

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年8月20日(2020.8.20)

【公表番号】特表2019-530715(P2019-530715A)

【公表日】令和1年10月24日(2019.10.24)

【年通号数】公開・登録公報2019-043

【出願番号】特願2019-519731(P2019-519731)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 407/14 (2006.01)

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/10 (2006.01)

C 0 7 D 487/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/45 (2006.01)

A 6 1 K 31/4995 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/04

C 0 7 D 401/14 C S P

C 0 7 D 407/14

C 0 7 D 487/08

C 0 7 D 487/04 1 3 8

C 0 7 D 498/10 S

C 0 7 D 471/10

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 487/10

C 0 7 D 471/04 1 2 0

C 0 7 D 487/04 1 3 7

C 0 7 D 471/04 1 0 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 13/08

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/45

A 6 1 K 31/4995

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/4985  
A 6 1 K 31/5386  
A 6 1 K 31/551

【誤訳訂正書】

【提出日】令和2年7月9日(2020.7.9)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0004

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0004】

本明細書は、イミド系化合物を提供するものであり、当該化合物を含む二官能性化合物、およびその使用に関する関連方法を含む。当該二官能性化合物は、標的ユビキチン化の調節因子として有用であり、特に、本開示による二官能性化合物によって分解および/または別手段により阻害される様々なポリペプチドおよび他のタンパク質に関して有用である。特定の態様では、当該二官能性化合物は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ(CRBN)に結合するセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分、標的タンパク質(例えばアンドロゲン受容体)に結合する標的タンパク質結合部分、および任意で当該セレブロン結合部分と標的タンパク質結合部分を連結させるリンカー部分を含む。これらの化合物は、標的タンパク質/ポリペプチドがユビキチンリガーゼに近接して配置されて、そのタンパク質(例えば、アンドロゲン受容体)の分解(および阻害)に影響を与えるような様式で作用する。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

本開示は、二官能性化合物、およびその使用方法を記載するものであり、当該化合物は、内在性タンパク質をE3ユビキチンリガーゼへとリクルートし、分解するよう機能する。特に本開示は二官能性またはタンパク質分解性の標的化キメラ( PROTAC : proteolysis targeting chimeric )化合物を提供するものであり、当該化合物は様々なポリペプチドおよび他のタンパク質(例えばアンドロゲン受容体など)の標的ユビキチン化の調節因子としての有用性が見いだされ、それらポリペプチドおよび他のタンパク質は本明細書に記載される二官能性化合物によって分解および/または別手段により阻害される。本明細書に提供される化合物の利点は、広範な薬理活性がある可能性があり、事実上、すべてのタンパク質種またはファミリーからの標的ポリペプチドの分解/阻害と調和する。さらに本明細書は癌、例えば、前立腺癌およびケネディ病を含む疾患状態の治療または改善のために、本明細書に記載される化合物の有効量を使用する方法を提供する。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0014

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0014】

さらなる態様において本開示は二官能性またはPROTAC化合物を提供するものであり、当該化合物は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分(すなわち、E3ユビキチンリガーゼに対するリガンド、または「ULM」基)と、標的タンパク質に結合する部分(すなわちタンパク質/ポリペプチド標的化リガンド、または「PTM」基)を含み、それにより当該標的のタ

ンパク質/ポリペプチドはユビキチンリガーゼに近接して配置され、当該タンパク質の分解（および阻害）作用が発揮される。好ましい実施形態において、ULMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、「CLM」）である。例えば、二官能性化合物の構造を以下のように示すことができる：



【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0015

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0015】

本明細書において例示されるPTM部分およびCLM部分のそれぞれの位置、ならびにそれらの数は例示としてのみ提供されており、いかなる方法でも当該化合物を限定することは意図されていない。当業者により理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数および位置を所望により変化させ得るように合成され得る。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0016

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0016】

特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー（L）をさらに含んでもよい。本実施例において二官能性化合物の構造は以下のように示すことができる：



式中、PTMはタンパク質/ポリペプチド標的化部分であり、Lは化学リンカー部分、またはPTMとCLMを連結させる結合であり、CLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0017

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0017】

特定の好ましい実施形態においてE3ユビキチンリガーゼはセレブロンである。ゆえに特定の追加実施形態において二官能性化合物のCLMは、例えばイミド、アミド、チオアミド、チオイミド由来部分などの化学的部分を含む。追加実施形態においてCLMはフタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらなる追加実施形態においてCLMはフタルイミド-グルタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体を含む。さらに他の実施形態においてCLMは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、およびそのアナログまたは誘導体からなる群の1つを含む。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

追加の態様において本明細書は、本明細書に記載の化合物またはその塩型の有効量、および薬学的に許容可能な担体を含む治療用組成物を提供する。治療用組成物は、患者または対象、例えばヒトなどの動物においてタンパク質の分解を調節し、当該分解されたタン

パク質を介して調節される症状もしくは状態の治療または改善に使用することができる。特定の実施形態において本明細書に記載の治療用組成物は、疾患、例えば、癌の治療または改善を目的として、対象のタンパク質の分解および/または阻害を行うために使用されてもよい。さらに別の態様において本開示は、細胞中の標的タンパク質をユビキチン化/分解する方法を提供する。特定の実施形態において本方法は、好ましくはリンカー部分を介して連結されるCLMとPTMを含む、本明細書に記載の二官能性化合物を投与することを含み、この場合においてCLMはPTMに結合されており、CLMはユビキチン経路タンパク質（例えばユビキチンリガーゼ、好ましくはセレブロンなどのE3ユビキチンリガーゼ）を認識し、PTMは標的タンパク質を認識することにより、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されたときにその標的タンパク質の分解が生じ、それに伴い標的タンパク質の作用の低下/阻害が生じ、タンパク質レベルの制御がもたらされる。本開示によりもたらされるタンパク質レベルの制御は、症状または状態の治療を提供するものであり、これは患者細胞中のそのタンパク質のレベルを低下させることによって標的タンパク質を介して調節される。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0065

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0065】

別の態様において、本明細書は、二官能性またはPROTAC化合物を提供するものであり、当該化合物は、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）であるE3ユビキチンリガーゼ結合部分（ULM）と、AR結合部分（ABM）である標的タンパク質に結合する部分（すなわちタンパク質/ポリペプチド標的化リガンド、または「PTM」基）を含む。1つの実施形態では、二官能性化合物の構造を以下のように図示することができる：



本明細書において例示されるABM部分およびCLM部分のそれぞれの位置、ならびにこれらの数は例示の目的でのみ提供されており、いかなる場合でも当該化合物を限定することは意図されていない。当業者により理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数および位置を所望により変化させ得るように合成され得る。

【誤訳訂正 9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0067

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0067】

特定の実施形態では、二官能性化合物は化学リンカー（L）をさらに含む。本実施例において二官能性化合物の構造は以下のように示すことができる：



式中、ABMは本明細書に記載のAR結合部分であり、CLMは本明細書に記載のセレブロンE3リガーゼ結合部分であり、Lは、例えば本明細書に記載のリンカーなどの化学リンカー部分であるか、または任意で結合であり、ABMとCLMを連結させる。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0145

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0145】

特定の追加的实施形態では、本明細書に記載の二官能性化合物は、約100、50、10、1、

0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001mM未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 $\mu$ M未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001nM未満のIC<sub>50</sub>の活性を示す。

【誤訳訂正 1 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 4 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 4 8】

例示的なAR-PROTAC化合物

上述のように特定の態様において本明細書は、本明細書に記載の少なくとも1つのABM基、リンカー、および少なくとも1つのULM（またはCLM）基を含む二官能性PROTAC化合物を提供する。

【誤訳訂正 1 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 8 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 8 5】

本開示による少なくとも1つの二官能性化合物の有効量、および本明細書において別途記載されている化合物のうちの1つ以上の有効量の組み合わせを、薬学的に有効な量の担体、添加剤、または賦形剤と併用して含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様を表す。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 2 9 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 2 9 4】

特定の実施形態では、疾患または障害は、喘息、多発性硬化症、癌、前立腺癌、ケネディ病、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心疾患、高血圧、炎症性大腸炎、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナバン症、セリアック病、シャルコーマリートゥース病、嚢胞性線維症、デュシャンヌ型筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライنفelter症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎、（PKD1）または4（PKD2）プラダ-ウィリ症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群である。前記癌が、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌および腎細胞癌、膀胱癌、腸癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、食道癌、頭部癌、腎癌、肝癌、肺癌、頸部癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌および胃癌；白血病；良性および悪性のリンパ腫、特にパーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性のメラノーマ；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経腫、滑膜肉腫、グリオーマ、星膠細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、グリア芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髄芽細胞腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、および神経鞘腫を含む肉腫；大腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、大腸癌、メラノーマ；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍または奇形癌である。特定の実施形態では、治療される疾患は癌、例えば、前立腺癌、またはケネディ病である。好ましい実施形態において、対象は、ヒトである。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 6 9 1

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0691】

化合物579の合成手順：

N-[(1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルの合成

50.0mLの丸底フラスコに、N-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル(500.0mg、2.32mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(10.0mL)、水素化ナトリウム(82.8 mg, 3.45 mmol, 1.50当量)、2-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル(432.6mg、2.78mmol、1.20当量)を入れた。得られた溶液を2時間、水/氷槽中、0 で攪拌した。次いで、反応を、20.0mLの水の添加により停止させた。得られた溶液を酢酸エチル(40.0 mL)で抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合液を塩化ナトリウム(40.0 mL)で洗浄した。混合物を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1/2)とともにシリカゲルカラムに充填させた。収集した画分をまとめ、真空下で濃縮した。これにより、黄色油状物として470.0mg(58%)のN-[(1r,4r)-4-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。

## 【誤訳訂正15】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0695

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0695】

LC-MS (ES+): m/z 251.13 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.61分、(1.9分のラン)。

## 4. 5-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボン酸の合成

100mLの丸底フラスコに、5-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボン酸メチル(2.21g、8.79mmol、1当量)、メタノール(40mL)、リチウム(lithiumol)(0.633mg、0.03mmol、0.003当量)、水(10mL)を入れた。得られた溶液を室温で16時間攪拌した。得られた混合液を濃縮した。pHを1M HClで4に調整した。得られた溶液をジクロロメタン(30mLx3)で抽出し、有機層を1つにまとめた。得られた混合物をブライン(10mLx1)で洗浄した。得られた混合液を真空下で濃縮した。これにより、白色固形物として1.7042g(81.67%)の5-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]ピラジン-2-カルボン酸を得た。

## 【誤訳訂正16】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0703

【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

【0703】

4-メチルベンゼンスルホン酸(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル(12.6 g、粗生成物)、2-クロロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンゾニトリル(7.1g、34.9mmol)および炭酸セシウム(5.8g、48.8 mmol)のアセトニトリル(100ml)混合溶液を2時間、70 で攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を水(50mL)と酢酸エチル(100mL)との間で分配させた。有機層を集め、水層を酢酸エチルで抽出した(50mlx2)。有機層を1つにまとめ、ブライン(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中、50%~100%酢酸エチルで溶出)により精製し、白色固形物として4-(プロパ-2-イン-1-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.0g、収率58%)を得た。

## 【誤訳訂正17】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0711

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0711】

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10g、53.7mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(12.6g、97.6mmol)、および3-ブロモプロパ-1-イン(5.8g、48.8mmol)のアセトニトリル(50ml)混合液を2時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル(80ml)と水(80ml)の間で分配させた。有機層を集め、水層を酢酸エチルで抽出した(45mlx2)。有機層を1つにまとめ、ブライン(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮させて、粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中、50%酢酸エチルで溶出)により精製し、淡黄色油状物として4-(プロパ-2-イン-1-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.5g、収率96%)を得た。

## 【誤訳訂正18】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0727

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0727】

塩化水素中、4-(2-(2-(4-(5-(((1r,3r)-3-(3-クロロ-4-シアノフェノキシ)-2,2,4,4-テトラメチルシクロブチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(160mg、0.29mmol)のジオキサン(4M、5ml)溶液を室温で2時間攪拌した。揮発物質を減圧下で除去して、粗残留物を得て、これをジクロロメタン(25ml)と共に粉末化させた。得られた固形物を濾過により集め、真空下で乾燥させて、(R)-N-(1-(3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-イル)-5-(ピペラジン-1-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド二塩酸塩(130mg、収率86%)を白色の固形物として得た。

## 【誤訳訂正19】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0737

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0737】

4-メチルベンゼンスルホン酸4-クロロブチル(0.96g、3.65mmol)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイソンドリン-1,3-ジオン(1g、3.65mmol)および炭酸カリウム(0.76g、5.47mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)混合液を一晩、70℃で攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。反応混合液を酢酸エチル(30ml)と水(20ml)の間で分配させた。有機層を集め、水層を酢酸エチルで抽出した(30mlx2)。有機層を1つにまとめ、ブライン(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中、33%~50%酢酸エチルで溶出)により精製して、白色固形物として5-(4-クロロブトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(220mg、収率18%)を得た。

## 【誤訳訂正20】

## 【訂正対象書類名】明細書

## 【訂正対象項目名】0813

## 【訂正方法】変更

## 【訂正の内容】

## 【0813】

LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 108.95[MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.15分(1.9分のラン)。

3. [5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル]ボロン酸の合成

不活性窒素雰囲気下でパージされ、維持された100mLの丸底フラスコに、5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール(1.0g、9.25mmol、1当量)を入れた。次いでこれにTHF(20mL、246.86mmol、26.696当量)を加えた。得られた溶液を-78℃に変化させた。これに、n-BuLi(10mL、106.16mmol、11.480当量)を加えた。得られた溶液を、78℃で10分間攪拌した。この混合液にB(Oi-Pr)<sub>3</sub>(5.0g、26.59mmol、2.875当量)を加えた。得られた溶液を室温で6時間攪拌した。pHを2M HCLで2に調整した。得られた混合液を真空下で濃縮した。これにより褐色固形物として2.1g(粗生成物)の[5H,6H,7H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-3-イル]ボロン酸を得た。

【誤訳訂正 2 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1 1 1 5

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1 1 1 5】

抗アンドロゲン療法で治療された患者における前立腺癌の進行は通常、腫瘍内アンドロゲン合成の増加、AR発現とAR突然変異の増加をはじめとするアンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達強化に関するいくつかの機序の内の1つが関与する。PROTAC(PROteolysis TArgeting Chimera)は、選択標的とE3リガーゼに同時に結合する二官能性分子を使用し、標的の異常タンパク質への誘導近接を介したユビキチン化と分解を生じさせる。競合的プロセスである従来の標的阻害とは対照的に、分解は進行的なプロセスである。従って内因性リガンド、標的発現、または標的中の突然変異の増加の影響は低くなる。ゆえにこの技術は、前立腺癌患者におけるAR抵抗性機序に対する理想的な対処法と思われる。

【誤訳訂正 2 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1 1 5 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1 1 5 3】

本開示の別の態様は、化学構造: ABM-L-CLMを含む二官能性化合物を提供するものであり、式中、ABMはアンドロゲン受容体(AR)結合部分であり、Lは存在しない(結合である)か、または化学リンカーであり、そしてCLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、この部分はイミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドから誘導される化学基であり、ここでABMは以下からなる群から選択される構造を含む:

【誤訳訂正 2 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1 2 0 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1 2 0 6】

本開示のさらなる態様は、請求項1~25のいずれかに記載の化合物または二官能性化合物の有効量と、薬学的に許容可能な担体を含む組成物を提供する。

【誤訳訂正 2 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1 2 1 0

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【1 2 1 0】

本開示の別の態様は、対象において疾患または障害を治療する方法を提供するものであり、当該方法は、薬学的に許容可能な担体と、請求項1~25のいずれかに記載の化合物または二官能性化合物の有効量を含む組成物を、その必要のある対象に投与する工程を含み

、ここで当該化合物は、当該疾患または障害の少なくとも1つの症状の治療または改善に有効である。

【誤訳訂正 2 5】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

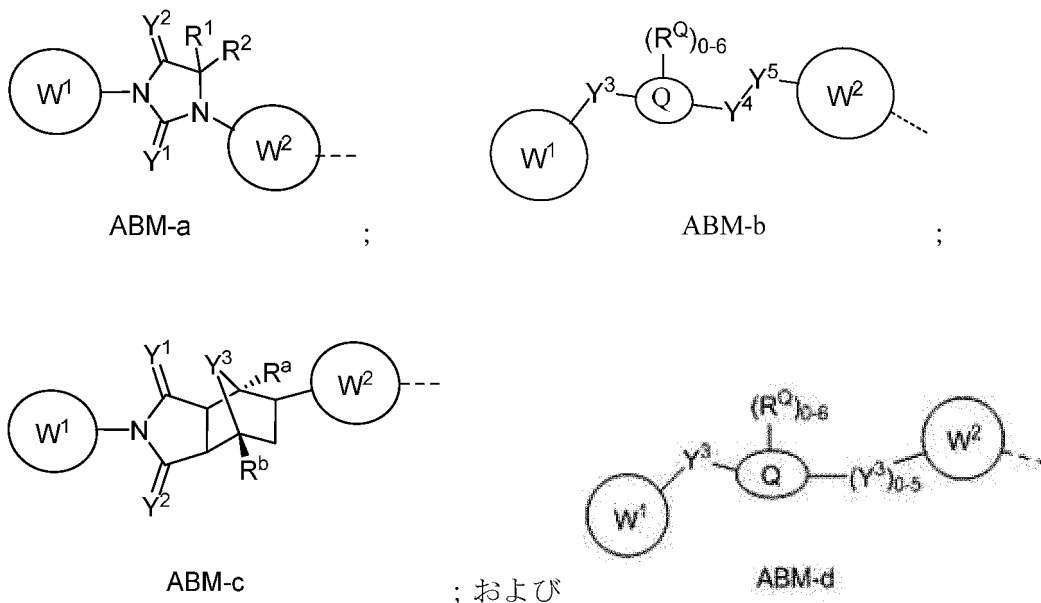
【請求項 1】

以下の構造を有する化合物であって：

ABM - L - CLM、

式中、ABMはアンドロゲン受容体 (AR) 結合部分であり、Lは化学リンカー部分であり、CLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、この場合において前記ABMは、以下からなる群から選択される構造を含み：

【化 1】



式中：

W<sup>1</sup>は、アリール、ヘテロアリール、二環式、または二複素環式であり、それぞれ独立して1つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロにより任意で置換される）、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>6</sub>アルキニル、またはCF<sub>3</sub>により置換され；  
Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>はそれぞれ独立してNR<sup>Y1</sup>、O、S、SO<sub>2</sub>、ヘテロアリール、またはアリールであり；  
Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Y<sup>5</sup>はそれぞれ独立して結合、O、NR<sup>Y2</sup>、CR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>、C=O、C=S、SO、SO<sub>2</sub>、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の環であり、任意で0~6個のR<sup>Q</sup>で置換され、各R<sup>Q</sup>は独立してH、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシであるか、または2個のR<sup>Q</sup>基はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>Y1</sup>、R<sup>Y2</sup>は各々独立して、H、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば1つ以上のハロ、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルコキシ、環式、複素環式であるか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成し；

W<sup>2</sup>は、結合、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>ヘテロアルキル、O、アリール、ヘテロアリール、脂

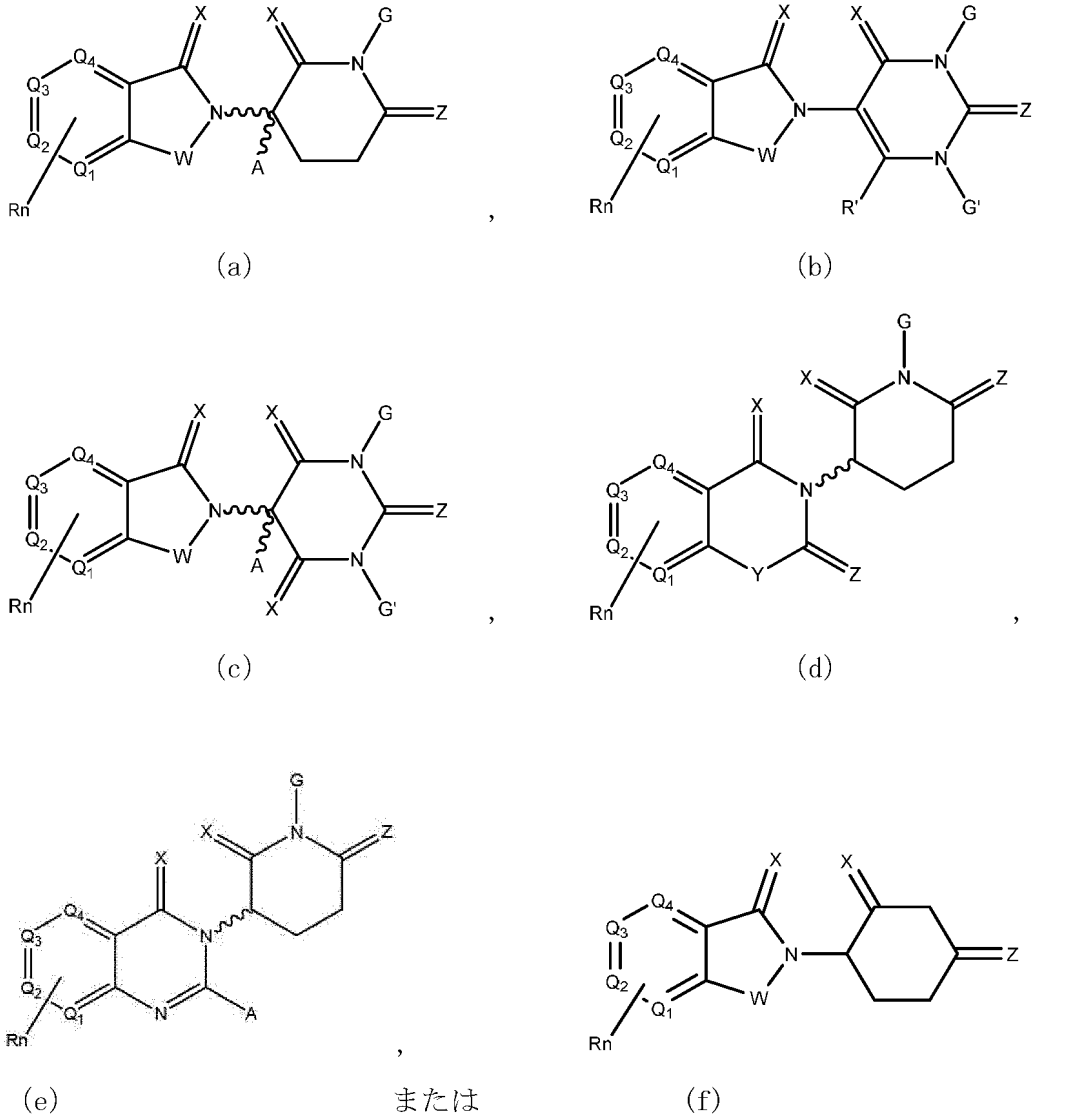


前記CLMが、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、そのアナログ、そのイソスター、またはその誘導体である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

前記CLMが、

【化4】



により表される化学構造を有し、  
式中、

Wは、 $\text{CH}_2$ 、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2$ 、NHおよびN-アルキルからなる群から選択され；

各Xは、O、Sおよび $\text{H}_2$ からなる群から独立して選択され；

Yは、NH、N-アルキル、N-アリアル、N-ヘタリアル、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、OおよびSからなる群から選択され；

Zは、O、Sおよび $\text{H}_2$ からなる群から選択され；

GおよびG'は各々独立して、H、任意で置換される直鎖または分枝鎖アルキル、OH、 $\text{R}'\text{OCOR}'$ 、 $\text{R}'\text{OCNRR}''$ 、 $\text{R}'$ で任意で置換される $\text{CH}_2$ -ヘテロシクリル、および $\text{R}'$ で任意で置換されるベンジルからなる群から選択され；

$\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、および $\text{Q}_4$ が各々独立して、 $\text{R}'$ 、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で任意で置換される炭素Cであり；

Aは、H、アルキル、シクロアルキル、ClおよびFからなる群から選択され；

Rは、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{アリアル}$ 、 $-\text{ヘタリアル}$ 、 $-\text{任意で置換される直鎖もしくは分枝鎖アルキル}$ 、 $-\text{シクロアルキル}$ 、 $-\text{ヘテロシクリル}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、-

OP(O)R' R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NR' SO<sub>2</sub>NR' R''、-NR' CONR' R''、-CONR' COR''、-NR' C(=N-CN)NR' R''、-C(=N-CN)NR' R''、-NR' C(=N-CN)R''、-NR' C(=C-NO<sub>2</sub>)NR' R''、-SO<sub>2</sub>NR' COR''、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R''、-CR'=CR'R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R''、-SF<sub>5</sub>、-R' NR' R''、(-R'O)<sub>n</sub>R''、または、および-OCF<sub>3</sub>からなる群から選択され；

R' およびR'' は各々独立して、結合、H、任意で置換される直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリル、または-C(=O)Rからなる群から選択され、それら各々が任意で置換され；

【化5】



は、立体特異的((R)または(S))または非立体特異的であり得る結合を表し；およびR<sub>n</sub>は、官能基または原子であり、

式中、nは、1~10の整数であり、およびここで

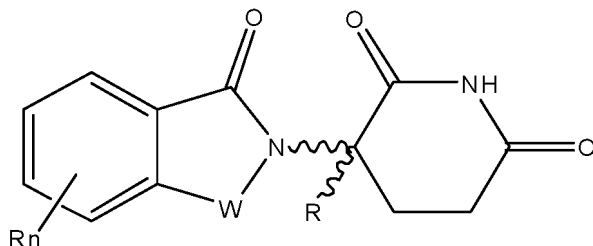
nが1の場合、R<sub>n</sub>は、リンカー基(L)に共有結合されるよう改変され、および

nが2、3、または4の場合、1個のR<sub>n</sub>が、リンカー基(L)に共有結合されるように改変され、そして任意のその他のR<sub>n</sub>は任意で、ABM、CLM、CLMと同じ化学構造を有する第二のCLM、CLM'、第二のリンカー、またはそれらの任意の複数または組み合わせに共有結合されるよう改変される、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

前記CLMまたはULMが、以下により表される化学構造を有し；

【化6】



式中：

Wは、CH<sub>2</sub>、C=O、NHおよびN-アルキルからなる群から独立して選択され；

Rは、独立してH、メチル、アルキルから選択され；

【化7】

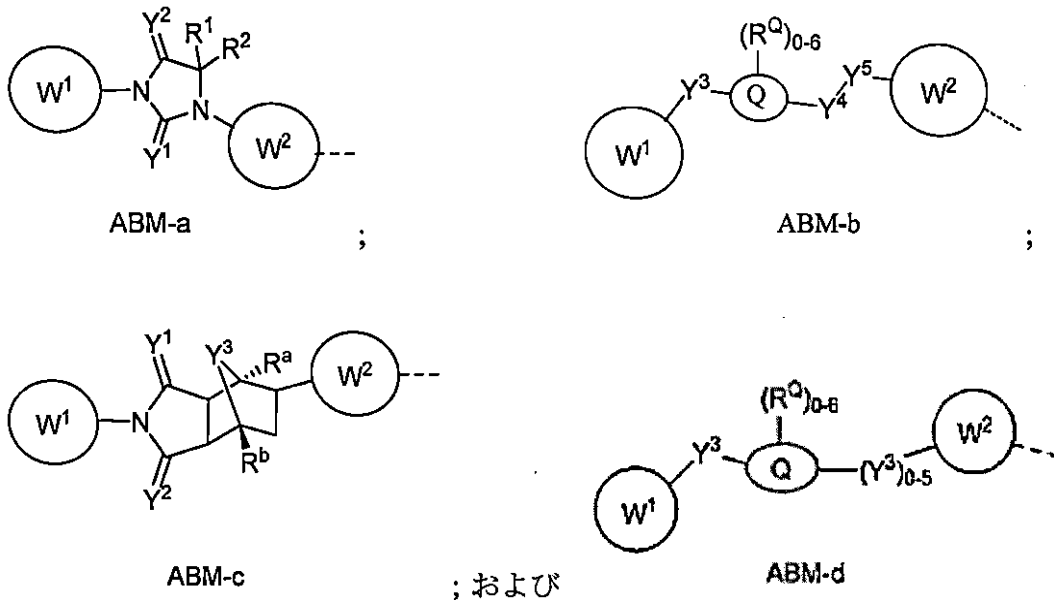


は、立体特異的((R)または(S))または非立体特異的であり得る結合を表し；およびR<sub>n</sub>は、1~4個の独立して選択された官能基または原子を含み、そして任意でその内の1つが改変されて、ABM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM(またはCLM')またはそれらの組み合わせに共有結合される、請求項1~3または7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

化学構造：ABM-L-CLMを含む二官能性化合物であって、式中、ABMはアンドロゲン受容体(AR)結合部分であり、Lは存在しない(結合である)か、または化学リンカーであり、そしてCLMはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、この部分はイミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドから誘導される化学基であり、ここでABMは以下からなる群から選択される構造を含み：

## 【化8】



式中：

W<sup>1</sup>は、アリール、ヘテロアリール、二環式、または二複素環式であり、それぞれ独立して1つ以上のH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、C<sub>1-6</sub>アルコキシル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロにより任意で置換される）、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、またはCF<sub>3</sub>により置換され；

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>はそれぞれ独立してNR<sup>Y1</sup>、O、Sであり；

Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Y<sup>5</sup>はそれぞれ独立して結合、O、NR<sup>Y2</sup>、CR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>、C=O、C=S、SO、SO<sub>2</sub>、ヘテロアリール、またはアリールであり；

Qは、0~4個のヘテロ原子を伴う3~6員の環であり、任意で0~6個のR<sup>Q</sup>で置換され、各R<sup>Q</sup>は独立してH、C<sub>1-6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば、1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルコキシであるか、または2個のR<sup>Q</sup>基はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成し；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>Y1</sup>、R<sup>Y2</sup>は各々独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル（任意で置換される直鎖、分岐鎖。例えば1つ以上のハロ、C<sub>1-6</sub>アルコキシルで任意で置換される）、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、環式、複素環式であるか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれらが結合される原子とともに0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成し；

W<sup>2</sup>は、結合、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ヘテロアルキル、O、アリール、ヘテロアリール、脂環式、複素環式、二複素環式、ビアリール、またはビヘテロアリールであり、各々は任意で1~10個のR<sup>W2</sup>により置換され；

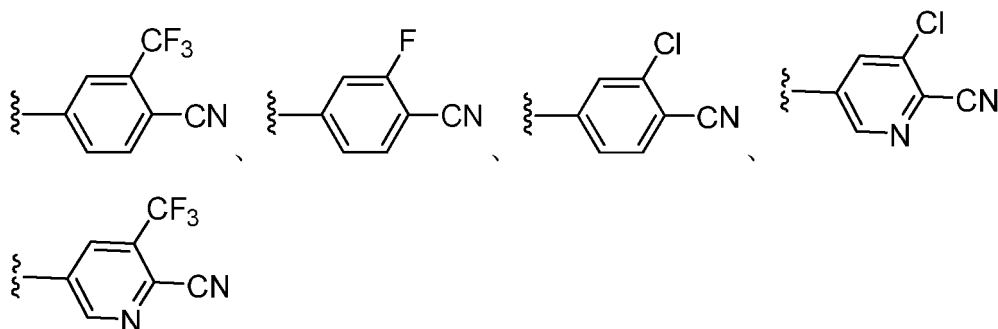
各R<sup>W2</sup>は独立してH、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル（1つ以上のFにより任意で置換される）、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-6</sub>シクロヘテロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル（任意で置換される）、C<sub>1-6</sub>脂環式（任意で置換される）、複素環式（任意で置換される）、アリール（任意で置換される）、またはヘテロアリール（任意で置換される）、二環式ヘテロアリールまたはアリール、OC<sub>1-3</sub>アルキル（任意で置換される。例えば1つ以上の-Fにより任意で置換される）、OH、NH<sub>2</sub>、NR<sup>Y1</sup>R<sup>Y2</sup>、CNであり；および

R<sup>W2A</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル（直鎖、分岐鎖）、またはC<sub>1-6</sub>ヘテロアルキル（直鎖、分岐鎖）であり、各々は任意でシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、ハロ、またはOC<sub>1-3</sub>アルキルにより置換される、二官能性化合物。

【請求項10】

W<sup>1</sup>が、

## 【化 9】

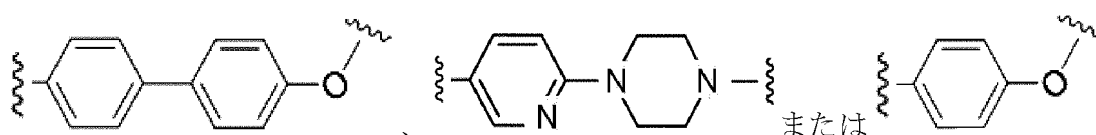


からなる群から選択される、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項 1 1】

$W^2$ が、

## 【化 1 0】



からなる群から選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項 1 2】

CLMが、セレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合するイミド、チオイミド、アミド、またはチオアミドから誘導される化学基を含む、請求項9～11のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

## 【請求項 1 3】

前記化学基がフタルイミド基またはそのアナログもしくは誘導体である、請求項12に記載の二官能性化合物。

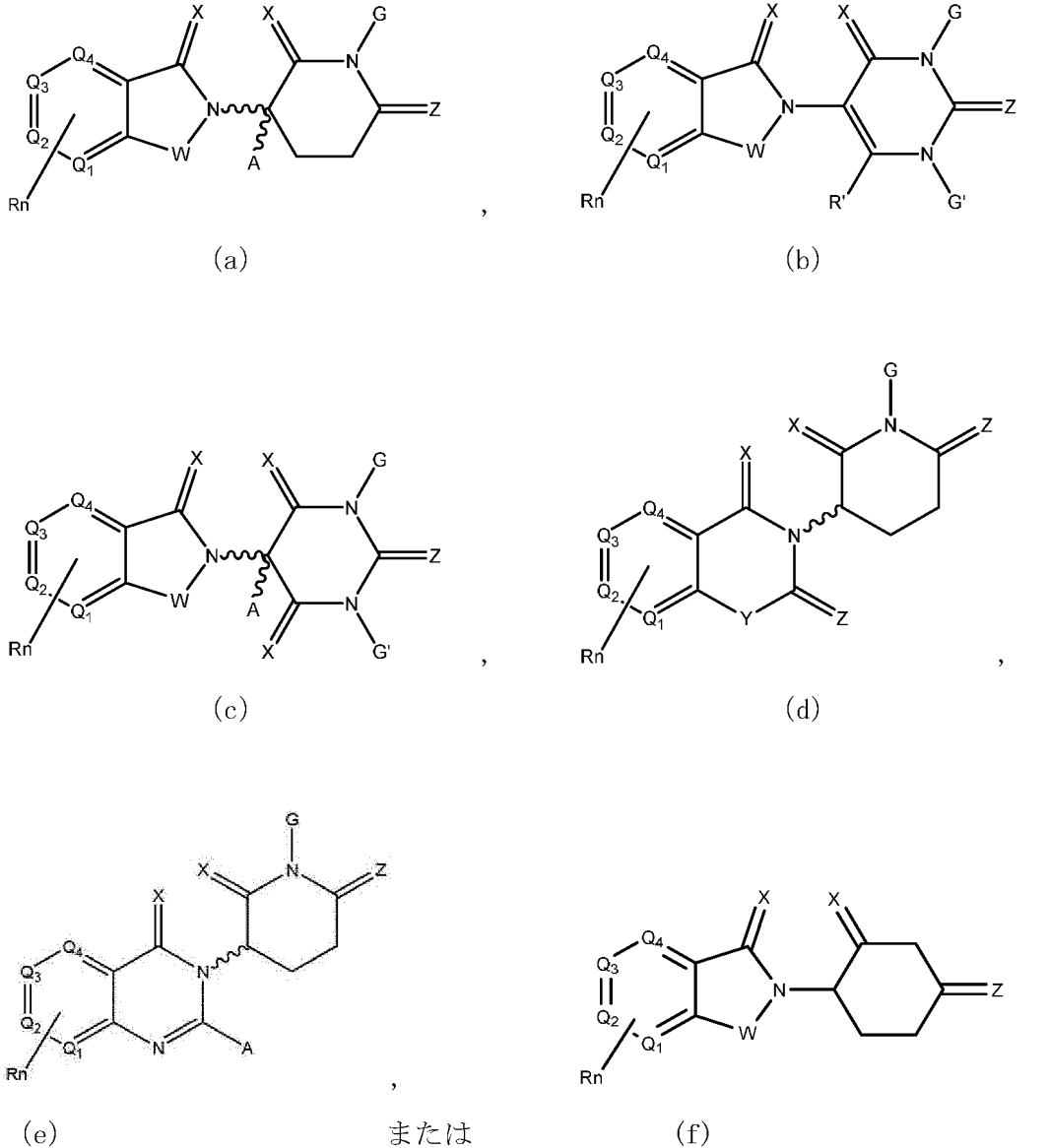
## 【請求項 1 4】

前記CLMが、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、そのアナログ、そのイソスター、またはその誘導体である、請求項9～11のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

## 【請求項 1 5】

前記CLMが、

## 【化 1 1】



により表される化学構造を有し、  
式中、

Wは、 $\text{CH}_2$ 、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2$ 、NHおよびN-アルキルからなる群から選択され；

各Xは、O、Sおよび $\text{H}_2$ からなる群から独立して選択され；

Yは、 $\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}=\text{CR}'$ 、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、OおよびSからなる群から選択され；

Zは、O、Sおよび $\text{H}_2$ からなる群から選択され；

GおよびG'は独立して、H、任意で置換される直鎖または分枝鎖アルキル（任意で置換される直鎖または分枝鎖。例えばR'で任意で置換される）、OH、 $\text{R}'\text{OCOOR}$ 、 $\text{R}'\text{OCONRR}''$ 、 $\text{R}'$ で任意で置換される $\text{CH}_2$ -ヘテロシクリル、およびR'で任意で置換されるベンジルからなる群から選択され；

$\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Q}_3$ 、および $\text{Q}_4$ は独立して、R'、NまたはN-オキドから独立して選択される基で任意で置換される炭素Cであり；

Aは、H、アルキル、シクロアルキル、ClおよびFの群から独立して選択され；

Rは、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{N}\text{R}'\text{R}''$ 、 $(-\text{CR}'\text{O})_n\text{R}''$ 、-アリール、-ヘタリール、-任意で置換される直鎖または分枝鎖アルキル、-シクロアルキル、-ヘテロシクリル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}$

'R"、-CONR'COR"、-NR'C(=N-CN)NR'R"、-C(=N-CN)NR'R"、-NR'C(=N-CN)R"、-NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R"、-SO<sub>2</sub>NR'COR"、-NO<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R'、-C(C=N-OR')R"、-CR'=CR'R"、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R"、-SF<sub>5</sub>、-R'NR'R"、(-R'O)<sub>n</sub>R"、または-OCF<sub>3</sub>を含み；

R'およびR''は独立して、結合、H、任意で置換される直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘタリール、ヘテロシクリル、-C(=O)Rからなる群から選択され、それら各々が任意で置換され；

【化12】



は、立体特異的((R)または(S))または非立体特異的であり得る結合を表し；およびR<sub>n</sub>は、官能基または原子を含み、

式中、nは、1~10の整数であり、およびここで

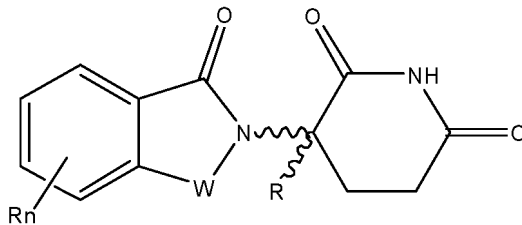
nが1の場合、R<sub>n</sub>は、リンカー基(L)に共有結合されるよう改変され、および

nが2、3、または4の場合、1個のR<sub>n</sub>が、リンカー基(L)に共有結合されるように改変され、そして任意のその他のR<sub>n</sub>は任意で、ABM、CLM、CLMと同じ化学構造を有する第二のCLM、CLM'、第二のリンカー、またはそれらの任意の複数または組み合わせに共有結合されるよう改変される、請求項9~11のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項16】

前記CLMまたはULMが、以下により表される化学構造を有し；

【化13】



式中；

Wは、CH<sub>2</sub>、C=O、NHおよびN-アルキルからなる群から独立して選択され；

Rは、独立してH、メチル、アルキルから選択され；

【化14】



は、立体特異的((R)または(S))または非立体特異的であり得る結合を表し；およびR<sub>n</sub>は、1~4個の独立して選択された官能基または原子を含み、そして任意でその内の1つが改変されて、ABM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM(またはCLM')またはそれらの組み合わせに共有結合される、請求項9~11または15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

前記リンカー基Lが、以下の式により表される化学構造単位を含む基であり；



式中、A<sub>q</sub>は、CLM、ABM、またはその両方のうちの少なくとも1つに結合される基であり；および

qは1以上の整数であり、

式中、A<sub>q</sub>は、結合、CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NR<sup>L3</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>、SONR<sup>L3</sup>、CONR<sup>L3</sup>、NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>、CO、CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>、C=C、SiR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>、P(O)R<sup>L1</sup>、P(O)OR<sup>L1</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>、NR<sup>L3</sup>C(=NCN)、NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>、0~6個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるC<sub>3-11</sub>シクロアルキル、0~9個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるC<sub>5-13</sub>スピロシクロアルキル、0~6個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるC<sub>3-11</sub>ヘテロシクリル、0~8個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるC<sub>5-13</sub>スピロヘテロシクロアルキル、0~6個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるアリール、0~6個のR<sup>L1</sup>および/またはR<sup>L2</sup>基で任意で置換されるヘテロアリール、からなる群から選択され、

式中、 $R^{L1}$ または $R^{L2}$ は各々独立して任意で他方の基に結合して、0~4個の $R^{L5}$ 基で任意で置換されるシクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成する；

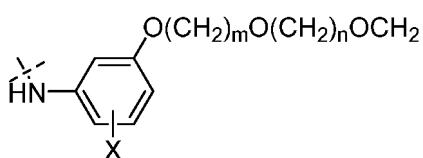
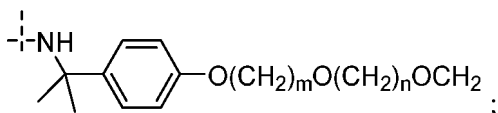
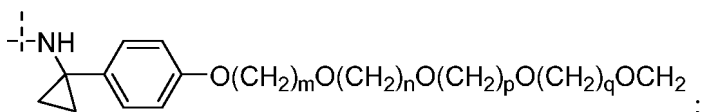
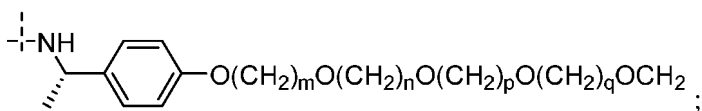
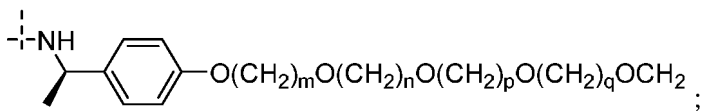
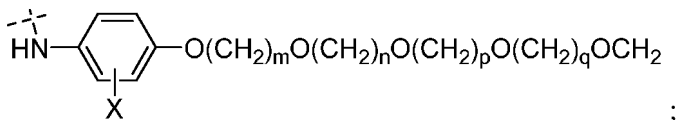
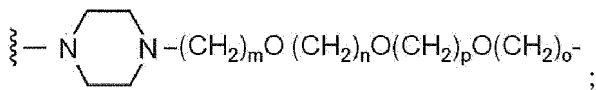
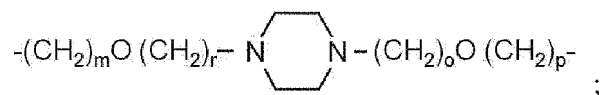
$R^{L1}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ 、 $R^{L4}$ および $R^{L5}$ は各々独立して、H、ハロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OC_{1-8}$ アルキル、 $SC_{1-8}$ アルキル、 $NHC_{1-8}$ アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{3-11}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、 $OC_{1-8}$ シクロアルキル、 $SC_{1-8}$ シクロアルキル、 $NHC_{1-8}$ シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、OH、 $NH_2$ 、SH、 $SO_2C_{1-8}$ アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CC-C_{1-8}$ アルキル、CCH、 $CH=CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $C(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}$ アルキル) $_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $COC_{1-8}$ アルキル、 $CO_2H$ 、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $SO_2NHC_{1-8}$ アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $CONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHCON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHSO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH_2$ である、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物または請求項9~16のいずれか1項に記載の二官能性化合物。

【請求項18】

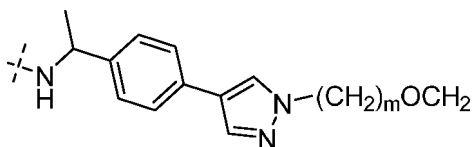
リンカー(L)が以下からなる群から選択される一般構造により表される基を含み：

- N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-、
- O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-、
- O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-；
- N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-；
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-O-；
- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OCH<sub>2</sub>-；

## 【化 1 5】

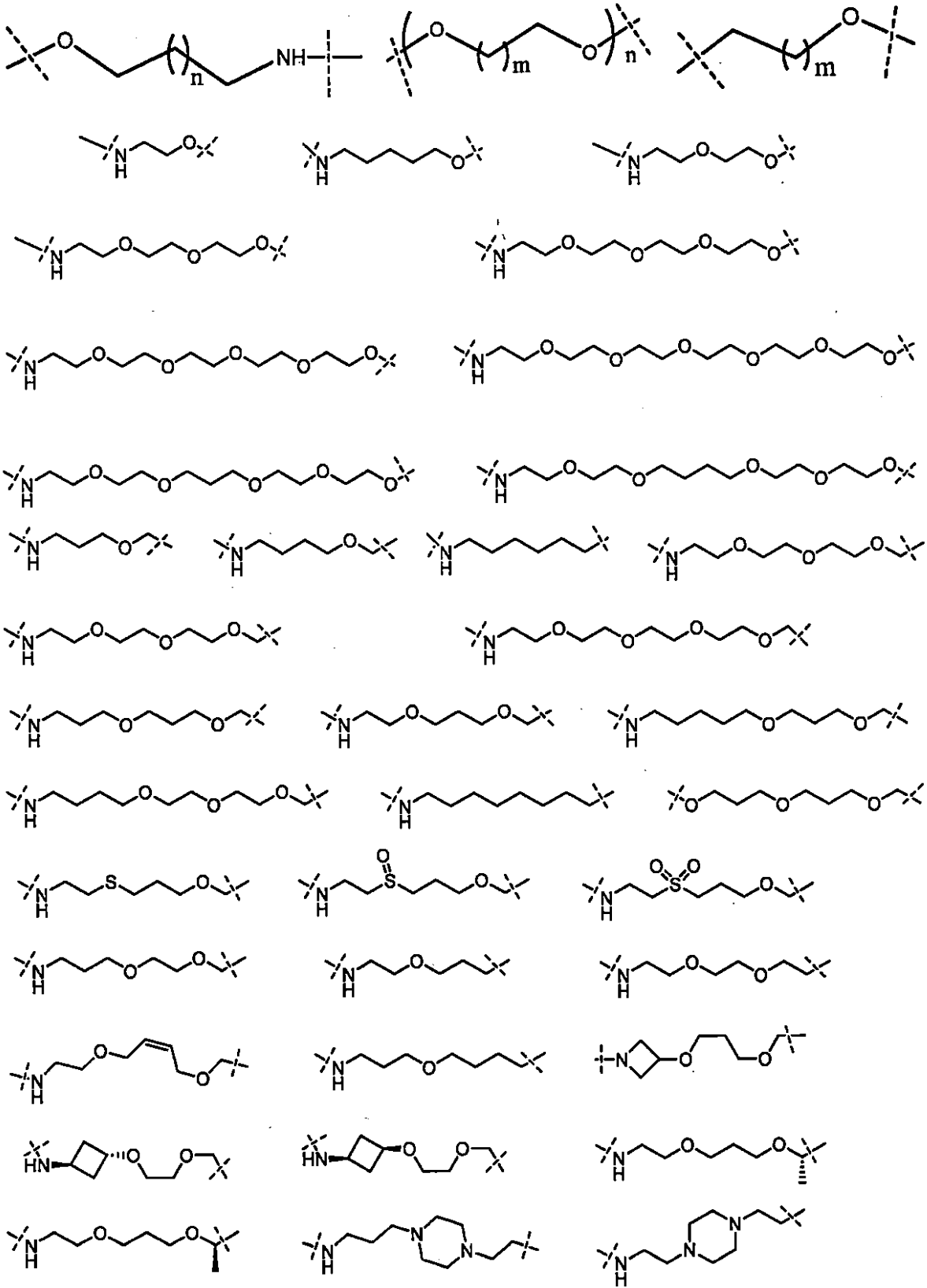


; および

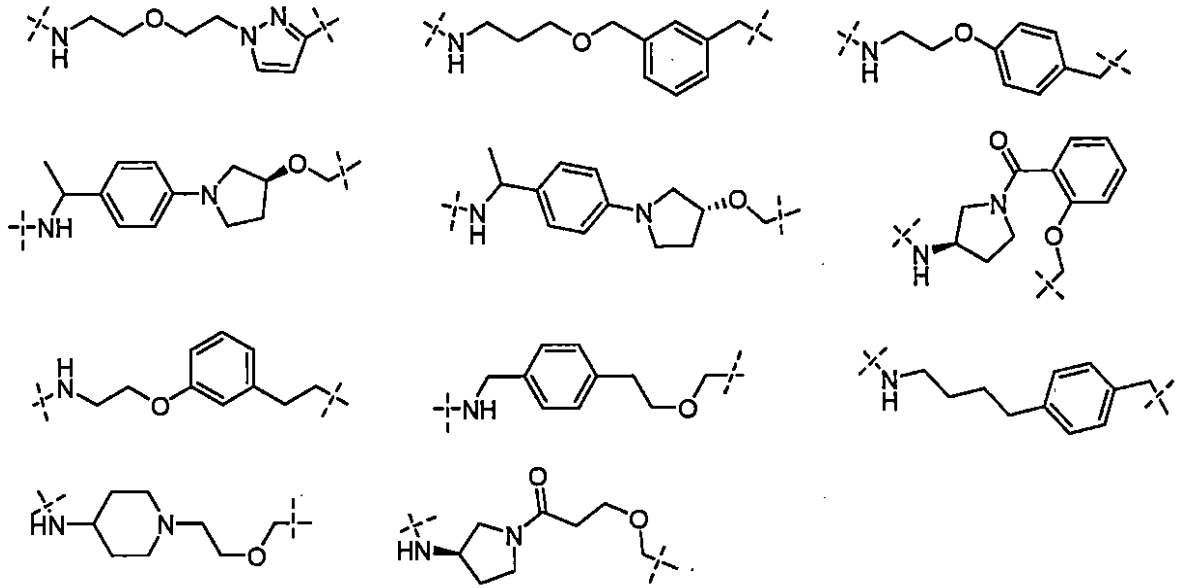


式中、m、n、o、p、q、およびrはそれぞれ独立して0、1、2、3、4、5、6であるが、ただし、その数がゼロであり、N-O結合またはO-O結合がない場合、RはH、メチルまたはエチルの群から選択され、XはHおよびFの群から選択され；

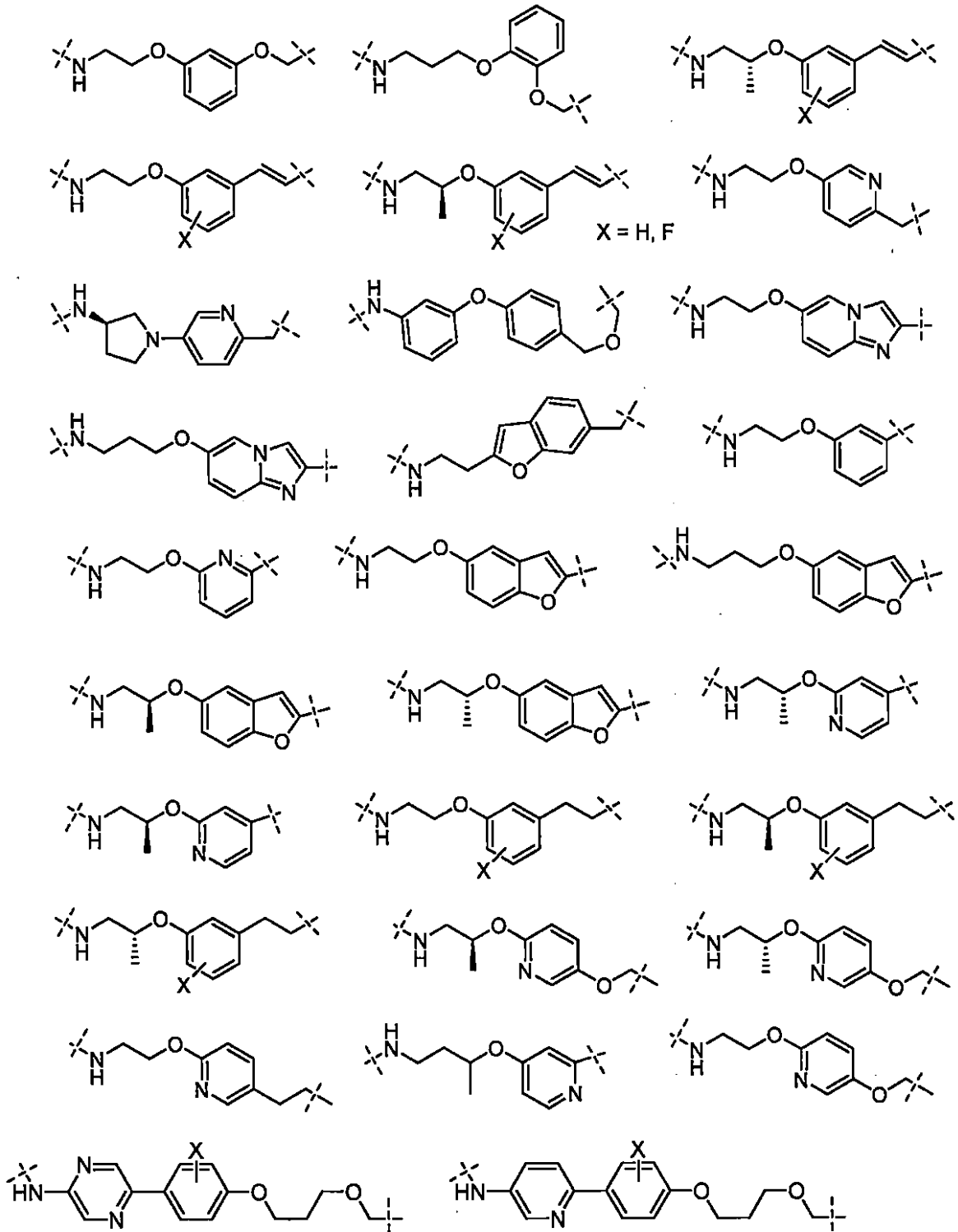
【化 1 6 - 1】



## 【化 1 6 - 2】



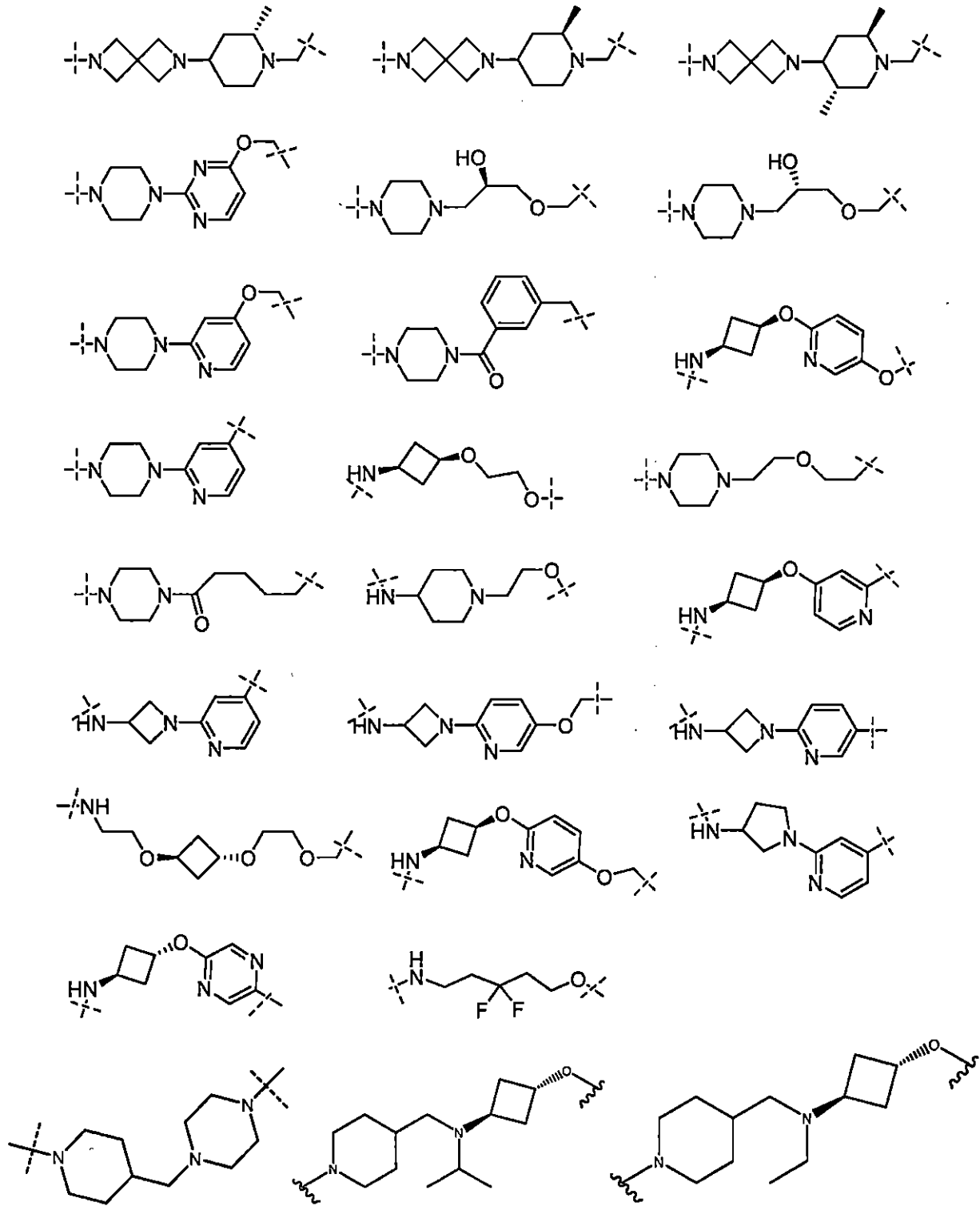
【化 1 6 - 3】



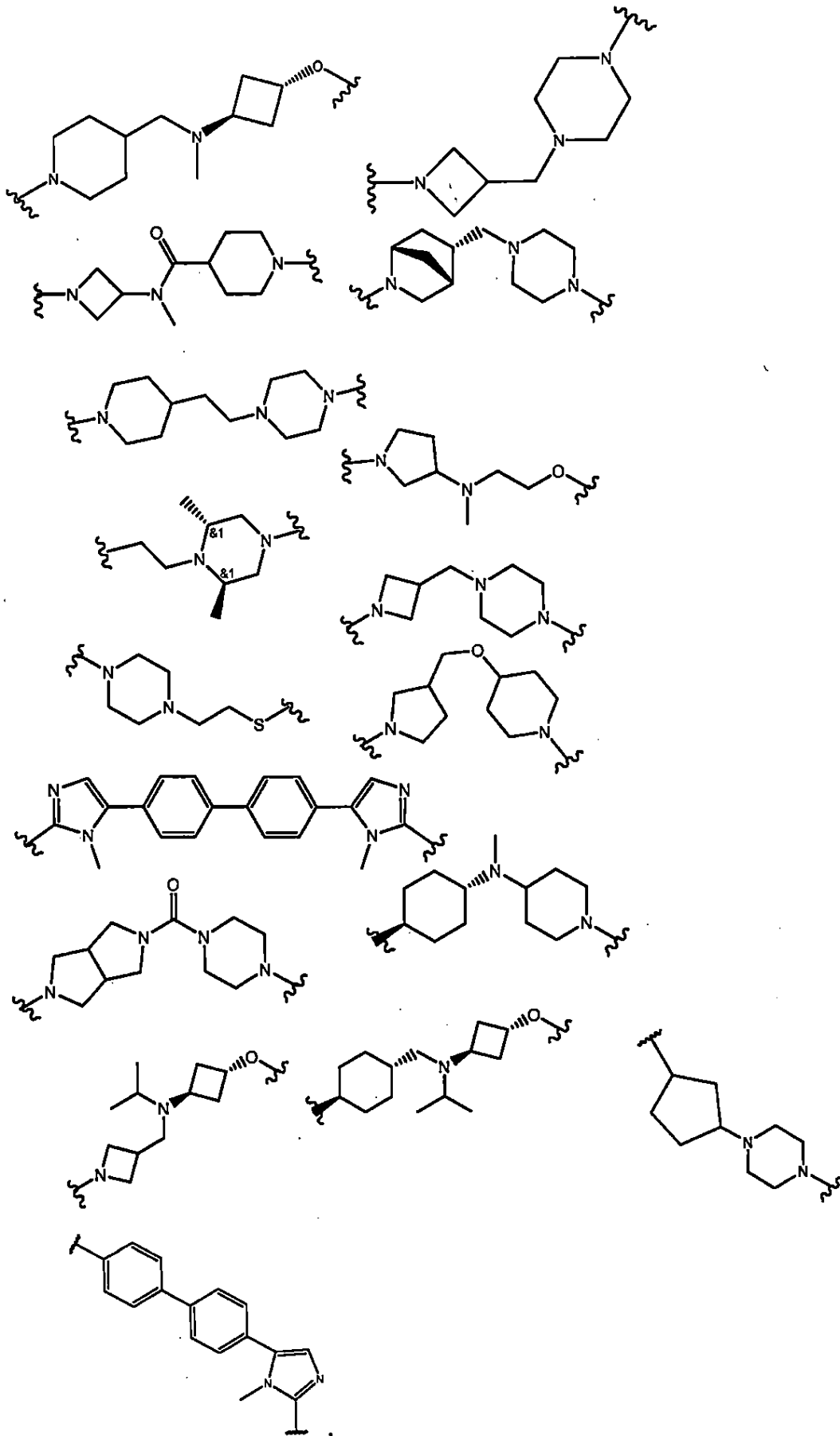




【化 16 - 6】



【化16-7】



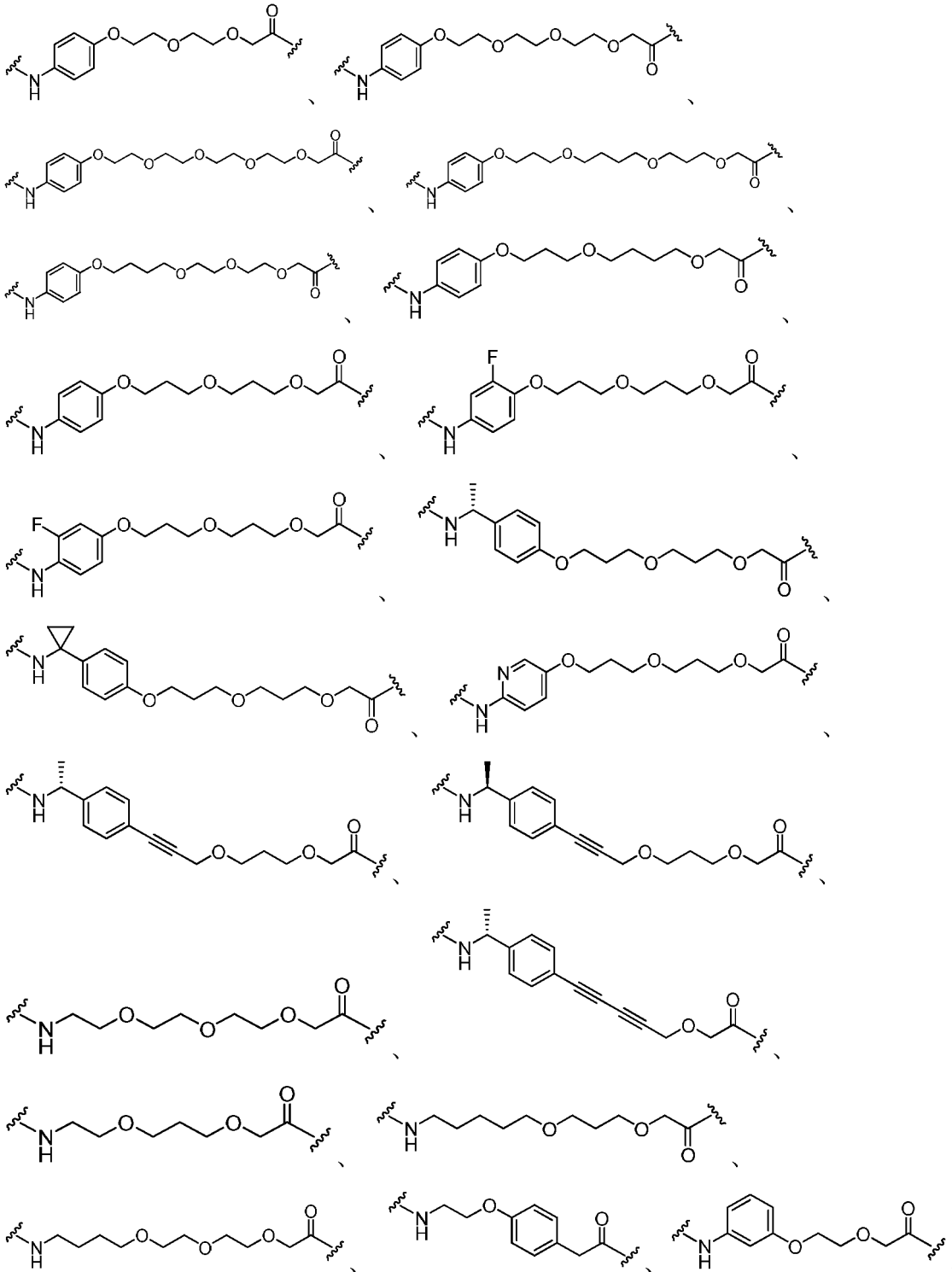
式中、nおよびmはそれぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6であり、XはHまたはFである、

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

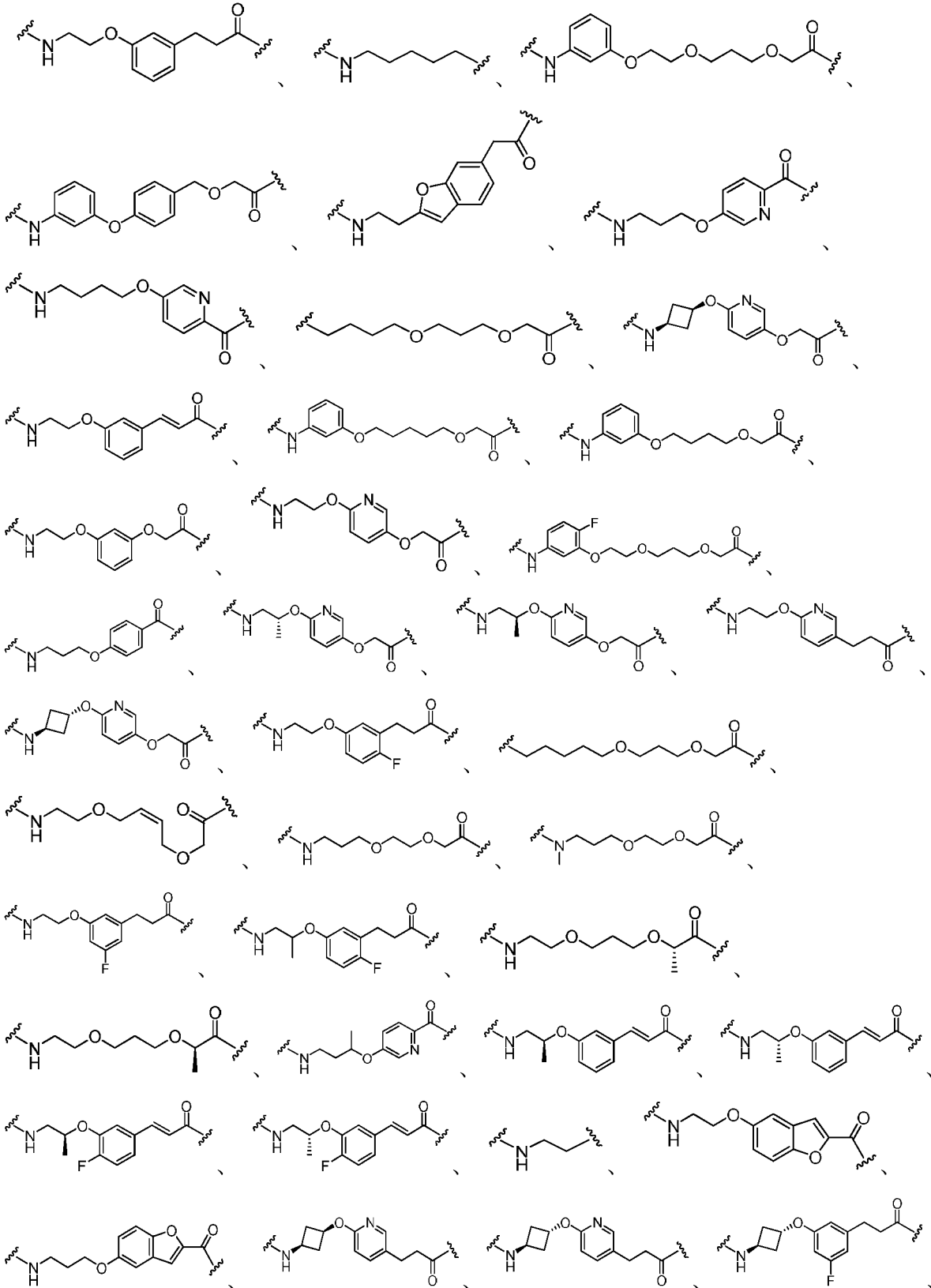
【請求項19】

リンカー(L)が、

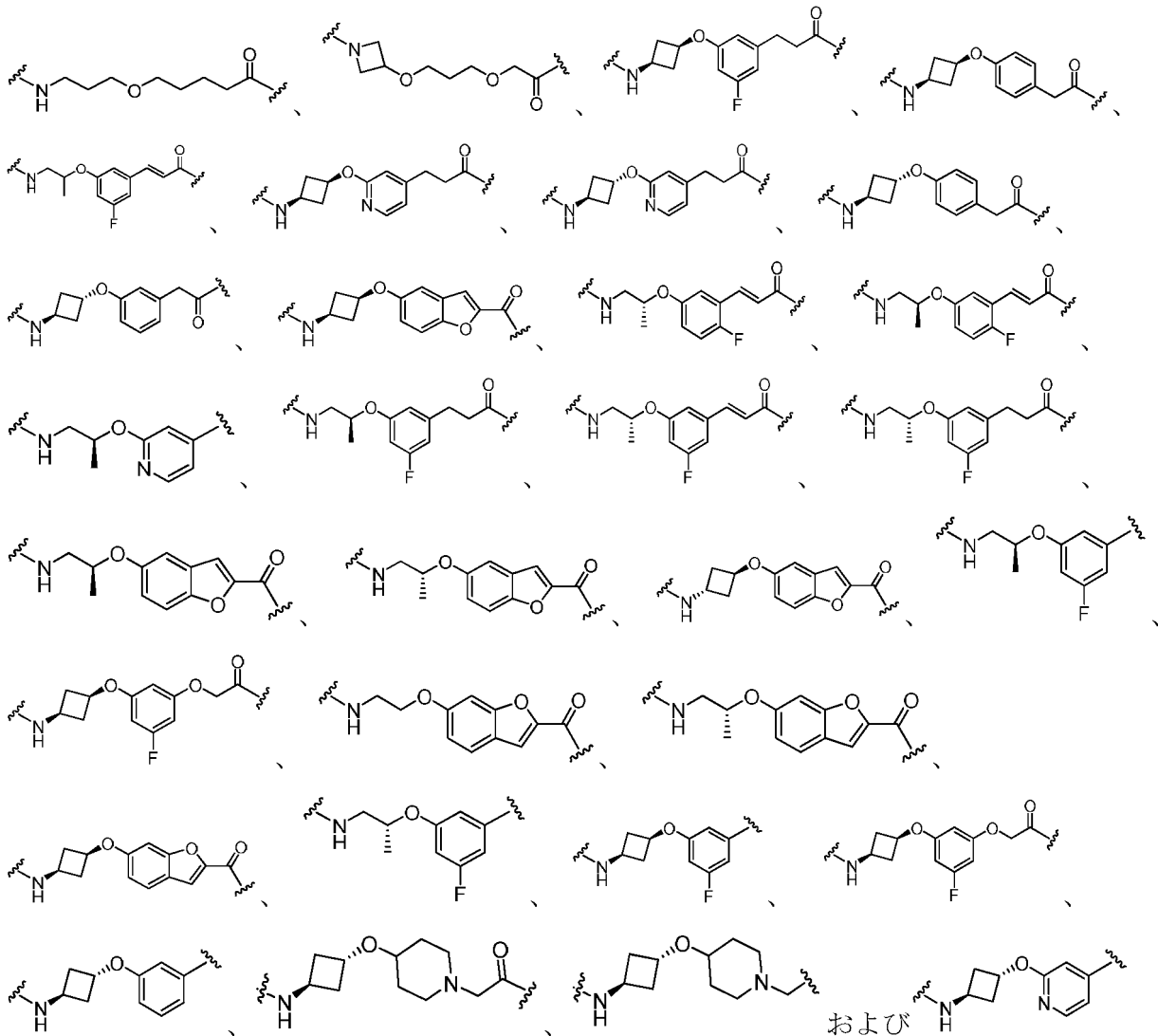
【化17-1】



【化 17 - 2】



## 【化17-3】

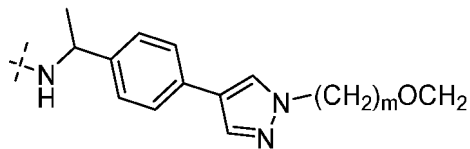


からなる群から選択される、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項20】

前記リンカー（L）が以下の一般構造により表される基を含み：

## 【化18】



式中、mは2、3、4、5であってもよい、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項21】

Lが、1～10個のエチレングリコール単位を含む、アリールまたはフェニルで任意で置換されるポリエチレン基である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項22】

前記化合物が、複数のLCM、複数のABM、複数のリンカー、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

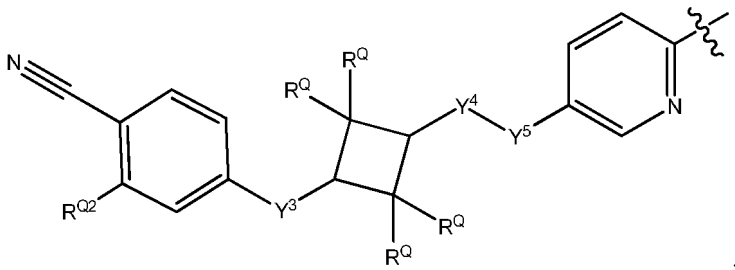
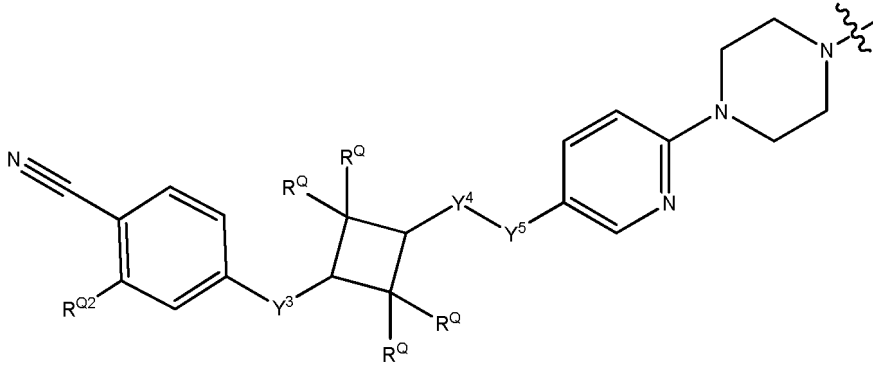
## 【請求項23】

前記化合物が、実施例1～452および528～625（表2～7）、その塩、多形体、同位体誘導体、およびプロドラッグからなる群から選択されるものである、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

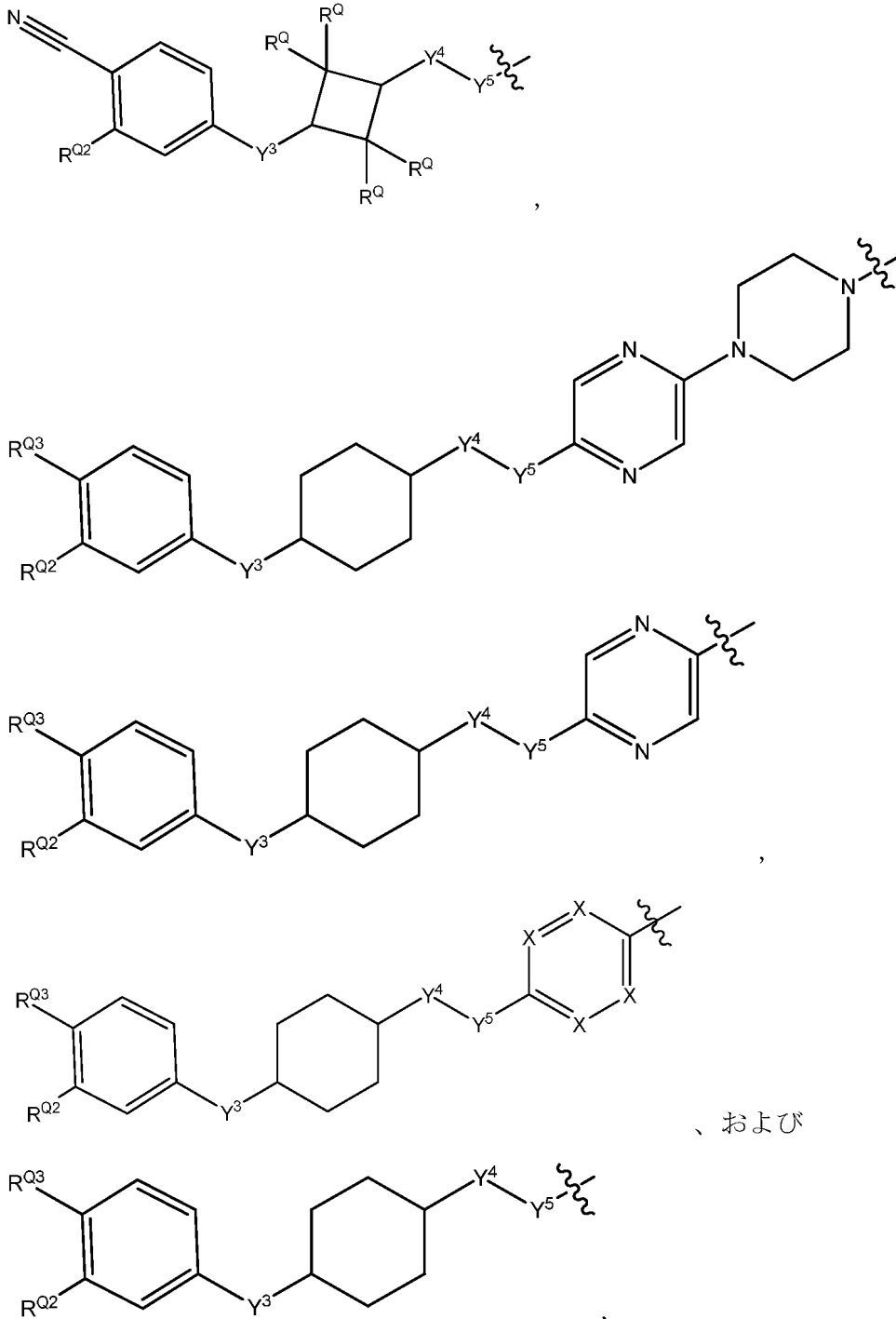
【請求項24】

前記ABMが、以下からなる群から選択され：

【化19-1】



## 【化19-2】



、および

式中：

$R^{Q2}$  は、H、ハロゲン、 $CH_3$  または  $CF_3$  であり；および

$R^{Q3}$  はH、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、CN、 $C-CH_3$ 、 $C_1-6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で1つ以上のハロ、 $C_1-6$ アルコキシルに置換される）、 $C_1-6$ アルコキシル（直鎖、分岐鎖で、任意で1つ以上のハロに置換される）、 $C_2-6$ アルケニル、 $C_2-6$ アルキニル、または  $CF_3$  であり；

$Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $Y^5$  はそれぞれ独立して結合、O、 $NR^{Y2}$ 、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C=O$ 、ヘテロアリアル、またはアリアルであり；

$R^{Y1}$ 、 $R^{Y2}$  はそれぞれ独立してHまたは  $C_1-6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で1つ以上のハロ、 $C_1-6$ アルコキシル、環式または複素環式により置換される）であり；

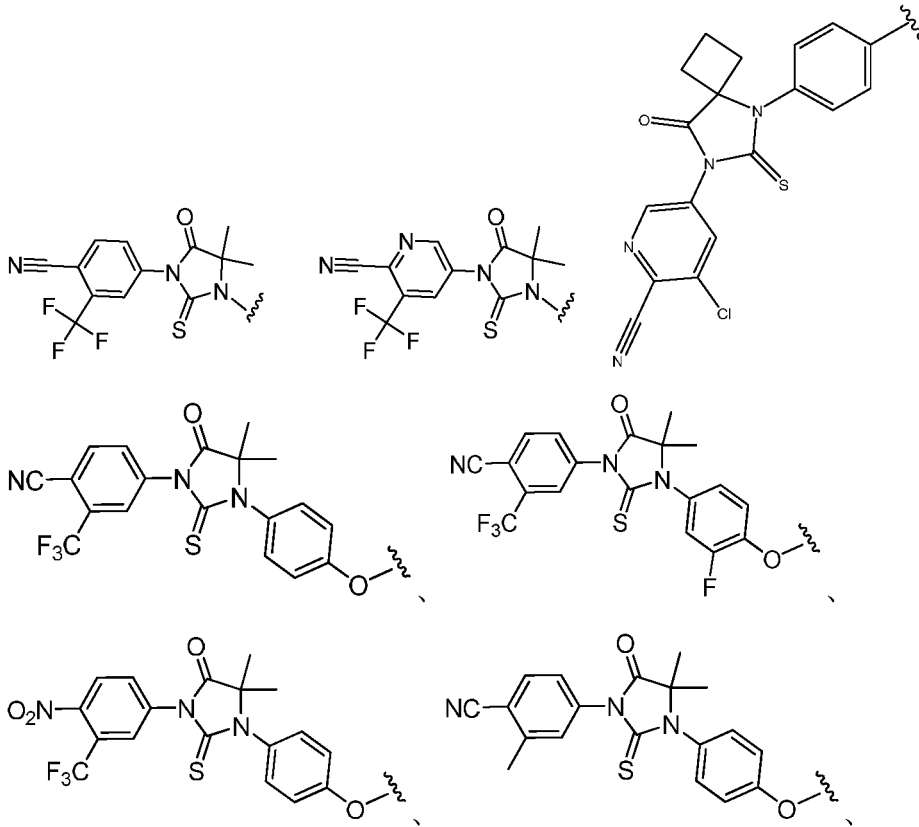
$R^Q$  はそれぞれ独立してH、 $C_1-6$ アルキル（直鎖、分岐鎖で、任意で1つ以上のハロ、または  $C_1-6$ アルコキシルにより置換される）であるか、または2個の  $R^Q$  が、それらが結合され

る原子とともに、0~2個のヘテロ原子を含む3~8員の環系を形成し；および  
Xは、NまたはCである、請求項1~21のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物

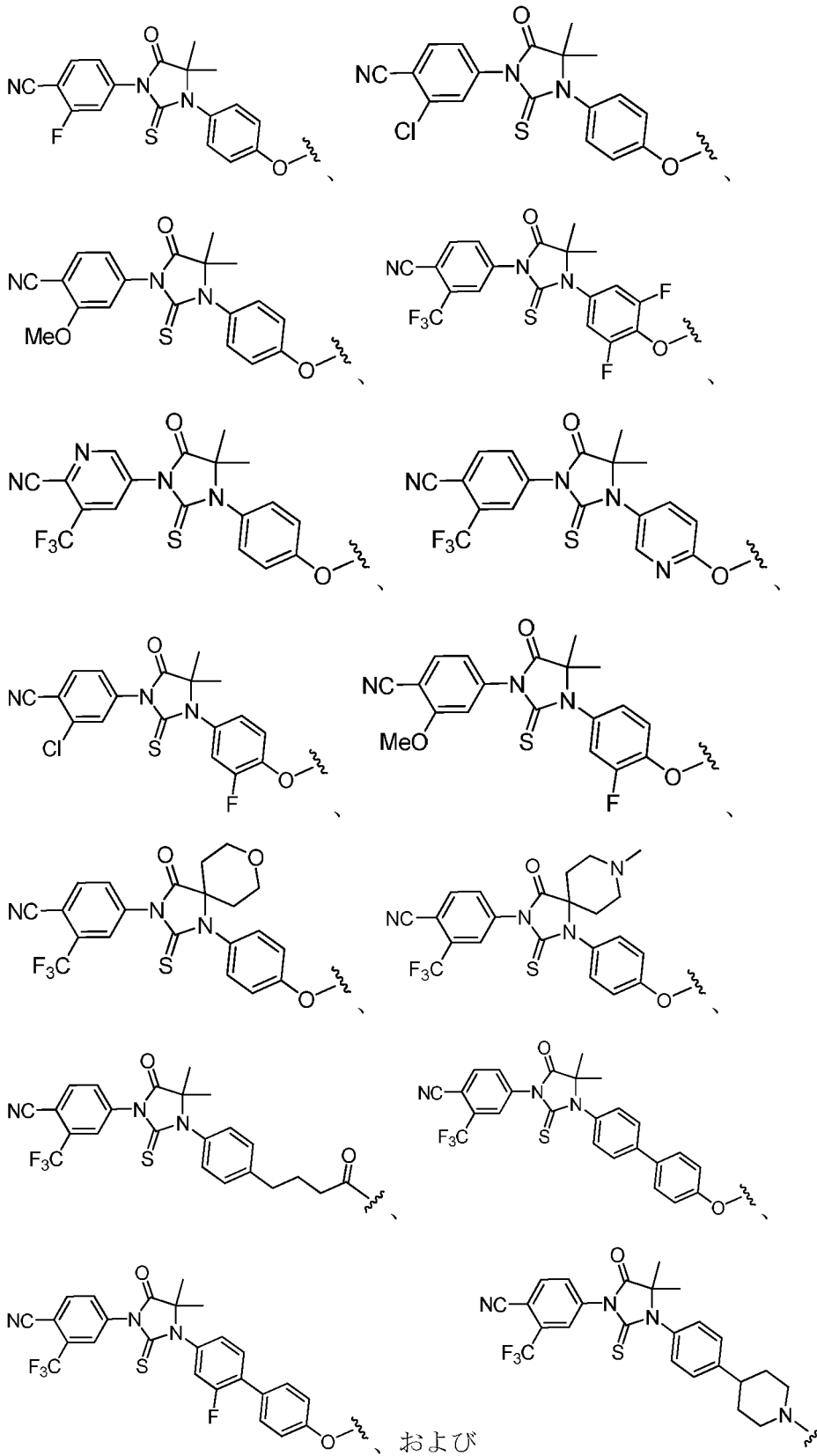
【請求項25】

前記ABMが、

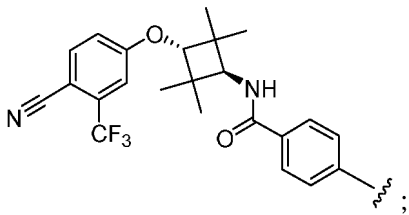
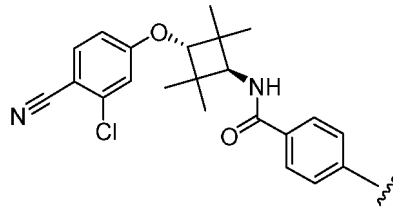
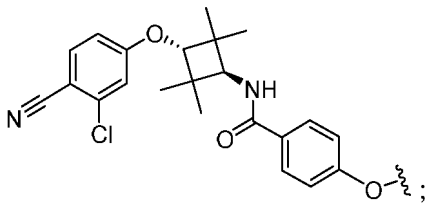
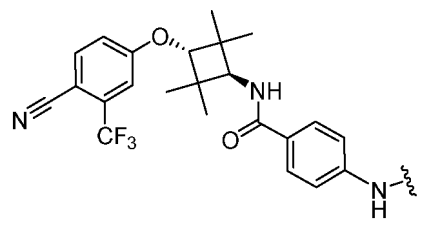
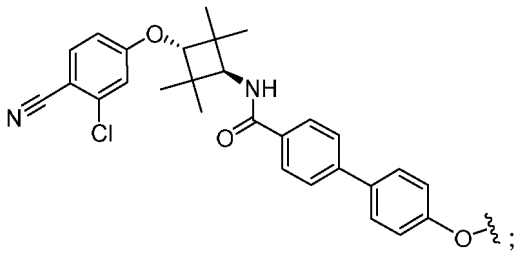
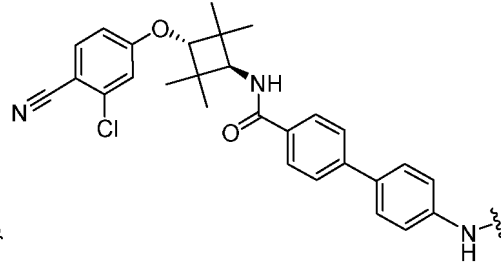
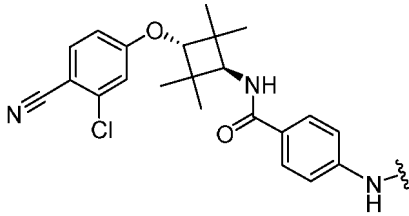
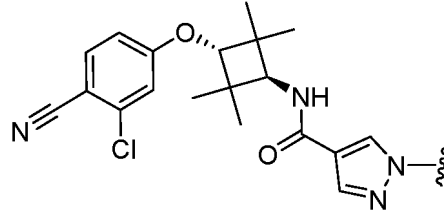
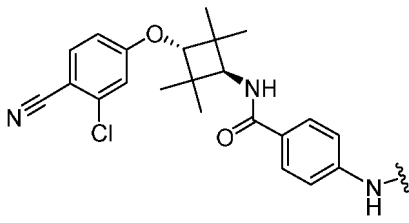
【化20-1】



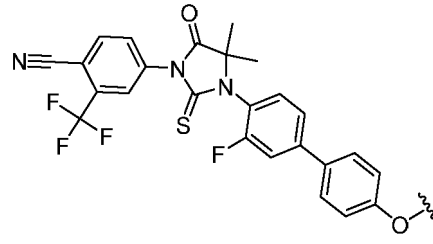
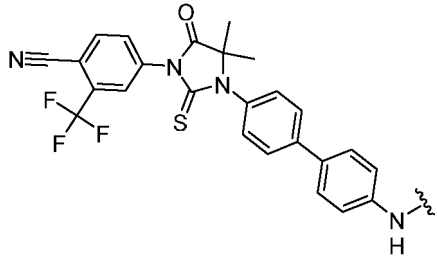
【化 2 0 - 2】



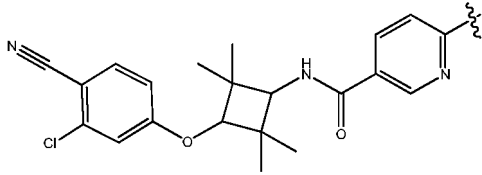
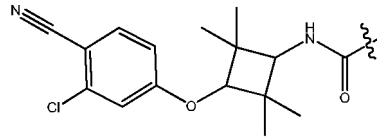
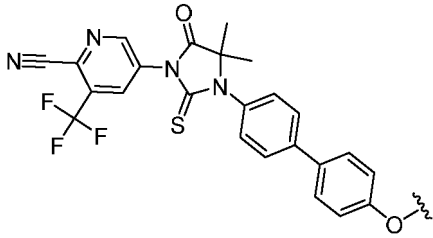
## 【化 20 - 3】



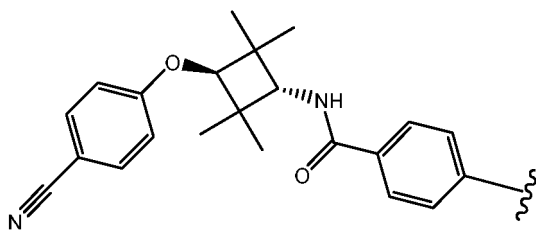
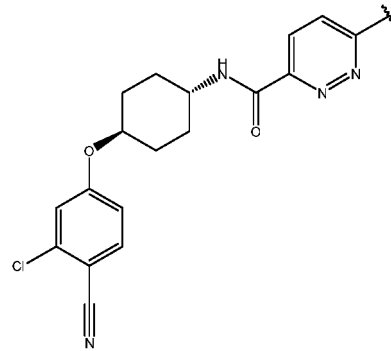
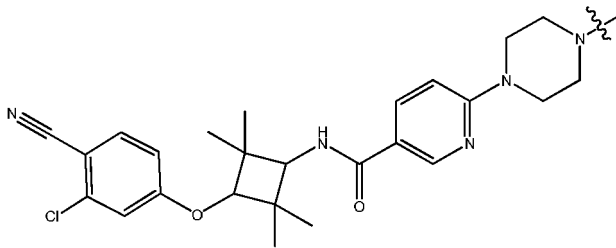
【化20-4】



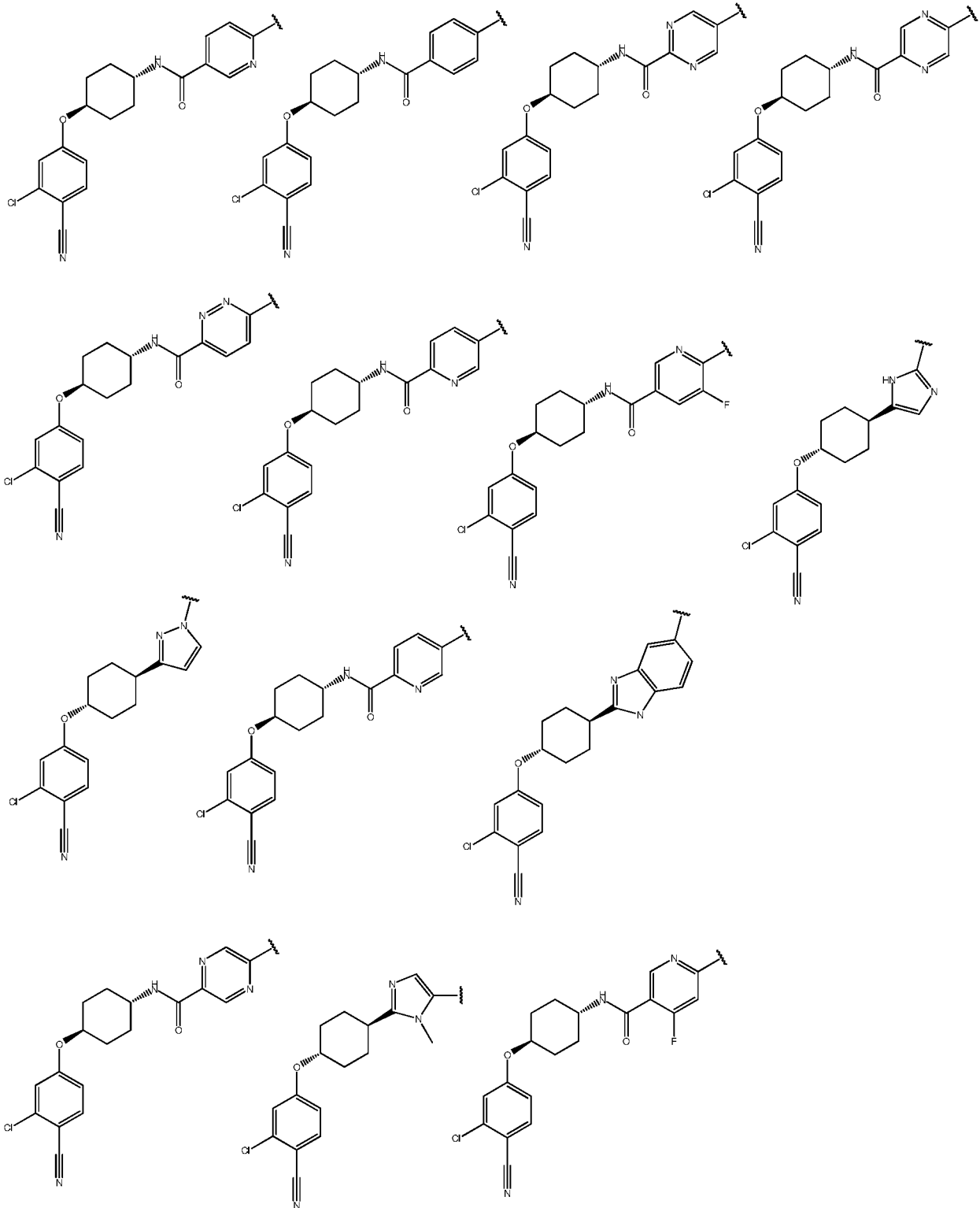
、および



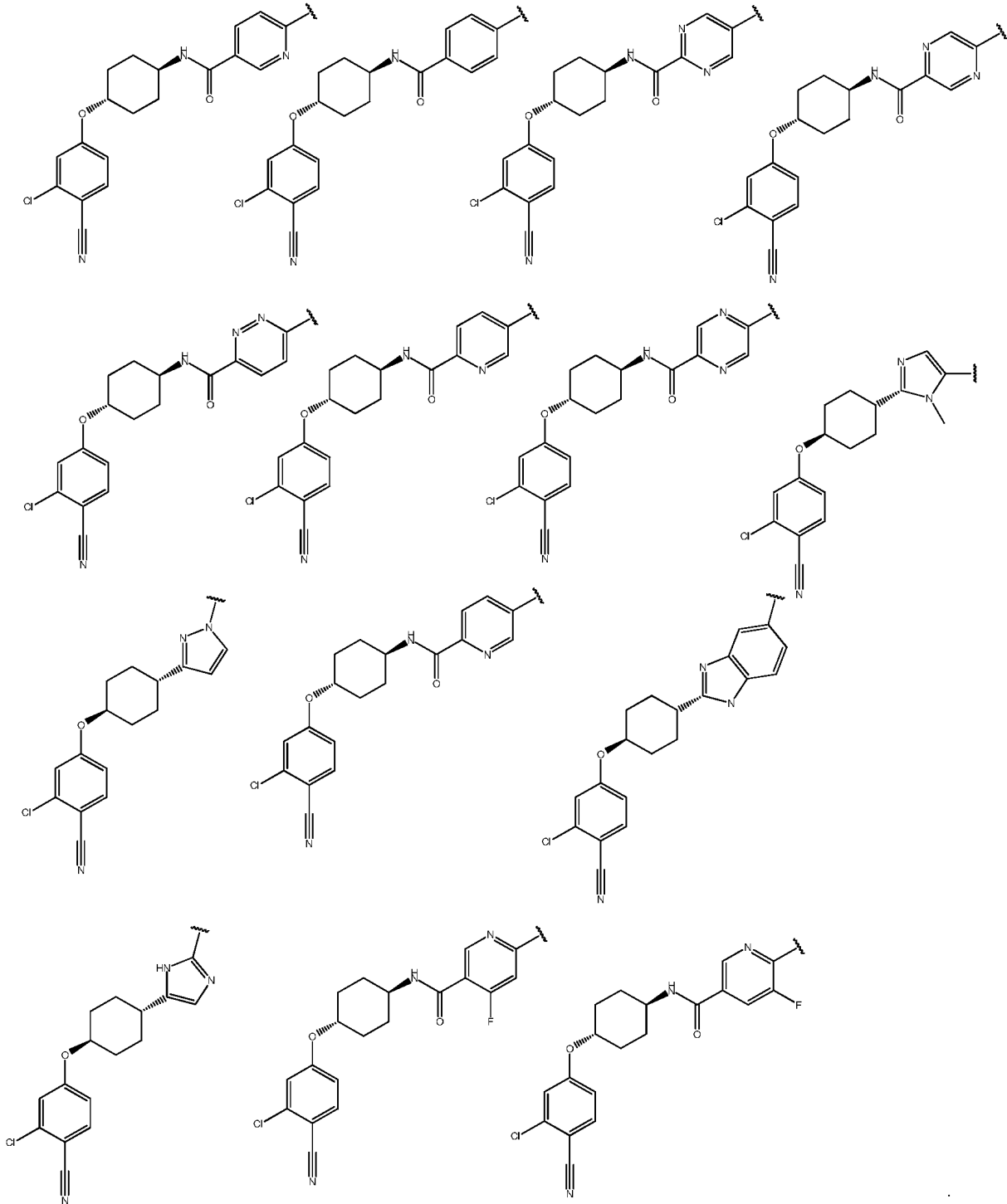
【化21-1】



## 【化 2 1 - 2】



## 【化 2 1 - 3】



からなる群から選択される、請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物。

## 【請求項 2 6】

請求項1～25のいずれかに記載の化合物または二官能性化合物の有効量と、薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

## 【請求項 2 7】

前記組成物が、少なくとも1つの追加生物活性剤をさらに含有する、請求項26に記載の組成物。

## 【請求項 2 8】

前記生物活性剤が抗癌剤である、請求項27に記載の組成物。

## 【請求項 2 9】

請求項1～25のいずれか1項に記載の少なくとも2つの異なる化合物の有効量を含む治療用組成物。

【請求項30】

対象において疾患または障害を治療する方法であって、薬学的に許容可能な担体と、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物または二官能性化合物の有効量を含む組成物を、その必要のある対象に投与する工程を含み、前記化合物は、前記疾患または障害の少なくとも1つの症状の治療または改善に有効である、方法。

【請求項31】

前記疾患または障害が、癌またはケネディ病またはその両方である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記癌が、前立腺癌である、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記組成物がさらに、少なくとも1つの追加の抗癌剤の有効量を含む、請求項30～32のいずれか1項に記載の方法。