合物42: MS: m/z 869.7 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.03 (bs, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.98 (dd, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.19 (bs, 4H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 5H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H).

【0162】

化合物43: MS: m/z 886.8 (M^++1).

【0163】

化合物44: MS: m/z 900.6 (M^++1).

【0164】

化合物45: MS: m/z 861.4 (M^++1).

【0165】

化合物46: MS: m/z 846.8 (M^++1).

【0166】

化合物47: MS: m/z 841.6 (M^++23); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.99 (dd, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.19 (bs, 4H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 2H), 2.60 (bs, 4H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

【0167】

化合物48: MS: m/z 858.5 (M^++1).

【0168】

化合物49: MS: m/z 858.5 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.87-7.83 (m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.56-4.49 (m, 3H), 4.26-4.24 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 3H), 3.20-3.16 (m, 1H),3.16-3.09 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 5 H), 2.14-2.04 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (t, 3H).

【0169】

化合物50: MS: m/z 886.8 (M^++1).

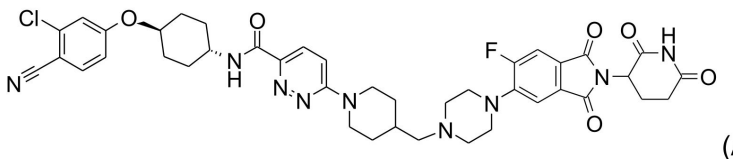
【０１７０】

化合物51: MS: m/z 902.7 (M^++1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.09 (bs, 1H), 4.94 (dd, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.38 (q, 2H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.22 (bs, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.18-2.16 (bs, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H),1.66-1.60 (m, 2H), 4.54-1.48 (m, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.16-1.09 (m, 2H).

【０１７１】

さらに、以下で述べるアッセイを行うため、化合物ARV-110をBLD Pharmatech社から購入した（カタログNo.：BD01398519；ロットNo.：CKA112、純度：97%）。ARV-110は、アンドロゲン受容体分解作用を有する二官能性化合物であることがよく知られている。

【化２７】



(ARV-110)

【０１７２】

<u>ウエスタンブロット分析を使用したアンドロゲン受容体分解アッセイ</u>

10% FBS（カタログNo. 10437028、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）、10mM HEPES（カタログNo. 15630080、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）および1mM ピルビン酸ナトリウム（カタログNo. 11360070、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）を添加したRPMI 1640培地（カタログNo. 31800022、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）において増殖させたLNCaP.FGC細胞（カタログNo. 60088、Bioresource Collection and Research Center、台湾新竹市）を、24ウェル組織培養プレートに1ウェルあたり2×10^5個の密度で播種した。細胞を37℃、5%CO_2で24時間（hr）インキュベートし、次に、100ナノモル濃度（nM）の化合物1～51のいずれかまたはARV-110で24時間処理した。処理後、細胞を回収し、PBSで洗浄し、Haltプロテアーゼ阻害剤カクテル（カタログNo. 78430、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）を添加したRIPA溶解・抽出バッファー（カタログNo. 89900、サーモフィッシャーサイエンティフィック社、米国マサチューセッツ州ウォルサム）で溶解して、タンパク質試料を回収した。

【０１７３】

各タンパク質試料をポリアクリルアミドゲル電気泳動法により分離し、免疫ブロット用PVDF膜（カタログNo. 1620177、バイオ・ラッドラボラトリーズ社、米国カリフォルニア州ハーキュリーズ）に転写した。抗アンドロゲン受容体抗体（1：2000希釈）（カタログNo. 5153、Cell Signaling Technology社、米国マサチューセッツ州ダンバース）とヤギ抗ウサギHRP標識二次抗体（1：5000希釈）（C04003、Croyez Bioscience社、台湾台北市）を使用した標準的なウエスタンブロット法により、各タンパク質試料中のアンドロゲン受容体を検出した。内部ローディングコントロールであるGAPDHは、マウスモノクローナル抗体（1：5000）（GTX627408、GeneTex International社、台湾新竹市）とヤギ抗マウスHRP標識二次抗体（1：5000希釈）（C04001、Croyez Bioscience社、台湾台北市）を使用して検出した。Clarity Western ECL基質（カタログNo. 1705061、バイオ・ラッドラボラトリーズ社、米国カリフォルニア

州ハーキュリーズ）を使用して化学発光シグナルを生成させ、デジタル画像処理装置iBright FL1500（インビトロジェン社、米国カリフォルニア州カールスバッド）で検出した。

【０１７４】

数種類の化合物を選択して、RPMI培地で段階希釈（10倍）し、希釈した各化合物でLNCaP.FGC細胞を処理した。各化合物の段階希釈試料を用いて検量線を作成し、アンドロゲン受容体の50％を分解するのに必要な濃度（AR DC_{50}）を各化合物ごとに計算した。この結果を表2に示す。

【０１７５】

表2において、AR DC_{50}が10nM未満である化合物の結果を「A」で示し、AR DC_{50}が10nM以上25nM未満である化合物の結果を「B」で示し、AR DC_{50}が25nM以上100nM未満である化合物の結果を「C」で示し、AR DC_{50}が100nM以上である化合物の結果を「D」で示している。本発明の化合物の大部分が、良好なアンドロゲン受容体分解作用を有することが明確に示されている。同じ操作条件下において、本発明の化合物の多くが、同じ濃度（100nM）のARV-100より多くのアンドロゲン受容体を分解し、全体としてARV-100より低いAR DC_{50}（nM）を示した。

【０１７６】

【表２】

表２：本発明の化合物の AR DC_{50} (nM)

化合物 No.	AR DC_{50} (nM)
1	A
2	A
3	A
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	A
11	A
12	B
15	C
16	D
17	B
18	B
21	A
22	B
23	B
24	C
25	B

化合物 No.	AR DC_{50} (nM)
26	D
27	B
28	C
29	B
30	A
33	A
34	B
35	B
36	B
39	B
40	B
41	D
42	C
47	C
48	B
49	B
51	A
ARV-110	C

【０１７７】

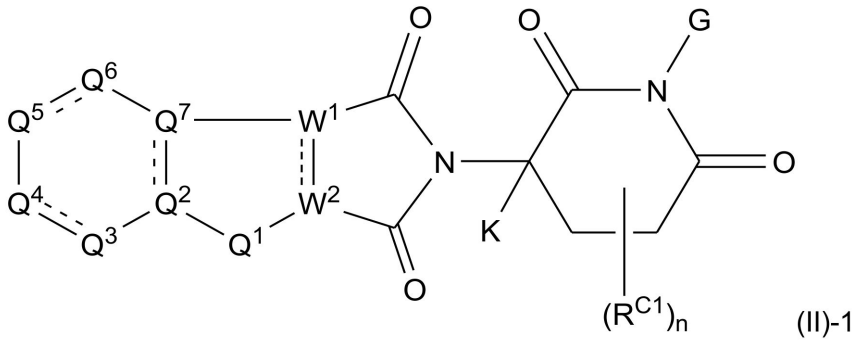
<u>その他の実施形態</u>

本明細書に開示したすべての特徴は、どのような組み合わせで組み合わせてもよい。本明細書に開示した各特徴は、同じ目的、同等の目的または類似した目的を果たす別の特徴で置き換えてもよい。したがって、別段の明確な記載がない限り、本開示の各特徴は、同等または類似した汎用的な特徴の一例でしかない。

【０１７８】

当業者であれば、前述の説明から本発明の本質的な特性を理解することができ、本発明の要旨および範囲から逸脱することなく、本発明に様々な変更および改良を加えて、様々な用途および条件に本発明を適合させることができる。したがって、その他の実施形態も、請求項の範囲内に含まれる。

【手続補正書】
【提出日】令和5年11月8日(2023.11.8)
【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】
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグであって、
前記二官能性化合物が、以下の式（I）：
ABM－L－CLM（I）
で示され、
前記式中、
ABMは、アンドロゲン受容体結合部分であり、
－L－は、連結部分であり、
CLMは、以下の式（II）－1で示されるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり
【化１】



（式中、
【化２】



は、単結合または二重結合を示し；
－L－の一端は、Q_3、Q_4、Q_5またはQ_6に共有結合されており、－L－の他端は、ABMに共有結合されており；
W^1とW^2の間に単結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれ独立してCR^{C2}もしくはNであるか、またはW^1とW^2の間に二重結合が存在する場合、W^1とW^2はそれぞれCであり；
Gは、-H、-OH、$-CH_2OH$、$-R^{C3}OC(=O)OR^{C4}$、$-R^{C3}OC(=O)NR^{C4}R^{C5}$、および2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基からなる群から選択され；
Q^1は、NR^{C6}であり；
Q^2とQ^7の間に単結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれ独立してNもしくはCR^{C2}であるか、またはQ^2とQ^7の間に二重結合が存在する場合、Q^2とQ^7はそれぞれCであり；
－L－の一端が、Q_3、Q_4、Q_5およびQ_6から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と共有結合されている該原子がCR^{C2}であり、該CR^{C2}のC原子と、環上で該C原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－L－と共有結合されている前記原子がCであり、該C原子と、環上で該C原子に隣

接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；－L－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子が、それぞれ独立してO、S、$C(R^{C2})_2$もしくはNR^{C2}であり、該O原子、該S原子、該$C(R^{C2})_2$のC原子もしくは該NR^{C2}のN原子と、環上でこれらの原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－L－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり、該CR^{C2}のC原子と、環上で該C原子に隣接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；

Kは、-H、非置換アルキル基、R^{C7}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、およびR^{C7}で置換されたシクロアルキル基からなる群から選択され、立体特異的結合または非立体特異的結合を介して、前記式に示す6員環に結合されており；

R^{C1}は、非置換アルキル基、R^{C8}で置換されたアルキル基、非置換アリール基、R^{C8}で置換されたアリール基、非置換アルキルアリール基、R^{C8}で置換されたアルキルアリール基、非置換アルコキシル基、およびR^{C8}で置換されたアルコキシル基からなる群から選択され；

R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、および1個以上のハロ基で置換されたアリール基からなる群から選択され；

R^{C3}は、非置換アルキレン基、およびR^{C7}で置換されたアルキレン基からなる群から選択され；

R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、-H、非置換アルキル基、R^{C9}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、R^{C9}で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロシクリル基、R^{C9}で置換されたヘテロシクリル基、非置換アリール基、R^{C9}で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、およびR^{C9}で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択され；

R^{C6}は、-CH_2OH、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択され；

R^{C7}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

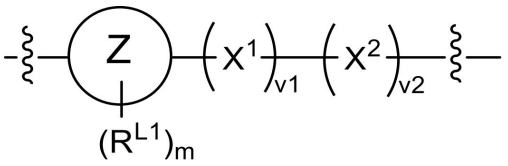
R^{C8}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

R^{C9}は、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびアルコキシル基からなる群から選択され；

nは、0、1、2、3または4である）、

－L－が、以下の式（III）：

【化３】

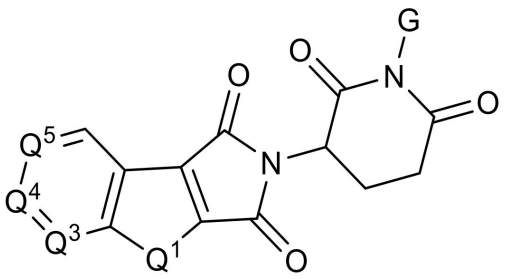


(III)

（式中、

Zは、それぞれ独立して0～4個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、5～12員環の二環基、8～15員環の三環基、および6～12員環のスピロ二環基からなる群から選

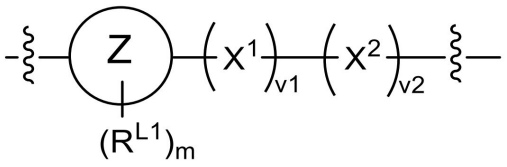
択され；
R^{L1}は、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、ケト基、およびオキシド基からなる群から選択され；
X^1は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、メチレン基またはエチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、5～8員環のアリーレン基、1～3個のヘテロ原子を有する5～8員環のヘテロアリーレン基、3～7員環の環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロ環式アルキレン基、3～8員環の環式アルケニレン基、1～3個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および0～4個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1、2、3、4、5または6であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1または2であり；
前記ヘテロ原子は、N、OおよびSから選択される）
で示される、
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項２】
CLMが、以下の式（II）－２：
【化４】



(II)-2

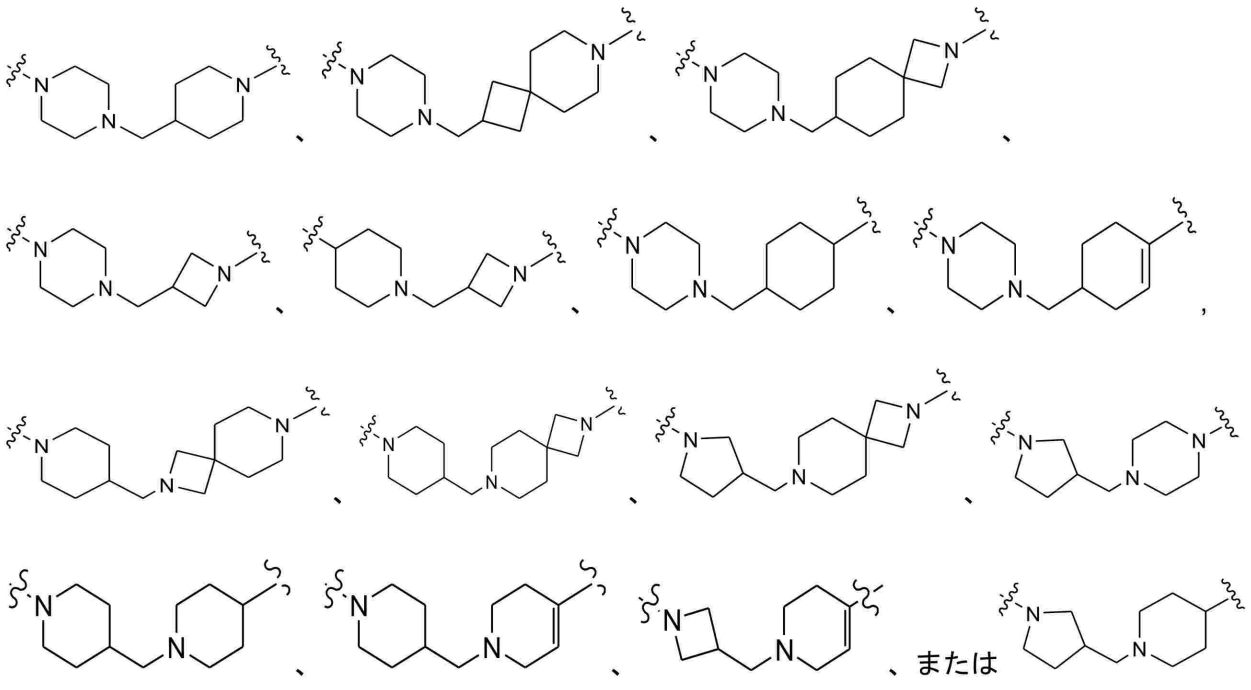
（式中、
Q_3、Q_4またはQ_5は、－L－の一端に共有結合されており；
Gは、-H、-OH、および-CH_2OHからなる群から選択され；
Q^1は、NR^{C6}であり；
－L－の一端が、Q_3、Q_4およびQ_5から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と結合されている該原子がCであり；－L－と結合していない、Q^3、Q^4およびQ^5から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり；
R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、非置換アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたアルキル基からなる群から選択され；
R^{C6}は、-CH_2OH、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択される）
で示される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項３】
－L－が、以下の式（III）：

【化５】



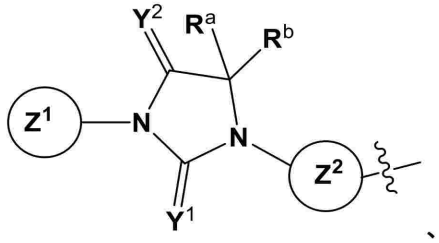
(III)

（式中、
Ｚは、それぞれ独立して１～２個のヘテロ原子を有する、３～８員環の単環基、６～１０員環の二環基、および８～１０員環のスピロ二環基からなる群から選択され；
X^1は、非置換メチレン基、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換されたメチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、１～２個のヘテロ原子を有する３～７員環のヘテロ環式アルキレン基、１～２個のヘテロ原子を有する３～８員環のヘテロ環式アルケニレン基、および１～２個のヘテロ原子を有する６～１２員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
ｍは、０、１または２であり；
ｖ１は、１または２であり；
ｖ２は、１である）
で示される連結部分である、請求項１または２に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項４】
－Ｌ－が、
【化６】



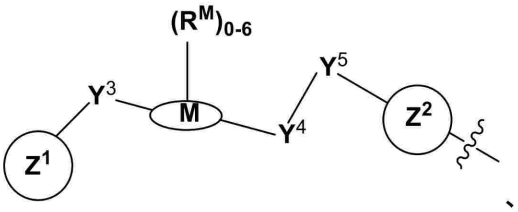
である、請求項３に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項５】
ＡＢＭが、以下の式：

【化７】



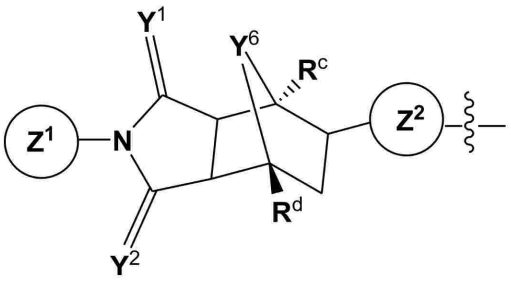
、

(IV)-a



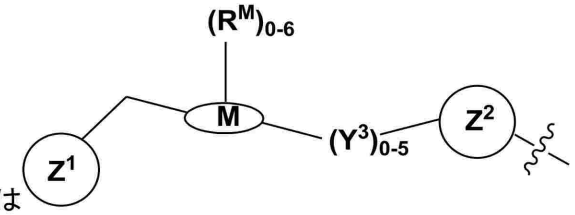
、

(IV)-b



(IV)-c

、または



(IV)-d

（式中、

Z^1は、アリール基、ヘテロアリール基、二環式基、およびヘテロ二環式基からなる群から選択され、各基は、それぞれ独立して、ハロ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、-CN、-C≡CH、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルコキシル基、非置換C_{2-6}アルケニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{2-6}アルケニル、非置換C_{2-6}アルキニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{3-6}アルキニル、およびこれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Y^1およびY^2は、それぞれ独立してNR^{Y1}、OまたはSであり；

Y^3、Y^4およびY^5は、それぞれ独立して、結合、-O-、-NR^{Y2}-、-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-SO_2-、ヘテロアリーレン基、およびアリーレン基からなる群から選択され；

Y^6は、-N(-R^{Y1})-、-O-または-S-であり；

Mは、非置換であるか、0～6個のR^M基で置換された、0～4個のヘテロ原子を有する3～6員環であり；

各R^M基は、それぞれ独立して、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、およびC_{1-6}アルコキシル基からなる群から選択されるか、または2個のR^M基が、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、-H、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、C_{1-6}アルコキシル基、環式基、およびヘテロ環式基からなる群から選択されるか、またはR^aとR^bが、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

Z^2は、結合、C_{1-6}アルキレン基、C_{1-6}ヘテロアルキレン基、-O-、アリーレン基、ヘテロアリーレン基、脂環式二価基、ヘテロ環式二価基、ヘテロ二環式二価基、二環式アリーレン基、および二環式ヘテロアリーレン基からなる群から選択され、各基は、それぞれ

非置換であるか、1～10個のR^{Z2}基で置換されており；

各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、非置換C_{1-6}アルキル基、1個以上の-Fで置換されたC_{1-6}アルキル基、$-OR^{Z2A}$、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{4-6}シクロヘテロアルキル基、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-3}アルキル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換ヘテロ環式基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロ環式基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロ環式基、非置換アリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたアリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、二環式ヘテロアリール基、非置換C_{1-3}アルコキシル基、ならびに-F、-OH、$-NH_2$、$-NR^{Y1}R^{Y2}$および-CNから選択される1個以上の基で置換されたC_{1-3}アルコキシルからなる群から選択され；

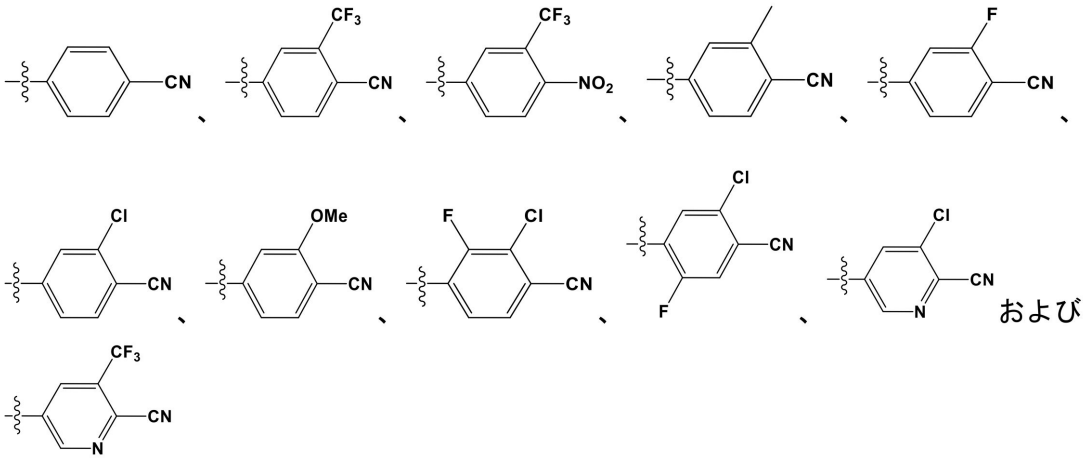
R^{Z2A}は、H、C_{1-6}アルキル基、およびC_{1-6}ヘテロアルキル基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、またはシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、ハロ基、もしくはC_{1-3}アルコキシル基で置換されている）

で示されるアンドロゲン受容体結合部分である、請求項１～４のいずれか１項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項６】

Z^1が、

【化８】

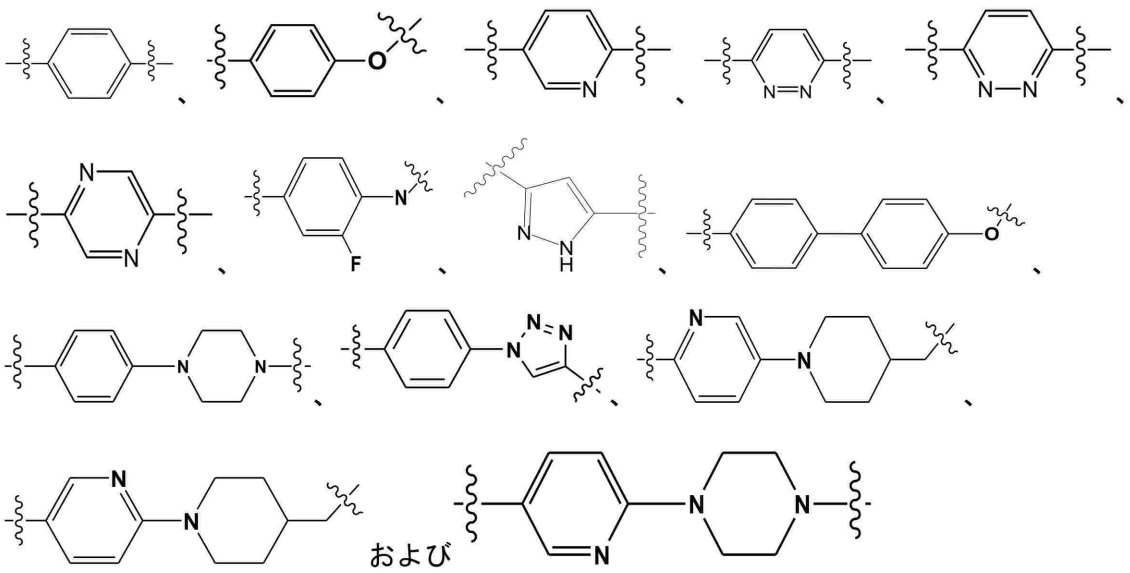


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項７】

Z^2が、

【化９】

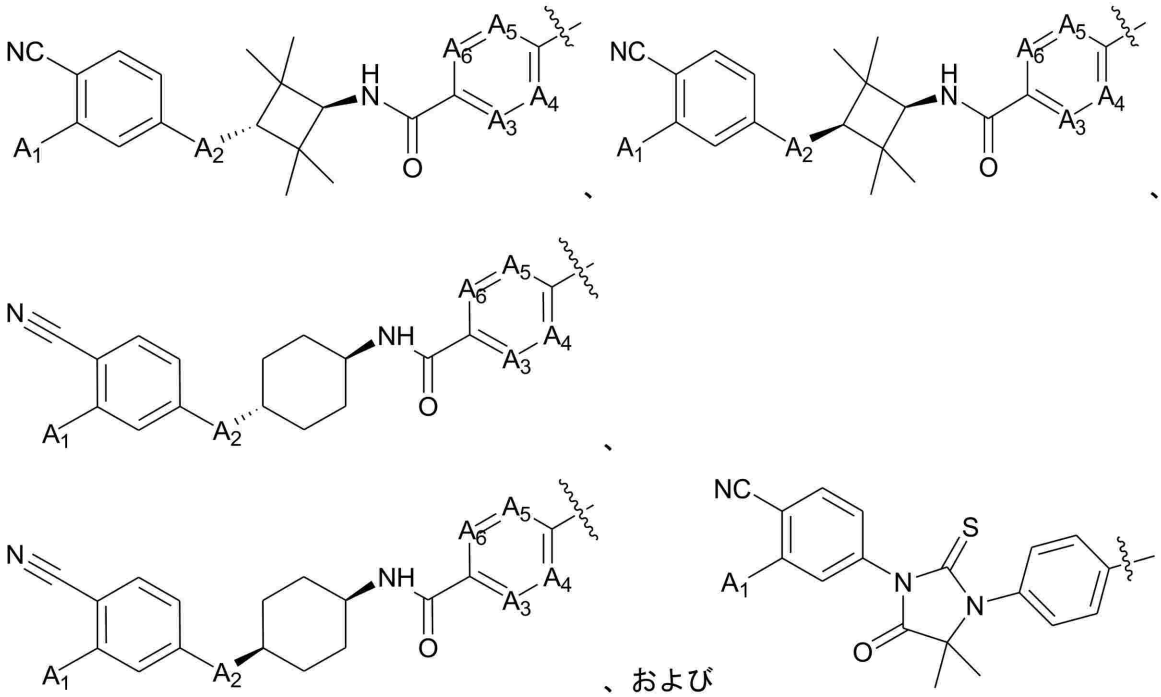


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項８】

ＡＢＭが、

【化１０】



（式中、

A_1は、-Cl、-F、-Brおよび-CF_3から選択され；

A_2は、-O-、-NH-、-N（-メチル）-および-N（-エチル）-から選択され；

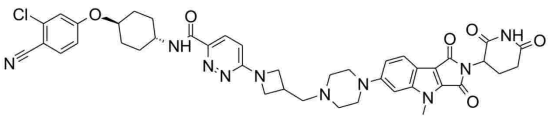
A_3、A_4、A_5およびA_6は、それぞれ独立して-CH-または-N-である）

からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

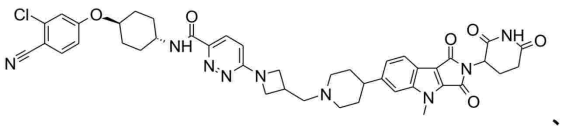
【請求項９】

前記二官能性化合物が、

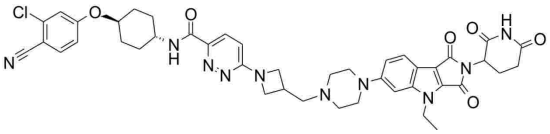
【化１１】



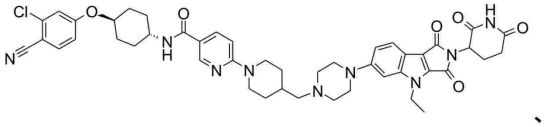
化合物１、



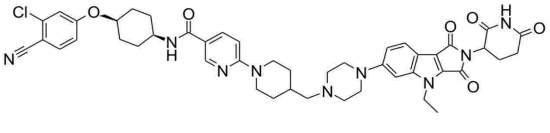
化合物２、



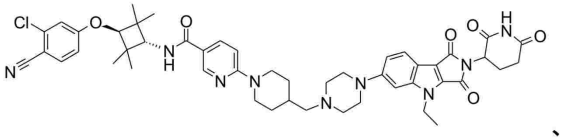
化合物３、



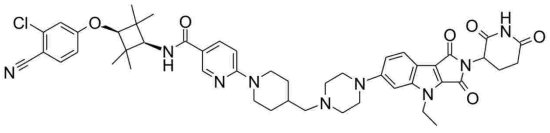
化合物４、



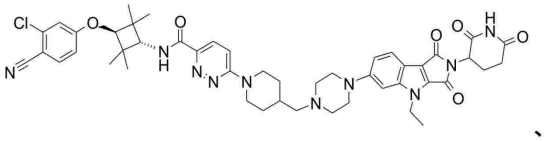
化合物５、



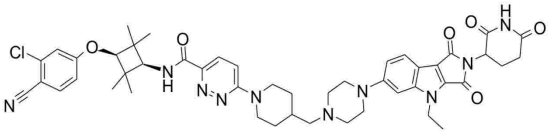
化合物６、



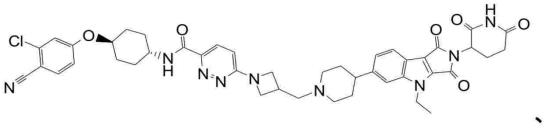
化合物７、



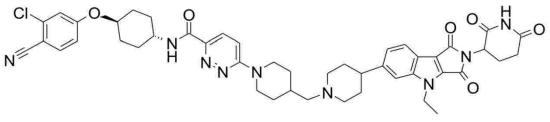
化合物８、



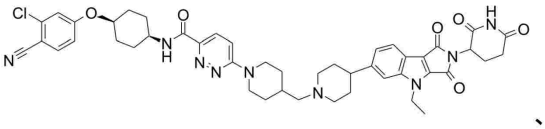
化合物９、



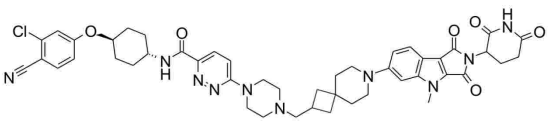
化合物１０、



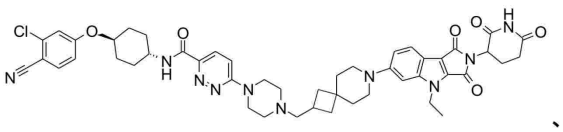
化合物１１、



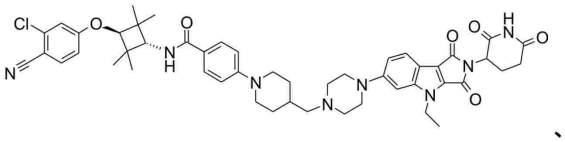
化合物１２、



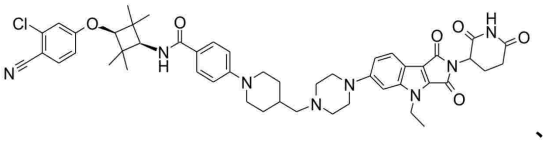
化合物１３、



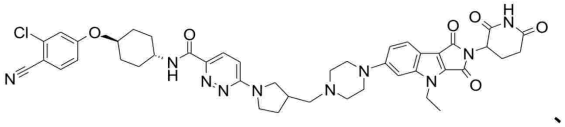
化合物１４、



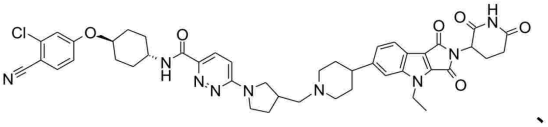
化合物 15、



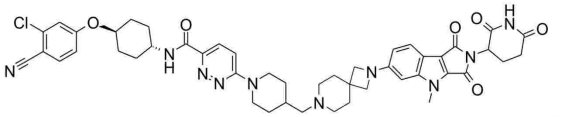
化合物 16、



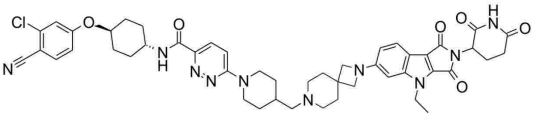
化合物 17、



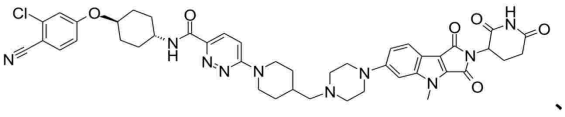
化合物 18、



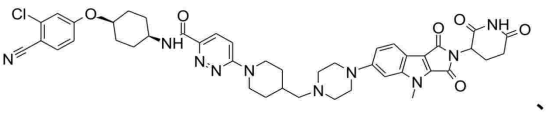
化合物 19、



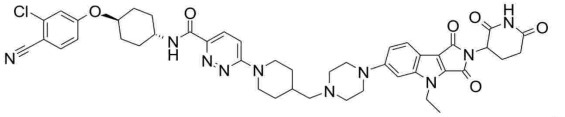
化合物 20、



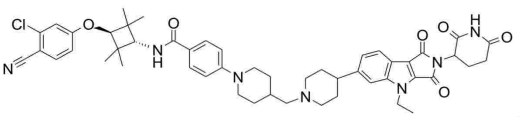
化合物 21、



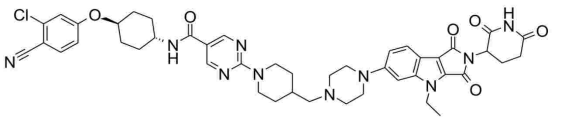
化合物 22、



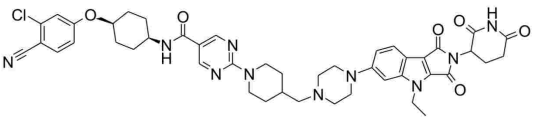
化合物 23、



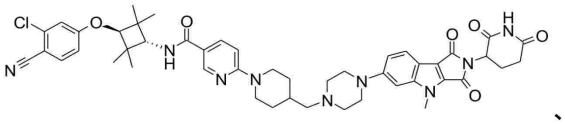
化合物 24、



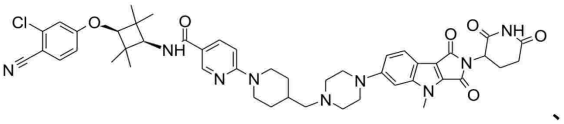
化合物 25、



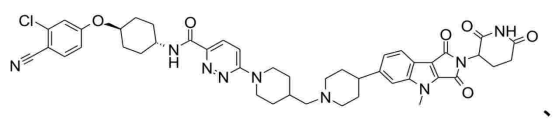
化合物 26、



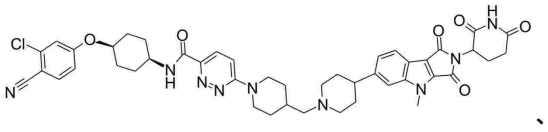
化合物 27、



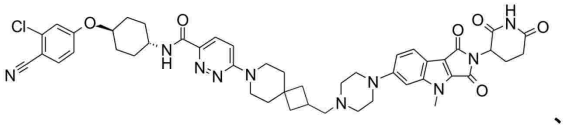
化合物 28、



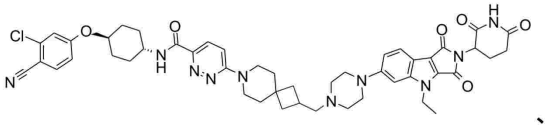
化合物 29、



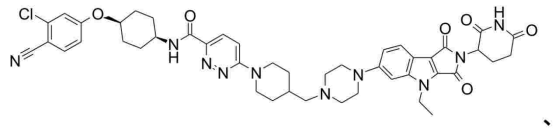
化合物 30、



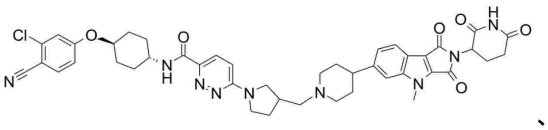
化合物 31、



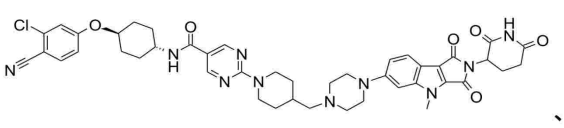
化合物 32、



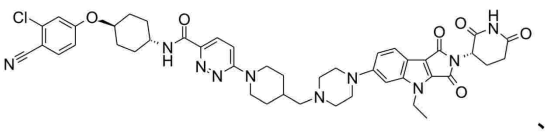
化合物 33、



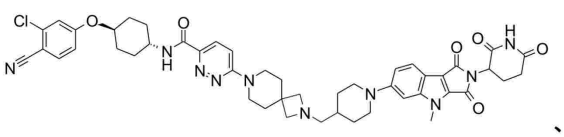
化合物 34、



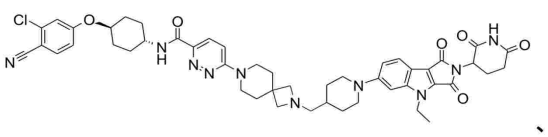
化合物 35、



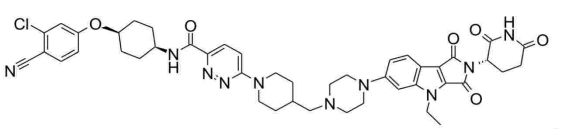
化合物 36、



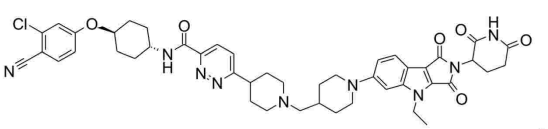
化合物 37、



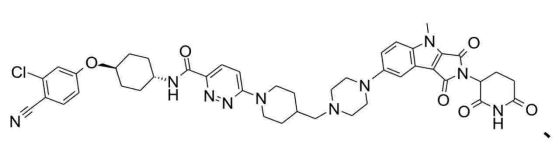
化合物 38、



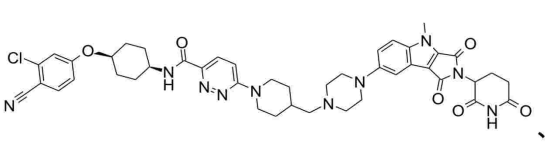
化合物 39、



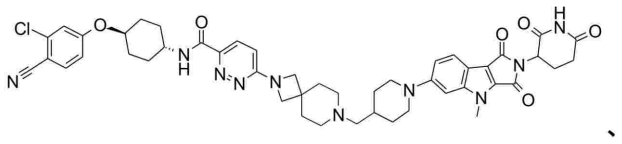
化合物 40、



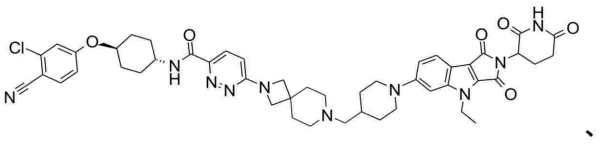
化合物 41、



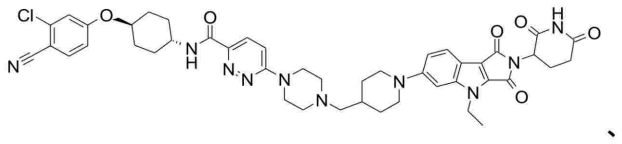
化合物 42、



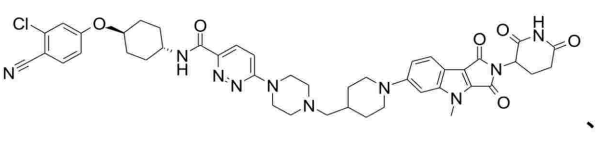
化合物 43



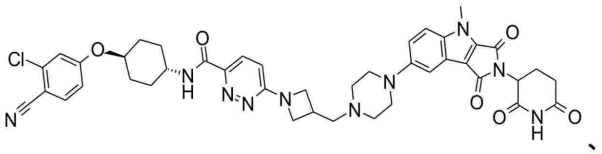
化合物 44



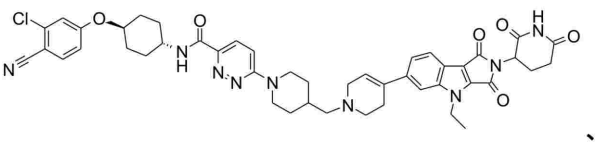
化合物 45



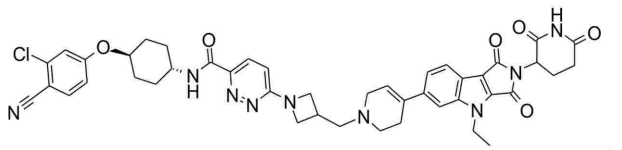
化合物 46



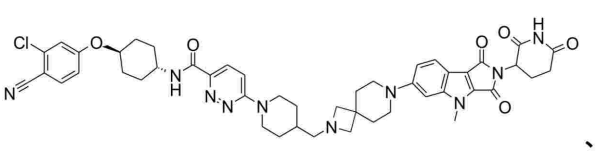
化合物 47



化合物 48

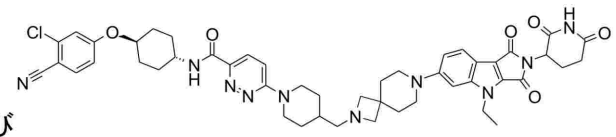


化合物 49



化合物 50

および



化合物 51

からなる群から選択される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項１１】

第２の治療剤をさらに含む、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

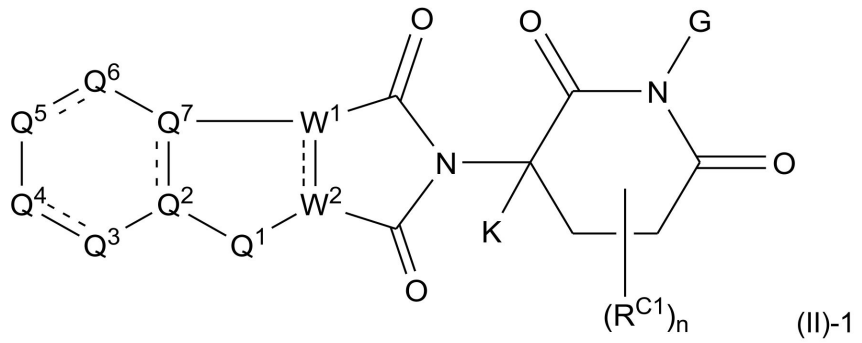
アンドロゲン受容体関連疾患の治療を必要とする対象において、アンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法であって、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または請求項１０もしくは１１に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与する工程を含む、方法。

【請求項１３】

前記アンドロゲン受容体関連疾患が、アンドロゲン受容体に関連するがん、またはアン

ドロゲン受容体に関連する皮膚疾患である、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記アンドロゲン受容体に関連するがんが、乳がんまたは前立腺がんである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項１４に記載の方法。
【請求項１７】
前記アンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患が、男性型脱毛症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、男性型多毛症、またはアトピー性皮膚炎である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１８】
第２の治療剤を有効量で投与する工程をさらに含む、請求項１２に記載の方法。

【手続補正書】
【提出日】令和7年2月28日(2025.2.28)
【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】
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグであって、
前記二官能性化合物が、以下の式（I）：
ABM－L－CLM（I）
で示され、
前記式中、
ABMは、アンドロゲン受容体結合部分であり、
－L－は、連結部分であり、
CLMは、以下の式（II）－1で示されるセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり
【化１】



(II)-1

（式中、
【化２】



は、単結合または二重結合を示し；
－L－の一端は、Q3、Q4、Q5またはQ6に共有結合されており、－L－の他端は、ABMに共有結合されており；
W1とW2の間に単結合が存在する場合、W1とW2はそれぞれ独立してCRC2もしくはNであるか、またはW1とW2の間に二重結合が存在する場合、W1とW2はそれぞれCであり；
Gは、-H、-OH、-CH2OH、-RC3OC(=O)ORC4、-RC3OC(=O)NRC4RC5、および2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基からなる群から選択され；
Q1は、NRC6であり；
Q2とQ7の間に単結合が存在する場合、Q2とQ7はそれぞれ独立してNもしくはCRC2であるか、またはQ2とQ7の間に二重結合が存在する場合、Q2とQ7はそれぞれCであり；
－L－の一端が、Q3、Q4、Q5およびQ6から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と共有結合されている該原子がCRC2であり、該CRC2のC原子と、環上で該C原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－L－と共有結合されている前記原子がCであり、該C原子と、環上で該C原子に隣

接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；－L－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子が、それぞれ独立してO、S、$C(R^{C2})_2$もしくはNR^{C2}であり、該O原子、該S原子、該$C(R^{C2})_2$のC原子もしくは該NR^{C2}のN原子と、環上でこれらの原子に隣接する2個の原子との間に単結合がそれぞれ独立して存在するか、または－L－と共有結合していない、Q^3、Q^4、Q^5およびQ^6から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり、該CR^{C2}のC原子と、環上で該C原子に隣接する2個の原子の一方との間に二重結合が存在し；

Kは、-H、非置換アルキル基、R^{C7}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、およびR^{C7}で置換されたシクロアルキル基からなる群から選択され、立体特異的結合または非立体特異的結合を介して、前記式に示す6員環に結合されており；

R^{C1}は、非置換アルキル基、R^{C8}で置換されたアルキル基、非置換アリール基、R^{C8}で置換されたアリール基、非置換アルキルアリール基、R^{C8}で置換されたアルキルアリール基、非置換アルコキシル基、およびR^{C8}で置換されたアルコキシル基からなる群から選択され；

R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、アルコキシル基、非置換アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換アリール基、および1個以上のハロ基で置換されたアリール基からなる群から選択され；

R^{C3}は、非置換アルキレン基、およびR^{C7}で置換されたアルキレン基からなる群から選択され；

R^{C4}およびR^{C5}は、それぞれ独立して、-H、非置換アルキル基、R^{C9}で置換されたアルキル基、非置換シクロアルキル基、R^{C9}で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロシクリル基、R^{C9}で置換されたヘテロシクリル基、非置換アリール基、R^{C9}で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、およびR^{C9}で置換されたヘテロアリール基からなる群から選択され；

R^{C6}は、$-CH_2OH$、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択され；

R^{C7}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、アルコキシル基、非置換アリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

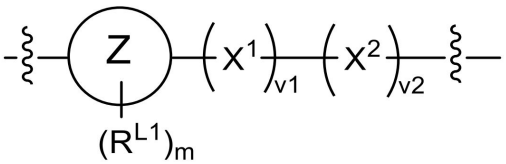
R^{C8}は、ハロ基、$-CH_2OH$、$-NR^{C4}R^{C5}$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、非置換シクロアルキル基、1個以上のハロ基で置換されたシクロアルキル基、非置換ヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、非置換ヘテロシクリル基、および1個以上のハロ基で置換されたヘテロシクリル基からなる群から選択され；

R^{C9}は、ハロ基、$-CH_2OH$、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル、およびアルコキシル基からなる群から選択され；

nは、0、1、2、3または4である）、

－L－が、以下の式（III）：

【化３】

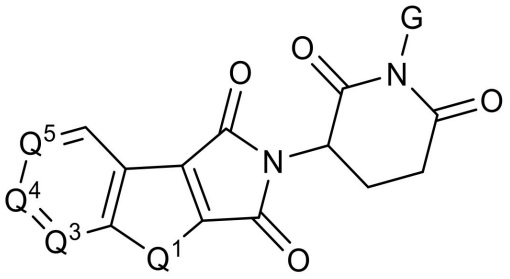


(III)

（式中、

Zは、それぞれ独立して0～4個のヘテロ原子を有する、3～8員環の単環基、5～12員環の二環基、8～15員環の三環基、および6～12員環のスピロ二環基からなる群から選

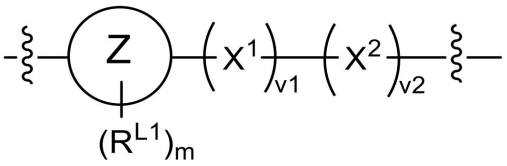
択され；
R^{L1}は、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、ケト基、およびオキシド基からなる群から選択され；
X^1は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、メチレン基またはエチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、5～8員環のアリーレン基、1～3個のヘテロ原子を有する5～8員環のヘテロアリーレン基、3～7員環の環式アルキレン基、1～2個のヘテロ原子を有する3～7員環のヘテロ環式アルキレン基、3～8員環の環式アルケニレン基、1～3個のヘテロ原子を有する3～8員環のヘテロ環式アルケニレン基、および0～4個のヘテロ原子を有する6～12員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
mは、0、1、2、3、4、5または6であり；
v1は、1または2であり；
v2は、1または2であり；
前記ヘテロ原子は、N、OおよびSから選択される）
で示される、
二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項２】
CLMが、以下の式（II）－２：
【化４】



(II)-2

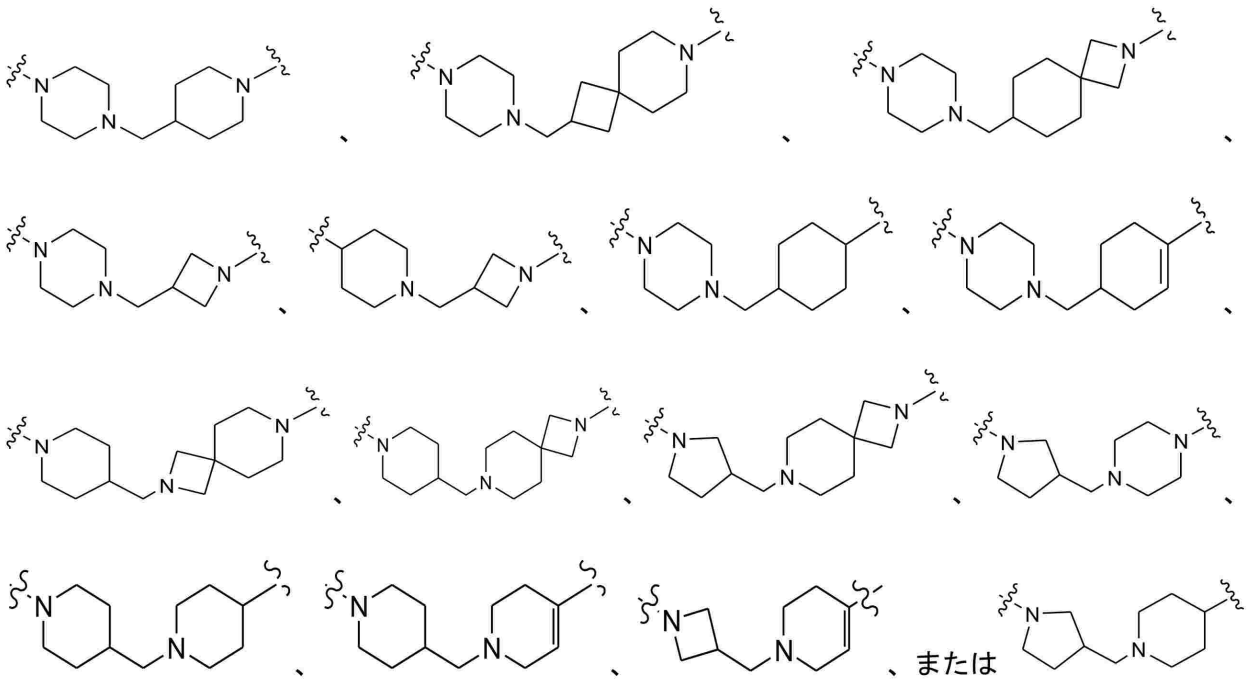
（式中、
Q^3、Q^4またはQ^5は、－L－の一端に共有結合されており；
Gは、-H、-OH、および$-CH_2OH$からなる群から選択され；
Q^1は、NR^{C6}であり；
－L－の一端が、Q^3、Q^4およびQ^5から選択されるいずれか1個の原子に共有結合されている場合、－L－と結合されている該原子がCであり；－L－と結合していない、Q^3、Q^4およびQ^5から選択される残りの原子がそれぞれ独立してCR^{C2}であり；
R^{C2}は、-H、-D、ハロ基、非置換アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたアルキル基からなる群から選択され；
R^{C6}は、$-CH_2OH$、非置換C_{1-6}アルキル基、および1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基からなる群から選択される）
で示される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項３】
－L－が、以下の式（III）：

【化５】



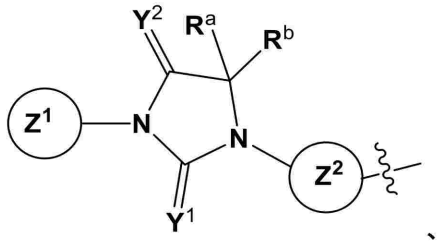
(III)

（式中、
Ｚは、それぞれ独立して１～２個のヘテロ原子を有する、３～８員環の単環基、６～１０員環の二環基、および８～１０員環のスピロ二環基からなる群から選択され；
X^1は、非置換メチレン基、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換されたメチレン基であり；
X^2は、それぞれ非置換であるか、またはアルキルもしくはシクロアルキルで置換された、１～２個のヘテロ原子を有する３～７員環のヘテロ環式アルキレン基、１～２個のヘテロ原子を有する３～８員環のヘテロ環式アルケニレン基、および１～２個のヘテロ原子を有する６～１２員環のスピロ二環式二価基からなる群から選択され；
ｍは、０、１または２であり；
ｖ１は、１または２であり；
ｖ２は、１である）
で示される連結部分である、請求項１または２に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項４】
－Ｌ－が、
【化６】



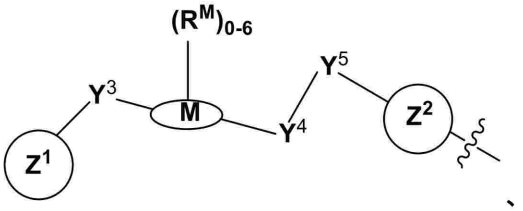
である、請求項３に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。
【請求項５】
ＡＢＭが、以下の式：

【化７】



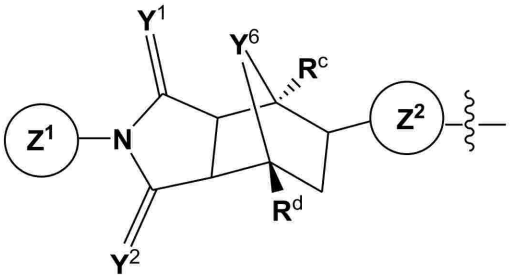
、

(IV)-a



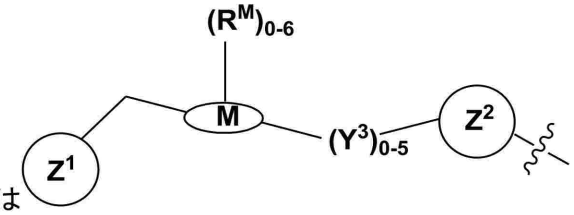
、

(IV)-b



(IV)-c

、または



(IV)-d

（式中、

Z^1は、アリール基、ヘテロアリール基、二環式基、およびヘテロ二環式基からなる群から選択され、各基は、それぞれ独立して、ハロ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、-CN、-C≡CH、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換C_{1-6}アルコキシル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルコキシル基、非置換C_{2-6}アルケニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{2-6}アルケニル、非置換C_{2-6}アルキニル、1個以上のハロ基で置換されたC_{3-6}アルキニル、およびこれらの任意の組み合わせからなる群から独立して選択される1個以上の置換基で置換されており；

Y^1およびY^2は、それぞれ独立してNR^{Y1}、OまたはSであり；

Y^3、Y^4およびY^5は、それぞれ独立して、結合、-O-、$-NR^{Y2}-$、$-C(-R^{Y1})(-R^{Y2})-$、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、$-SO_2-$、ヘテロアリーレン基、およびアリーレン基からなる群から選択され；

Y^6は、$-N(-R^{Y1})-$、-O-または-S-であり；

Mは、非置換であるか、0～6個のR^M基で置換された、0～4個のヘテロ原子を有する3～6員環であり；

各R^M基は、それぞれ独立して、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、およびC_{1-6}アルコキシル基からなる群から選択されるか、または2個のR^M基が、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

R^a、R^b、R^c、R^d、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立して、-H、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、ハロ基、C_{1-6}アルコキシル基、環式基、およびヘテロ環式基からなる群から選択されるか、またはR^aとR^bが、それらが結合している原子と一緒になって、0～2個のヘテロ原子を含む3～8員環系を形成しており；

Z^2は、結合、C_{1-6}アルキレン基、C_{1-6}ヘテロアルキレン基、-O-、アリーレン基、ヘ

テロアリーレン基、脂環式二価基、ヘテロ環式二価基、ヘテロ二環式二価基、二環式アリーレン基、および二環式ヘテロアリーレン基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、1～10個のR^{Z2}基で置換されており；

各R^{Z2}基は、それぞれ独立して、-H、ハロ基、非置換C_{1-6}アルキル基、1個以上の-Fで置換されたC_{1-6}アルキル基、$-OR^{Z2A}$、C_{3-6}シクロアルキル基、C_{4-6}シクロヘテロアルキル基、非置換C_{1-6}アルキル基、C_{1-3}アルキル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基、1個以上のハロ基で置換されたC_{1-6}アルキル基、非置換ヘテロ環式基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロ環式基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロ環式基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロ環式基、非置換アリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたアリール基、1個以上のハロ基で置換されたアリール基、非置換ヘテロアリール基、C_{1-3}アルキル基で置換されたヘテロアリール基、C_{1-6}アルコキシル基で置換されたヘテロアリール基、1個以上のハロ基で置換されたヘテロアリール基、二環式ヘテロアリール基、非置換C_{1-3}アルコキシル基、ならびに-F、-OH、$-NH_2$、$-NR^{Y1}R^{Y2}$および-CNから選択される1個以上の基で置換されたC_{1-3}アルコキシルからなる群から選択され；

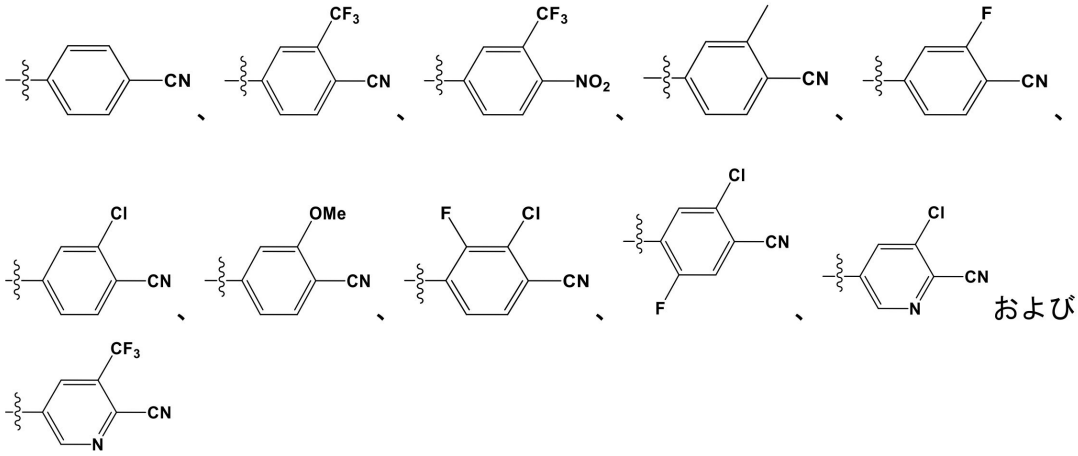
R^{Z2A}は、H、C_{1-6}アルキル基、およびC_{1-6}ヘテロアルキル基からなる群から選択され、各基は、それぞれ非置換であるか、またはシクロアルキル基、シクロヘテロアルキル基、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、ハロ基、もしくはC_{1-3}アルコキシル基で置換されている）

で示されるアンドロゲン受容体結合部分である、請求項１～４のいずれか１項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項６】

Z^1が、

【化８】

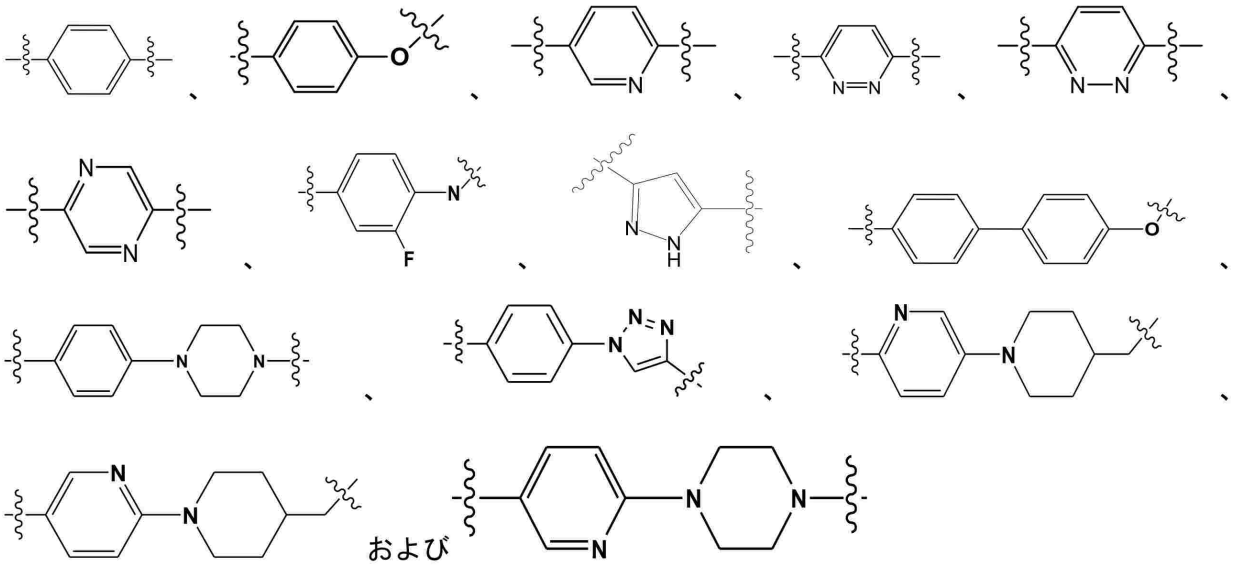


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項７】

Z^2が、

【化９】

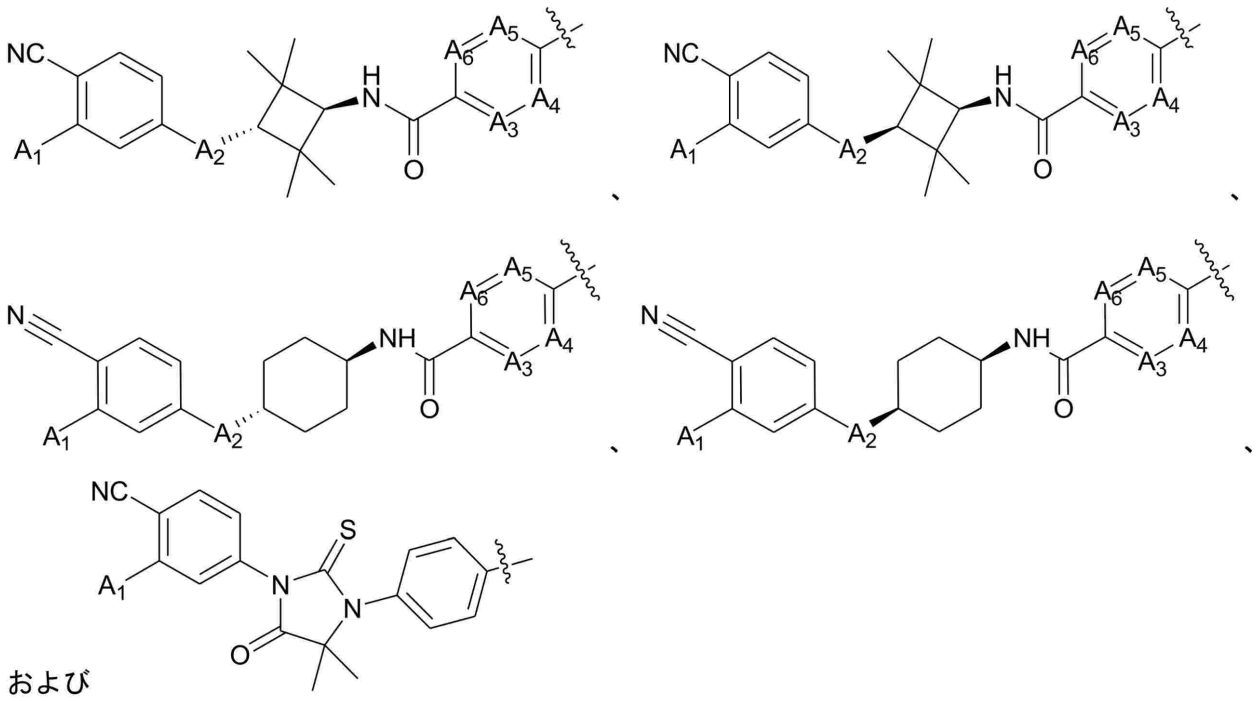


からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項８】

ＡＢＭが、

【化１０】



（式中、

A_1は、-Cl、-F、-Brおよび-CF_3から選択され；

A_2は、-O-、-NH-、-N（-メチル）-および-N（-エチル）-から選択され；

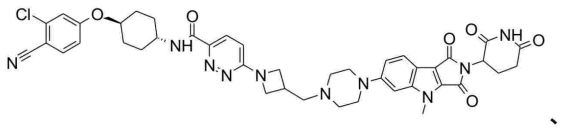
A_3、A_4、A_5およびA_6は、それぞれ独立して-CH-または-N-である）

からなる群から選択される、請求項５に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

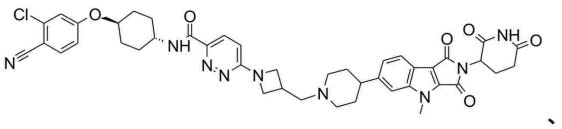
【請求項９】

前記二官能性化合物が、

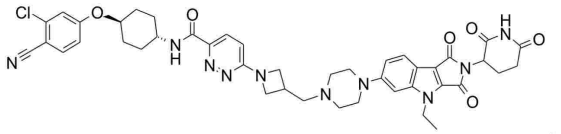
【化１１】



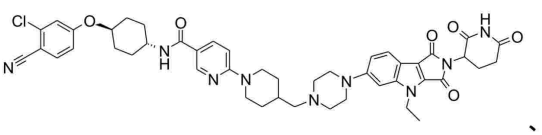
化合物１、



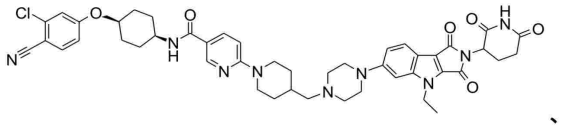
化合物２、



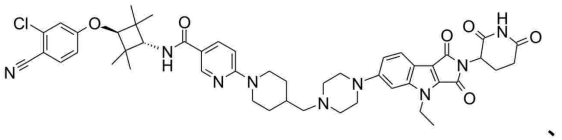
化合物３、



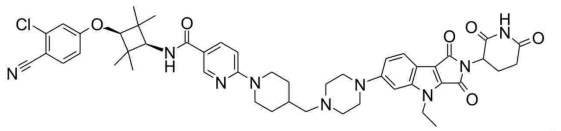
化合物４、



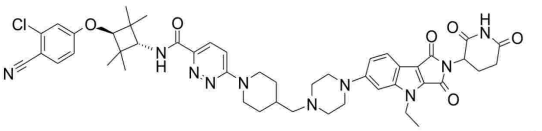
化合物５、



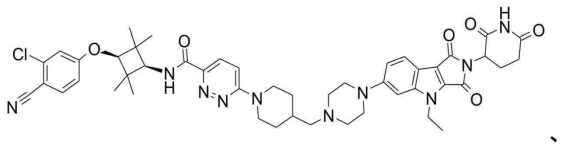
化合物６、



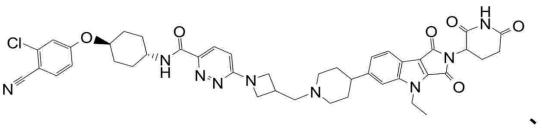
化合物７、



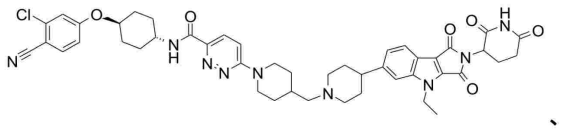
化合物８、



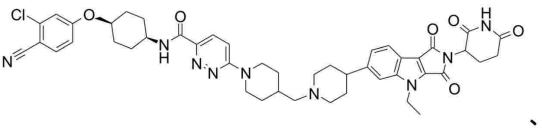
化合物９、



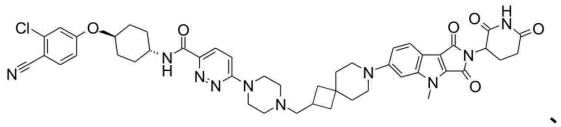
化合物１０、



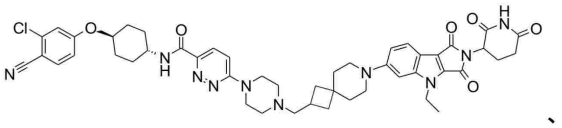
化合物１１、



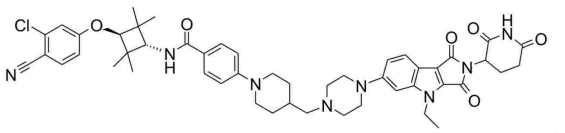
化合物１２、



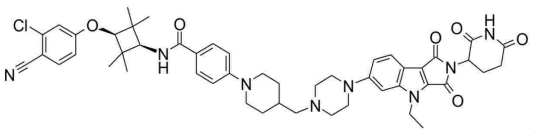
化合物１３、



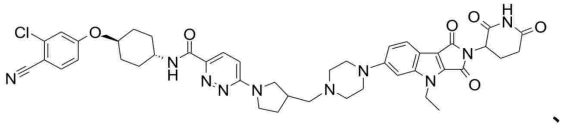
化合物１４、



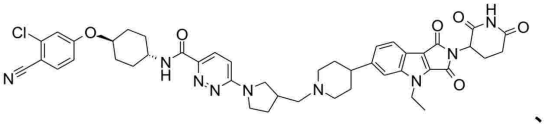
化合物 15、



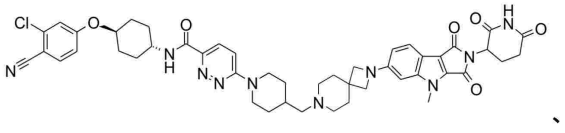
化合物 16、



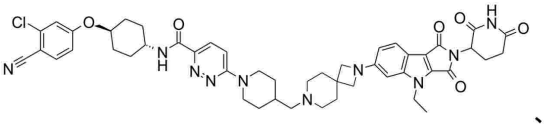
化合物 17、



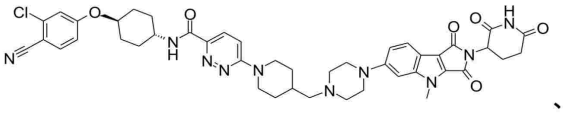
化合物 18、



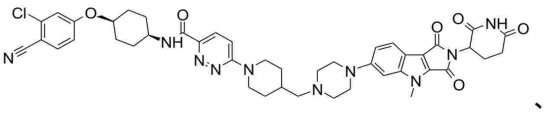
化合物 19、



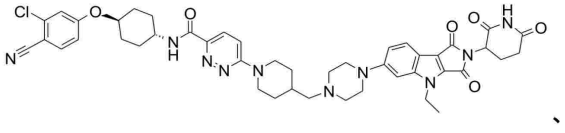
化合物 20、



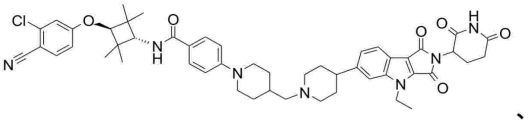
化合物 21、



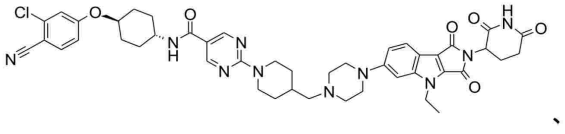
化合物 22、



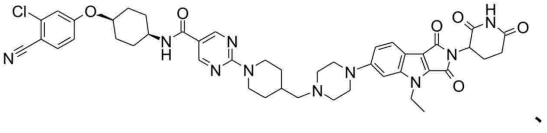
化合物 23、



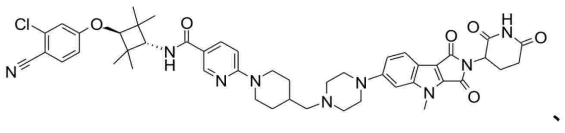
化合物 24、



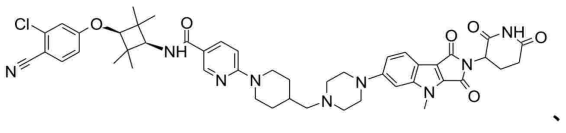
化合物 25、



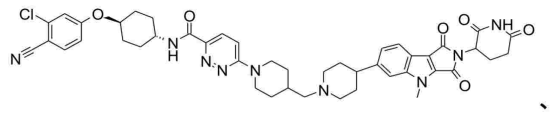
化合物 26、



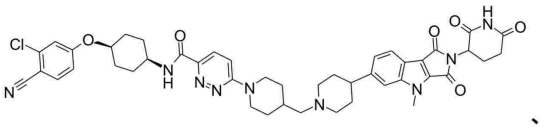
化合物 27、



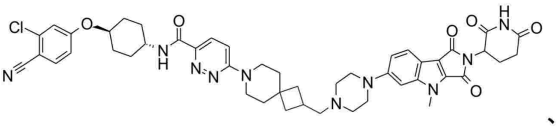
化合物 28、



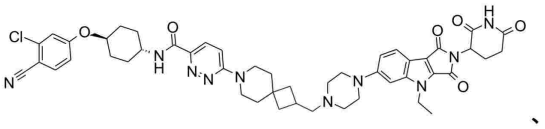
化合物 29、



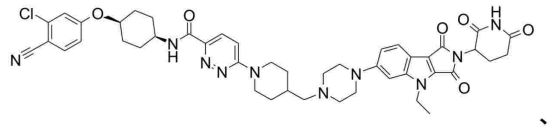
化合物 30、



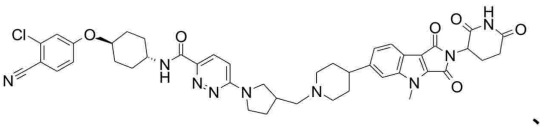
化合物 31、



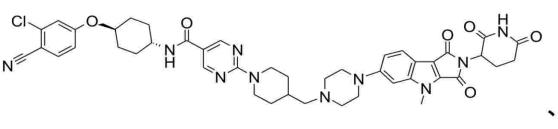
化合物 32、



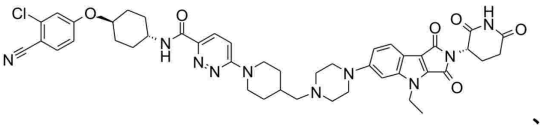
化合物 33、



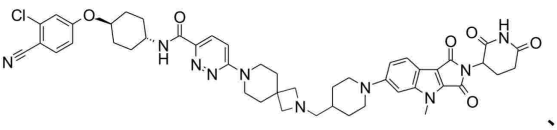
化合物 34、



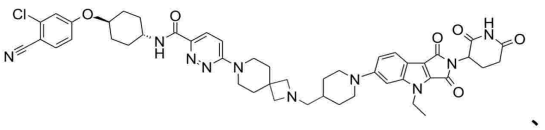
化合物 35、



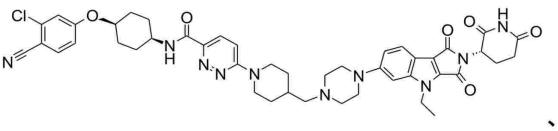
化合物 36、



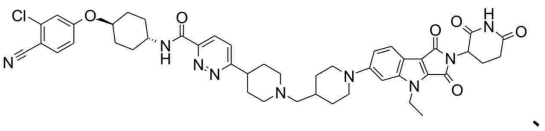
化合物 37、



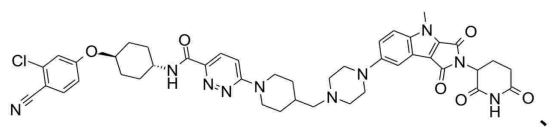
化合物 38、



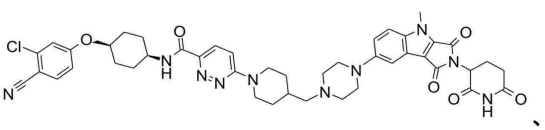
化合物 39、



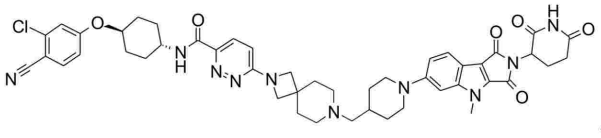
化合物 40、



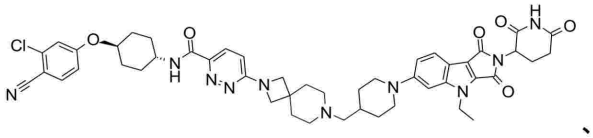
化合物 41、



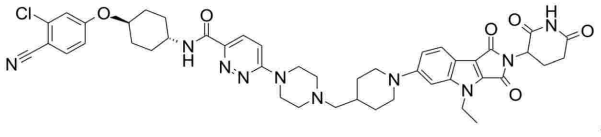
化合物 42、



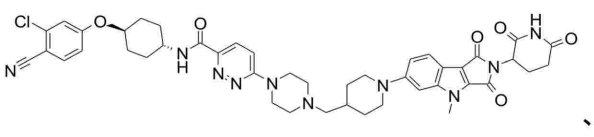
化合物 43



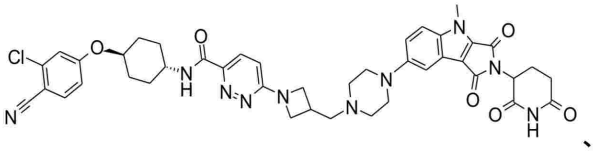
化合物 44



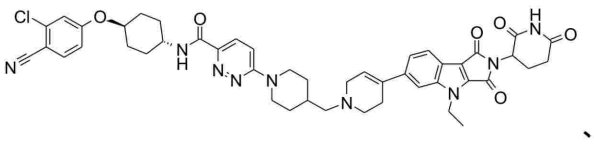
化合物 45



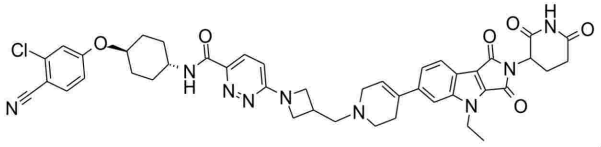
化合物 46



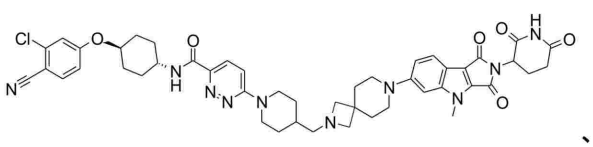
化合物 47



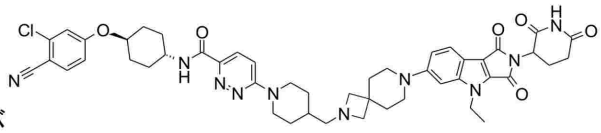
化合物 48



化合物 49



化合物 50



および

化合物 51

からなる群から選択される、請求項１に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項１０】

請求項１～９のいずれか１項に記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項１１】

第２の治療剤をさらに含む、請求項１０に記載の医薬組成物。

【請求項１２】

アンドロゲン受容体関連疾患の治療を必要とする対象におけるアンドロゲン受容体関連疾患の治療において使用するための、請求項１～９のいずれか１項に記載の二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または請求項１０もしくは１１に記載の医薬組成物であって、請求項１～９のいずれか１項に記載の二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または請求項１０もしくは１１に記載の医薬組成物

の有効量を前記対象に投与することを含む、二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または医薬組成物。

【請求項１３】

前記アンドロゲン受容体関連疾患が、アンドロゲン受容体に関連するがん、またはアンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患である、請求項１２に記載の二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または医薬組成物。

【請求項１４】

前記アンドロゲン受容体に関連するがんが、乳がんまたは前立腺がんであり、前記アンドロゲン受容体に関連する皮膚疾患が、男性型脱毛症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、男性型多毛症、またはアトピー性皮膚炎である、請求項１３に記載の二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または医薬組成物。

【請求項１５】

前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんであり、前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項１４に記載の二官能性化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグ、または医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103568

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i; C07D491/048(2006.01)i; C07D495/04(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/4545(2006.01)i; A61K31/501(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P17/14(2006.01)i; A61P17/10(2006.01)i; A61P17/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07D,A61K,A61P

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

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

DWPI, CNTXT, STN(REGISTRY, CAPLUS);bifunctional, androgen receptor, cereblon, ubiquitin ligase, ABM, CLM, cancer, skin, structure search in STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114163444 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 11 March 2022 (2022-03-11) claims 1-19 and 24-27	1-18
Y	WO 2021143816 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 22 July 2021 (2021-07-22) claims 1-11, 17-19 and 23-29	1-18
Y	WO 2020211822 A1 (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) 22 October 2020 (2020-10-22) abstract, claims 1-22	1-18
Y	WO 2018144649 A1 (ARVINAS, INC.) 09 August 2018 (2018-08-09) claims 2-34, description, table 2	1-18
Y	US 2018099940 A1 (ARVINAS, INC.) 12 April 2018 (2018-04-12) claims 1-29, description, FIG.2	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 September 2023	**12 September 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **HAN,Tao** Telephone No. **(+86) 010-53962236**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/103568

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **12-18**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 12-18 relates to a method for treatment of human body by therapy as defined in PCT Rule 39.1(iv). This search report has been carried out on the basis of the subject matter of the use in manufacture of medicaments for treating the alleged diseases.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/103568

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114163444	A	11 March 2022	None			
WO	2021143816	A1	22 July 2021	TW	202140475	A	01 November 2021
WO	2020211822	A1	22 October 2020	AU	2020259946	A1	18 November 2021
				AU	2020259946	B2	18 May 2023
				KR	20220004100	A	11 January 2022
				EP	3957633	A1	23 February 2022
				EP	3957633	A4	28 December 2022
				JP	2022529339	A	21 June 2022
				CA	3137188	A1	22 October 2020
				US	2023091225	A1	23 March 2023
WO	2018144649	A1	09 August 2018	KR	20190116315	A	14 October 2019
				JP	2020506922	A	05 March 2020
				CO	2019009424	A2	28 February 2020
				BR	112019015484	A2	28 April 2020
				AU	2022221386	A1	15 September 2022
				EP	3577109	A1	11 December 2019
				EP	3577109	A4	18 November 2020
				CA	3050309	A1	09 August 2018
				IL	268069	A	26 September 2019
				RU	2019123462	A	27 January 2021
				RU	2019123462	A3	24 May 2021
				MX	2019009046	A	30 October 2019
				US	2023183209	A1	15 June 2023
				AU	2018215212	A1	11 July 2019
				AU	2018215212	B2	02 June 2022
				WO	2018144649	A8	22 August 2019
				US	2018215731	A1	02 August 2018
US	2018099940	A1	12 April 2018	JP	2019530715	A	24 October 2019
				JP	7009466	B2	10 February 2022
				AU	2021204556	A1	05 August 2021
				AU	2021204556	B2	29 June 2023
				US	2022259154	A1	18 August 2022
				JP	2021169481	A	28 October 2021
				JP	7178532	B2	28 November 2022
				KR	20200020978	A	26 February 2020
				KR	102173463	B1	04 November 2020
				US	2021171470	A1	10 June 2021
				RS	64208	B1	30 June 2023
				MX	2019004278	A	05 August 2019
				DK	3660004	T3	08 May 2023
				PT	3660004	T	23 May 2023
				US	10584101	B2	10 March 2020
				JP	2020100649	A	02 July 2020
				JP	6972210	B2	24 November 2021
				EP	3660004	A1	03 June 2020
				EP	3660004	B1	22 February 2023
				KR	20190055260	A	22 May 2019
				ES	2945224	T3	29 June 2023
				RU	2019113229	A3	02 November 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/103568

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		JP	2022046497	A	23 March 2022
		JP	7203936	B2	13 January 2023
		US	2021009528	A1	14 January 2021
		US	11236051	B2	01 February 2022
		IL	265806	A	30 June 2019
		AU	2020201792	A1	26 March 2020
		AU	2020201792	B2	03 September 2020
		AU	2021277645	A1	23 December 2021
		AU	2021277645	B2	15 June 2023
		US	2020095205	A1	26 March 2020
		US	10844021	B2	24 November 2020
		HRP	20230414	T1	07 July 2023
		FI	3660004	T3	04 May 2023
		CO	2019003642	A2	19 June 2019
		CA	3038979	A1	19 April 2018
		LT	3660004	T	12 June 2023
		AU	2017341723	A1	04 April 2019
		AU	2017341723	B2	16 December 2021
		WO	2018071606	A1	19 April 2018
		IL	283761	A	29 July 2021
		IL	283761	B	01 November 2022
		IL	283761	B2	01 March 2023
		JP	2023036887	A	14 March 2023
		IL	272523	A	31 March 2020
		IL	272523	B	29 July 2021
		US	2021040044	A1	11 February 2021
		EP	3526202	A1	21 August 2019
		EP	3526202	A4	29 April 2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*17/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/14		
Ａ６１Ｋ	*31/501(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501		
Ｃ０７Ｄ	*519/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/4166(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
Ａ６１Ｋ	*31/337(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4166		
Ａ６１Ｋ	*31/167(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/337		
Ａ６１Ｋ	*31/165(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167		
Ａ６１Ｋ	*31/136(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/165		
Ａ６１Ｋ	*31/513(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/136		
Ａ６１Ｋ	*31/502(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513		
Ａ６１Ｋ	*31/675(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/502		
Ａ６１Ｋ	*31/585(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		
Ａ６１Ｋ	*31/56 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/585		
Ｃ０７Ｄ	*233/86 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/56		
Ｃ０７Ｄ	*305/14 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	233/86	ＣＳＰ	
Ｃ０７Ｄ	*239/553 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	305/14		
Ｃ０７Ｄ	*237/32 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	239/553	Ａ	
Ｃ０７Ｊ	*17/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	237/32		
Ｃ０７Ｊ	*73/00 (2006.01)*	Ｃ０７Ｊ	17/00		
Ｃ０７Ｄ	*405/06 (2006.01)*	Ｃ０７Ｊ	73/00		
		Ｃ０７Ｄ	405/06		

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

弁理士　酒井 善典
(74)代理人　100171402
弁理士　上田 ▲茂▼
(74)代理人　100213779
弁理士　小川 有佳子
(72)発明者　リン，チュ－チャン
台湾 タイペイ シティ，ジュンシャン ディストリクト，ベイ’アン ロード，レーン ６２１ アリー ６ ナンバー ２５ ２エフ．
(72)発明者　チェン，フン－チュァン
台湾 ニュー タイペイ シティ，シヅィ ディストリクト，シンタイ ５ ロード，セクション ２ ナンバー １８８ ２９エフ．
(72)発明者　チェン，ペイ－チン
台湾 チャンファ カウンティ，シジョウ タウンシップ，ダトゥン ノース ロード，ナンバー ２６－１
(72)発明者　チョウ，チ－チャン
台湾 タオユァン シティ，ジュンリ ディストリクト，リンハン サウス ロード，セクション ３ ナンバー ２８１ １６エフ．

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BA02 BC38 BC43 BC50 CB02 CB03 DA08
DA12 DA13 DA35 GA02 GA06 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA89 ZA92 ZB26 ZC42 ZC75
4C091　AA01 AA03 BB03 BB05 CC01 CC05 DD01 EE07 FF01 FF20
GG01 GG02 GG14 HH01 JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA03
PA05 PA13 PB01 QQ01 QQ07 QQ18

Ｆターム（参考） 18
4C206 AA01 AA02 FA31 GA01 GA02 GA30 GA31 KA05 MA02 MA04
MA17 NA05 ZA89 ZA92 ZB26 ZC42 ZC75

【要約の続き】

end>、Q_5またはQ_6に共有結合されており、－Ｌ－の他端が、ＡＢＭに共有結合されている）、二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、代謝産物もしくはプロドラッグを提供する。さらに、前記二官能性化合物を含む医薬組成物、および前記二官能性化合物を投与することによりアンドロゲン受容体関連疾患を治療する方法を提供する。