

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年10月18日(2022.10.18)

【国際公開番号】WO2020/076996

【公表番号】特表2022-512643(P2022-512643A)

【公表日】令和4年2月7日(2022.2.7)

【年通号数】公開公報(特許)2022-022

【出願番号】特願2021-519602(P2021-519602)

【国際特許分類】

A 61K 45/06(2006.01)

A 61K 31/365(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

A 61K 31/5517(2006.01)

C 12Q 1/02(2006.01)

G 01N 33/53(2006.01)

G 01N 27/62(2021.01)

C 12N 9/00(2006.01)

C 07K 14/46(2006.01)

10

20

【F I】

A 61K 45/06 Z N A

A 61K 31/365

A 61P 35/00

A 61P 43/00

A 61K 31/5517

C 12Q 1/02

G 01N 33/53 D

G 01N 27/62 X

G 01N 27/62 V

30

C 12N 9/00

C 07K 14/46

【手続補正書】

【提出日】令和4年10月7日(2022.10.7)

【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】

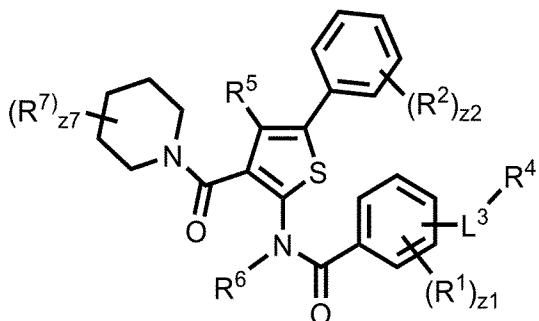
【請求項1】

結合剤リンカーを介して標的タンパク質結合剤に共有結合している式IIの一価形態を含む化合物であって、前記式IIは、

40

50

【化1】



10

であり、

式中、

R¹およびR²が独立して、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーへの結合であり、2つのR¹置換基もしくは2つのR²置換基が、任意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

R⁵およびR⁶が独立して、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーへの結合であり、

R⁷が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーへの結合であり、2つのR⁷置換基が、任意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールへ

50

テロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

R^3 が、結合、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)C(O)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R^3 が、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH_2NH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NO_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R^4 が、水素、オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH_2NH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NO_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、あるいは E であり、

E が、求電子性部分であり、

z_1 が、0 ~ 4 の整数であり、

z_2 が、0 ~ 5 の整数であり、

z_7 が、0 ~ 10 の整数であり、ならびに

唯1つの R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 または R^7 が独立して、前記結合剤リンカーへの結合である、化合物。

【請求項2】

R^1 、 R^2 および R^7 が独立して、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH_2NH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NO_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-N_3$ 、 $-SF_5$ 、 R^{51} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{51} 置換もしくは非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキル、 R^{51} 置換もしくは非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{51} 置換もしくは非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキル、 R^{51} 置換もしくは非置換 $C_6 - C_{10}$ アリール、または R^{51} 置換もしくは非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーへの結合であり、2つの R^1 置換基または2つの R^2 置換基が、任意に結合して、 R^{51} 置換もしくは非置換 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 R^{51} 置換もしくは非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアリールを形成してもよく、

10

20

30

40

50

ルキル、R⁵置換もしくは非置換C₆~C₁₀アリール、またはR⁵置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリールを形成してもよく、

R⁵およびR⁶が独立して、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R⁵置換もしくは非置換C₁~C₈アルキル、R⁵置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキル、R⁵置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換C₆~C₁₀アリール、またはR⁵置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーヘの結合であり、

R⁷が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R⁵置換もしくは非置換C₁~C₈アルキル、R⁵置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキル、R⁵置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換C₆~C₁₀アリール、またはR⁵置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリール、あるいは前記結合剤リンカーヘの結合であり、2つのR⁷置換基が、任意に結合して、R⁵置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、R⁵置換もしくは非置換C₆~C₁₀アリール、またはR⁵置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリールを形成してもよく、

R⁵が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、非置換C₁~C₈アルキル、非置換2~8員ヘテロアルキル、非置換C₃~C₈シクロアルキル、非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、非置換C₆~C₁₀アリール、または非置換5~10員ヘテロアリールであり、

L³が、結合、-N(R³)~-、-C(O)~-、-C(O)N(R³)~-、-N(R³)C(O)~-、-N(H)~-、-C(O)N(H)~-、-N(H)C(O)~-、-C(O)O~-、R³置換もしくは非置換C₁~C₈アルキレン、R³置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキレン、R³置換もしくは非置換C₃~C₈シクロアルキレン、R³置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキレン、R³置換もしくは非置換C₆~C₁₀アリレン、またはR³置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリレンであり、

R³が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、

- C H₂F、 - C H₂I、 - C N、 - O H、 - N H₂、 - C O O H、 - C O N H₂、 - N O₂、 - S H、 - S O₃H、 - S O₄H、 - S O₂NH₂、 - N H N H₂、 - O N H₂、 - N H C (O) N H N H₂、 - N H C (O) N H₂、 - N H S O₂H、 - N H C (O) H、 - N H C (O) O H、 - N H O H、 - O C C l₃、 - O C F₃、 - O C B r₃、 - O C I₃、 - O C H C l₂、 - O C H B r₂、 - O C H I₂、 - O C H F₂、 - O C H₂C l、 - O C H₂B r、 - O C H₂I、 - O C H₂F、 - N₃、 - S F₅、 R³置換もしくは非置換C₁ - C₈アルキル、 R³置換もしくは非置換2 ~ 8員ヘテロアルキル、 R³₁置換もしくは非置換C₃ - C₈シクロアルキル、 R³₁置換もしくは非置換3 ~ 8員ヘテロシクロアルキル、 R³₁置換もしくは非置換C₆ - C₁₀アリール、またはR³₁置換もしくは非置換5 ~ 10員ヘテロアリールであり、

R³₁が独立して、オキソ、ハロゲン、 - C C l₃、 - C B r₃、 - C F₃、 - C I₃、 - C H C l₂、 - C H B r₂、 - C H F₂、 - C H I₂、 - C H₂C l、 - C H₂B r、 - C H₂F、 - C H₂I、 - C N、 - O H、 - N H₂、 - C O O H、 - C O N H₂、 - N O₂、 - S H、 - S O₃H、 - S O₄H、 - S O₂NH₂、 - N H N H₂、 - O N H₂、 - N H C (O) N H N H₂、 - N H C (O) N H₂、 - N H S O₂H、 - N H C (O) H、 - N H C (O) O H、 - N H O H、 - O C C l₃、 - O C F₃、 - O C B r₃、 - O C I₃、 - O C H C l₂、 - O C H B r₂、 - O C H I₂、 - O C H F₂、 - O C H₂C l、 - O C H₂B r、 - O C H₂I、 - O C H₂F、 - N₃、 - S F₅、 R³₂置換もしくは非置換C₁ - C₈アルキル、 R³₂置換もしくは非置換2 ~ 8員ヘテロアルキル、 R³₂置換もしくは非置換C₃ - C₈シクロアルキル、 R³₂置換もしくは非置換3 ~ 8員ヘテロシクロアルキル、 R³₂置換もしくは非置換C₆ - C₁₀アリール、またはR³₂置換もしくは非置換5 ~ 10員ヘテロアリールであり、

R³₂が独立して、オキソ、ハロゲン、 - C C l₃、 - C B r₃、 - C F₃、 - C I₃、 - C H C l₂、 - C H B r₂、 - C H F₂、 - C H I₂、 - C H₂C l、 - C H₂B r、 - C H₂F、 - C H₂I、 - C N、 - O H、 - N H₂、 - C O O H、 - C O N H₂、 - N O₂、 - S H、 - S O₃H、 - S O₄H、 - S O₂NH₂、 - N H N H₂、 - O N H₂、 - N H C (O) N H N H₂、 - N H C (O) N H₂、 - N H S O₂H、 - N H C (O) H、 - N H C (O) O H、 - N H O H、 - O C C l₃、 - O C F₃、 - O C B r₃、 - O C I₃、 - O C H C l₂、 - O C H B r₂、 - O C H I₂、 - O C H F₂、 - O C H₂C l、 - O C H₂B r、 - O C H₂I、 - O C H₂F、 - N₃、 - S F₅、 非置換C₁ - C₈アルキル、 非置換2 ~ 8員ヘテロアルキル、 非置換C₃ - C₈シクロアルキル、 非置換3 ~ 8員ヘテロシクロアルキル、 非置換C₆ - C₁₀アリール、または非置換5 ~ 10員ヘテロアリールであり、

R⁴が水素、オキソ、ハロゲン、 - C C l₃、 - C B r₃、 - C F₃、 - C I₃、 - C H C l₂、 - C H B r₂、 - C H F₂、 - C H I₂、 - C H₂C l、 - C H₂B r、 - C H₂F、 - C H₂I、 - C N、 - O H、 - N H₂、 - C O O H、 - C O N H₂、 - N O₂、 - S H、 - S O₃H、 - S O₄H、 - S O₂NH₂、 - N H N H₂、 - O N H₂、 - N H C (O) N H N H₂、 - N H C (O) N H₂、 - N H S O₂H、 - N H C (O) H、 - N H C (O) O H、 - N H O H、 - O C C l₃、 - O C F₃、 - O C B r₃、 - O C I₃、 - O C H C l₂、 - O C H B r₂、 - O C H I₂、 - O C H F₂、 - O C H₂C l、 - O C H₂B r、 - O C H₂I、 - O C H₂F、 - N₃、 - S F₅、 R⁴₁置換もしくは非置換C₁ - C₈アルキル、 R⁴₁置換もしくは非置換2 ~ 8員ヘテロアルキル、 R⁴₁置換もしくは非置換C₃ - C₈シクロアルキル、 R⁴₁置換もしくは非置換3 ~ 8員ヘテロシクロアルキル、 R⁴₁置換もしくは非置換C₆ - C₁₀アリール、またはR⁴₁置換もしくは非置換5 ~ 10員ヘテロアリール、あるいはEであり、

R⁴₁が独立して、オキソ、ハロゲン、 - C C l₃、 - C B r₃、 - C F₃、 - C I₃、 - C H C l₂、 - C H B r₂、 - C H F₂、 - C H I₂、 - C H₂C l、 - C H₂B r、 - C H₂F、 - C H₂I、 - C N、 - O H、 - N H₂、 - C O O H、 - C O N H₂、 - N O₂、 - S H、 - S O₃H、 - S O₄H、 - S O₂NH₂、 - N H N H₂、 - O N H₂、 - N H C (O) N H N H₂、 - N H C (O) N H₂、 - N H S O₂H、 - N H C (O) H

10

20

30

40

50

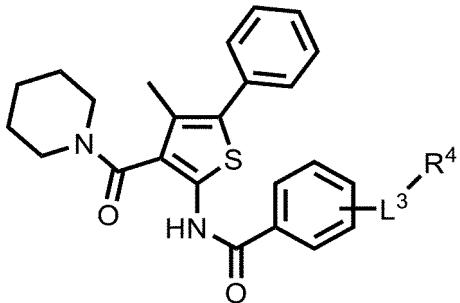
H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、R⁴置換もしくは非置換C₁-C₈アルキル、R⁴置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキル、R⁴置換もしくは非置換C₃-C₈シクロアルキル、R⁴置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、R⁴置換もしくは非置換C₆-C₁₀アリール、またはR⁴置換もしくは非置換5~10員ヘテロアリールであり、ならびに

R⁴が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、非置換C₁-C₈アルキル、非置換2~8員ヘテロアルキル、非置換C₃-C₈シクロアルキル、非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、非置換C₆-C₁₀アリール、または非置換5~10員ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。10

【請求項3】

式：

【化2】



20

30

を有する、請求項2に記載の化合物。

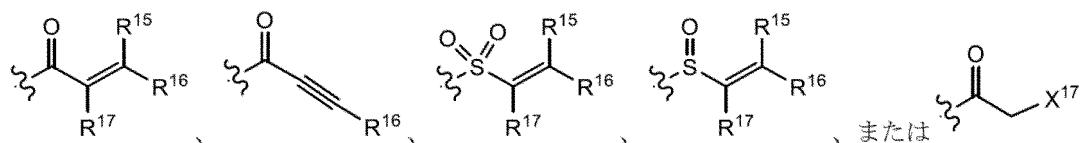
【請求項4】

L³が-C₂NH-である、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

Eが、

【化3】



40

であり、

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷が独立して、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C₁、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCl₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C₁、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅

50

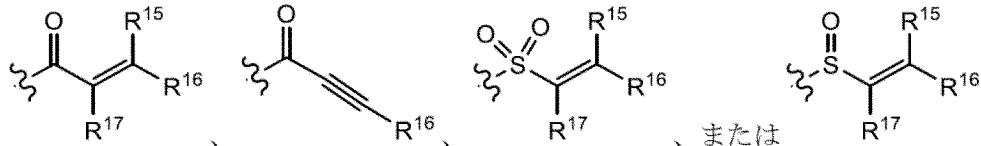
、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、ならびに

X¹⁷が、ハロゲンである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Eが、

【化4】



10

であり、ならびに

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷が独立して、水素である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記結合剤リンカーが、L¹¹～L¹²～L¹³～L¹⁴であり、

L¹¹が、前記式工工の一価形態に直接接続し、

L¹¹が、-N(R⁶¹)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶¹)-、-N(R⁶¹)C(O)-、-N(H)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-O-、-S-、-NHCO(NH)-、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、あるいはバイオコンジュゲートリンカーであり、ならびに

L¹²、L¹³およびL¹⁴が独立して、結合、-N(R⁶¹)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶¹)-、-N(R⁶¹)C(O)-、-N(H)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-O-、-S-、-NHCO(NH)-、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、あるいはバイオコンジュゲートリンカーである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項8】

L¹¹が、-N(R⁶¹)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶¹)-、-N(R⁶¹)C(O)-、-N(H)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-O-、-S-、-NHCO(NH)-、R⁶¹置換もしくは非置換C₁～C₂₀アルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換C₃～C₈シクロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換C₆～C₁₀アリーレン、R⁶¹置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリーレン、あるいはバイオコンジュゲートリンカーであり、

L¹²、L¹³およびL¹⁴が独立して、結合、-N(R⁶¹)-、-C(O)-、-C(O)N(R⁶¹)-、-N(R⁶¹)C(O)-、-N(H)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-O-、-S-、-NHCO(NH)-、R⁶¹置換もしくは非置換C₁～C₂₀アルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換2～20員ヘテロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換C₃～C₈シクロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキレン、R⁶¹置換もしくは非置換C₆～C₁₀アリーレン、R⁶¹置換もしくは非置換5～10員ヘテロアリーレン、あるいはバイオコンジュゲートリンカーであり、な

40

50

らびに

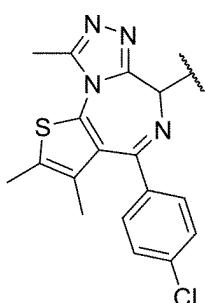
R^{6-1} が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NNHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NNHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂Cアルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換C₃～C₈シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換C₆～C₁₀アリール、または非置換5～10員ヘテロアリールである、請求項7に記載の化合物。

10

20

30

40



であり、および、前記標的タンパク質結合剤が、BRD4に結合する、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項11】

細胞タンパク質のレベルを低下させる方法であって、前記細胞タンパク質を、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、方法。

【請求項12】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物の治療有効量を含む、癌を治療するための薬学的組成物。

【請求項13】

E3ユビキチンリガーゼ-E3ユビキチンリガーゼ結合剤-細胞タンパク質複合体を作製する方法であって、

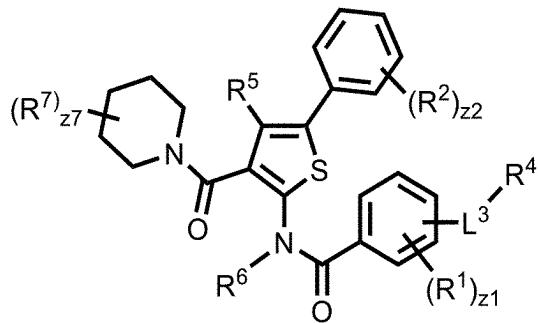
A) 前記E3ユビキチンリガーゼをE3ユビキチンリガーゼ結合剤と接触させ、それによりE3ユビキチンリガーゼ-E3ユビキチンリガーゼ結合剤複合体を形成することと、

B) 前記E3ユビキチンリガーゼ-E3ユビキチンリガーゼ結合剤複合体を前記細胞タンパク質と接触させ、それによりE3ユビキチンリガーゼ-E3ユビキチンリガーゼ結合剤-細胞タンパク質複合体を形成することと、を含み、

前記E3ユビキチンリガーゼ結合剤が、以下の式の一価形態であり、

50

【化6】



10

R¹およびR²が独立して、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C1、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C1、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つのR¹置換基もしくは2つのR²置換基が、任意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

R⁵およびR⁶が独立して、水素、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C1、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C1、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R⁷が独立して、オキソ、ハロゲン、-CCl₃、-CBr₃、-CF₃、-CI₃、-CHCl₂、-CHBr₂、-CHF₂、-CHI₂、-CH₂C1、-CH₂Br、-CH₂F、-CH₂I、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCCl₃、-OCF₃、-OCBr₃、-OCI₃、-OCHCl₂、-OCHBr₂、-OCHI₂、-OCHF₂、-OCH₂C1、-OCH₂Br、-OCH₂I、-OCH₂F、-N₃、-SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、2つのR⁷置換基が、任意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成してもよく、

L³が、結合、-N(R³) -、-C(O) -、-C(O)N(R³) -、-N(R³)

20

30

40

50

) C (O) -、- N (H) -、- C (O) N (H) -、- N (H) C (O) -、- C (O) O -、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、または置換もしくは非置換ヘテロアリーレンであり、

R³が、水素、オキソ、ハロゲン、- C C l₃、- C Br₃、- C F₃、- C I₃、- C H C l₂、- C H Br₂、- C H F₂、- C H I₂、- C H₂Cl、- C H₂Br、- C H₂F、- C H₂I、- C N、- OH、- NH₂、- COOH、- CONH₂、- NO₂、- SH、- SO₃H、- SO₄H、- SO₂NH₂、- NHNNH₂、- ONH₂、- NH C (O) NHNNH₂、- NH C (O) NH₂、- NH SO₂H、- NH C (O) H、- NH C (O) OH、- NH OH、- OCCl₃、- OC F₃、- OC Br₃、- OCI₃、- OCHCl₂、- OCHBr₂、- OCHI₂、- OCHF₂、- OCH₂C1、- OCH₂Br、- OCH₂I、- OCH₂F、- N₃、- SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

R⁴が、水素、オキソ、ハロゲン、- C C l₃、- C Br₃、- C F₃、- C I₃、- C H C l₂、- C H Br₂、- C H F₂、- C H I₂、- C H₂Cl、- C H₂Br、- C H₂F、- C H₂I、- C N、- OH、- NH₂、- COOH、- CONH₂、- NO₂、- SH、- SO₃H、- SO₄H、- SO₂NH₂、- NHNNH₂、- ONH₂、- NH C (O) NHNNH₂、- NH C (O) NH₂、- NH SO₂H、- NH C (O) H、- NH C (O) OH、- NH OH、- OCCl₃、- OC F₃、- OC Br₃、- OCI₃、- OCHCl₂、- OCHBr₂、- OCHI₂、- OCHF₂、- OCH₂C1、- OCH₂Br、- OCH₂I、- OCH₂F、- N₃、- SF₅、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、あるいはEであり、

Eが、求電子性部分であり、

z₁が、0～4の整数であり、

z₂が、0～5の整数であり、ならびに

z₇が、0～10の整数である、方法。

10

20

30

40

50