

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-548295

(P2023-548295A)

(43)公表日 令和5年11月16日(2023.11.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード(参考)	
A 6 1 K	31/713 (2006.01)	A 6 1 K	31/713		4 B 0 6 5
C 1 2 N	15/113 (2010.01)	C 1 2 N	15/113	Z Z N A	4 C 0 7 6
C 1 2 N	15/87 (2006.01)	C 1 2 N	15/113	1 0 0 Z	4 C 0 8 6
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	C 1 2 N	15/87	Z	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/54		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全229頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-525517(P2023-525517)	(71)出願人	513146871 アルプータス・バイオフィーマー・コーポレーション
(86)(22)出願日	令和3年11月5日(2021.11.5)		カナダ国 V 5 J 5 J 8 プリティッシュユコロンビア州 パーナビー グレンリヨン パークウェイ 1 0 0 - 8 9 0 0
(85)翻訳文提出日	令和5年6月7日(2023.6.7)	(74)代理人	100139723 弁理士 樋口 洋
(86)国際出願番号	PCT/US2021/058232	(74)代理人	100116540 弁理士 河野 香
(87)国際公開番号	WO2022/098990	(72)発明者	ダリー, オーウェン エム アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 1 8 9 7 4 ウォーミンスター ヴェテランズ サークル 7 0 1
(87)国際公開日	令和4年5月12日(2022.5.12)	(72)発明者	リー, エイミー シー エイチ
(31)優先権主張番号	63/110,837		
(32)優先日	令和2年11月6日(2020.11.6)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,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,MC,		

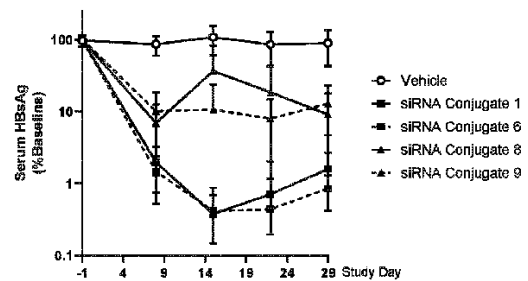
(54)【発明の名称】 修飾された s i R N A を含む標的化コンジュゲート

(57)【要約】

本発明は、所定の核酸（例えば、二本鎖 s i R N A 分子）、ならびに標的化部位、s i R N A、及び任意の連結基を含むコンジュゲートを提供する。コンジュゲートは、s i R N A を標的化するのに有用である。

【選択図】 図 4

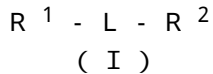
Figure 4.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のコンジュゲートまたはその塩：



[式中、

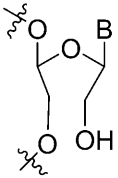
R^1 は、1つ以上のサッカリド基を含む標的化リガンドであり；

L は、任意のリンカーであり；

R^2 は、以下の式：

【化 1】

10



(式中、 B は、核酸塩基である) の少なくとも 1 つの非ロック核酸 (U N A) を含む $s i R N A$ である]。

【請求項 2】

20

R^2 は、少なくとも 2 つの U N A を含む $s i R N A$ 分子である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 3】

R^2 は、1 つの U N A を含む $s i R N A$ 分子である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 4】

R^2 は、アンチセンス鎖の位置 1、2、3、4、5、6、7、8、または 9 で U N A を含む $s i R N A$ 分子である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 5】

30

R^2 は、アンチセンス鎖の位置 6 で U N A を含む $s i R N A$ 分子である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 6】

B は、非天然核酸塩基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 7】

B は、天然核酸塩基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 8】

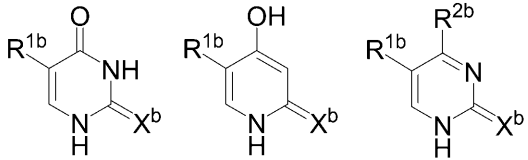
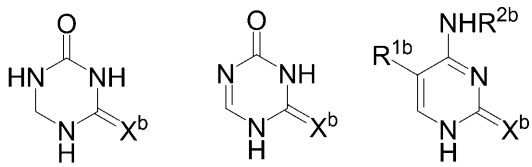
B は、プリンまたはピリミジンを含む核酸塩基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

40

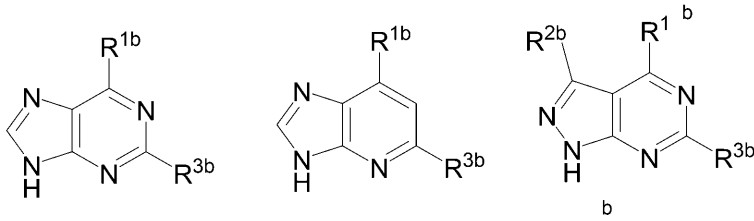
【請求項 9】

B は、

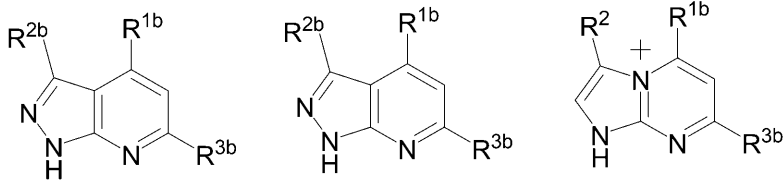
【化 2】



10



20



及び

30

〔式中、

R^{1b} は、H、Me、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、SH、OMe、 NO_2 、 $NHOH$ 、 $NHOMe$ 、 $NHNH_2$ 、 $C=ONH_2$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{2b} は、H、OH、OMe、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $C=ONH_2$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3b} は、H、F、Cl、Br、I、OH、S、 NH_2 、SH、OMe、 NO_2 、 $NHOH$ 、 $NHOMe$ 、 $NHNH_2$ 、 $C=ONH_2$ 、 $C_1 - C_8$ アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{4b} は、H、 NH_2 及び $C_1 - C_8$ アルキルからなる群から選択され；

X^b は、 NR^{2b} 、OまたはSである]

40

から選択される核酸塩基である、請求項1～5のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項10】

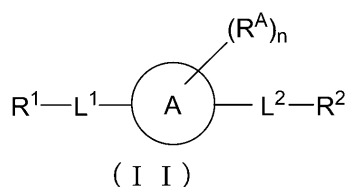
Bは、アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)及びウラシル(U)から選択される、請求項1～5のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項11】

式(II)の化合物：

50

【化 3】



[式中、

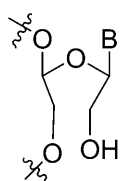
R^1 は、1つ以上のサッカリド基を含む標的化リガンドであり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、非存在または連結基であり；

R^2 は、以下の式：

【化 4】



(B は、核酸塩基である) の少なくとも1つのUNAを含むsiRNA分子であり、前記環Aは、非存在、3~20員シクロアルキル、5~20員アリール、5~20員ヘテロアリール、または3~20員ヘテロシクロアルキルであり；

環Aは、非存在、3~20員シクロアルキル、5~20員アリール、5~20員ヘテロアリール、または3~20員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^A は、独立して、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキル-OR^B、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルからなる群から選択され；前記 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されており；

R^B は、水素、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合であり；

n は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である]

またはその塩である、請求項1~10のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項12】

R^B は水素である、請求項11に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項13】

R^1 は、 $-C(H)(3-p)(L^3-サッカリド)_p$ であり、

各 L^3 は、独立して、連結基であり；

p は、1、2、または3であり；

サッカリドは、単糖または二糖である、

請求項11に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項14】

各サッカリドは、

10

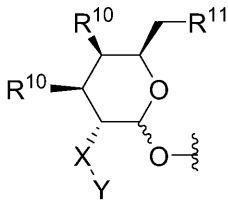
20

30

40

50

【化5】



[式中、

Xは、 NR^3 であり、Yは、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、及び $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ から選択され；またはXは、 $-(\text{C}=\text{O})-$ であり、Yは、 NR^8R^9 であり；

R^3 は、水素または (C_1-C_4) アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、ハロ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ及び (C_1-C_4) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されている水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_1-C_8) ハロアルキル、 (C_1-C_8) アルコキシ及び (C_3-C_6) シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{10} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ または $-\text{F}$ であり；

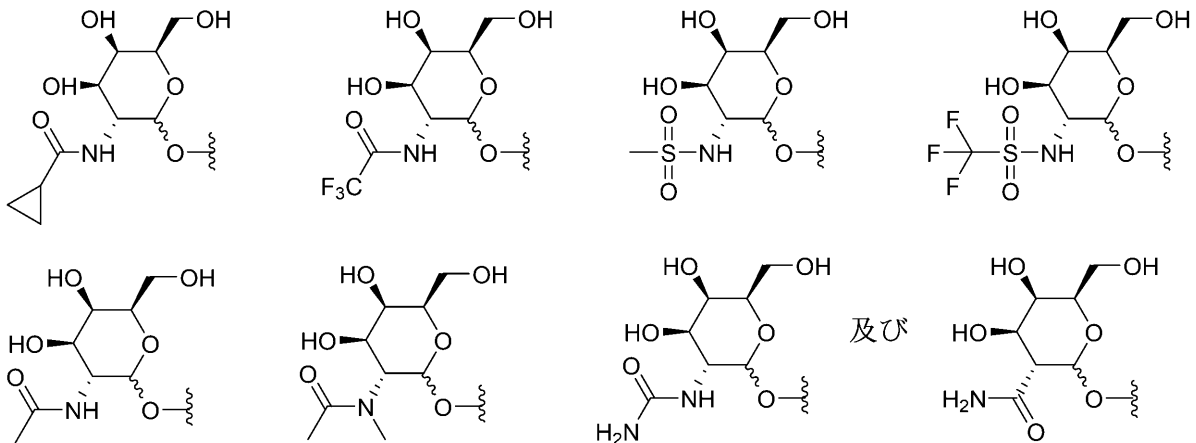
R^{11} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{F}$ またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_1-C_4) ハロアルキル、 (C_1-C_4) アルコキシ及び (C_1-C_4) ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換された5員複素環である]

またはその塩である、請求項13に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項15】

各サッカリドは、

【化6】



からなる群から選択される、請求項13または14に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項16】

各サッカリドは、

10

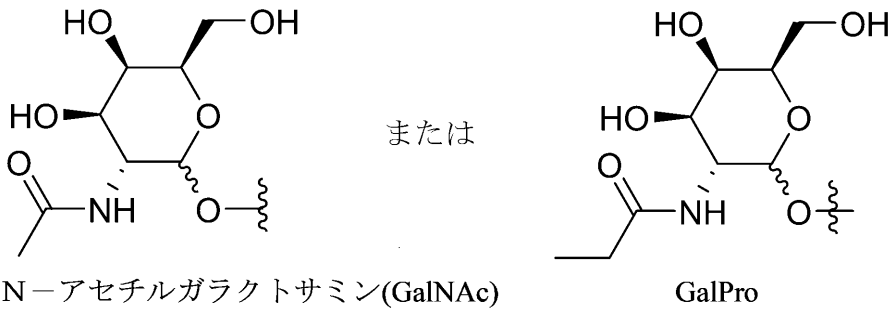
20

30

40

50

【化 7】



10

である、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 17】

各 L^3 は、独立して、0 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記炭化水素鎖は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリーロキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で任意に置換されている、請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

20

【請求項 18】

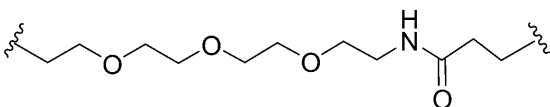
各 L^3 は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記炭化水素鎖は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリーロキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリーロキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で任意に置換されている、請求項 13 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

30

【請求項 19】

L^3 は、

【化 8】



40

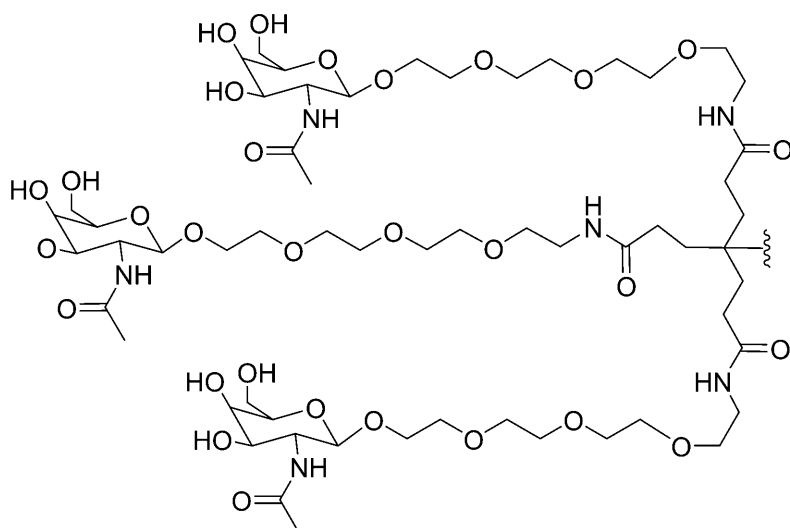
またはその塩である、請求項 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 20】

R^1 は、

50

【化 9】



10

またはその塩である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 2 1】

L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記炭化水素鎖は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ ($=O$)、カルボキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、及びヘテロアリーールオキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で任意に置換されている、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

20

30

【請求項 2 2】

L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記炭化水素鎖は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ ($=O$)、カルボキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、及びヘテロアリーールオキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で任意に置換されている、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

40

【請求項 2 3】

L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 14 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または $(C_1 - C_6)$ アルキルであり、前記炭化水素鎖は、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイル、 $(C_1 - C_6)$ アルカノイルオキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルチオ

50

、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている、請求項11~19のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項24】

L¹は、-NH-、-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)-、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH-、または-NH-(SO₂)-を介してR¹に接続されている、請求項11~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

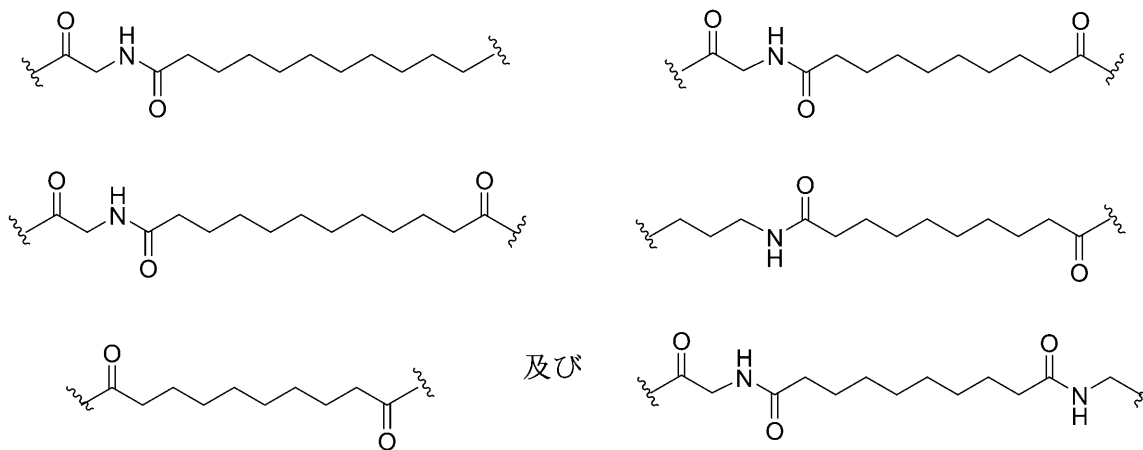
【請求項25】

L²は、-O-を介してR²に接続されている、請求項11~24のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項26】

L¹は、

【化10】



からなる群から選択される、請求項11~23のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

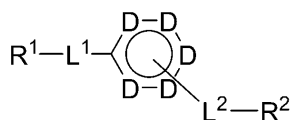
【請求項27】

L²は、-CH₂-O-または-CH₂-CH₂-O-である、請求項11~24のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項28】

式(IIa)の化合物:

【化11】



(IIa)

[式中、
各Dは、独立して、

10

20

30

40

50

【化 1 2】



及び - N = からなる群から選択される]

またはその塩である、請求項 1 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩
。

【請求項 2 9】

10

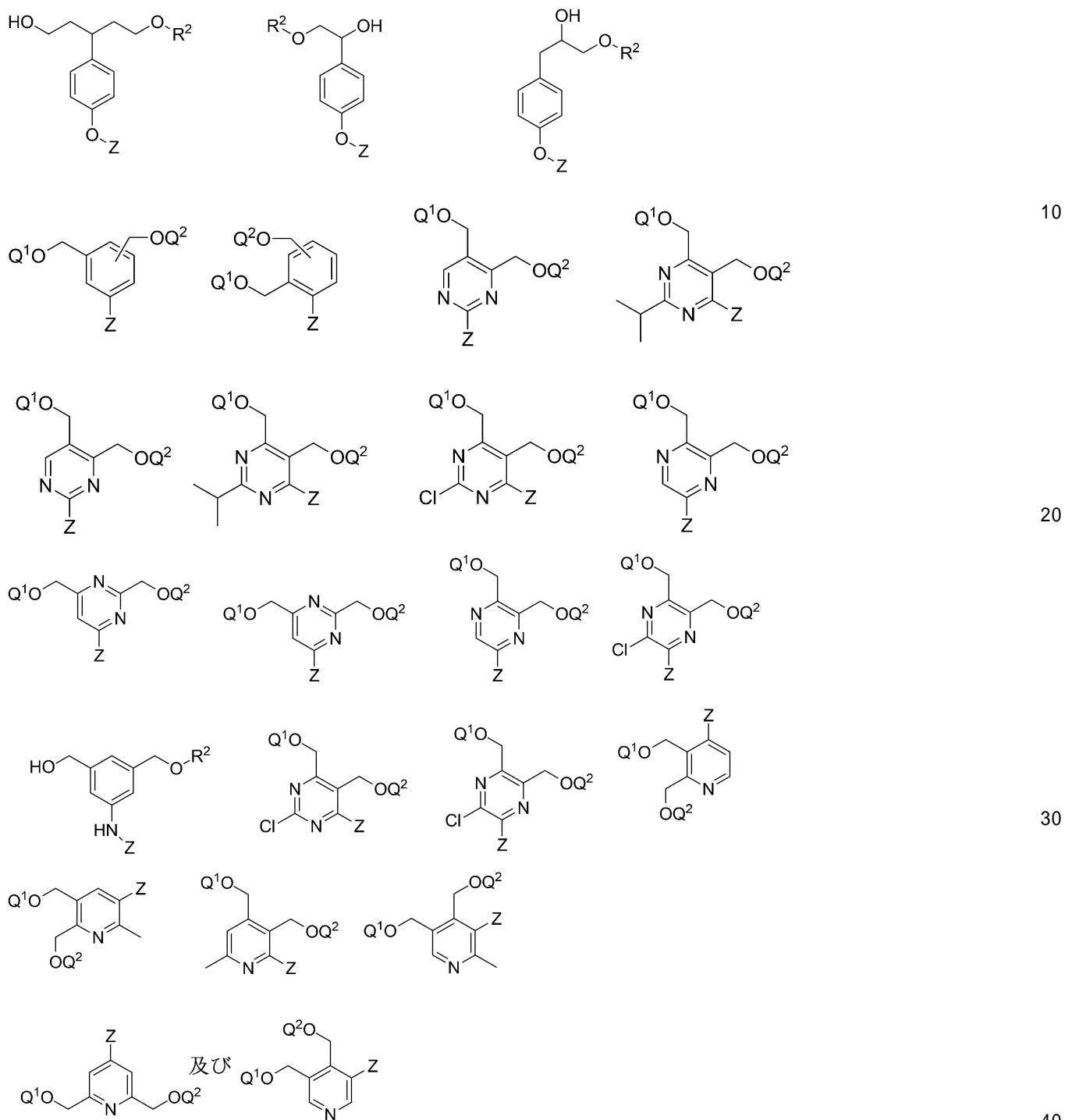
20

30

40

50

【化 1 3】



[式中、

Q¹ は、水素であり、Q² は、R² であり；または Q¹ は、R² であり、Q² は、水素であり；

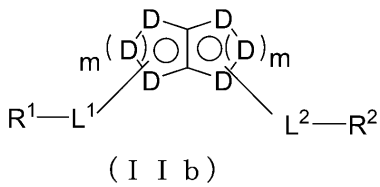
Z は、- L¹ - R¹ である]

からなる群から選択される、請求項 28 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 30】

式 (I I b) の化合物：

【化 1 4】



[式中、
各 D は、独立して、

10

【化 1 5】



及び - N = からなる群から選択され；

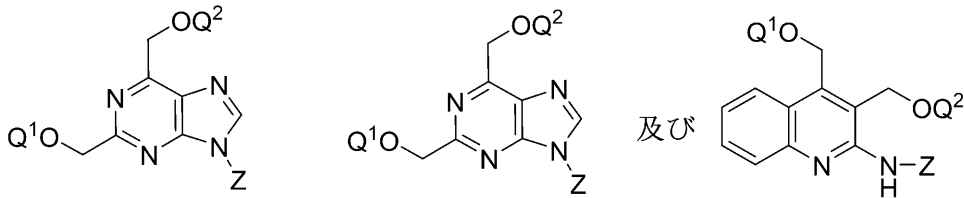
各 m は、独立して、1 または 2 である]

である、請求項 1 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 3 1】

20

【化 1 6】



[式中、

30

Q¹ は、水素であり、Q² は、R² であり；または Q¹ は、R² であり、Q² は、水素であり；

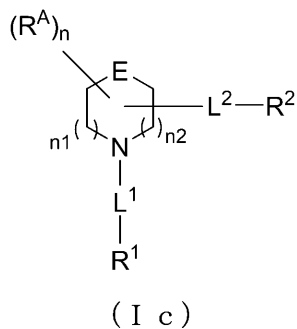
Z は、- L¹ - R¹ である]

及びそれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 3 2】

式 (I c) の化合物：

【化 1 7】



40

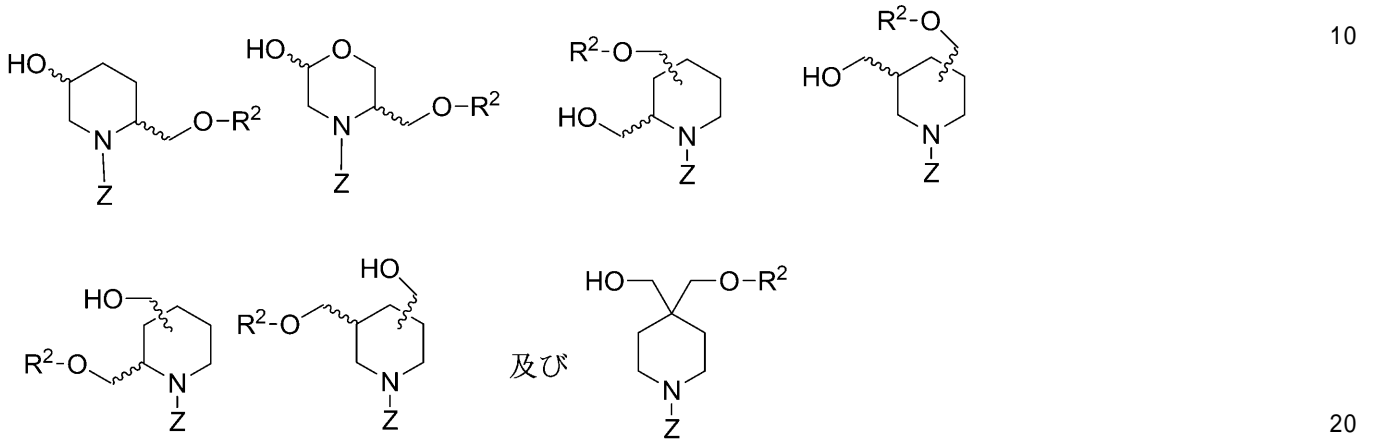
[式中、

50

E は、 $-O-$ または $-CH_2-$ であり；
 n は、0、1、2、3、及び 4 からなる群から選択され；
 n₁ 及び n₂ は、それぞれ独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択される]
 またはその塩である、請求項 11 ~ 27 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩

【請求項 33】

【化 18】



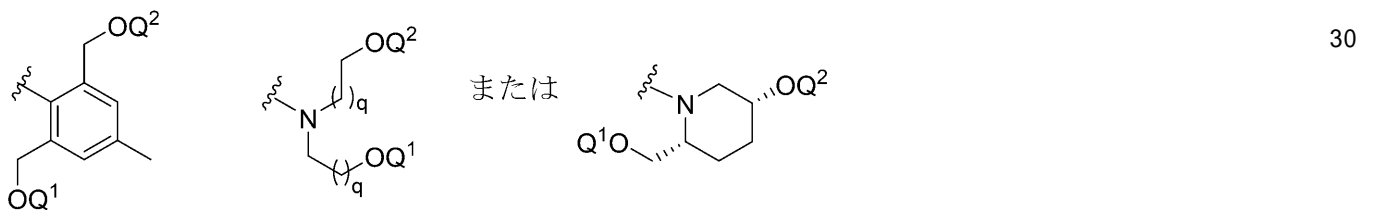
(式中、Z は、 $-L^1-R^1$ である)

及びそれらの塩からなる群から選択される、請求項 32 に記載のコンジュゲートまたは塩

【請求項 34】

前記 $-A-L^2-R^2$ 部位は、

【化 19】



[式中、

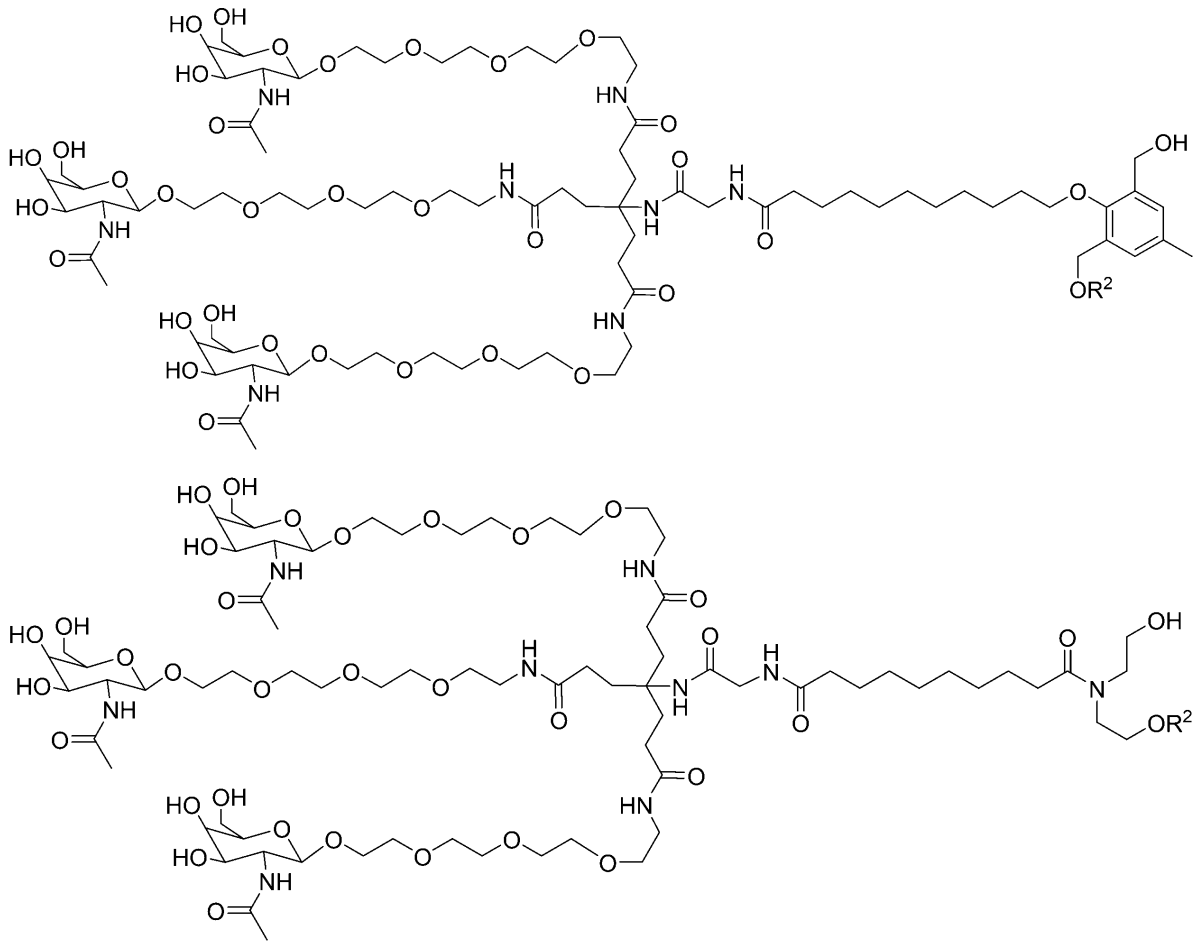
Q¹ は、水素であり、Q² は、R² であり；または Q¹ は、R² であり、Q² は、水素であり；

各 q は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 である]

である、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 35】

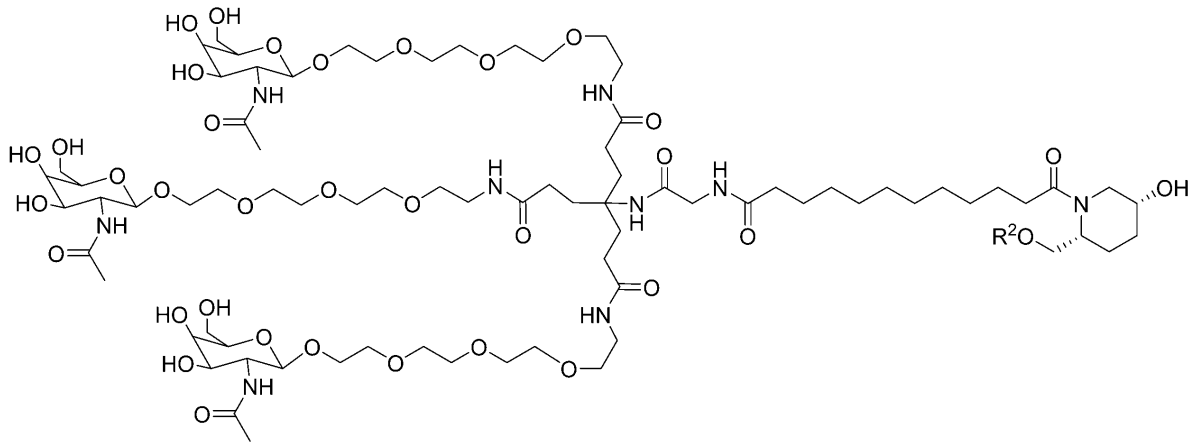
【化 2 0】



10

20

及び



30

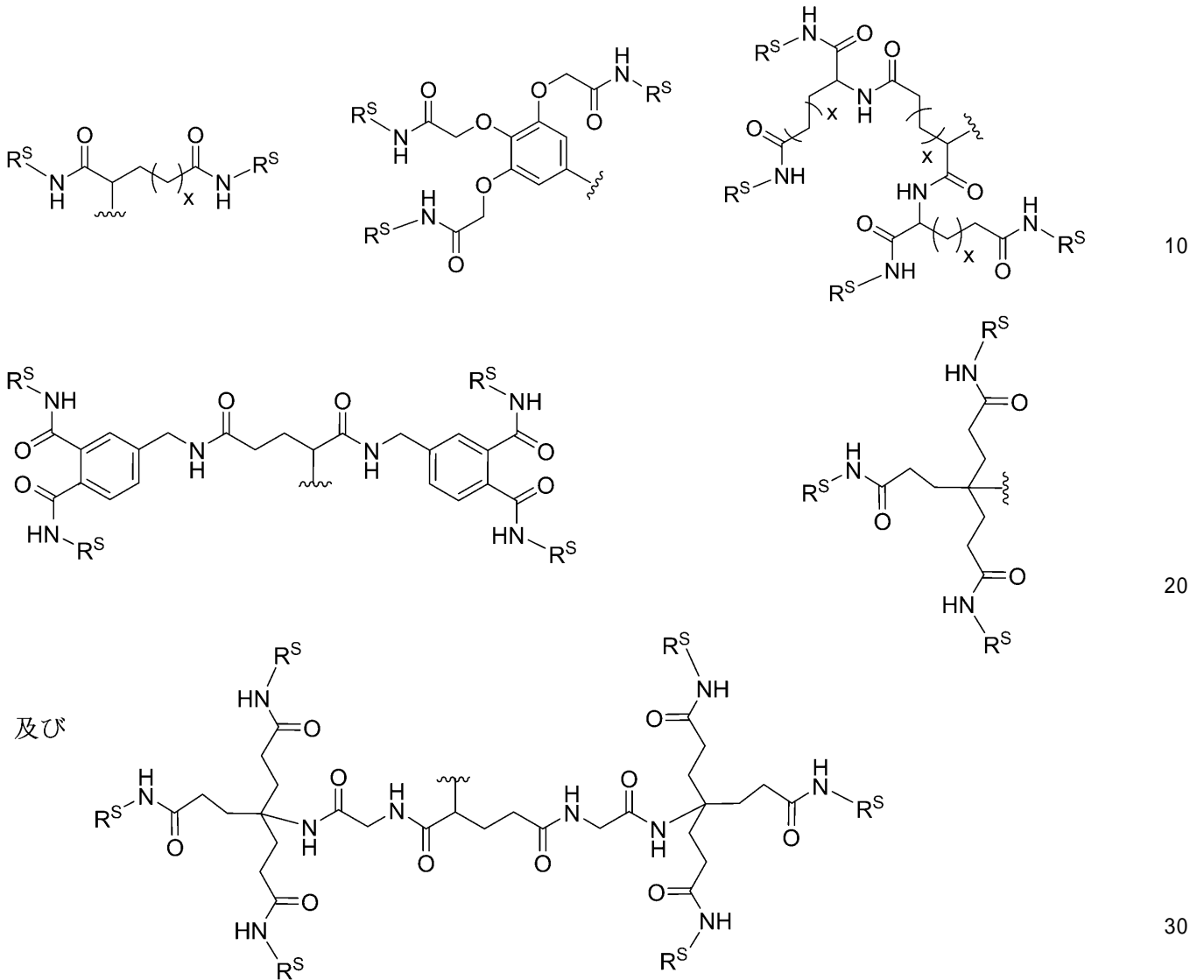
40

及びそれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 3 6】

R¹ は、

【化 2 1】



[式中、
 R^S は、
 【化 2 2】



であり；

n は、2、3、または4であり；

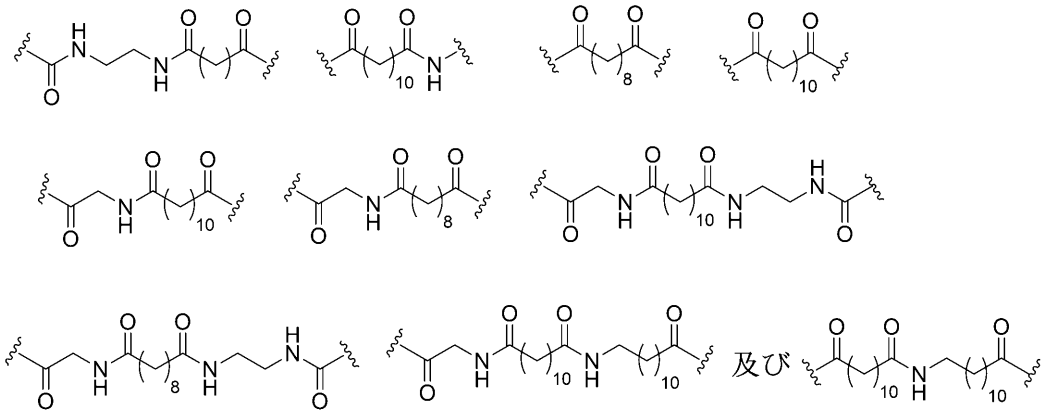
x は、1または2である]

からなる群から選択される、請求項1～19のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項37】

L^1 は、

【化 2 3】



10

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 38】

A は、非存在、フェニル、ピロリジニル、またはシクロペンチルである、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 39】

L^2 は、ヒドロキシで任意に置換された C_{1-4} アルキレン - O - である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

20

【請求項 40】

L^2 は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または $-CH(OH)CH_2O-$ である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 41】

各 R^A は、独立して、ヒドロキシまたはヒドロキシルで任意に置換された C_{1-8} アルキルである、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 42】

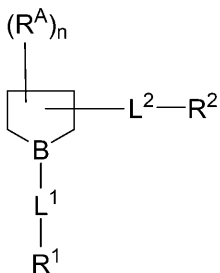
各 R^A は、独立して、ヒドロキシ、メチル及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

30

【請求項 43】

式 (I I g) の化合物：

【化 2 4】



40

(I I g)

[式中、

B は、 $-N-$ または $-CH-$ であり；

L^2 は、ヒドロキシルまたはハロで任意に置換された C_{1-4} アルキレン - O - であり

；

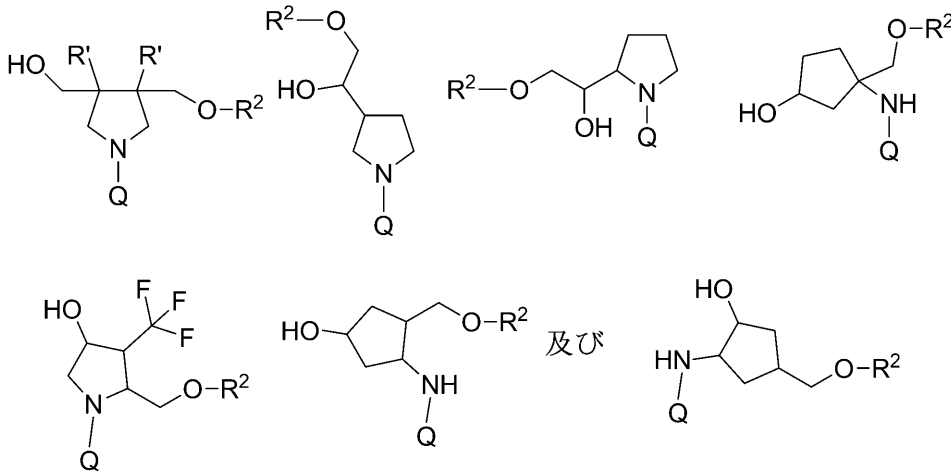
n は、0、1、2、3、4、5、6、または 7 である]

50

またはその塩である、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 44】

【化 25】



10

[式中、

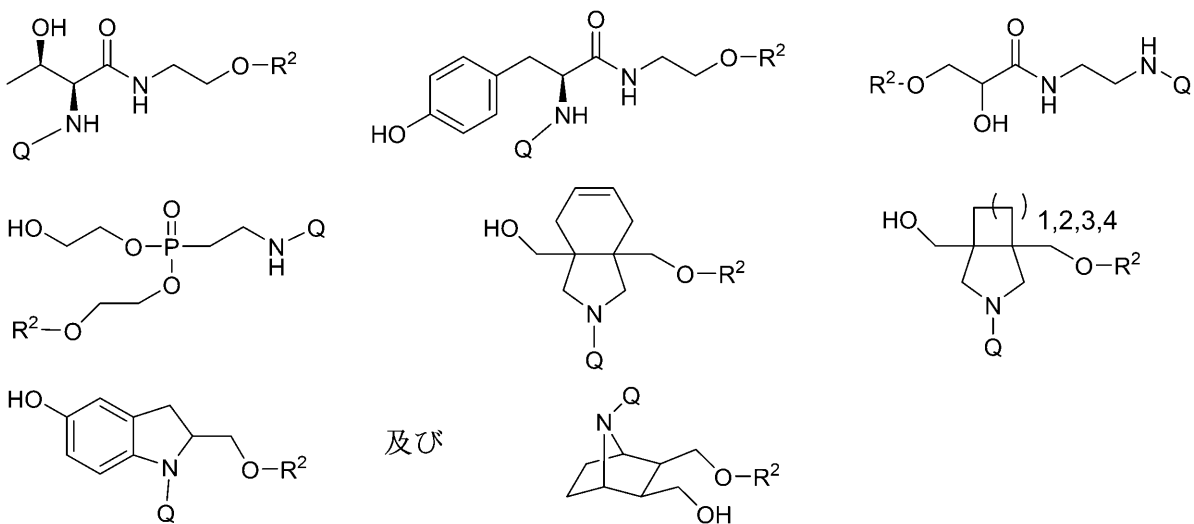
Q は、 $-L^1 - R^1$ であり；

R' は、 $C_1 - 9$ アルキル、 $C_2 - 9$ アルケニルまたは $C_2 - 9$ アルキニルであり；前記 $C_1 - 9$ アルキル、 $C_2 - 9$ アルケニルまたは $C_2 - 9$ アルキニルは、ハロゲンまたはヒドロキシルで任意に置換されている]

からなる群から選択される、請求項 43 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 45】

【化 26】



30

40

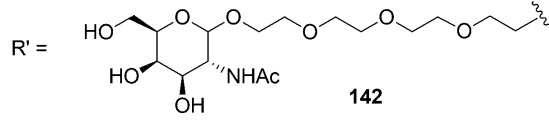
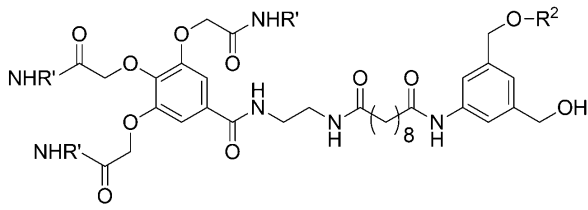
(式中、Q は、 $-L^1 - R^1$ である)

からなる群から選択される、請求項 11 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

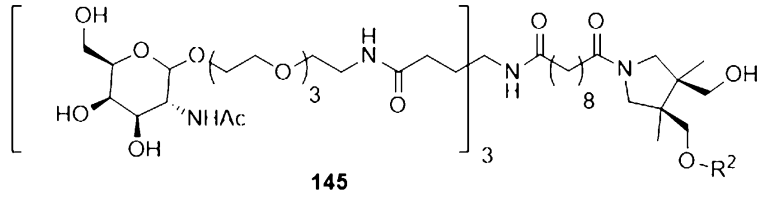
【請求項 46】

50

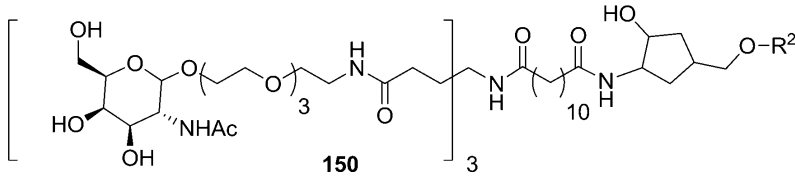
【化 2 7 - 1】



10

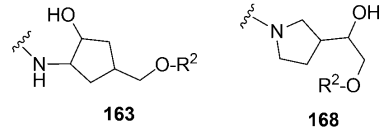
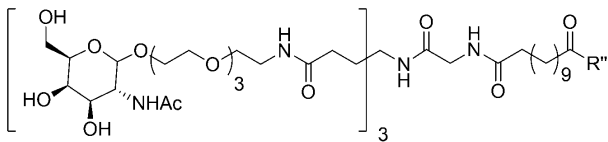
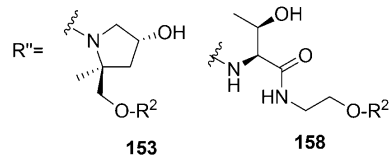


145



150

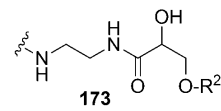
20



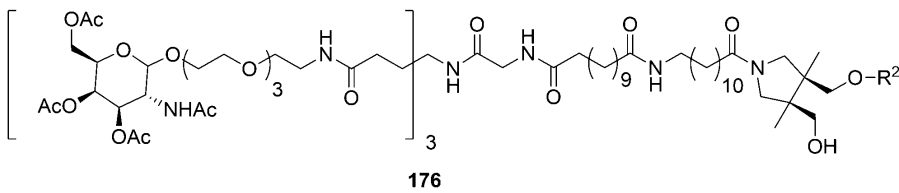
163

168

30



173

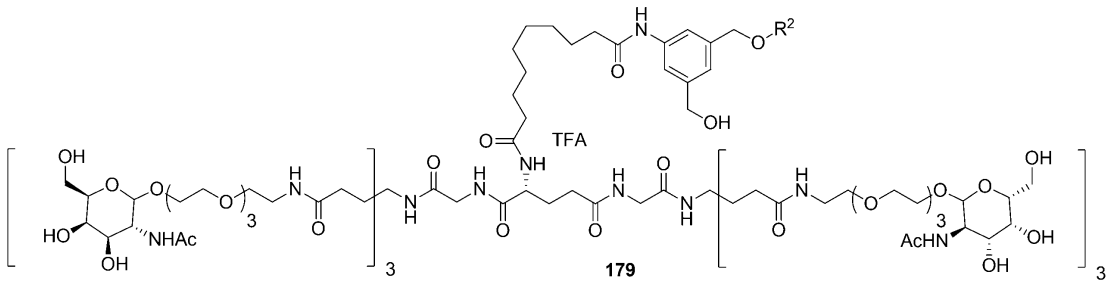


176

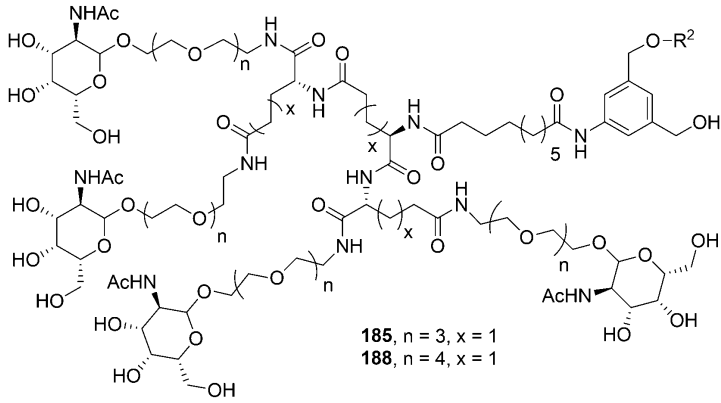
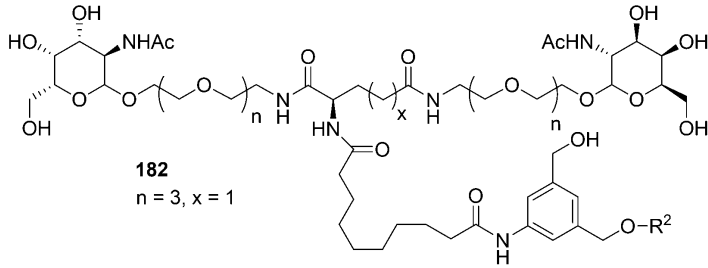
40

50

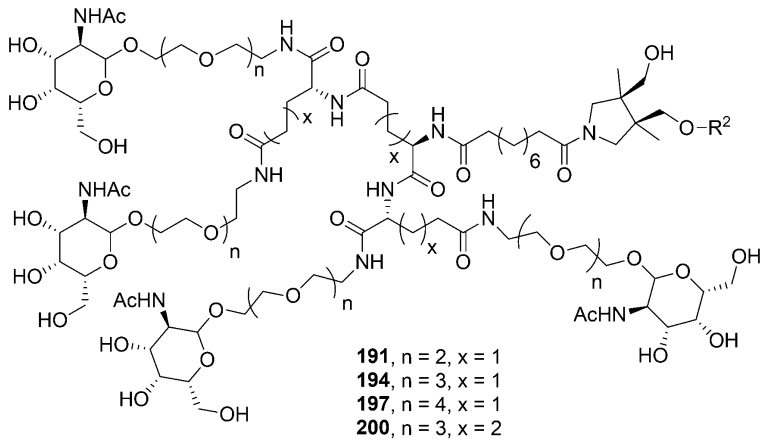
【化 27 - 2】



10



20

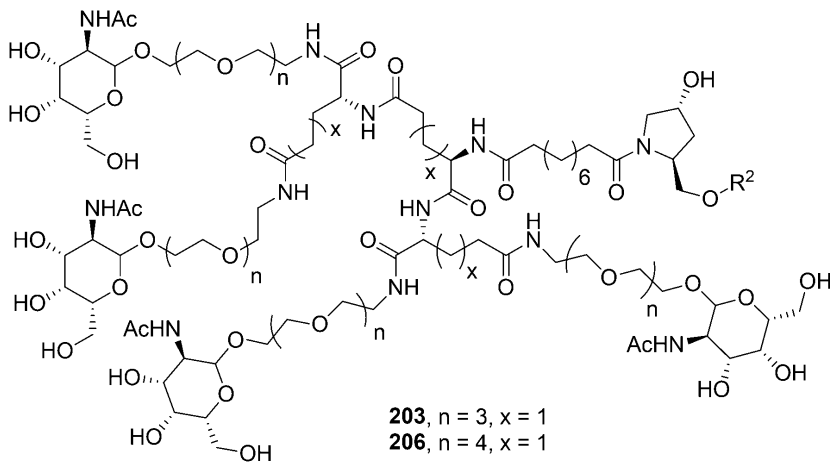


30

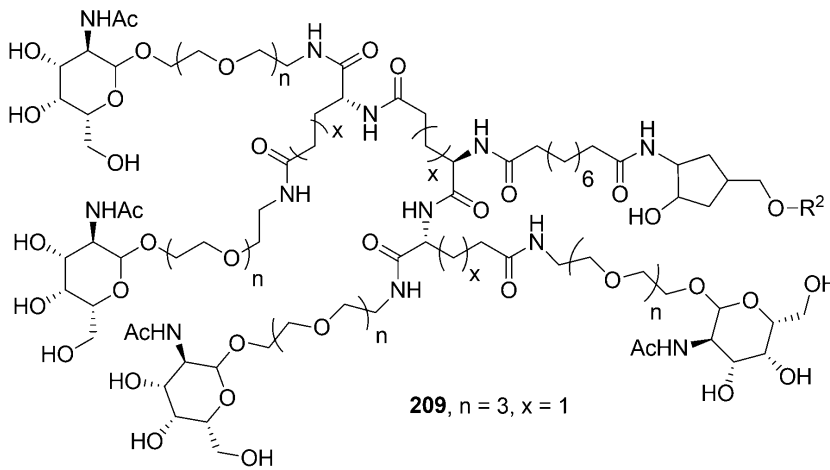
40

50

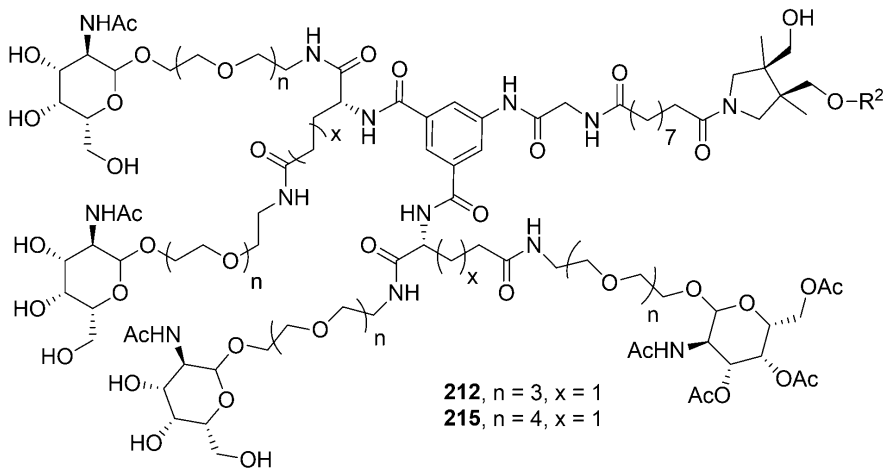
【化 2 7 - 3】



10



20

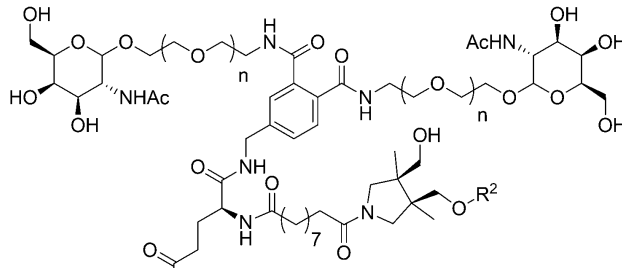


30

40

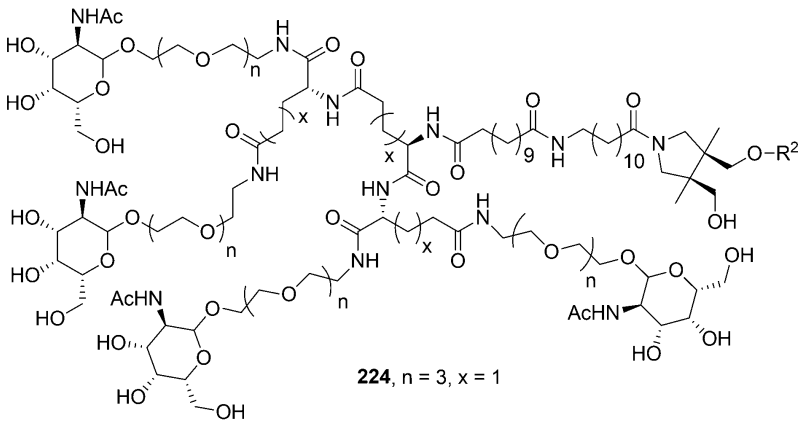
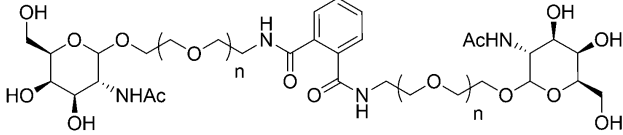
50

【化 2 7 - 4】



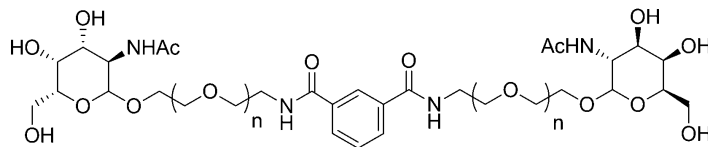
218, n = 2
221, n = 3

10



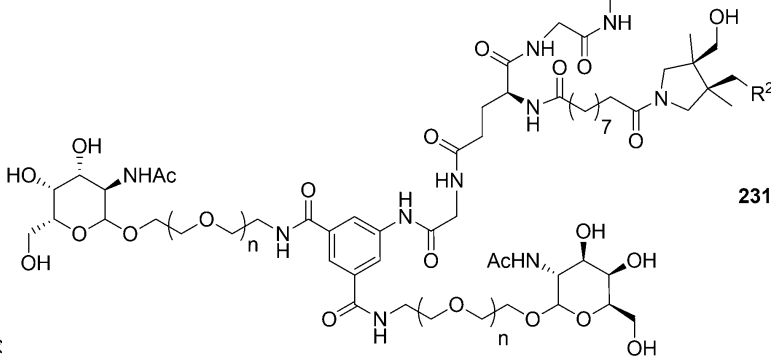
224, n = 3, x = 1

20



231, n = 3

30



40

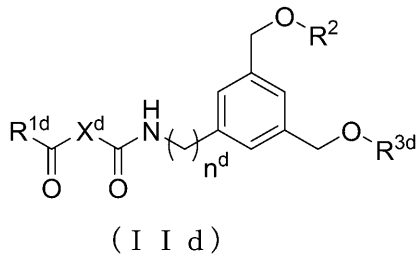
及び

からなる群から選択される、請求項 1 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 4 7】

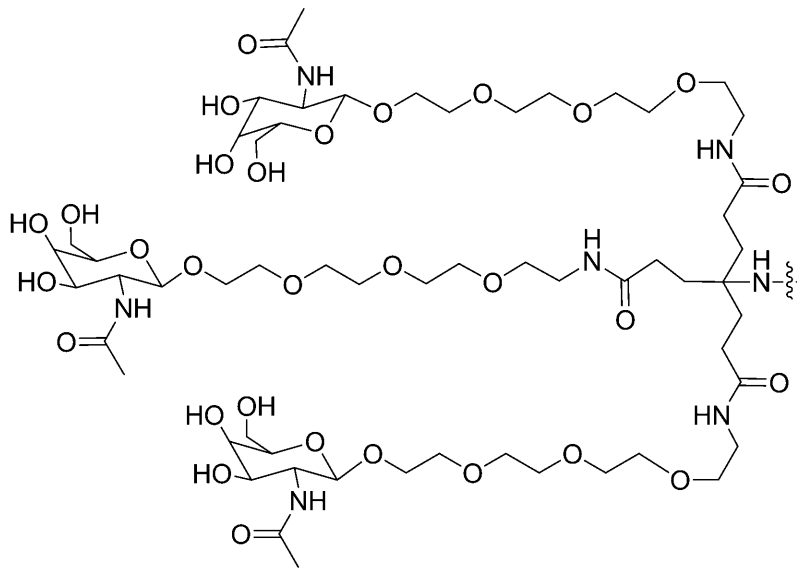
式 (I I d) の化合物 :

【化 2 8】



10

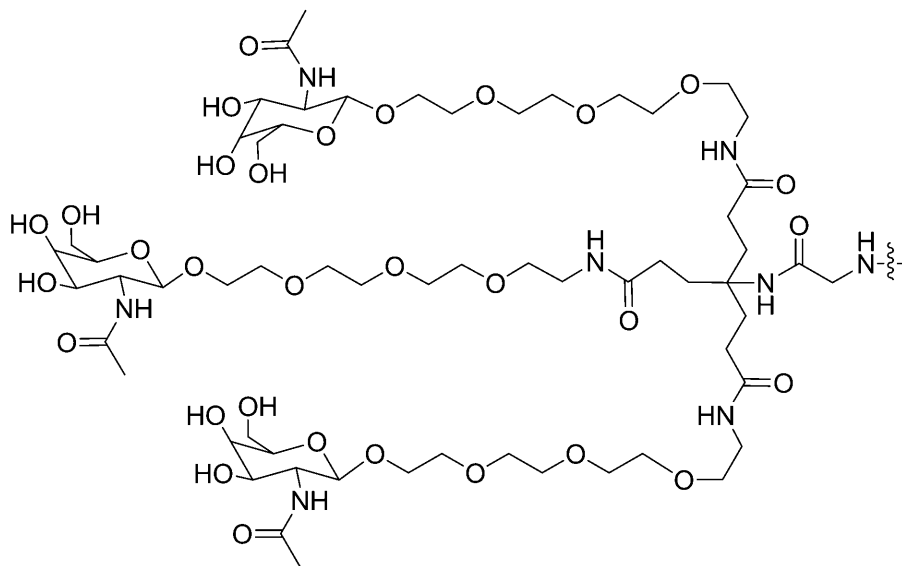
[式中、
R^{1d} は、
【化 2 9】



20

30

及び



40

から選択され、

X^d は、C₂-10アルキレンであり；n^d は、0または1であり；

50

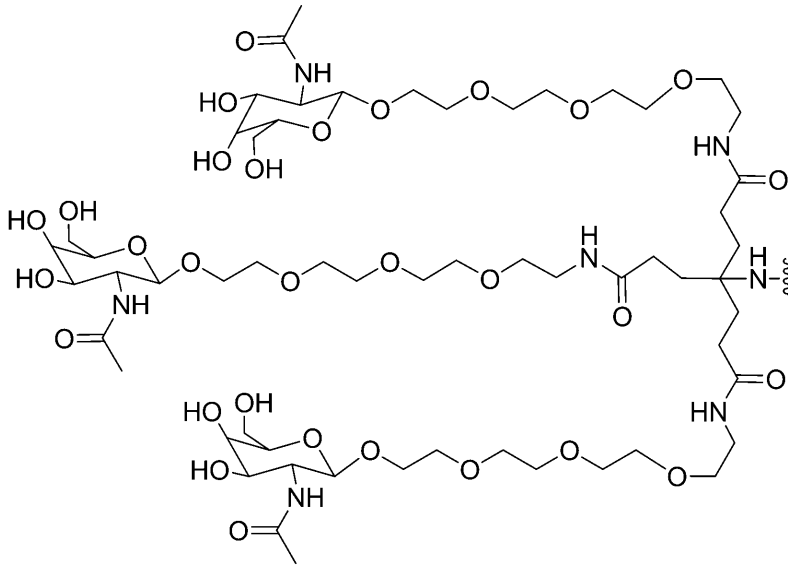
R^{3d}は、H、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合である]

またはその塩である、請求項1～19のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項48】

R^{1d}は、

【化30】



10

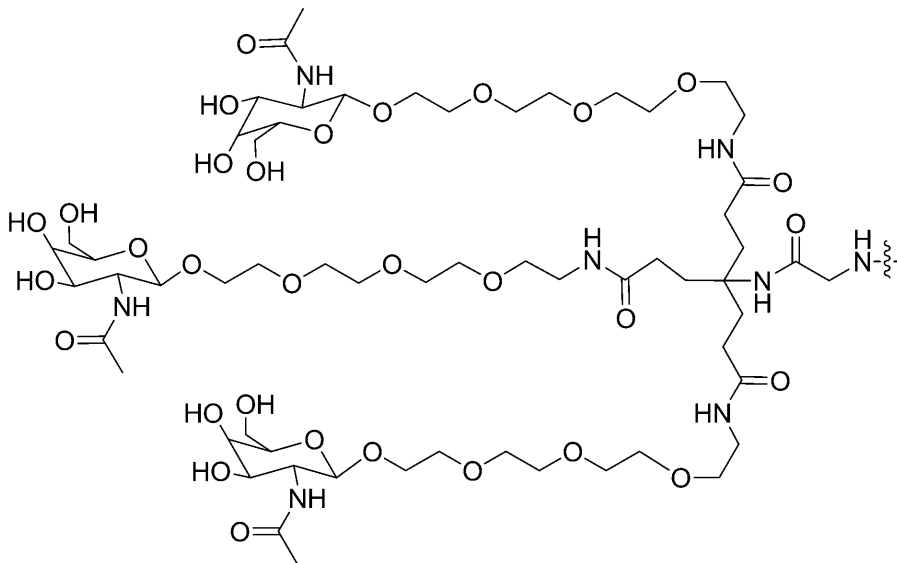
20

である、請求項47に記載の化合物または塩。

【請求項49】

R^{1d}は、

【化31】



30

40

である、請求項47に記載の化合物または塩。

【請求項50】

X^dは、C₈アルキレンである、請求項47～49のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項51】

n^dは、0である、請求項47～49のいずれか1項に記載のコンジュゲートまたは塩

50

。

【請求項 5 2】

R^{3d} は、H である、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 5 3】

R^{3d} は、固体支持体に対する共有結合である、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 5 4】

R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、前記連結基は、2 ~ 1 5 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、(- O -) または (- N (H) -) によって任意に置き換えられており、前記鎖は、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₆) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ (= O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で炭素上で任意に置換されている、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

10

【請求項 5 5】

R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、前記連結基は、2 ~ 1 0 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、(- O -) または (- N (H) -) によって任意に置き換えられており、前記鎖は、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₁ - C₆) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ (= O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）の置換基で炭素上で任意に置換されている、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

20

【請求項 5 6】

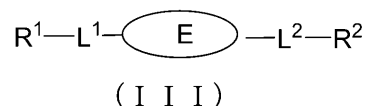
R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、前記連結基は、- C (= O) C H₂ C H₂ C (= O) N (H) - である、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートまたは塩。

30

【請求項 5 7】

式 (I I I) の化合物：

【化 3 2】



40

[式中、

R¹ は、1 つ以上のサッカリド基を含む標的化リガンドであり；

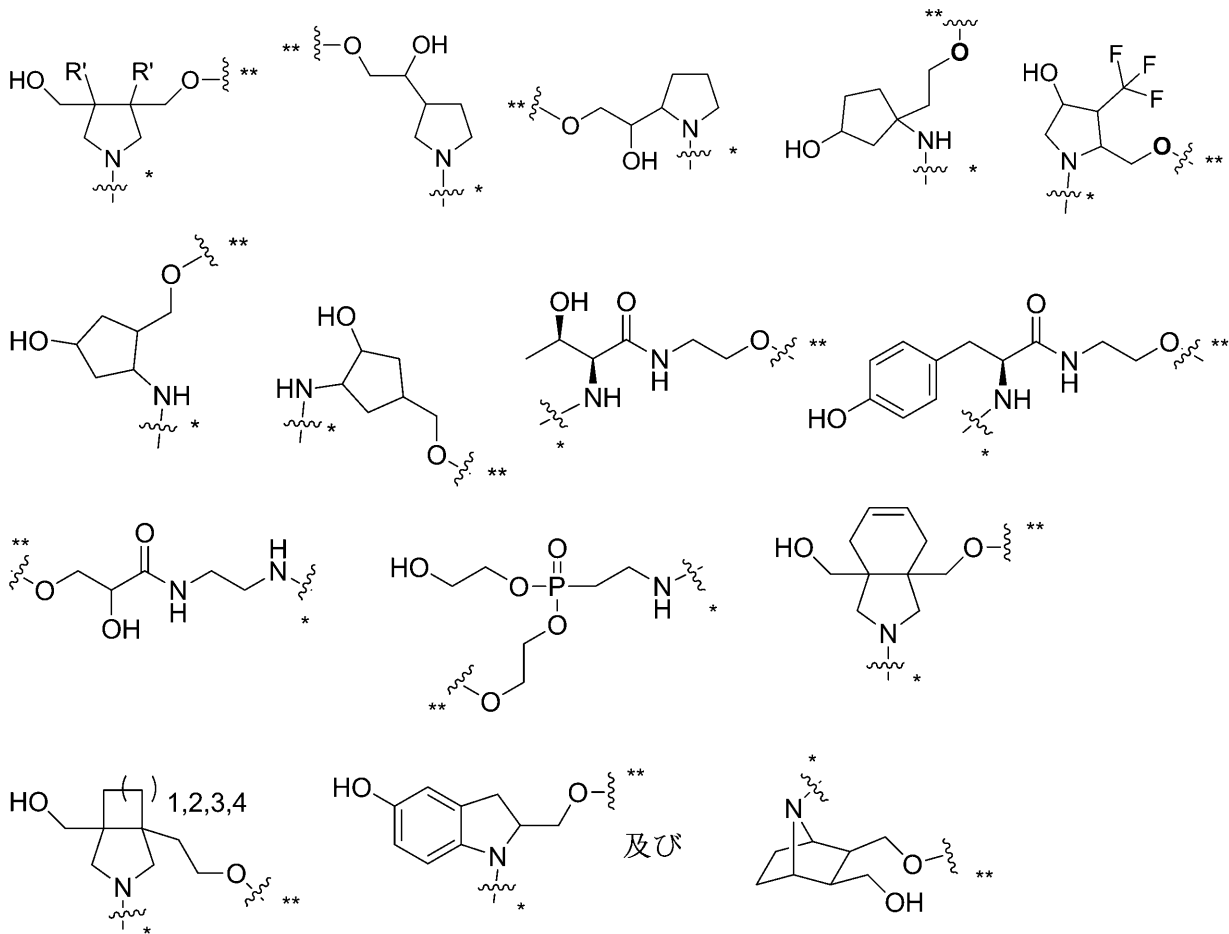
L¹ は、非存在または連結基であり；

L² は、非存在または連結基であり；

環 E は、二価であり、以下からなる群から選択される：

50

【化 3 3】



10

20

(式中、

各 R' は、独立して、C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルであり；前記C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換されており；

*で記された原子価は、L¹に結合されており、またはL¹が非存在である場合、R¹に結合されており；

**で記された原子価は、L²に結合されており、またはL²が非存在である場合、R²に結合されている)]

またはその塩である、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項58】

前記標的化リガンドR¹は、2~8個のサッカリドを含む、請求項57に記載の化合物または塩。

【請求項59】

前記標的化リガンドR¹は、2~4個のサッカリドを含む、請求項57に記載の化合物または塩。

【請求項60】

前記標的化リガンドR¹は、3~8個のサッカリドを含む、請求項57に記載の化合物または塩。

【請求項61】

前記標的化リガンドR¹は、3~6個のサッカリドを含む、請求項57に記載の化合物または塩。

【請求項62】

30

40

50

前記標的化リガンド R^1 は、3 または 4 個のサッカリドを含む、請求項 57 に記載の化合物または塩。

【請求項 63】

前記標的化リガンド R^1 は、3 個のサッカリドを含む、請求項 57 に記載の化合物または塩。

【請求項 64】

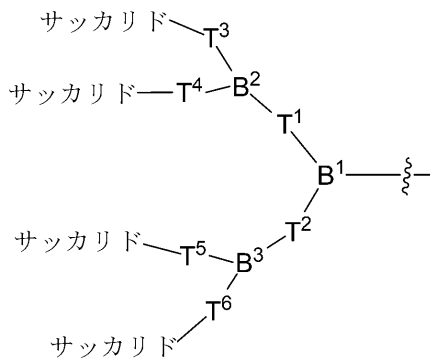
前記標的化リガンド R^1 は、4 個のサッカリドを含む、請求項 57 に記載の化合物または塩。

【請求項 65】

R^1 は、以下の式：

10

【化 34】



20

[式中、

B^1 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されており、

B^2 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 T^1 、 T^3 、及び T^4 に共有結合されており；

B^3 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 T^2 、 T^5 、及び T^6 に共有結合されており；

30

T^1 は、非存在または連結基であり；

T^2 は、非存在または連結基であり；

T^3 は、非存在または連結基であり；

T^4 は、非存在または連結基であり；

T^5 は、非存在または連結基であり；

T^6 は、非存在または連結基である]

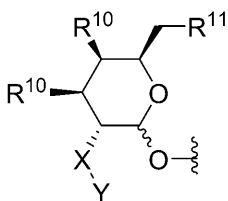
を有する、請求項 57 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 66】

各サッカリドは、独立して、

【化 35】

40



[式中、

X は、 NR^3 であり、 Y は、 $-(C=O)R^4$ 、 $-SO_2R^5$ 、及び $-(C=O)NR$

50

R^6 、 R^7 から選択され；または X は、 $-(C=O)-$ であり、Y は、 NR^8R^9 であり；

R^3 は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、ハロ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1 つ以上の基で任意に置換されている水素、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_1 - C_8)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_8)$ アルコキシ及び $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{10} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ または $-F$ であり；

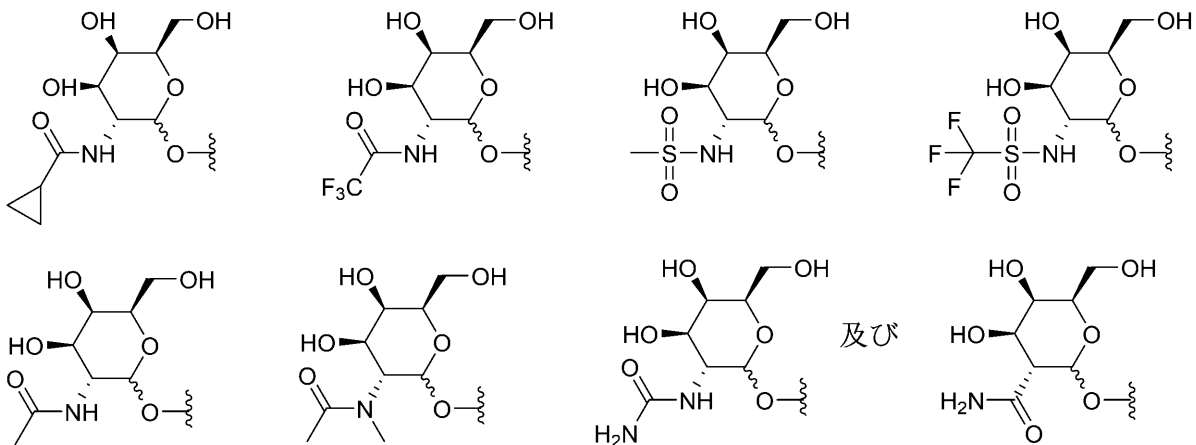
R^{11} は、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-F$ または ハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ及び $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される 1 つ以上の基で任意に置換された 5 員複素環である]

から選択される、請求項 65 に記載のコンジュゲートまたは塩。

【請求項 67】

各前記サッカリドは、独立して、

【化 36】



20

30

からなる群から選択される、請求項 65 に記載の化合物または塩。

【請求項 68】

各サッカリドは、独立して、

【化 37】



40

である、請求項 65 に記載の化合物または塩。

【請求項 69】

T^1 及び T^2 のうちの 1 つは、非存在である、請求項 65 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 70】

T^1 及び T^2 の両方は、非存在である、請求項 65 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 71】

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または 1 ~ 50

50

個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1-C6)アルキルであり、前記炭化水素鎖は、(C1-C6)アルコキシ、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6)アルカノイル、(C1-C6)アルカノイルオキシ、(C1-C6)アルコキシカルボニル、(C1-C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている、請求項65～58のいずれか1項に記載の化合物または塩

10

【請求項72】

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1～20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1-C6)アルキルであり、前記炭化水素鎖は、(C1-C6)アルコキシ、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6)アルカノイル、(C1-C6)アルカノイルオキシ、(C1-C6)アルコキシカルボニル、(C1-C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている、請求項65～68のいずれか1項に記載の化合物または塩

20

【請求項73】

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在あるいは1～50個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖またはその塩であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ または $-NR^X-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1-C6)アルキルであり、前記炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている、請求項65～68のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

【請求項74】

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1～20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ によって任意に置き換えられており、前記炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている、請求項65～68のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項75】

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1～20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ によって任意に置き換えられており、前記炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている、請求項65～68のいずれか1項に記載の化合物または塩。

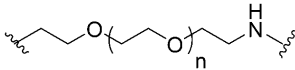
40

【請求項76】

T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 のうちの少なくとも1つは、

50

【化 3 8】



(式中、 $n = 1, 2, 3$)

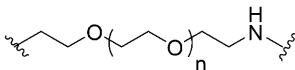
である、請求項 65 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 77】

T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、

10

【化 3 9】



(式中、 $n = 1, 2, 3$)

である、請求項 65 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 78】

T^1 及び T^2 のうちの少なくとも 1 つは、グリシンである、請求項 65 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

20

【請求項 79】

T^1 及び T^2 の各々は、グリシンである、請求項 65 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 80】

B^1 は、1 ~ 15 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 81】

B^1 は、1 ~ 10 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

【請求項 82】

B^1 は、($C_1 - C_6$) アルキルを含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 83】

B^1 は、 $C_3 - 8$ シクロアルキルを含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 84】

B^1 は、シリル基を含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 85】

B^1 は、D - または L - アミノ酸を含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

40

【請求項 86】

B^1 は、サッカリドを含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 87】

B^1 は、リン酸基を含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 88】

B^1 は、ホスホネート基を含む、請求項 65 ~ 79 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 89】

50

B¹は、アリールを含む、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項90】

B¹は、フェニル環を含む、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項91】

B¹は、フェニル環である、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項92】

B¹は、CHである、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

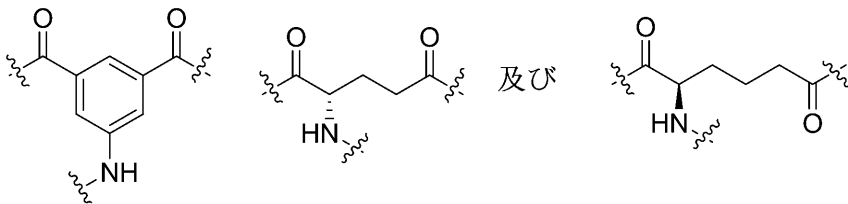
【請求項93】

B¹は、ヘテロアリールを含む、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項94】

B¹は、

【化40】



10

20

である、請求項65～79のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項95】

B²は、1～15個の原子を含む三価基であり、L¹、T¹、及びT²に共有結合されている、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項96】

B²は、1～10個の原子を含む三価基であり、L¹、T¹、及びT²に共有結合されている、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

30

【請求項97】

B²は、(C₁-C₆)アルキルを含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項98】

B²は、C₃-₈シクロアルキルを含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項99】

B²は、シリル基を含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項100】

B²は、D-またはL-アミノ酸を含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

40

【請求項101】

B²は、サッカリドを含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項102】

B²は、リン酸基を含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項103】

B²は、ホスホネート基を含む、請求項65～94のいずれか1項に記載の化合物または塩。

【請求項104】

50

B² は、アリールを含む、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 105】

B² は、フェニル環を含む、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 106】

B² は、フェニル環である、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 107】

B² は、CH である、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 108】

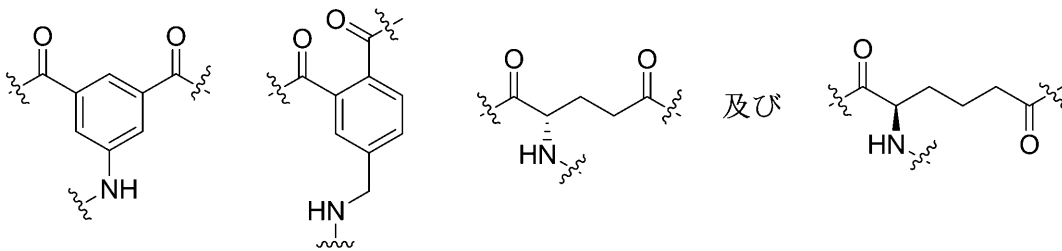
B² は、ヘテロアリールを含む、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

10

【請求項 109】

B² は、

【化 41】



20

からなる群から選択される、請求項 65 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 110】

B³ は、1 ~ 15 個の原子を含む三価基であり、L¹、T¹、及び T² に共有結合されている、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 111】

B³ は、1 ~ 10 個の原子を含む三価基であり、L¹、T¹、及び T² に共有結合されている、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

【請求項 112】

B³ は、(C₁ - C₆) アルキルを含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 113】

B³ は、C₃ - 8 シクロアルキルを含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 114】

B³ は、シリル基を含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

40

【請求項 115】

B³ は、D - または L - アミノ酸を含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 116】

B³ は、サッカリドを含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 117】

B³ は、リン酸基を含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 118】

50

B³ は、ホスホネート基を含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 119】

B³ は、アリールを含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 120】

B³ は、フェニル環を含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 121】

B³ は、フェニル環である、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。 10

【請求項 122】

B³ は、CH である、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 123】

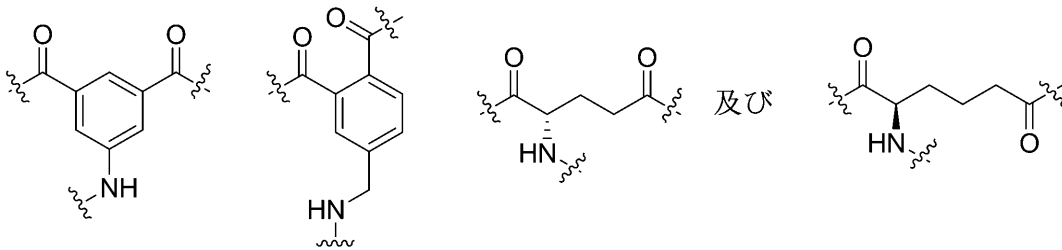
B³ は、ヘテロアリールを含む、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 124】

B³ は、

【化 4 2】

20



からなる群から選択される、請求項 65 ~ 109 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

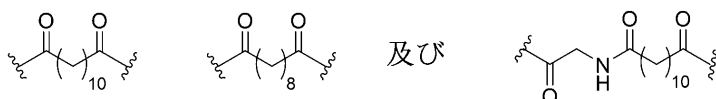
【請求項 125】

L¹ 及び L² は、独立して、1 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X- または -S- によって任意に置き換えられており、R^X は、水素または (C1 - C6) アルキルであり、前記炭化水素鎖は、(C1 - C6) アルコキシ、(C3 - C6) シクロアルキル、(C1 - C6) アルカノイル、(C1 - C6) アルカノイルオキシ、(C1 - C6) アルコキシカルボニル、(C1 - C6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されている、請求項 65 ~ 124 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。 40

【請求項 126】

L¹ は、

【化 4 3】



50

またはそれらの塩からなる群から選択される、請求項 65 ~ 124 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 127】

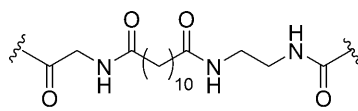
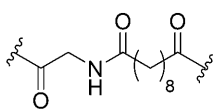
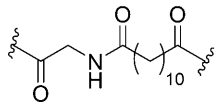
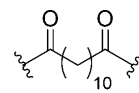
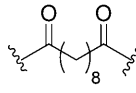
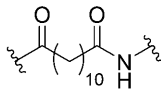
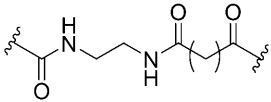
L¹ は、-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH-、または-NH-(SO₂)-からなる群から選択される連結を介して B¹ に接続されている、請求項 65 ~ 124 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 128】

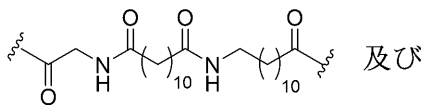
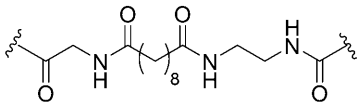
L¹ は、

【化 44】

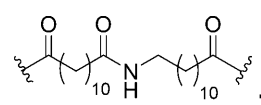
10



20



及び



からなる群から選択される、請求項 65 ~ 124 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 129】

L² は、-O- を介して R² に接続されている、請求項 65 ~ 128 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 130】

L² は、ヒドロキシで任意に置換された C₁-4 アルキレン-O- である、請求項 65 ~ 128 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

30

【請求項 131】

L² は、-O- を介して R² に接続されている、請求項 65 ~ 128 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 132】

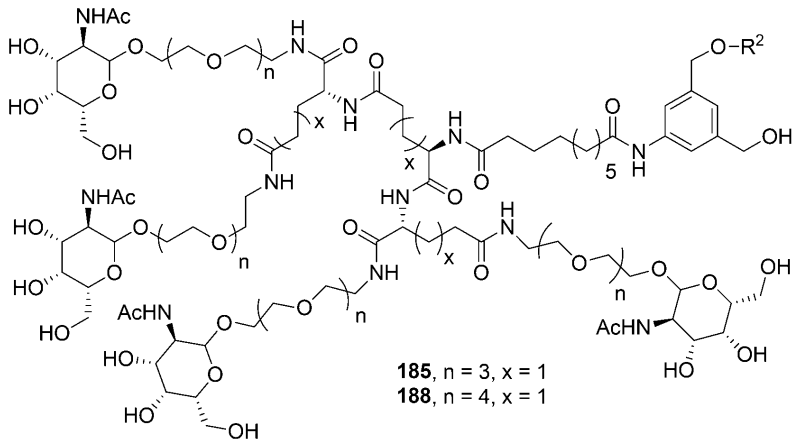
L² は、非存在である、請求項 65 ~ 128 のいずれか 1 項に記載の化合物または塩。

【請求項 133】

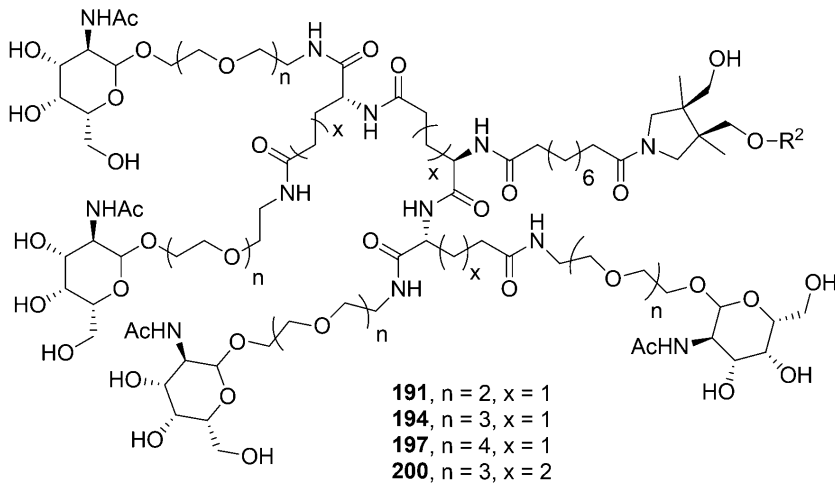
40

50

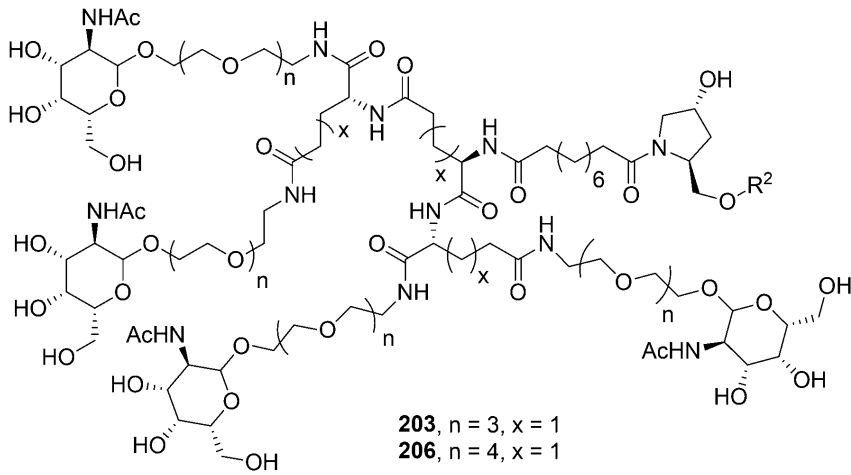
【化 4 5 - 1】



10



20

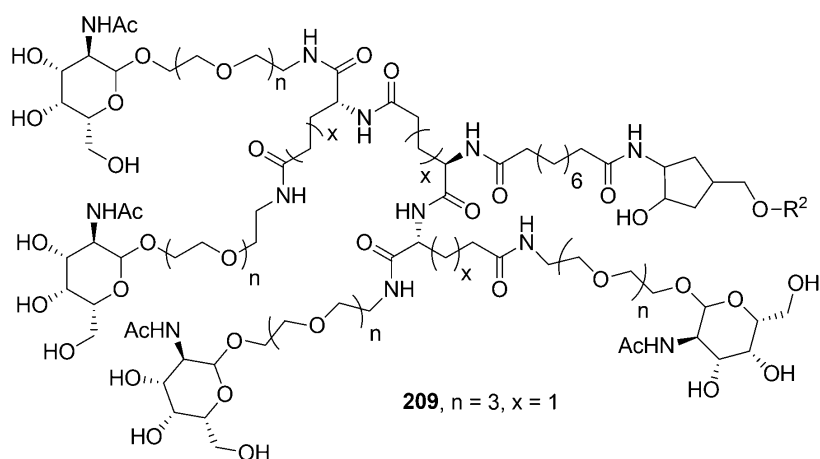


30

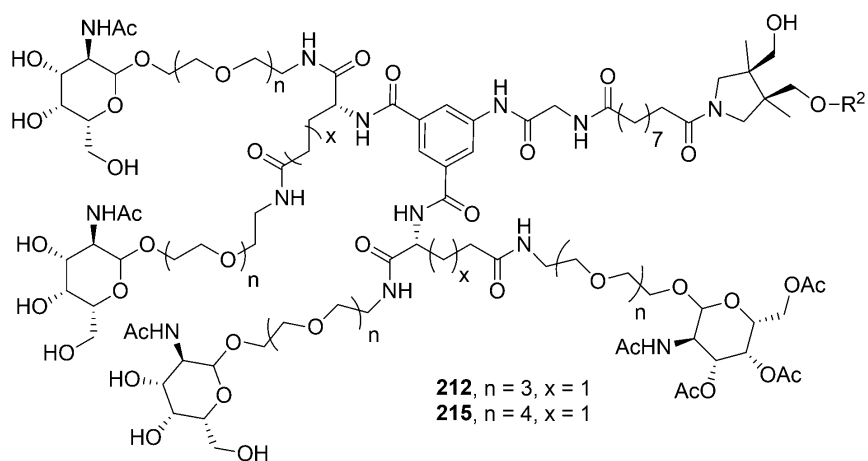
40

50

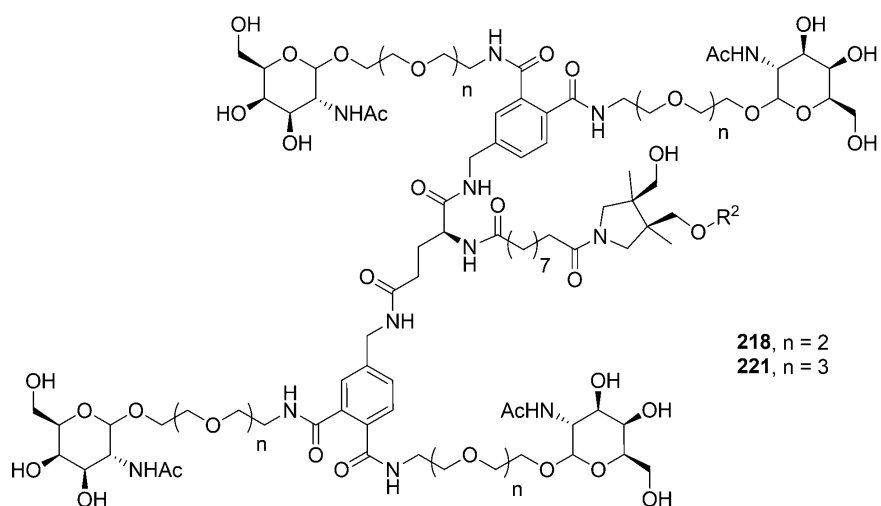
【化 4 5 - 2】



10



20

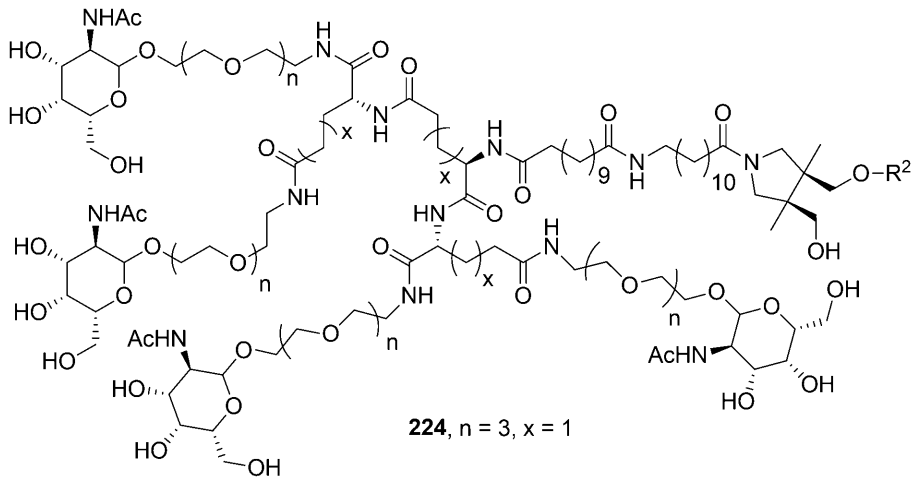


30

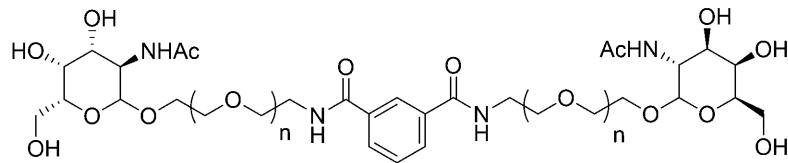
40

50

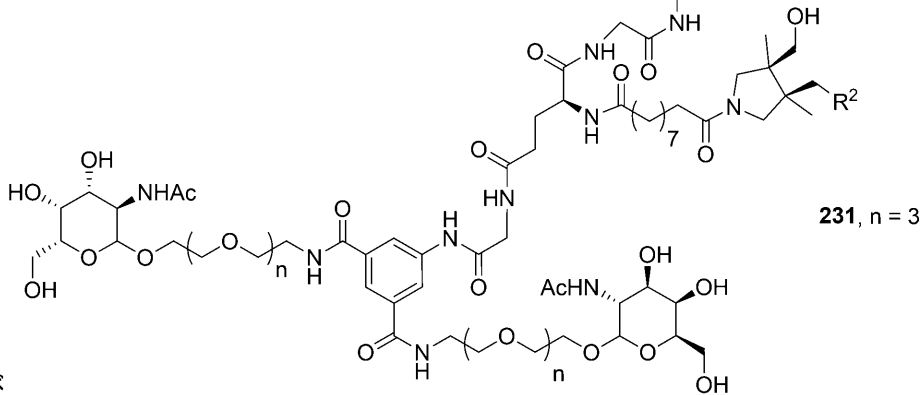
【化 4 5 - 3】



10



20



30

及び

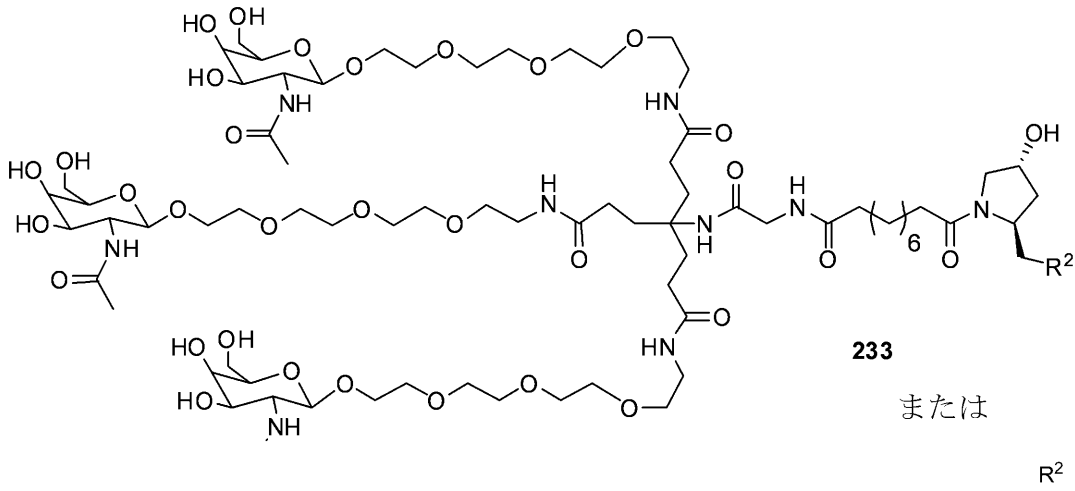
及びそれらの塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 4】

40

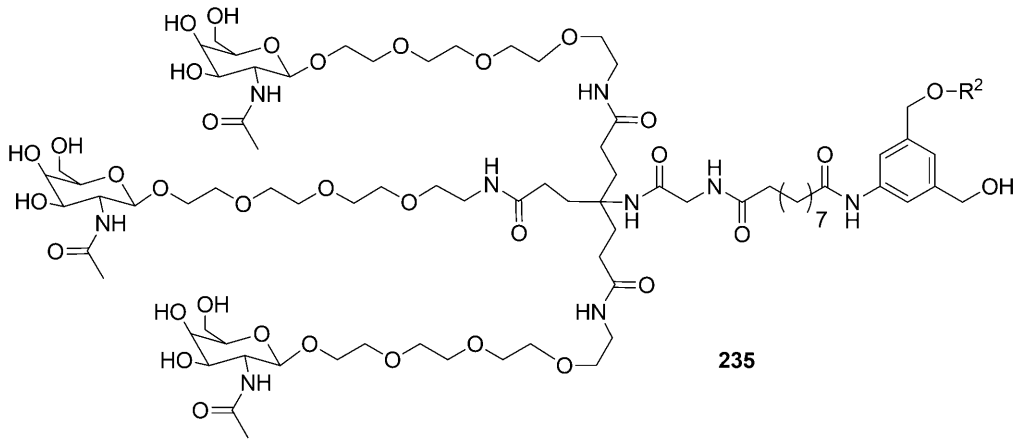
50

【化 4 6】



10

20



30

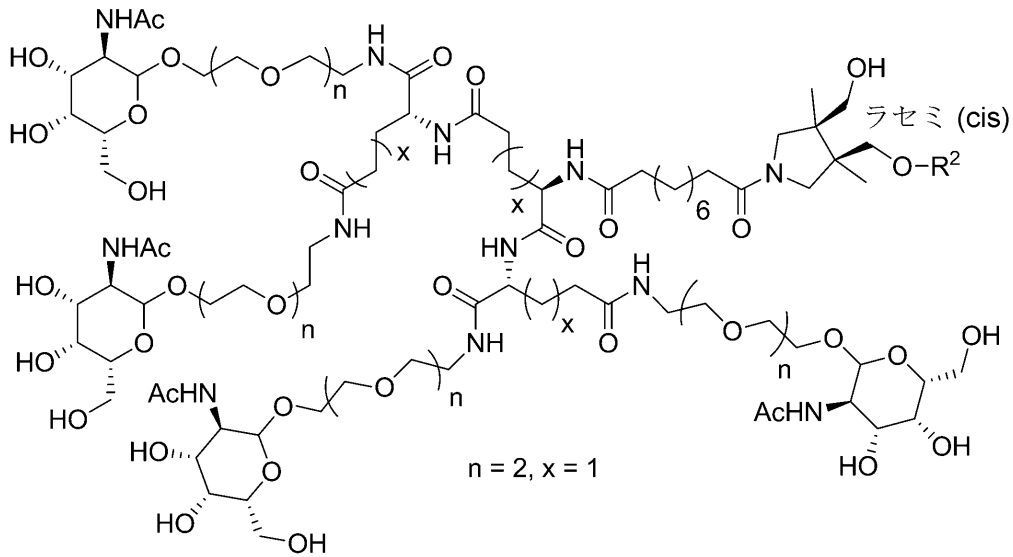
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 5】

40

50

【化 4 7】



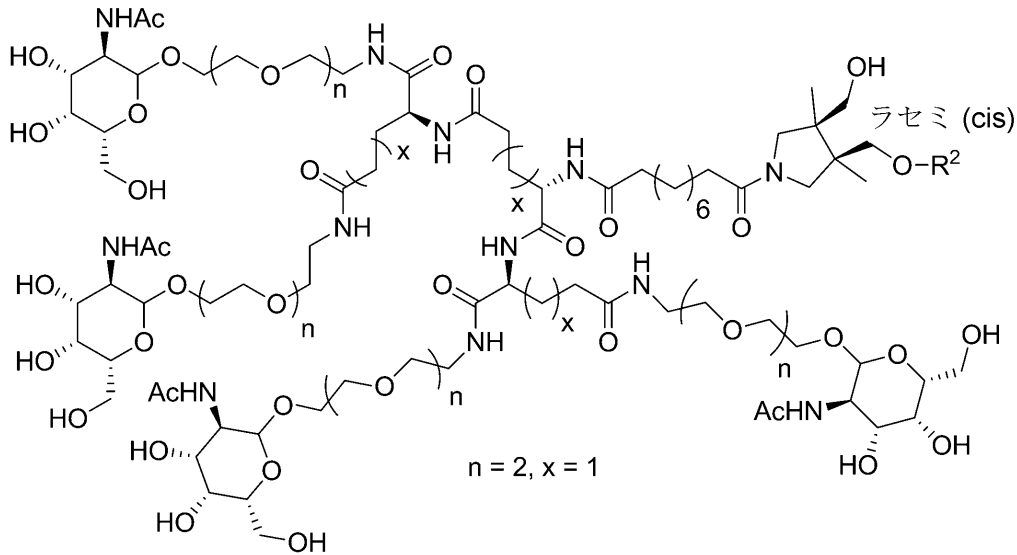
10

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 6】

20

【化 4 8】



30

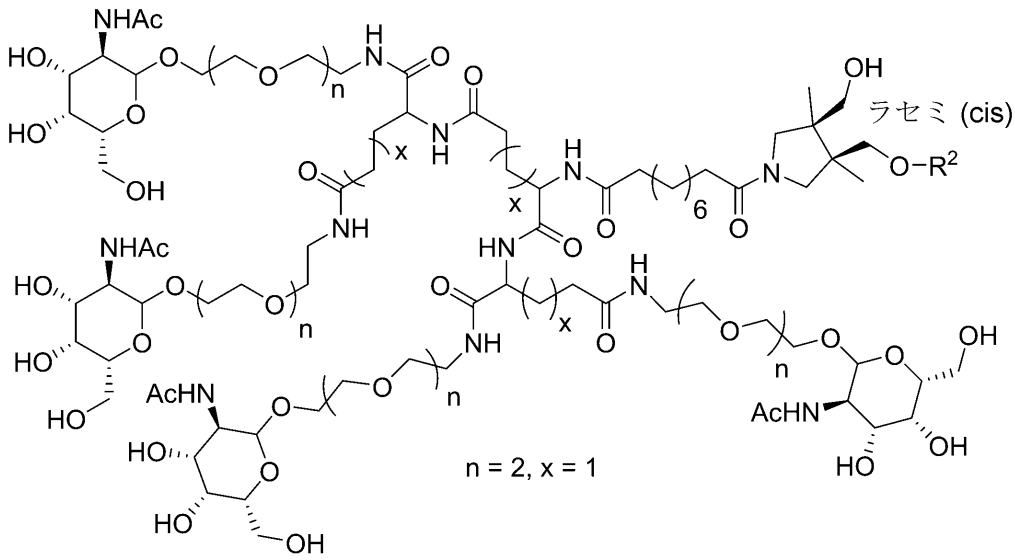
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 7】

40

50

【化 4 9】



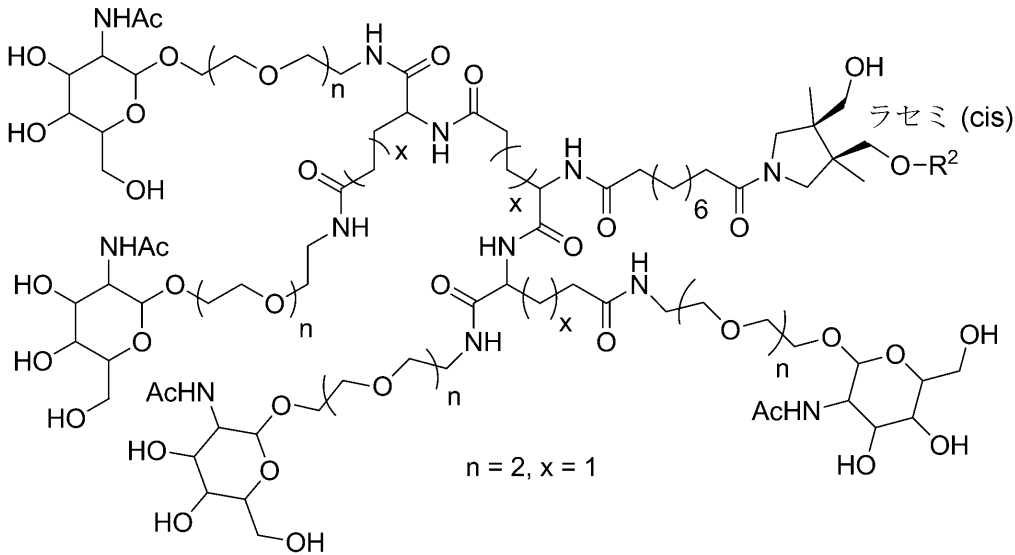
10

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 8】

20

【化 5 0】



30

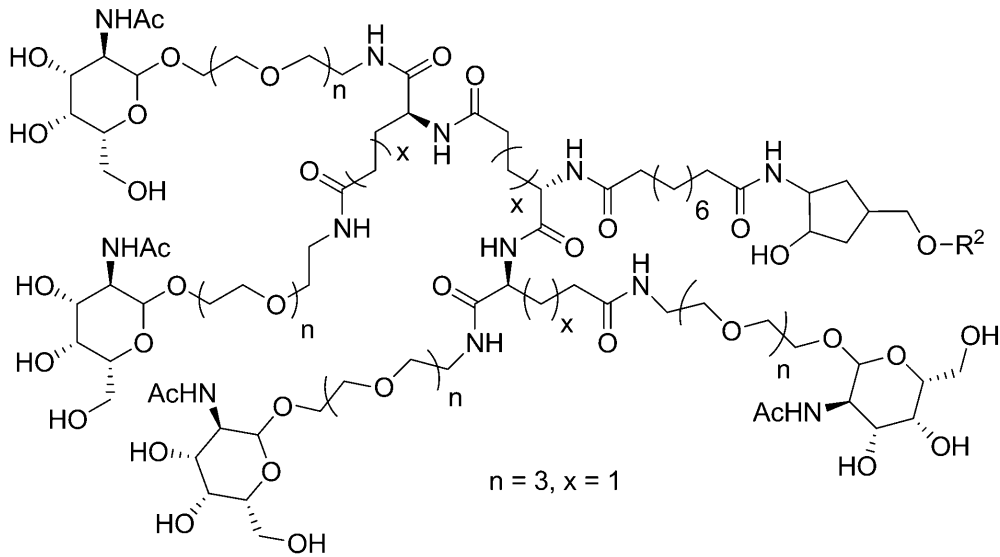
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 3 9】

40

50

【化 5 1】



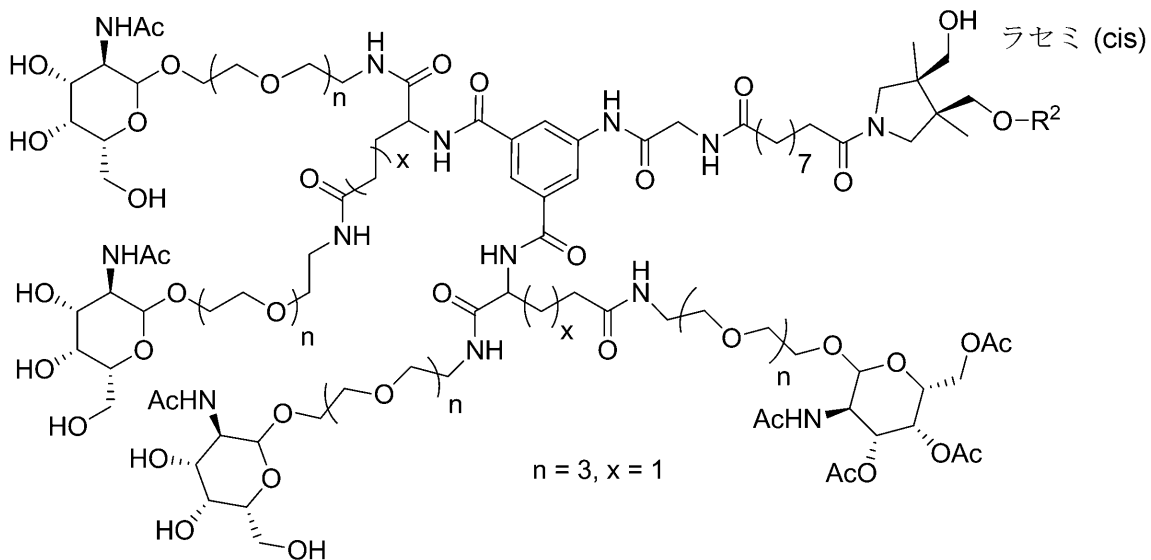
10

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 0】

20

【化 5 2】



30

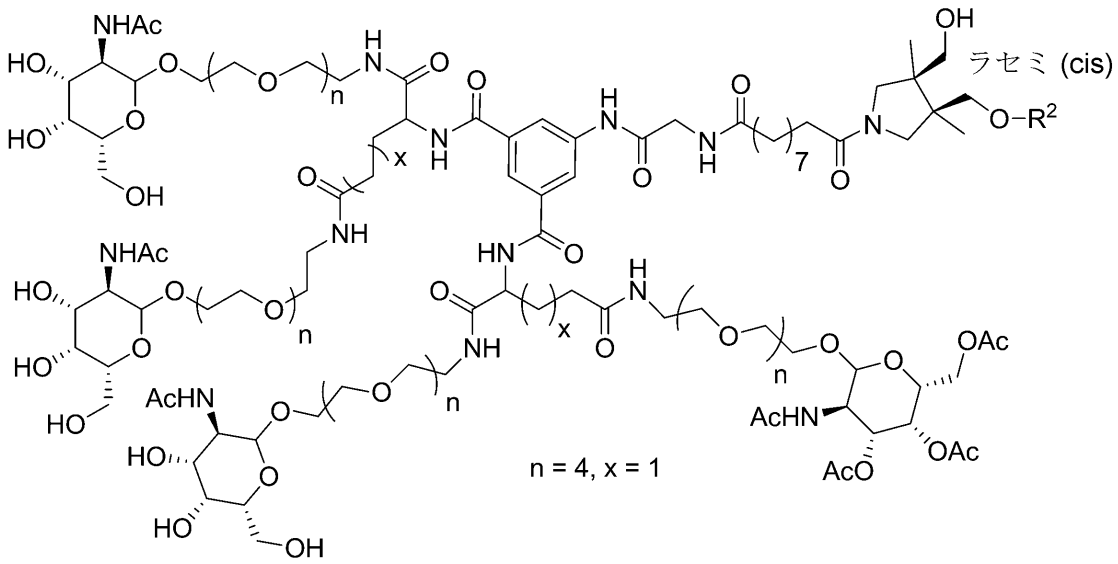
またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 1】

40

50

【化 5 3】



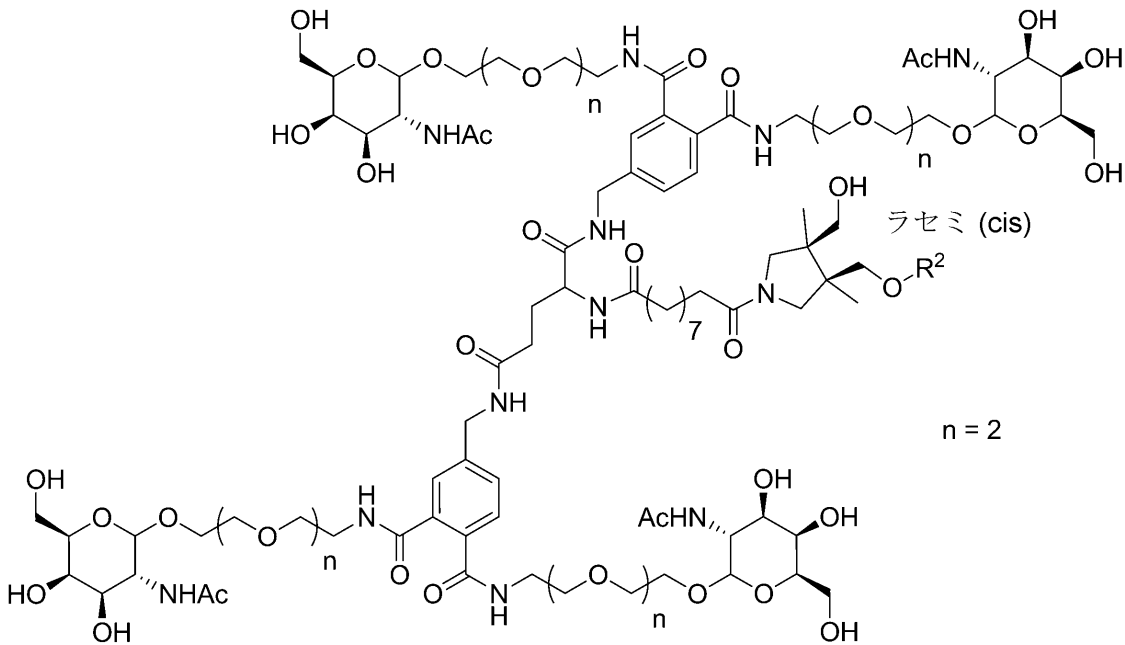
10

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 2】

20

【化 5 4】



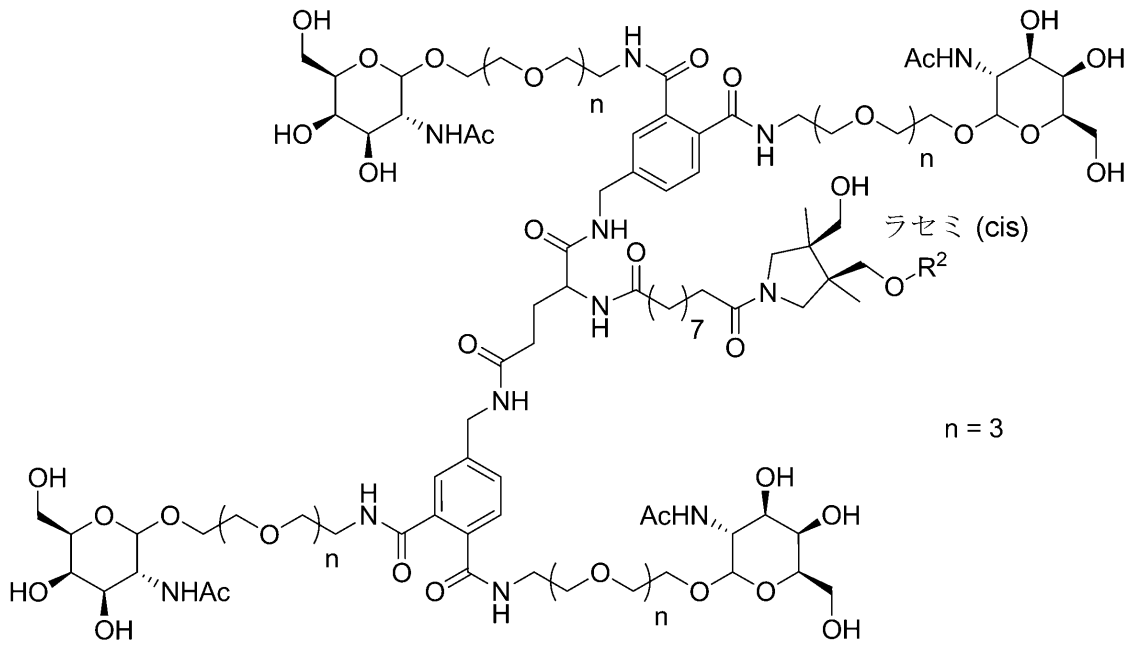
30

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 3】

40

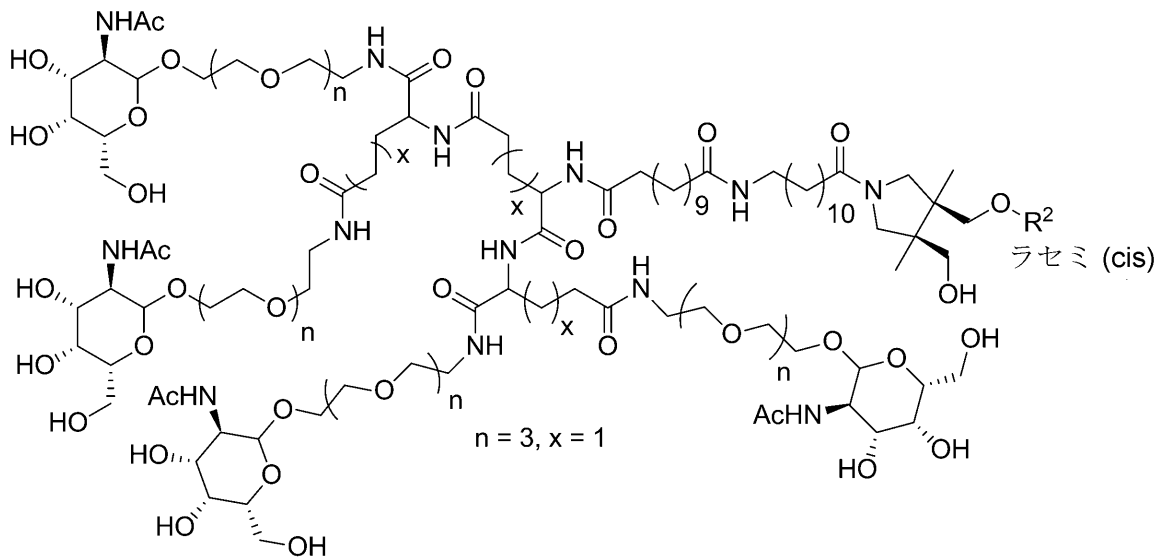
【化 5 5】



またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 4】

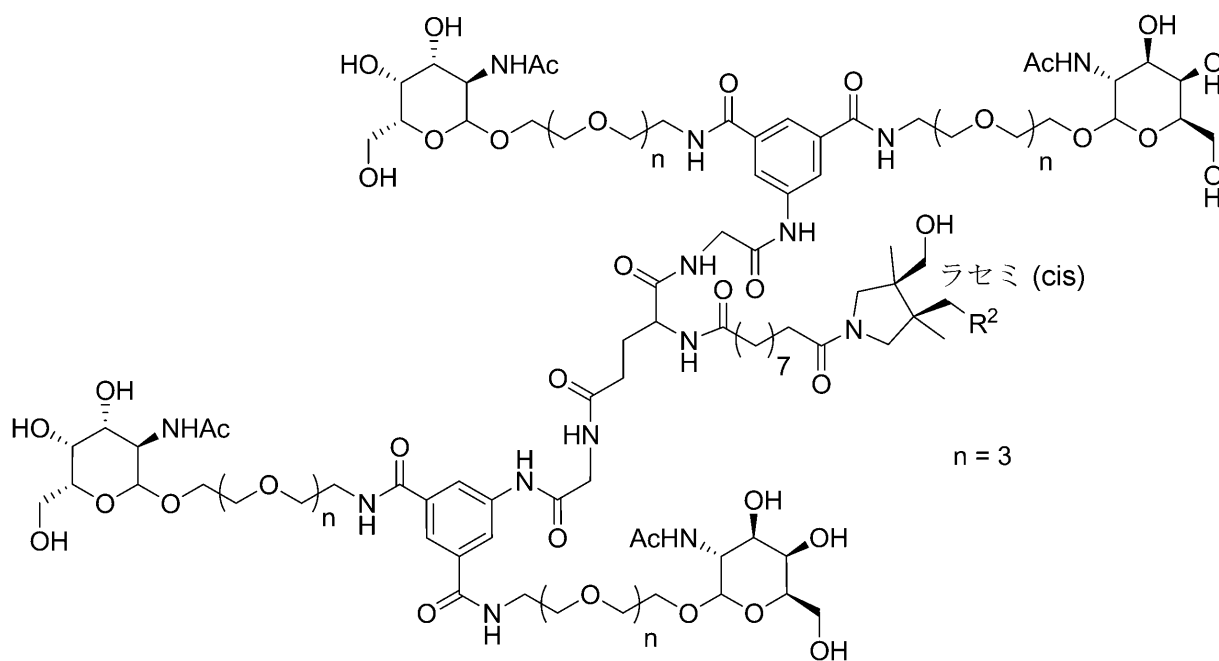
【化 5 6】



またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 5】

【化 5 7】



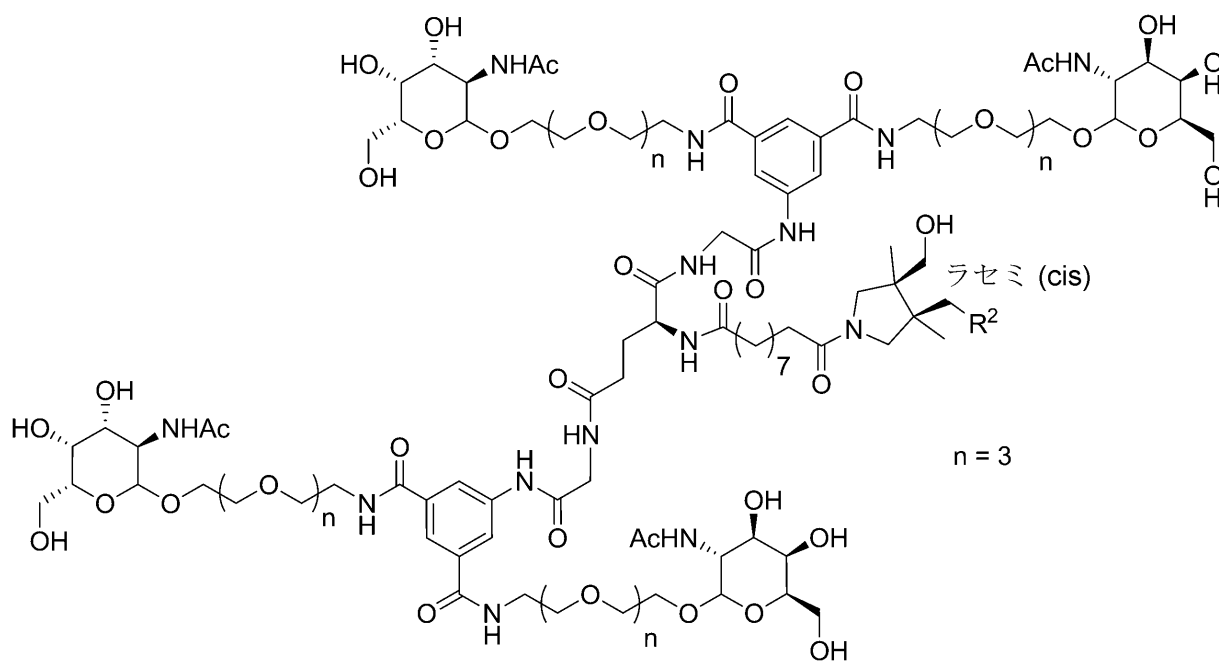
10

20

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 6】

【化 5 8】



30

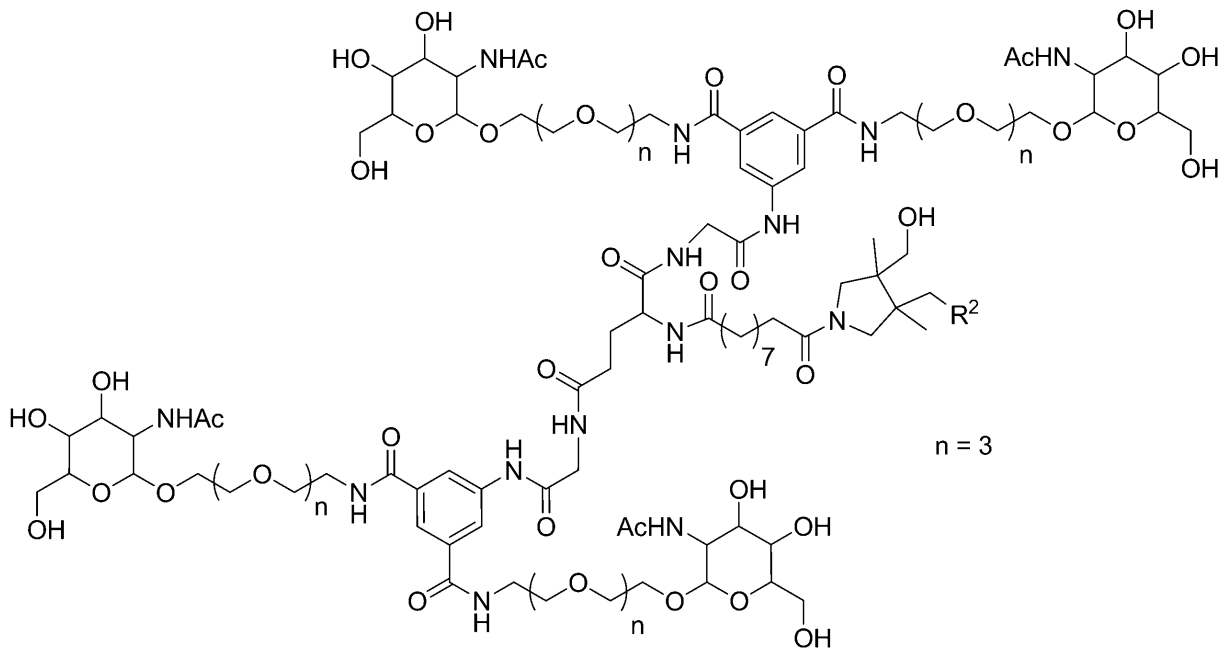
40

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 7】

50

【化 5 9】

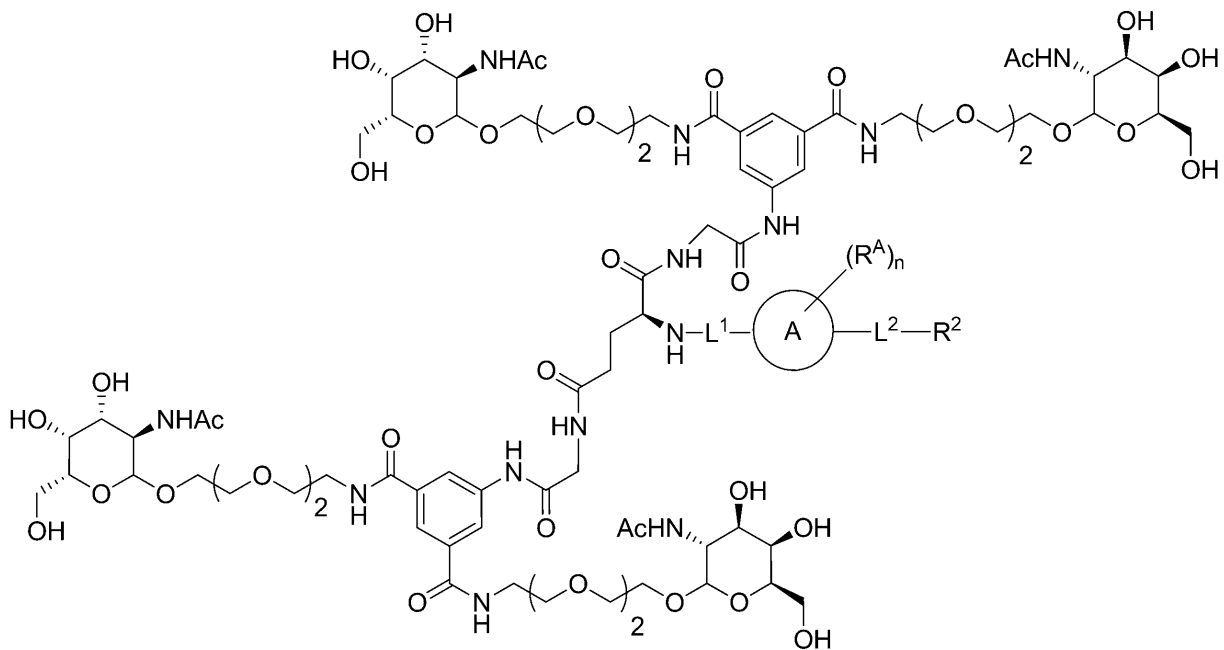


またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 8】

式：

【化 6 0】

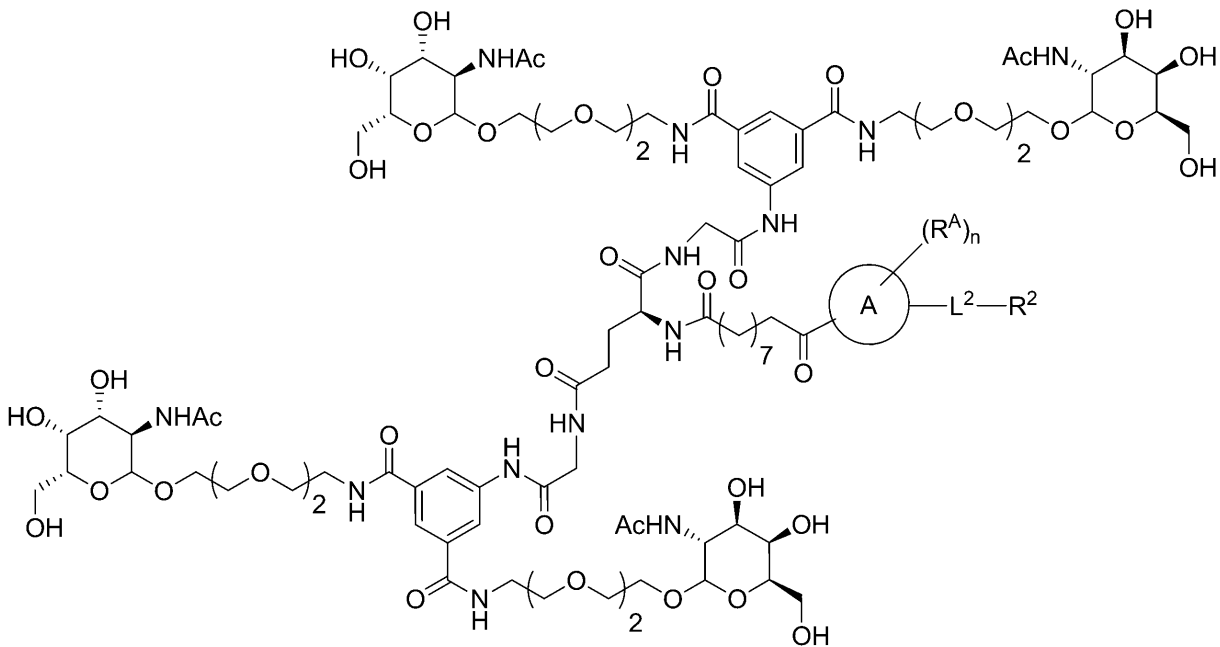


の化合物またはその塩である、請求項 1 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 4 9】

式：

【化 6 1】



10

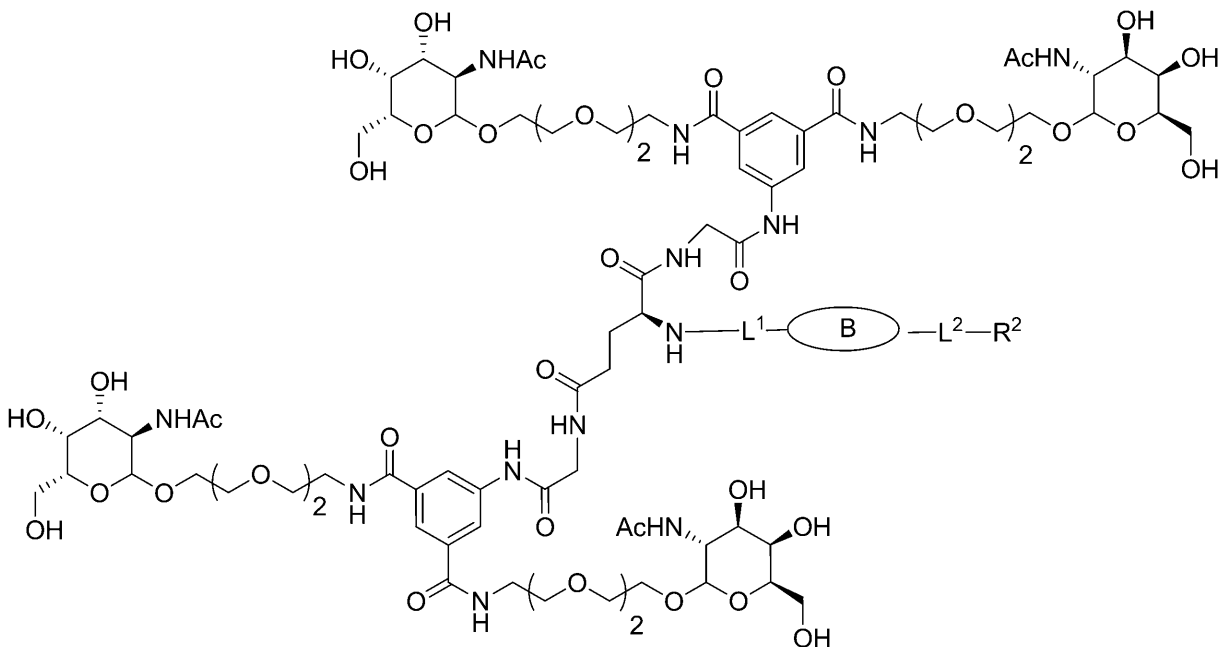
20

の化合物またはその塩である、請求項 1 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5 0】

式 (I I I a) の化合物：

【化 6 2】



30

40

(I I I a)

またはその塩である、請求項 6 5 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5 1】

L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、前記炭化水素鎖における前記炭素原子の 1 つ以上 (例えば、1、2、3、または 4 つ) は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は

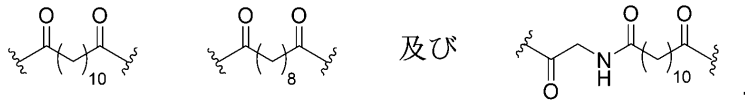
50

、水素または(C 1 - C 6)アルキルであり、前記炭化水素鎖は、(C 1 - C 6)アルコキシ、(C 3 - C 6)シクロアルキル、(C 1 - C 6)アルカノイル、(C 1 - C 6)アルカノイルオキシ、(C 1 - C 6)アルコキシカルボニル、(C 1 - C 6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている、請求項50に記載の化合物または塩。

【請求項152】

L¹は、

【化63】



10

またはそれらの塩からなる群から選択される、請求項50に記載の化合物または塩。

【請求項153】

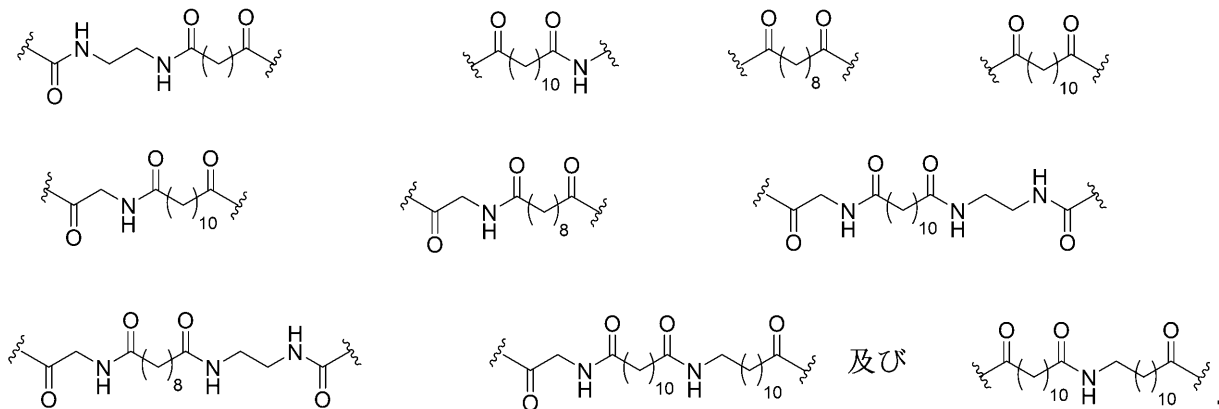
L¹は、-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=O)-NH-、-NH-(C=O)、-(C=O)-O-、-NH-(C=O)-NH-、または-NH-(SO₂)-からなる群から選択される連結を介してB¹に接続されている、請求項50に記載の化合物または塩。

20

【請求項154】

L¹は、

【化64】



30

からなる群から選択される、請求項50に記載の化合物または塩。

【請求項155】

L²は、-O-を介してR²に接続されている、請求項50に記載の化合物または塩。

【請求項156】

L²は、ヒドロキシで任意に置換されたC₁-4アルキレン-O-である、請求項50に記載の化合物または塩。

40

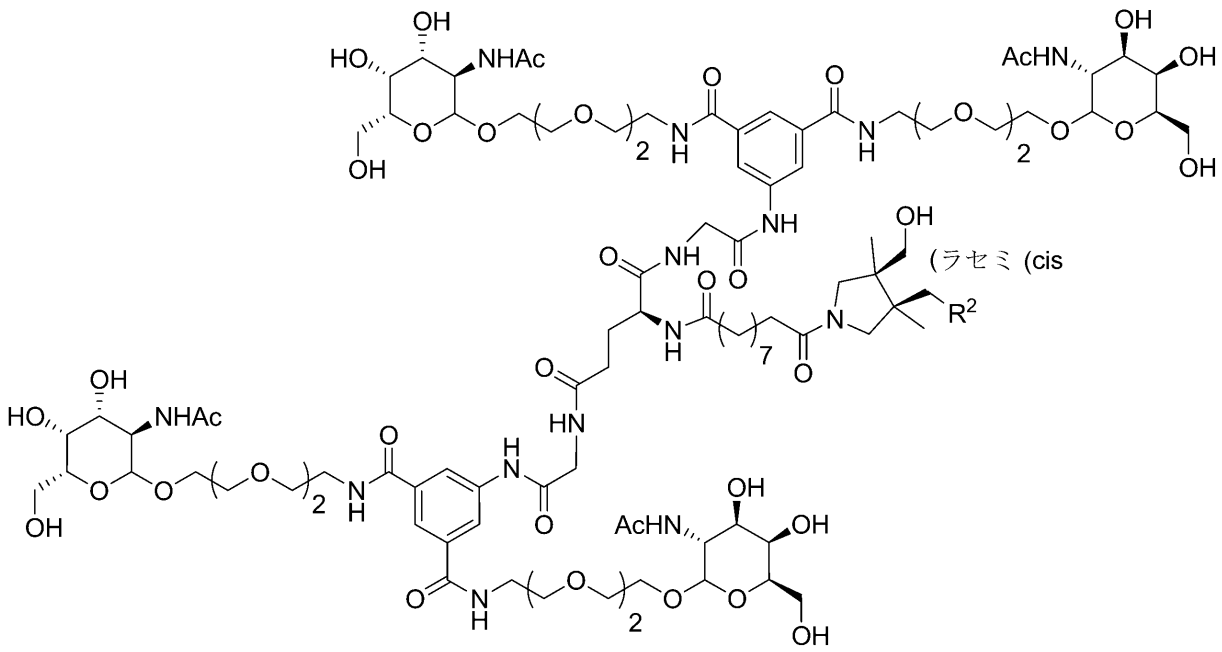
【請求項157】

L²は、非存在である、請求項50に記載の化合物または塩。

【請求項158】

50

【化 6 5】



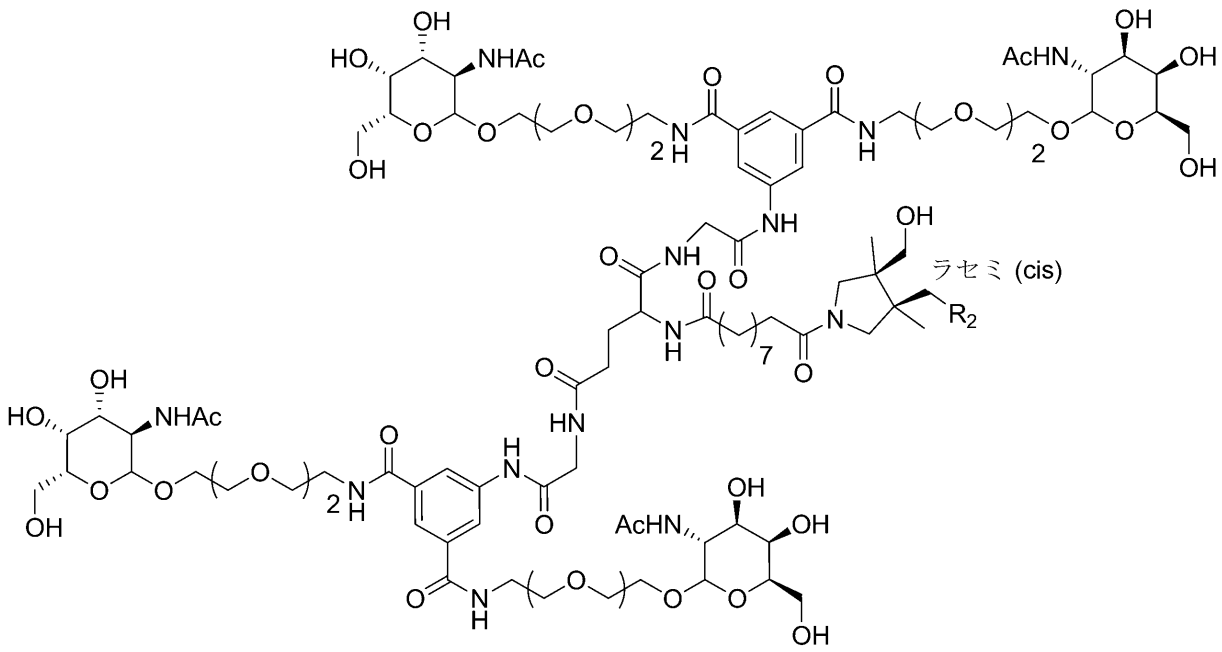
10

20

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 5 9】

【化 6 6】



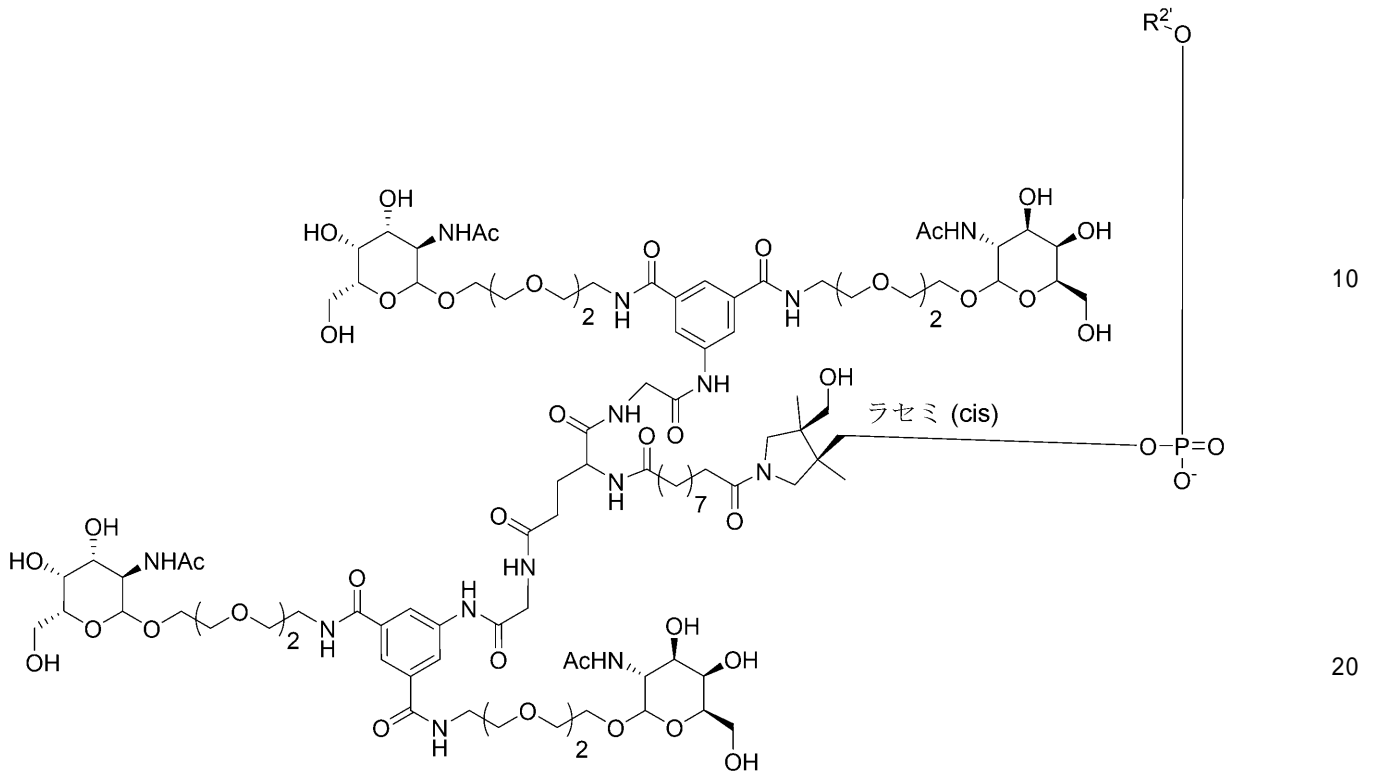
30

40

またはその塩である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 1 6 0】

【化 6 8】



またはその塩（式中、R^{2'}は、アンチセンス鎖として配列番号2、3、4、5、6、7、8、10、または11を含むsiRNAである）。

【請求項165】

化合物：

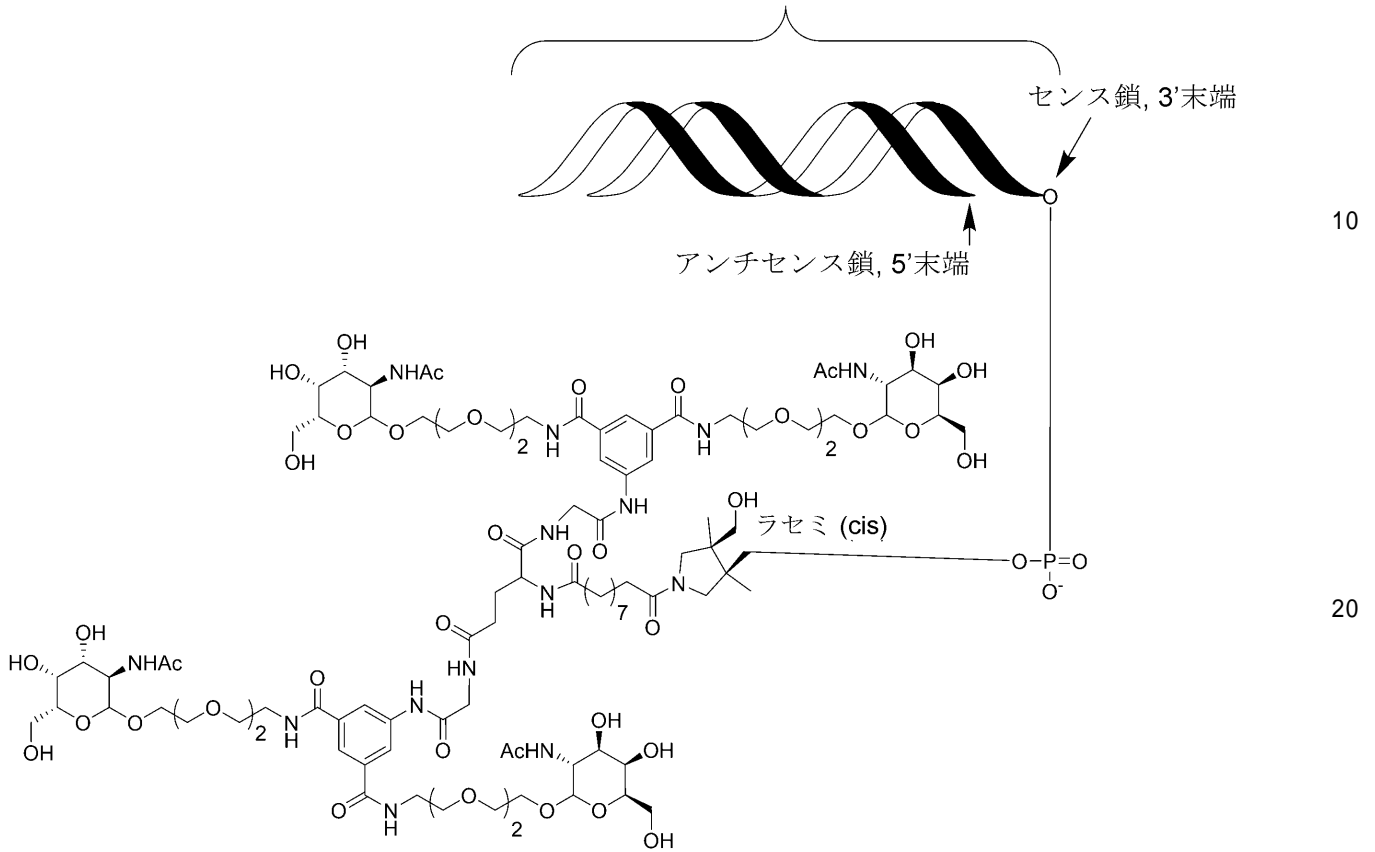
30

40

50

【化 6 9】

siRNA 5 (配列番号1及び6)



またはその塩。

【請求項 1 6 6】

化合物：

10

20

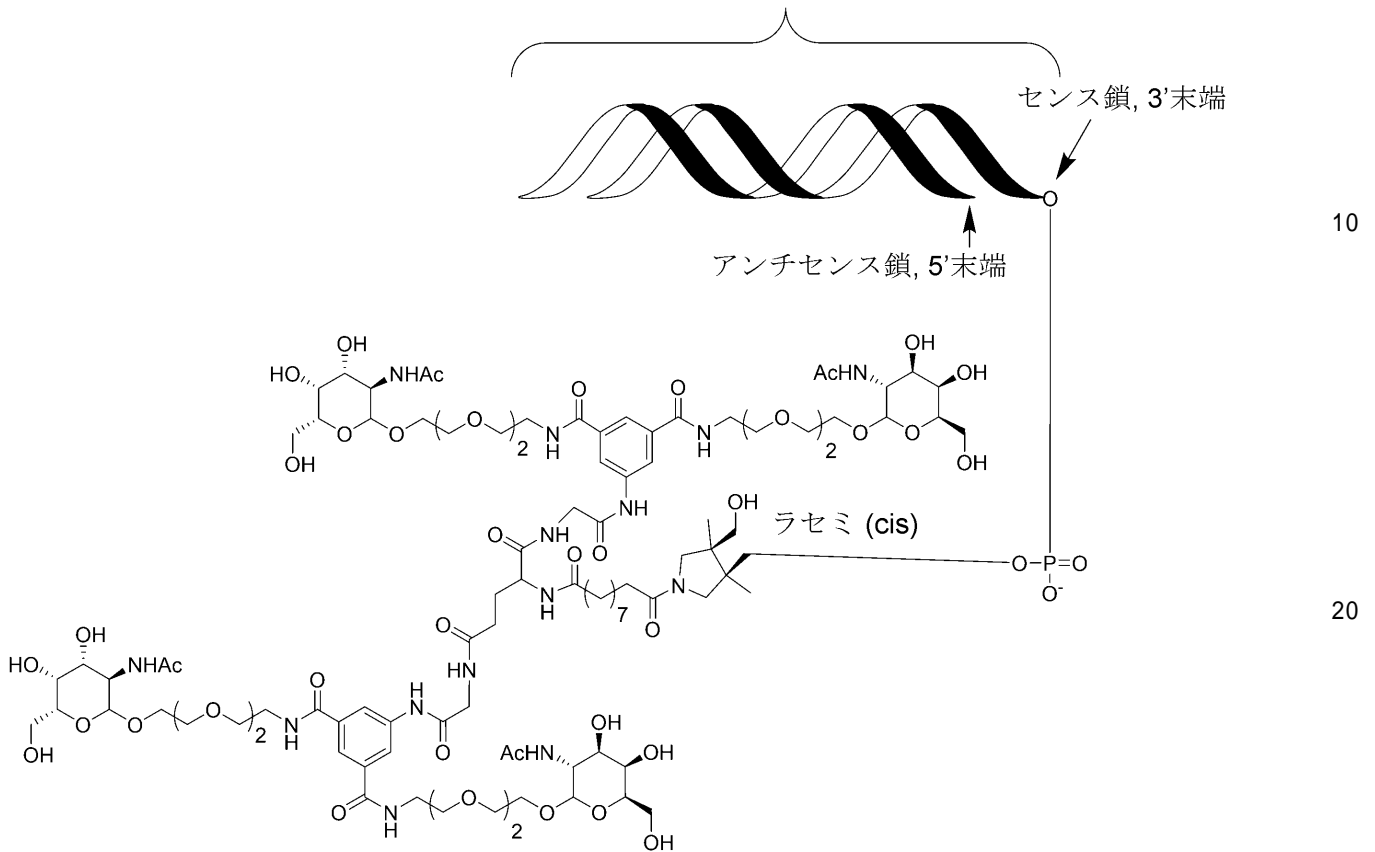
30

40

50

【化 7 0】

siRNA 6 (配列番号1及び7)



またはその塩。

【請求項 1 6 7】

請求項 1 ~ 1 6 6 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可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。 30

【請求項 1 6 8】

siRNA を動物の肝臓に送達するための方法であって、請求項 1 ~ 1 6 6 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可能な塩を前記動物に投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 6 9】

ヒトにおける B 型肝炎ウイルス感染症を処置するための方法であって、有効量の請求項 1 ~ 1 6 6 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可能な塩を前記ヒトに投与することを含む、前記方法。

【請求項 1 7 0】

前記化合物またはその塩は、皮下に投与される、請求項 1 6 9 に記載の方法。 40

【請求項 1 7 1】

前記化合物またはその塩は、別の治療剤と組み合わせて投与される、請求項 1 6 8 ~ 1 7 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7 2】

例えば、アンチセンス鎖において、例えば、前記アンチセンス鎖の位置 5 及び / または 6 で、ヌクレオチドの非ロック核酸 (UNA) での置き換えを含む表 A からの siRNA のいずれか 1 つである少なくとも 1 つの UNA を含む siRNA 分子。

【請求項 1 7 3】

siRNA 2 ~ 9 のいずれか 1 つから選択される siRNA 分子。 50

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本特許出願は、2020年11月6日に出願された米国出願整理番号63/110,837の優先権の利益を主張し、この出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

siRNAを含む核酸は、治療剤として有用である。現在、生存している対象において、siRNAを送達する（例えば、標的化する）ために使用され得る組成物及び方法が必要とされている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、式(I)のコンジュゲート：



(I)

またはその塩（式中、

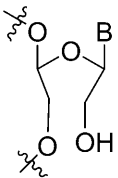
R^1 は、1つ以上のサッカリド基を含む標的化リガンドであり；

Lは、任意のリンカーであり；

R^2 は、以下の式：

20

【化1】



（式中、Bは、核酸塩基である）の少なくとも1つの非ロック核酸（UNA）を含むsiRNAである）

30

を提供する。

【0004】

本発明はまた、式Iの化合物を調製するために有用である本明細書に開示される合成中間体及び方法を提供する。

【0005】

本発明の他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明及び図面から当業者に明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】実施例2に記載のデータを示している。

40

【図2】実施例3に記載のデータを示している。

【図3】実施例4に記載のデータを示している。

【図4】実施例5に記載のデータを示している。

【図5】実施例6に記載のデータを示している。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本明細書で使用される場合、以下の用語は、別途特定されない限り、以下に定める意味を有する。

【0008】

用語「コンジュゲート」には、本明細書で使用される場合、標的化リガンドに連結され

50

た少なくとも1つの非ロック核酸 (UNA) を含む siRNA 分子を含む式 (I) の化合物が含まれる。よって、化合物及びコンジュゲートという用語は、本明細書で互換的に使用され得る。

【0009】

用語「小分子干渉RNA」または「siRNA」は、本明細書で使用される場合、siRNA が標的遺伝子または配列と同じ細胞にある場合、(例えば、siRNA と相補的な mRNA の分解を媒介することによってまたはその翻訳を阻害することによって) 標的遺伝子または配列の発現を減少または阻害することが可能な二本鎖RNA (すなわち、二重鎖RNA) を指す。siRNA は、標的遺伝子または配列と実質的なまたは完全な同一性を有し得、またはミスマッチの領域 (すなわち、ミスマッチモチーフ) を含み得る。所定の実施形態では、siRNA は、長さが約 19 ~ 25 (二重鎖) ヌクレオチドであり、好ましくは、長さが約 20 ~ 24、21 ~ 22、または 21 ~ 23 (二重鎖) ヌクレオチドであり得る。siRNA 二重鎖は、約 1 ~ 約 4 ヌクレオチドまたは約 2 ~ 約 3 ヌクレオチドの 3' オーバーハング及び 5' リン酸末端を含み得る。siRNA の例には、限定されないが、2つの別々の鎖分子から構築された二本鎖ポリヌクレオチド分子であって、一方の鎖がセンス鎖であり、他方が相補的アンチセンス鎖であるものが含まれる。本明細書で使用される siRNA には、少なくとも1つのUNAが含まれる。

10

【0010】

所定の実施形態では、siRNA の一方または両方鎖上の 5' 及び/または 3' オーバーハングは、1 ~ 4 (例えば、1、2、3、または 4) 個の修飾及び/または非修飾デオキシチミン (t または dT) ヌクレオチド、1 ~ 4 (例えば、1、2、3、または 4) 個の修飾 (例えば、2' OMe) 及び/または非修飾ウリジン (U) リボヌクレオチド、及び/または 1 ~ 4 (例えば、1、2、3、または 4) 個の修飾 (例えば、2' OMe) 及び/または非修飾リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチドであって、標的配列 (例えば、アンチセンス鎖における 3' オーバーハング) またはその相補的鎖 (例えば、センス鎖における 3' オーバーハング) と相補性を有するものを含む。

20

【0011】

好ましくは、siRNA は、化学的に合成される。siRNA はまた、E. coli RNase III または Dicer を用いたより長い dsRNA (例えば、長さが約 25 ヌクレオチドを超える dsRNA) の切断によって生成され得る。これらの酵素は、dsRNA をプロセシングして生物学的に活性な siRNA にする (例えば、Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 9942 - 9947 (2002); Calegari et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 14236 (2002); Byrom et al., Ambion TechNotes, 10 (1): 4 - 6 (2003); Kawasaki et al., Nucleic Acids Res., 31: 981 - 987 (2003); Knight et al., Science, 293: 2269 - 2271 (2001); 及び Robertson et al., J. Biol. Chem., 243: 82 (1968) を参照されたい)。好ましくは、dsRNA は、長さが少なくとも 50 ヌクレオチド ~ 約 100、200、300、400、または 500 ヌクレオチドである。dsRNA は、長さが 1000、1500、2000、5000 ヌクレオチドほどの長さ、またはそれよりも長い場合がある。dsRNA は、遺伝子転写産物全体または遺伝子転写産物の一部分をコードし得る。所定の場合では、siRNA は、プラスミドによってコードされ得る (例えば、ヘアピンループを有する二重鎖に自発的にフォールディングする配列として転写される)。

30

40

【0012】

語句「標的遺伝子の発現を阻害すること」は、標的遺伝子の発現を停止させ、減少させ、または阻害する本発明の siRNA の能力を指す。遺伝子サイレンシングの程度を試験するために、試験サンプル (例えば、標的遺伝子を発現する対象となる生物からの生物学的サンプルまたは標的遺伝子を発現する培養中の細胞のサンプル) は、標的遺伝子の発現

50

を停止させ、減少させ、または阻害する *s i R N A* と接触させられる。試験サンプルにおける標的遺伝子の発現は、*s i R N A* と接触していない対照サンプル（例えば、標的遺伝子を発現する対象となる生物からの生物学的サンプルまたは標的遺伝子を発現する培養中の細胞のサンプル）における標的遺伝子の発現と比較される。対照サンプル（例えば、標的遺伝子を発現するサンプル）は、100%の値が割り当てられ得る。特定の実施形態では、標的遺伝子の発現の停止、阻害、または減少は、対照サンプル（例えば、緩衝液のみ、異なる遺伝子を標的とする *s i R N A* 配列、スクランブル化 *s i R N A* 配列等）と比べて試験サンプルの値が約100%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、77%、76%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、または0%である場合に達成される。好適なアッセイには、限定されないが、当業者に知られている技術、例えば、ドットプロット、ノーザンプロット、*i n s i t u* ハイブリダイゼーション、E L I S A、免疫沈降、酵素機能、ならびに当業者に知られている表現型アッセイを使用するタンパク質または *m R N A* レベルの検査が含まれる。

10

【0013】

用語「合成活性化基」は、原子に結合されて、別の反応性基と共有結合を形成することが可能となるようにその原子を活性化し得る基を指す。合成活性化基の特質は、それが活性化している原子に依存し得ることが理解される。例えば、合成活性化基が酸素原子に結合される場合、合成活性化基は、その酸素原子を活性化して別の反応性基と結合（例えば、エステル、カルバメート、またはエーテル結合）を形成する基である。そのような合成活性化基は、知られている。酸素原子に結合され得る合成活性化基の例には、アセテート、スクシネート、トリフレート、及びメシレートが含まれるがこれらに限定されない。合成活性化基がカルボン酸の酸素原子に結合される場合、合成活性化基は、既知のカップリング試薬（例えば、既知のアミドカップリング試薬）から誘導可能な基であり得る。そのようなカップリング試薬は知られている。そのようなカップリング試薬の例には、*N, N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)-*N'*-エチルカルボネート（EDC）、（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）または *O*-ベンゾトリアゾール-1-イル-*N, N, N', N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU）が含まれるがこれらに限定されない。

20

30

【0014】

治療的核酸、例えば、*s i R N A* の「有効量」または「治療的有效量」は、所望の効果、例えば、*s i R N A* の非存在下で検出される正常な発現レベルと比較して標的配列の発現の阻害をもたらすのに十分な量である。特定の実施形態では、標的遺伝子または標的配列の発現の阻害は、対照（例えば、緩衝液のみ、異なる遺伝子を標的とする *s i R N A* 配列、スクランブル化 *s i R N A* 配列等）と比べて *s i R N A* を用いて得られた値が約100%、99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%、80%、79%、78%、77%、76%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、または0%である場合に達成される。標的遺伝子または標的配列の発現を測定するための好適なアッセイには、当業者に知られている技術、例えば、ドットプロット、ノーザンプロット、*i n s i t u* ハイブリダイゼーション、E L I S A、免疫沈降、酵素機能、ならびに当業者に知られている表現型アッセイを使用するタンパク質または *m R N A* レベルの検査が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0015】

50

用語「核酸」は、本明細書で使用される場合、一本鎖または二本鎖のいずれかの形態の少なくとも2つのヌクレオチド（すなわち、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド）を含有するポリマーを指し、DNA及びRNAを含む。「ヌクレオチド」は、糖デオキシリボース（DNA）またはリボース（RNA）、塩基、及びリン酸基を含有する。ヌクレオチドは、リン酸基を介して互いに連結される。「塩基」には、プリン及びピリミジンが含まれ、これにはさらに、天然化合物アデニン、チミン、グアニン、シトシン、ウラシル、イノシン、及び天然アナログ、ならびにプリン及びピリミジンの合成誘導体が含まれ、これには、新たな反応性基、例えば、限定されないが、アミン、アルコール、チオール、カルボキシレート、及びアルキルハライドを配置する修飾が含まれるがこれらに限定されない。核酸には、既知のヌクレオチドアナログまたは修飾された骨格残基または連結を含有する核酸が含まれ、これらは、合成のもの、天然に存在するのもの、及び天然には存在しないものであり、参照核酸と同様の結合特性を有する。そのようなアナログ及び/または修飾された残基の例には、限定されないが、ホスホロチオエート、ホスホルアミデート、メチルホスホネート、キラル-メチルホスホネート、2'-O-メチルリボヌクレオチド、及びペプチド-核酸（PNA）が含まれる。また、核酸には、1つ以上のUNA部位が含まれ得る。

10

【0016】

用語「核酸」には、任意のオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドが含まれ、最大で60ヌクレオチドを含有する断片は一般にオリゴヌクレオチドと称され、より長い断片はポリヌクレオチドと称される。デオキシリボオリゴヌクレオチドは、デオキシリボースと呼ばれる5炭糖が、この糖の5'及び3'炭素でリン酸に共有結合で結合し、非分枝の交互ポリマーを形成してなる。DNAは、例えば、アンチセンス分子、プラスミドDNA、予備縮合（pre-condensed）DNA、PCR産物、ベクター、発現カセット、キメラ配列、染色体DNA、またはこれらの群の誘導体及び組み合わせの形態であり得る。リボオリゴヌクレオチドは、5炭糖がリボースである同様の繰り返し構造からなる。RNAは、例えば、小分子干渉RNA（siRNA）、Dicer-基質dsRNA、小分子ヘアピンRNA（shRNA）、非対称干渉RNA（aiRNA）、マイクロRNA（miRNA）、mRNA、tRNA、rRNA、ウイルスRNA（vRNA）、及びそれらの組み合わせの形態であり得る。したがって、本発明との関連で、用語「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」は、天然に存在する塩基、糖及び糖間（骨格）結合からなるヌクレオチドまたはヌクレオシドモノマーのポリマーまたはオリゴマーを指す。用語「ポリヌクレオチド」及び「オリゴヌクレオチド」にはまた、同様に機能する天然には存在しないモノマーを含むポリマーもしくはオリゴマー、またはその部分が含まれる。そのような修飾または置換されたオリゴヌクレオチドは、例えば、向上した細胞内取り込み、減少した免疫原性、及びヌクレアーゼ存在下での増加した安定性等の特性のため、ネイティブ形態よりもしばしば好ましい。

20

30

【0017】

別途示されない限り、特定の核酸配列はまた、その保存的に修飾されたバリエーション（例えば、縮重コドン置換）、アレル、オルソログ、SNP、及び相補的配列ならびに配列明白に示される配列を黙示的に包含する。具体的には、縮重コドン置換は、1つ以上の選択された（またはすべての）コドンの第3位置が、混合塩基及び/またはデオキシイノシン残基で置換されている配列を生成することによって達成され得る（Batzler et al., *Nucleic Acid Res.*, 19:5081 (1991); Ohtsuka et al., *J. Biol. Chem.*, 260:2605-2608 (1985); Rossolini et al., *Mol. Cell. Probes*, 8:91-98 (1994)）。

40

【0018】

用語「遺伝子」は、ポリペプチドまたは前駆体ポリペプチドの生成に必要な、部分長または全長のコード配列を含む核酸（例えば、DNAまたはRNA）配列を指す。

【0019】

50

「遺伝子産物」は、本明細書で使用される場合、RNA転写産物またはポリペプチド等の遺伝子の産物を指す。

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、別途記述されない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する（すなわち、 C_{1-8} は、1～8個の炭素を意味する）。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*iso*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が含まれる。用語「アルケニル」は、1つ以上の二重結合を有する不飽和アルキルラジカルを指す。同様に、用語「アルキニル」は、1つ以上の三重結合を有する不飽和アルキルラジカルを指す。そのような不飽和アルキル基の例には、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-及び3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにより高次のホモログ及び異性体が含まれる。

10

【0021】

用語「アルキレン」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ によって例示されるように、アルカン（直鎖及び分岐状アルカンを含む）に由来する二価ラジカルを意味する。

【0022】

用語「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」は、3～20個の全体の環原子数を有する炭化水素環系（例えば、3～20員シクロアルキルは、3～20個の環原子を有するシクロアルキルであり、または C_{3-20} シクロアルキルは、3～20個の炭素環原子を有するシクロアルキルである）を指し、3～5員シクロアルキルの場合は完全飽和であるか、または環頂点間に1つ以下の二重結合を有し、6員以上のシクロアルキルの場合は完全飽和であるか、または環頂点間に2つ以下の二重結合を有する。本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」、「炭素環式」、または「炭素環」はまた、二環式、多環式及びスピロ環式炭化水素環系、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ピナン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アダマンタン、ノルボレン、スピロ環式 C_{5-12} アルカン等を指すことを意味する。本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、「炭素環」、及び「炭素環式」は、そのモノ及びポリハロゲン化バリエーションを含むことを意味する。

20

30

【0023】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」は、N、O、及びSから選択される1～10個のヘテロ原子を含有する3～20個の環原子（例えば、3～20員ヘテロシクロアルキルは、3～20個の環原子を有するヘテロシクロアルキルラジカルであり、 C_{2-19} ヘテロシクロアルキルは、炭素である2～19個の環原子を有する3～10個の環原子を有するヘテロシクロアルキルである）を有する全体を有する飽和または部分的に不飽和の環系ラジカルであって、環原子として、窒素及び硫黄原子が任意に酸化されており、窒素原子（複数可）が任意に四級化されているものを指す。別途記述されない限り、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」の環は、単環式、二環式、スピロ環式または多環式環系であり得る。「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」の環の非限定的な例には、ピロリジン、ピペリジン、*N*-メチルピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキソラン、フタリミド、ピペリジン、ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、1,4-ジオキサソラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S,S-オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジン、トロパン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、(1R,5S)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン、(1s,4s)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オ

40

50

クタン等が含まれる。「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」基は、1つ以上の環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部に結合され得る。「ヘテロシクロアルキル」、「複素環式」、または「複素環」には、そのモノ及びポリハロゲン化バリエーションが含まれ得る。

【0024】

用語「アルコキシ」、及び「アルキルチオ」は、それらの従来の意味で使用され、酸素原子（「オキシ」）またはチオ基を介して分子の残部に結合したそれらのアルキル基を指し、そのモノ及びポリハロゲン化バリエーションをさらに含む。

【0025】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、それら自体でまたは別の置換基の一部として、別途記述されない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。用語「(ハロ)アルキル」は、「アルキル」及び「ハロアルキル」置換基の療法を含むことを意味する。また、用語「ハロアルキル」は、モノハロアルキル及びポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「C₁₋₄ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピル、ジフルオロメチル等を含むことを意味する。

10

【0026】

用語「アリール」は、1つ以上の基に縮合されているかどうかにかかわらず、6~14個の炭素原子を有する炭素環式芳香族基を意味する。アリール基の例には、別途記述されない限り、フェニル、ナフチル、ピフェニル等が含まれる。

20

【0027】

用語「ヘテロアリール」は、N、O、及びSから選択される1~5個のヘテロ原子を含むアリール環（複数可）であって、窒素及び硫黄原子が任意に酸化されており、窒素原子（複数可）が任意に四級化されているものを指す。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残部に結合され得る。ヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニル等が含まれる。

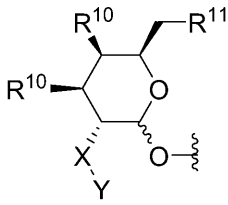
30

【0028】

サッカリドという用語には、単糖、二糖及び三糖が含まれる。その用語には、グルコース、スクロースフルクトース、ガラクトース及びリボース、ならびにデオキシ糖、例えば、デオキシリボース及びアミノ糖、例えば、ガラクトサミンが含まれる。サッカリド誘導体は、国際特許出願公開番号WO 96/34005及び97/03995に記載されているように好都合に調製され得る。サッカリドは、エーテル結合、チオエーテル結合（例えば、S-グリコシド）、アミン窒素（例えば、N-グリコシド）、または炭素-炭素結合（例えば、C-グリコシド）を介して式Iの化合物の残部に好都合に連結され得る。一実施形態では、サッカリドは、エーテル結合を介して式Iの化合物の残部に好都合に連結され得る。一実施形態では、サッカリドという用語には、式：

40

【化2】



(式中、

10

Xは、 NR^3 であり、Yは、 $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、及び $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^6$ から選択され；またはXは、 $-(\text{C}=\text{O})-$ であり、Yは、 NR^8R^9 であり；

R^3 は、水素または $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、ハロ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシ及び $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されている水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_8)$ アルコキシ及び $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルからなる群から選択され；

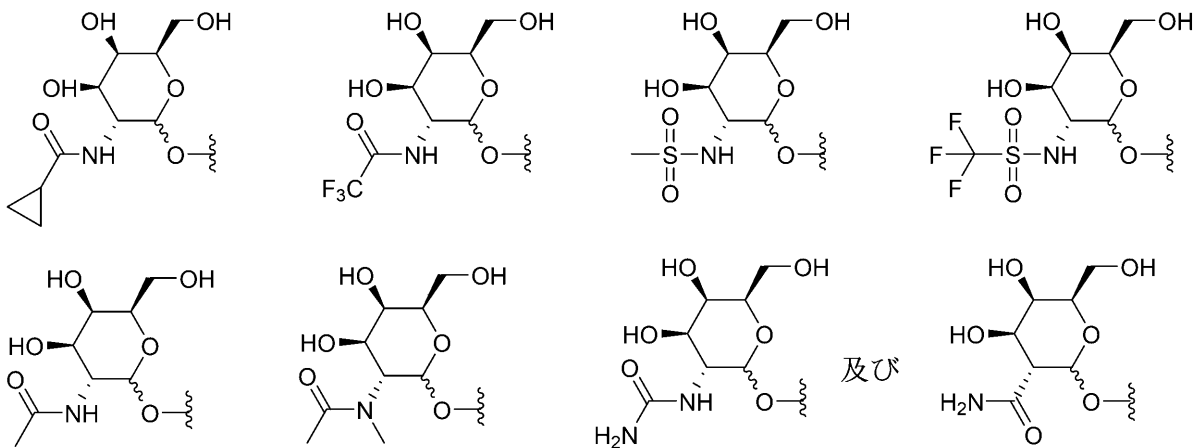
R^{10} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ または $-\text{F}$ であり；

20

R^{11} は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{F}$ またはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルコキシ及び $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換された5員複素環である)

の基が含まれる。別の実施形態では、サッカリドは、

【化3】



30

からなる群から選択され得る。

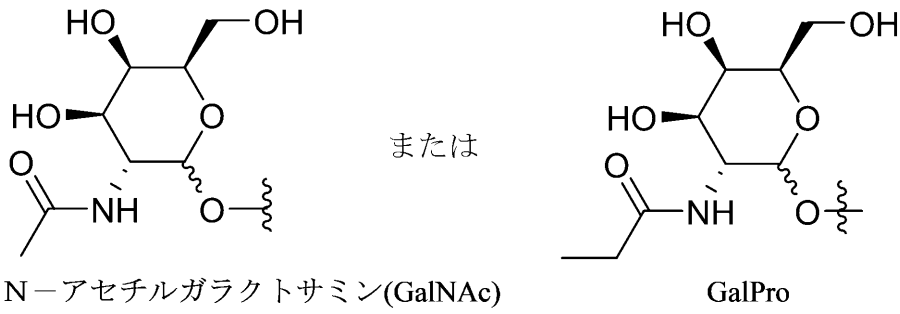
40

【0029】

別の実施形態では、サッカリドは、

50

【化4】



10

であり得る。

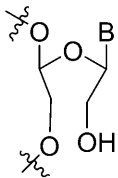
【0030】

用語「動物」には、哺乳動物種、例えば、ヒト、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ハムスター、モルモット、ウサギ、家畜等が含まれる。

【0031】

一実施形態では、非ロック核酸(UNA)は、以下の式：

【化5】



20

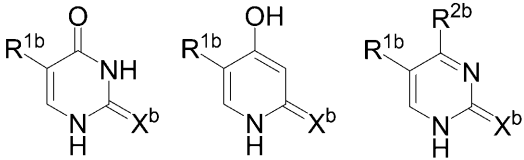
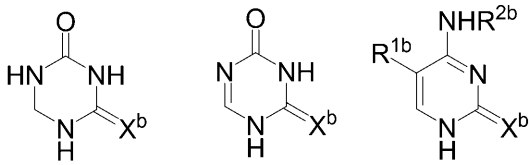
(式中、Bは、核酸塩基である)を有する。一実施形態では、Bは、非天然核酸塩基である。一実施形態では、Bは、天然核酸塩基である。一実施形態では、Bは、プリンまたはピリミジンを含む核酸塩基である。一実施形態では、Bは、

30

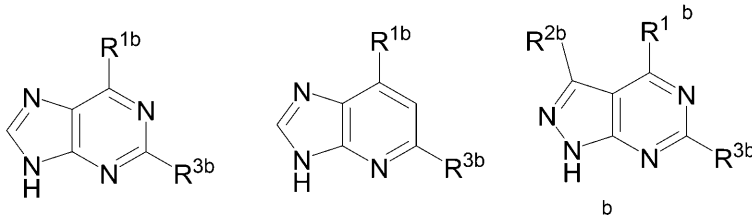
40

50

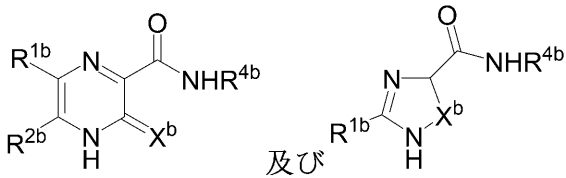
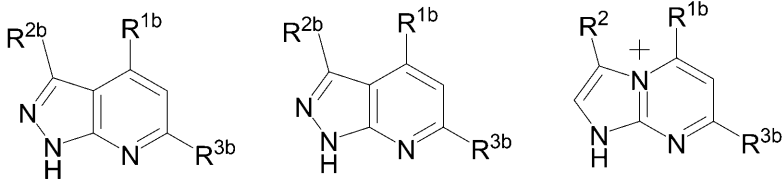
【化6】



10



20



及び

(式中、

R^{1b}は、H、Me、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、SH、OMe、NO₂、NHOH、NHOMe、NHNH₂、C=ONH₂、C₁-C₈アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{2b}は、H、OH、OMe、NH₂、NHMe、C=ONH₂、C₁-C₈アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{3b}は、H、F、Cl、Br、I、OH、S、NH₂、SH、OMe、NO₂、NHOH、NHOMe、NHNH₂、C=ONH₂、C₁-C₈アルキル、及び5または6員ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{4b}は、H、NH₂及びC₁-C₈アルキルからなる群から選択され；

X^bは、NR^{2b}、OまたはSである)

から選択される核酸塩基である。

【0032】

一実施形態では、Bは、アデニン(A)、シトシン(C)、グアニン(G)及びウラシル(U)から選択される。

【0033】

用語「塩」には、任意のアニオン性及びカチオン性複合体、例えば、陽イオン性脂質と1つ以上のアニオンとの間に形成された複合体が含まれる。アニオンの非限定的な例には、無機及び有機アニオン、例えば、水素化物、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、シュウ酸塩(例えば、ヘミシュウ酸塩)、リン酸塩、ホスホン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、酸化物、カルボン酸塩、重炭酸塩、硝酸塩、亜硝酸塩、窒化物、亜硫酸水素塩

50

、硫化物、亜硫酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、アクリル酸塩、ポリアクリル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、イタコン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、チグリン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、ポリメタクリル酸塩、過塩素酸塩、塩素酸塩、亜塩素酸塩、次亜塩素酸塩、臭素酸塩、次亜臭素酸塩、ヨウ素酸塩、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩、ヒ酸塩、亜ヒ酸塩、クロム酸塩、ニクロム酸塩、シアン化物、シアン酸塩、チオシアン酸塩、水酸化物、過酸化物、過マンガン酸塩、及びそれらの混合物が含まれる。特定の実施形態では、本明細書で開示されるカチオン性脂質の塩は、結晶性塩である。

【0034】

用語「アシル」には、任意のアルキル、アルケニル、またはアルキニルであって、結合点における炭素が、以下に定義されるオキソ基で置換されているものが含まれる。以下は、アシル基の非限定的な例である：-C(=O)アルキル、-C(=O)アルケニル、及び-C(=O)アルキニル。

【0035】

用語「膜融合性」は、脂質粒子、例えば、SNALPが細胞の膜と融合する能力を指す。膜は、形質膜または細胞小器官、例えば、エンドソーム、核等を取り囲む膜のいずれかであり得る。

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「水溶液」は、全体的に、または部分的に、水を含む組成物を指す。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「有機脂質溶液」は、全体的に、または部分的に、脂質を有する有機溶媒を含む組成物を指す。

【0038】

「遠位部位」は、本明細書で使用される場合、物理的に隔てられた部位を指し、隣接する毛細血管床に限定されないが、生体全体に広く分布した部位を含む。

【0039】

核酸-脂質粒子、例えば、SNALPに関して「血清安定」は、粒子が、遊離DNAまたはRNAを有意に分解するであろう血清またはヌクレアーゼアッセイへの曝露後に有意に分解されないことを意味する。好適なアッセイには、例えば、標準的な血清アッセイ、DNAseアッセイ、またはRNAseアッセイが含まれる。

【0040】

「全身送達」は、本明細書で使用される場合、生体内でのsiRNA等の活性剤の広い生体内分布をもたらす脂質粒子の送達を指す。いくつかの投与技術は、所定の薬剤の全身送達につながり得るが、そうでないものもある。全身送達は、薬剤の有用な、好ましくは治療的な量が身体のおよそすべての部分に曝露されることを意味する。広範な生体内分布を得るために、薬剤が投与部位から遠位の疾患部位に到達する前に、(初回通過器官(肝臓、肺等)または迅速な非特異的細胞結合等により)迅速な分解またはクリアランスを受けないような血中寿命が一般に必要とされる。脂質粒子の全身送達は、例えば、静脈内、皮下、及び腹腔内を含む当該技術分野で公知の任意の手段によるものであり得る。好ましい実施形態では、脂質粒子の全身送達は、静脈内送達によるものである。

【0041】

「局所送達」は、本明細書で使用される場合、生体内の標的部位へのsiRNA等の活性剤の直接的な送達を指す。例えば、薬剤は、疾患部位、他の標的部位、または標的器官、例えば、肝臓、心臓、膵臓、腎臓等への直接注射によって直接送達され得る。

【0042】

脂質：siRNAの比を記載するために本明細書で使用される場合、用語「脂質」は、粒子中の総脂質を指す。

【0043】

10

20

30

40

50

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学的に活性な形態及びラセミ形態で存在し、単離され得ることが当業者によって理解される。いくつかの化合物は、結晶多形性を示し得る。本発明には、本発明の化合物のラセミ体、光学活性体、結晶多形体もしくは立体異性体、またはこれらの混合物のうち、本明細書に記載されている有用な特性を有するあらゆるものが含まれることを理解すべきであり、（例えば、再結晶化技法による、ラセミ体の分割によって、光学活性のある出発物質からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフ分離によって）光学活性体を調製する方法は、当該技術分野において周知である。

【0044】

本明細書における化合物の式における結合が、立体化学的ではない形式（例えば、平面）で描かれている場合、その結合が結合している原子には、すべての立体化学的な可能性が含まれる。別途具体的に記述されない限り、本明細書における化合物の式における結合が、定義された立体化学的形式（例えば、太線、太線のくさび、破線または破線のくさび）で描かれている場合、立体化学的結合が結合している原子は、示される絶対立体異性体に富むことが理解されるべきである。一実施形態では、化合物は、少なくとも51%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物は、少なくとも60%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物は、少なくとも80%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物は、少なくとも90%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物は、少なくとも95%が、示されている絶対立体異性体であり得る。別の実施形態では、化合物は、少なくとも99%が、示されている絶対立体異性体であり得る。

【0045】

本明細書で別途記述されない限り、用語「約」は、値または値の範囲に関連して使用される場合、記述された値または値の範囲のプラスまたはマイナス5%を意味する。

【0046】

s i R N A 分子の生成

s i R N A は、いくつかの形態で提供され得、例えば、1つ以上の単離された小分子干渉RNA (s i R N A) 二重鎖としての形態か、より長い二本鎖RNA (d s R N A) としての形態か、またはDNAプラスミド中の転写カセットから転写されたs i R N A もしくはd s R N A としての形態が含まれる。いくつかの実施形態では、s i R N A は、酵素的にまたは部分的/全体的有機合成によって生成され得、修飾されたりボヌクレオチドは、i n v i t r o 酵素的合成または有機合成によって導入され得る。所定の例では、各鎖は、化学的に調製される。RNA分子を合成する方法は、当該技術分野で知られており、例えば、Verma及びEckstein(1998)に記載されるまたは本明細書に記載される化学的合成方法である。少なくとも1つのUNAを有するs i R N A を含むs i R N A、及びそのコンジュゲートは、例えば、国際公開番号WO2017/177326及びWO2018/191278に記載の方法を使用して調製され得る。

【0047】

RNAの単離、RNAの合成、核酸のハイブリダイズ、cDNAライブラリの作製及びスクリーニング、ならびにPCRの実施のための方法は、当該技術分野に周知であり（例えば、Gubler and Hoffman, Gene, 25:263-269(1983); Sambrook et al. (上掲); Ausubel et al. (上掲)を参照されたい)、PCR法も同様である（米国特許第4,683,195号及び同第4,683,202号; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis et al., eds, 1990)を参照されたい）。発現ライブラリもまた、当業者に周知である。本発明における一般的な使用方法を開示するさらなる基本的な文書には、Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (2nd ed. 1989); Kriegler, Gene Transfer and Expression: A Laboratory Manual (1990); 及びC

urrent Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds., 1994) が含まれる。これらの参考文献の開示は、あらゆる目的のためにそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0048】

典型的には、siRNAは、化学的に合成される。本発明のsiRNA分子を含むオリゴヌクレオチドは、Usman et al., J. Am. Chem. Soc., 109: 7845 (1987); Scaringe et al., Nucl. Acids Res., 18: 5433 (1990); Wincott et al., Nucl. Acids Res., 23: 2677-2684 (1995); 及び Wincott et al., Methods Mol. Bio., 74: 59 (1997) に記載のもの等の、当該技術分野で既知の様々な技術のいずれかを使用して合成され得る。オリゴヌクレオチドの合成は、5'末端におけるジメトキシトリチル及び3'末端におけるホスホルアミダイト等の一般的な核酸保護基及びカップリング基を利用する。非限定的な例として、小スケールの合成は、0.2 μmolスケールのプロトコルを使用してApplied Biosystems合成装置で行われ得る。代替的には、0.2 μmolスケールでの合成は、Protogene (Palo Alto, CA) 製の96ウェルプレート合成装置で実施され得る。しかしながら、より大きなまたはより小さなスケールの合成も本発明の範囲内である。オリゴヌクレオチド合成のための好適な試薬、RNA脱保護のための方法、及びRNA精製のための方法は、当業者に知られている。

【0049】

siRNA分子は、2つの異なるオリゴヌクレオチドから構築され得、その場合、一方のオリゴヌクレオチドはセンス鎖であり、他方はsiRNAのアンチセンス鎖を含む。例えば、各鎖は、別々に合成され、合成及び/または脱保護後にハイブリダイゼーションまたはライゲーションによって互いに接続され得る。

【0050】

本発明の実施形態

本発明の1つの態様は、発明の概要において示される式Iの化合物、またはその塩である。

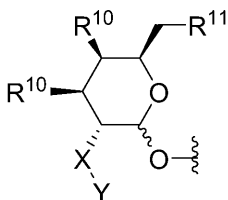
【0051】

一実施形態では、R¹は、-C(H)(_{3-p})(L³-サッカリド)_p (式中、各L³は、独立して、連結基であり；pは、1、2、または3であり；サッカリドは、単糖または二糖である) である。

【0052】

一実施形態では、サッカリドは、

【化7】



(式中、

Xは、NR³であり、Yは、-(C=O)R⁴、-SO₂R⁵、及び-(C=O)NR⁶R⁷から選択され；またはXは、-(C=O)-であり、Yは、NR⁸R⁹であり；

R³は、水素または(C₁-C₄)アルキルであり；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、ハロ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されている水

素、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)ハロアルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ及び(C₃ - C₆)シクロアルキルからなる群から選択され；

R¹⁰は、-OH、-NR⁸R⁹または-Fであり；

R¹¹は、-OH、-NR⁸R⁹、-Fまたはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換された5員複素環である)；

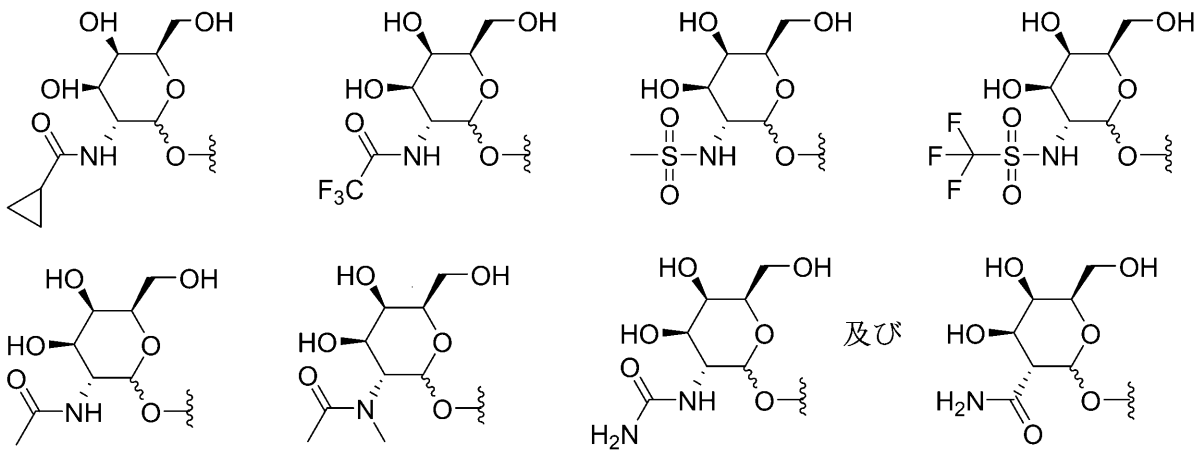
またはその塩である。

【0053】

一実施形態では、サッカリドは、

10

【化8】



20

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0054】

一実施形態では、サッカリドは、

【化9】

30



N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)

GalPro

である。

40

【0055】

一実施形態では、各L³は、独立して、0~50個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-または-S-によって任意に置き換えられており、R^Xは、水素または(C₁ - C₆)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルカノイル、(C₁ - C₆)アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(

50

例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

【0056】

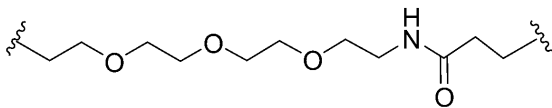
一実施形態では、各 L^3 は、独立して、1~20個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C_1-C_6)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_3-C_6)シクロアルキル、(C_1-C_6)アルカノイル、(C_1-C_6)アルカノイルオキシ、(C_1-C_6)アルコキシカルボニル、(C_1-C_6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

10

【0057】

一実施形態では、 L^3 は、

【化10】



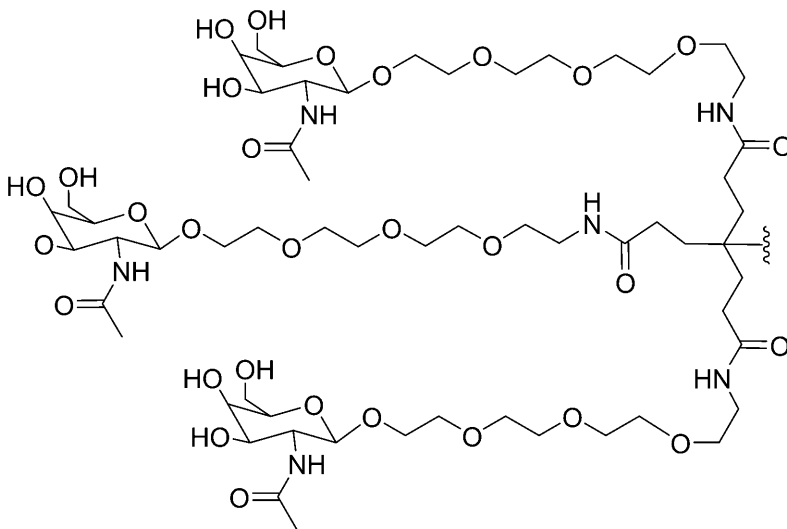
20

またはその塩である。

【0058】

一実施形態では、 R^1 は、

【化11】



30

またはその塩である。

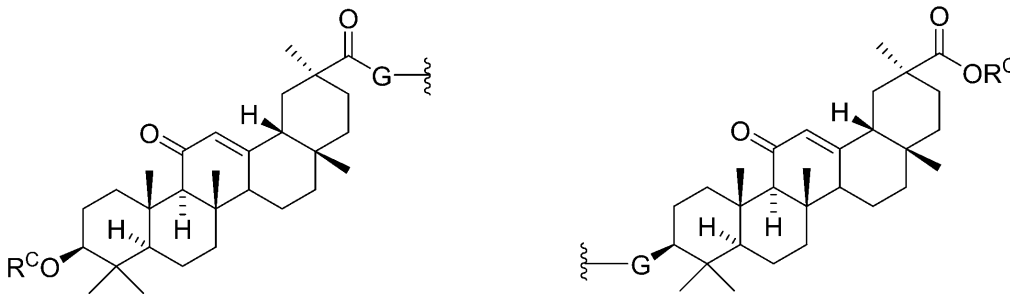
【0059】

一実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 1 2】



10

(式中、Gは、-NH-または-O-であり；

R^Cは、水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₈)ハロアルキル、(C₁-C₈)アルコキシ、(C₁-C₆)アルカノイル、(C₃-C₂₀)シクロアルキル、(C₃-C₂₀)複素環、アリール、ヘテロアリール、単糖、二糖または三糖であり；シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール及びサッカリドは、ハロ、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)アルコキシ及び(C₁-C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されている)；

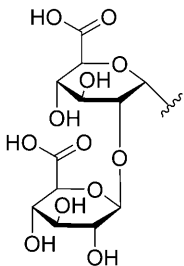
またはその塩である。

20

【0060】

—実施形態では、R^Cは、

【化 1 3】



30

である。

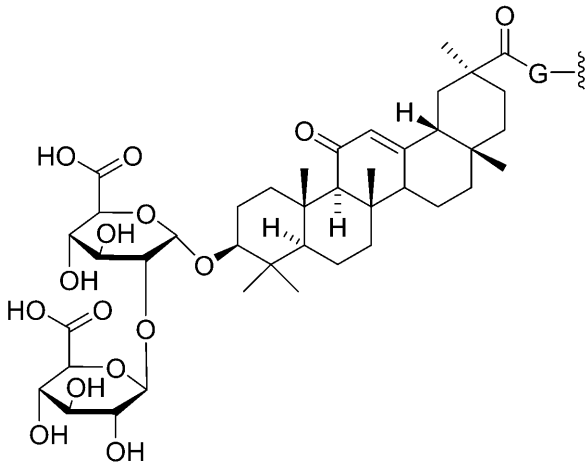
【0061】

—実施形態では、R¹は、

40

50

【化 1 4】



10

である。

【 0 0 6 2】

一実施形態では、 R^C は、

【化 1 5】

20



である。

【 0 0 6 3】

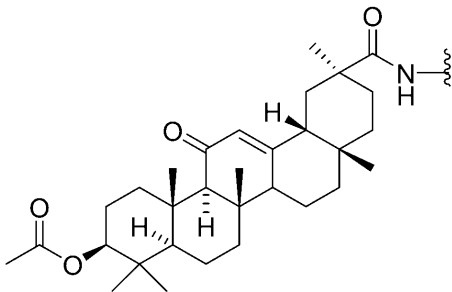
一実施形態では、 G は、 $-NH-$ である。

【 0 0 6 4】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 6】

30



40

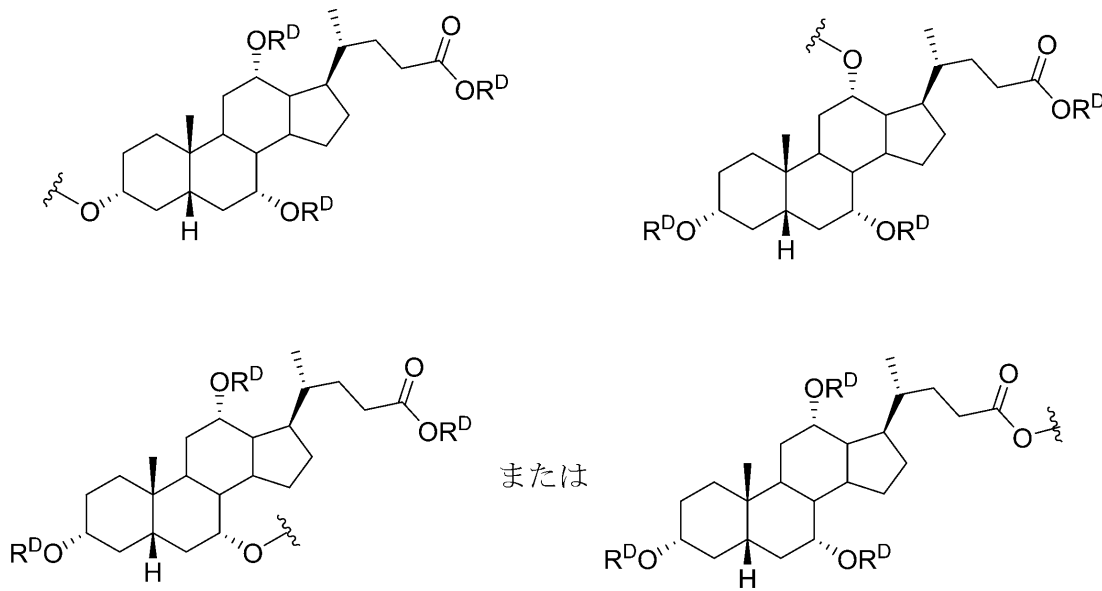
である。

【 0 0 6 5】

一実施形態では、 R^1 は、

50

【化 17】



10

(式中、各 R^D は、独立して、水素、(C₁ - C₆)アルキル、(C₉ - C₂₀)アルキルシリル、(R^W)₃Si -、(C₂ - C₆)アルケニル、テトラヒドロピラニル、(C₁ - C₆)アルカノイル、ベンゾイル、アリール(C₁ - C₃)アルキル、TMTr (トリメトキシトリチル)、DMTr (ジメトキシトリチル)、MMTr (モノメトキシトリチル)、及びTr (トリチル)からなる群から選択され；

20

各 R^W は、独立して、(C₁ - C₄)アルキル及びアリールからなる群から選択される)である。

【0066】

一実施形態では、連結基 L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-または-S-によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C₁ - C₆)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルカノイル、(C₁ - C₆)アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

30

【0067】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 20 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-または-S-によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C₁ - C₆)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₁ - C₆)アルカノイル、(C₁ - C₆)アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

40

【0068】

50

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 14 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または ($C_1 - C_6$) アルキルであり、炭化水素鎖は、($C_1 - C_6$) アルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_1 - C_6$) アルカノイル、($C_1 - C_6$) アルカノイルオキシ、($C_1 - C_6$) アルコシカルボニル、($C_1 - C_6$) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ ($=O$)、カルボキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアルオキシから選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている。

10

【0069】

一実施形態では、 L^1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ を介して R^1 に接続されている。

【0070】

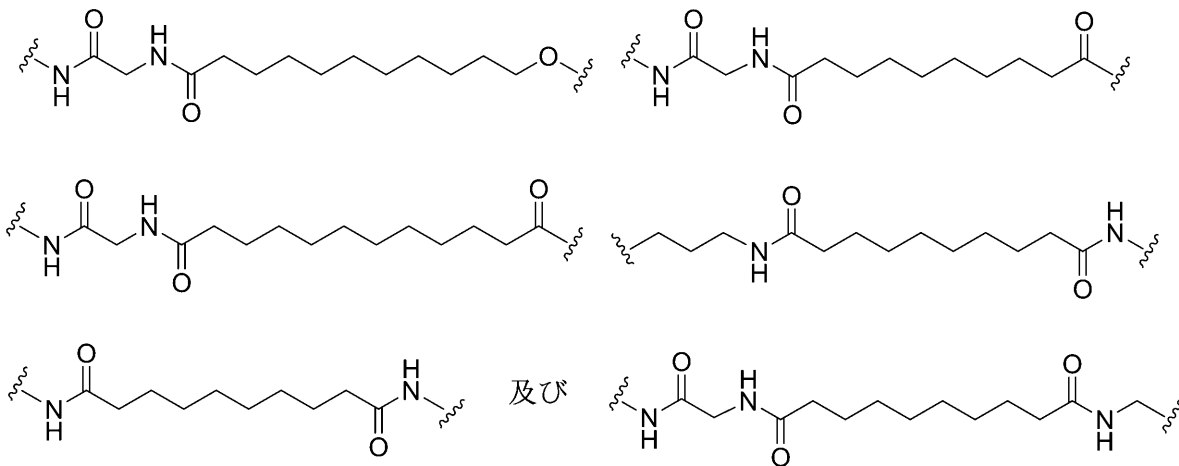
一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に接続されている。

【0071】

一実施形態では、 L^1 は、

【化18】

20



30

からなる群から選択される。

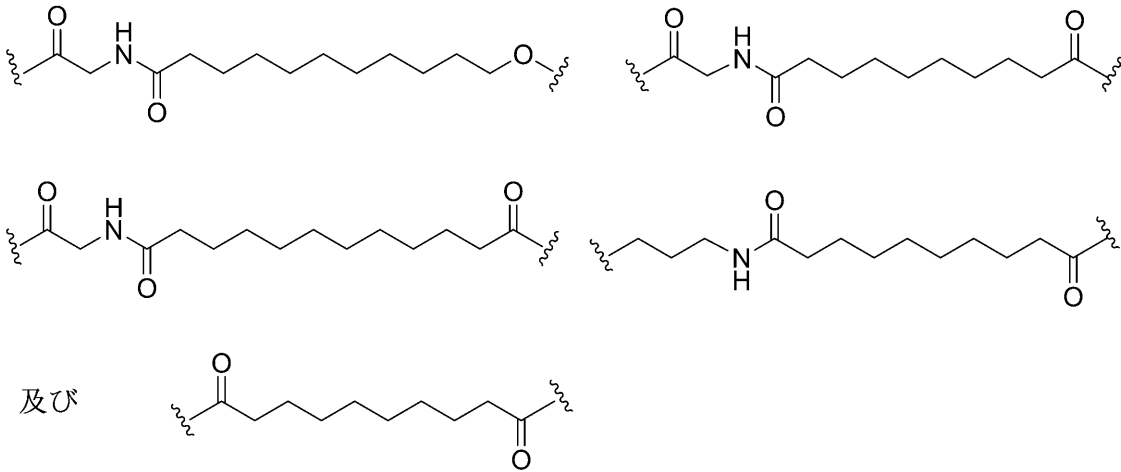
【0072】

一実施形態では、 L^1 は、

40

50

【化 1 9】



10

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0073】

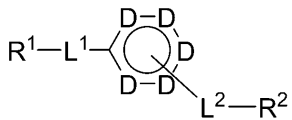
一実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-O-$ または $-CH_2-CH_2-O-$ である。

【0074】

一実施形態では、式 I I の化合物は、以下の式 (I I a) :

20

【化 2 0】



(I I a)

(式中、
各 D は、独立して、

30

【化 2 1】



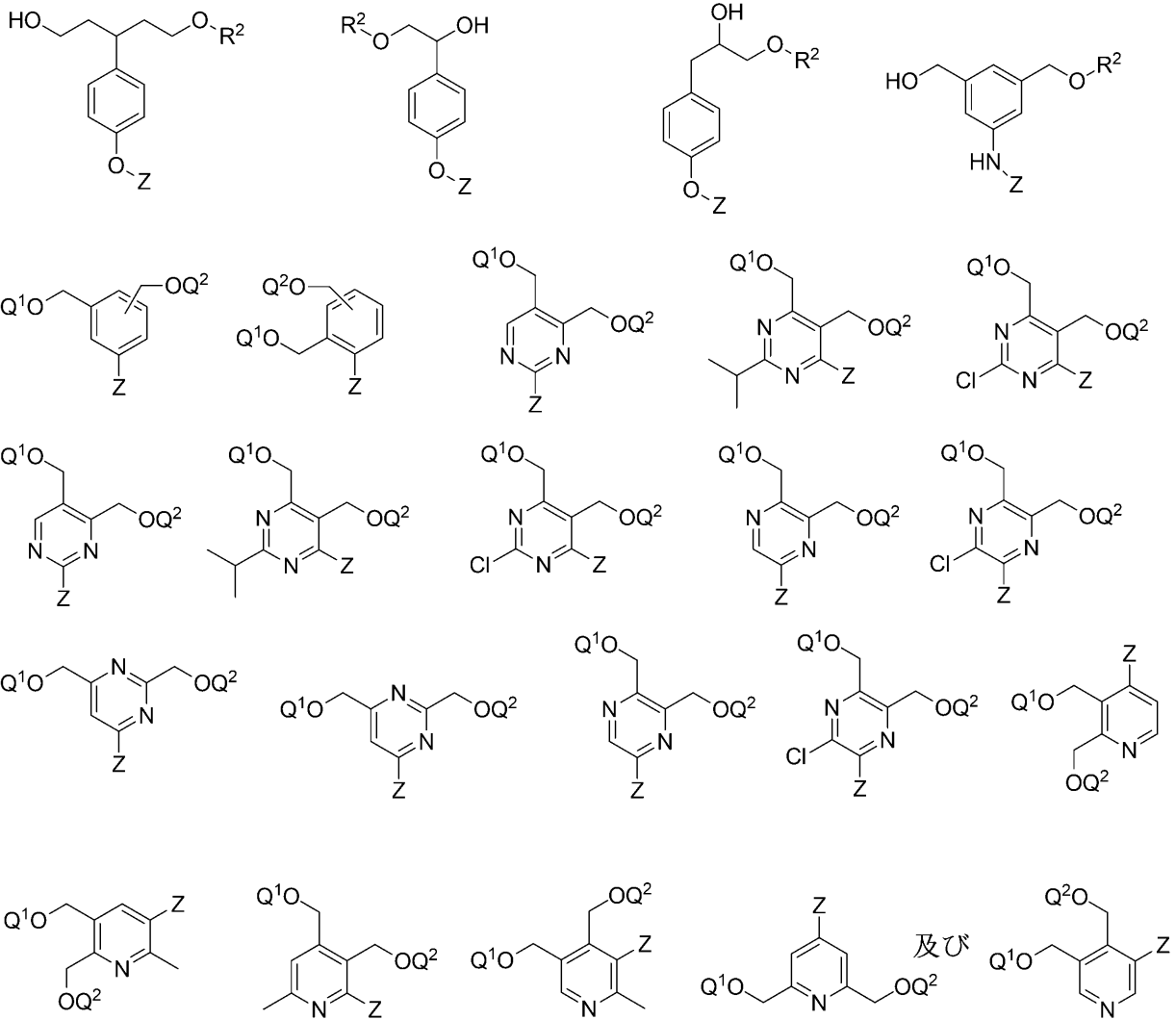
及び $-N=$ からなる群から選択される) ;
またはその塩を有する。

【0075】

一実施形態では、式 (I I a) の化合物は、

40

【化 2 2】



10

20

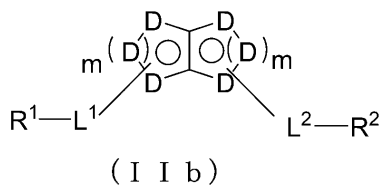
30

(式中、
 Q¹は、水素であり、Q²は、R²であり；またはQ¹は、R²であり、Q²は、水素
 であり；
 Zは、-L¹-R¹である)；
 及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0076】

一実施形態では、式Iの化合物は、以下の式(IIIb)：

【化 2 3】



(IIIb)

(式中、
 各Dは、独立して、

40

50

【化 2 4】



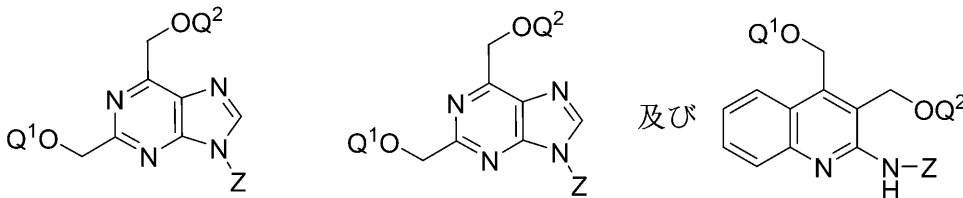
及び - N = からなる群から選択され；

各 m は、独立して、1 または 2 である）；またはそれらの塩からなる群から選択される。

【0077】

一実施形態では、式 I b の化合物は、

【化 2 5】



10

20

(式中、

Q¹ は、水素であり、Q² は、R² であり；または Q¹ は、R² であり、Q² は、水素であり；

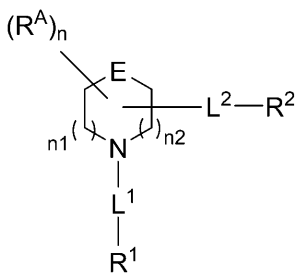
Z は、- L¹ - R¹ である）；

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0078】

一実施形態では、式 I の化合物は、以下の式 (I I c) ；

【化 2 6】



(I I c)

30

(式中、E は、- O - または - C H₂ - であり；

n は、0、1、2、3、及び 4 からなる群から選択され；

n₁ 及び n₂ は、それぞれ独立して、0、1、2、及び 3 からなる群から選択される)

40

；

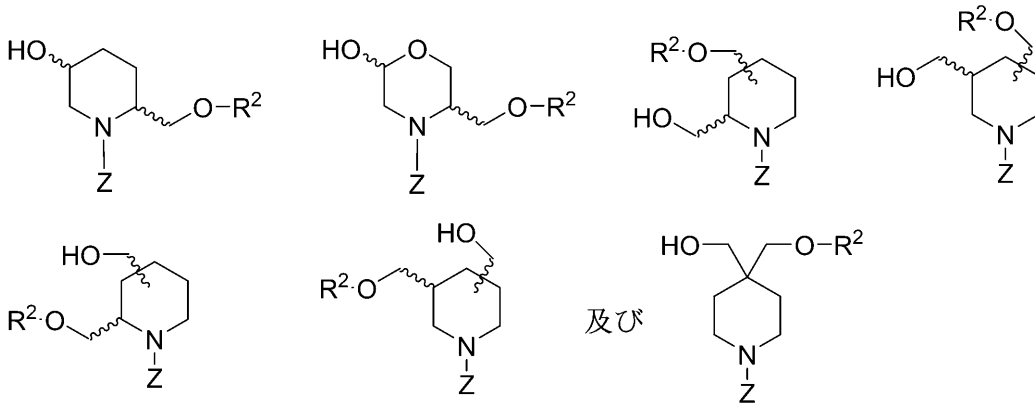
またはそれらの塩からなる群から選択される。

【0079】

所定の実施形態では、式 (I I c) の化合物は、

50

【化 2 7】



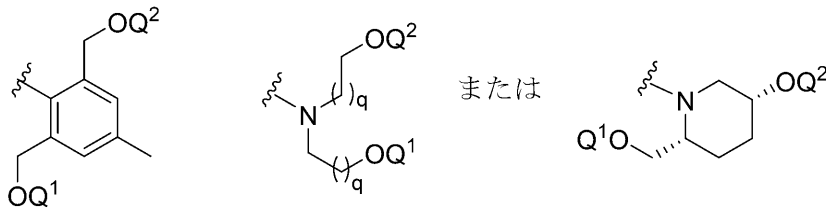
10

(式中、Zは、 $-L^1 - R^1$ である) ;
及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0080】

一実施形態では、 $-A - L^2 - R^2$ 部位は、

【化 2 8】



20

(式中、
 Q^1 は、水素であり、 Q^2 は、 R^2 であり；または Q^1 は、 R^2 であり、 Q^2 は、水素
であり；

30

各qは、独立して、0、1、2、3、4または5である) ;

またはそれらの塩からなる群から選択される。

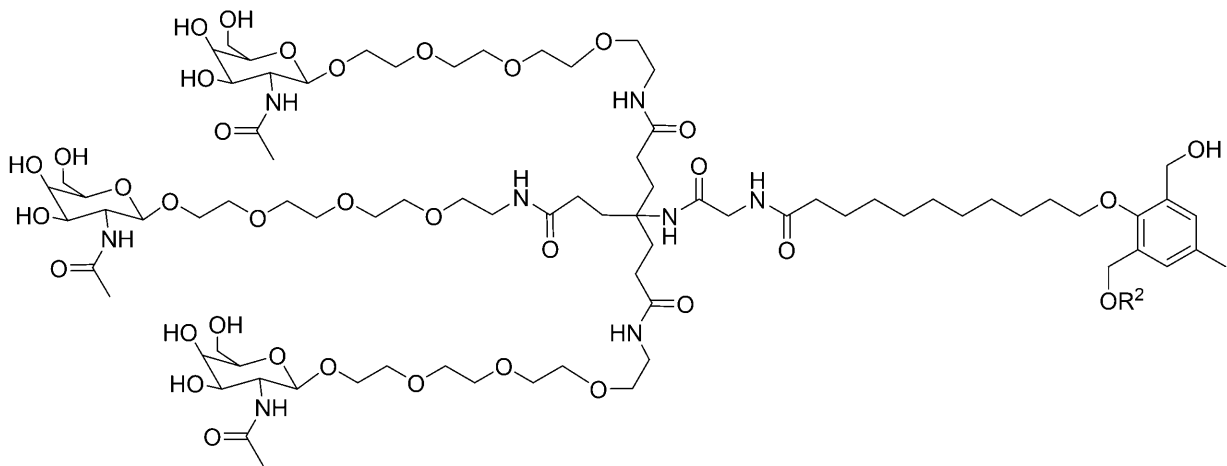
【0081】

一実施形態では、式(I)の化合物は、

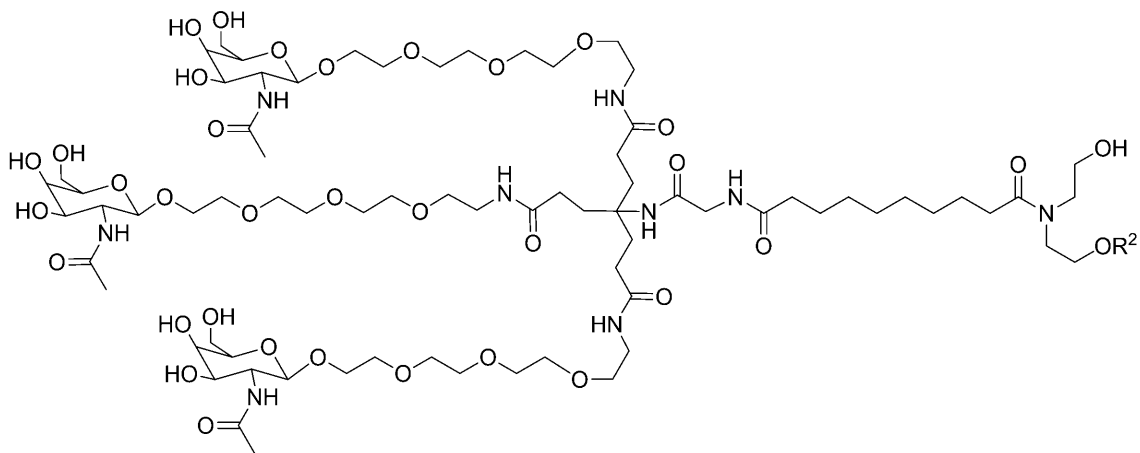
40

50

【化 2 9 - 1】

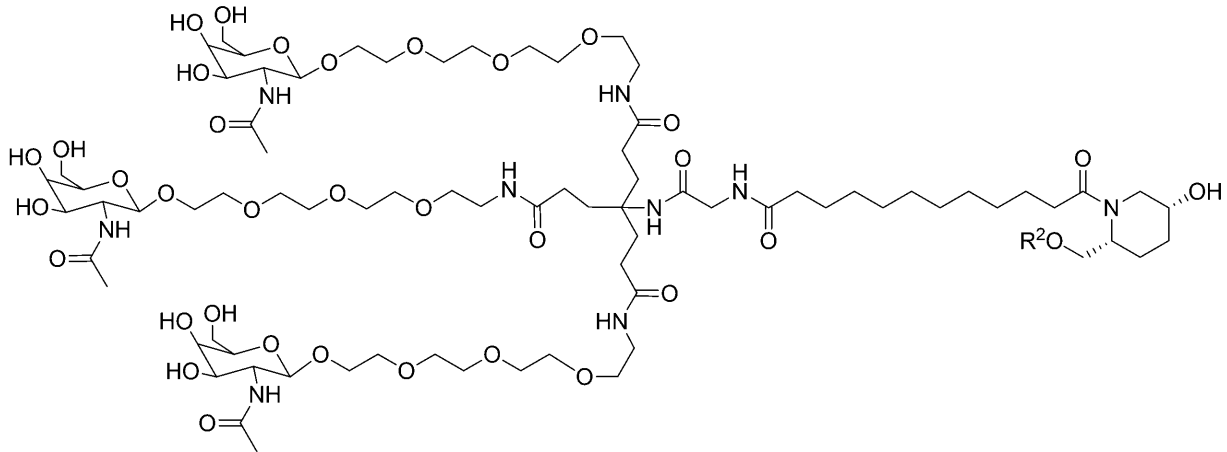


10



20

及び



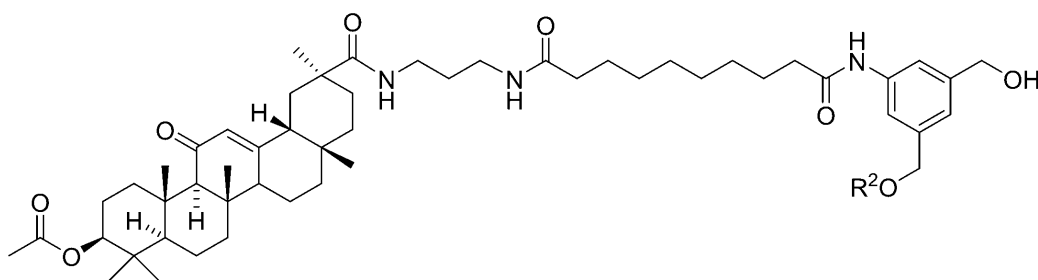
30

40

50

【化 2 9 - 2】

及び



10

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【 0 0 8 2】

一実施形態では、R¹は、

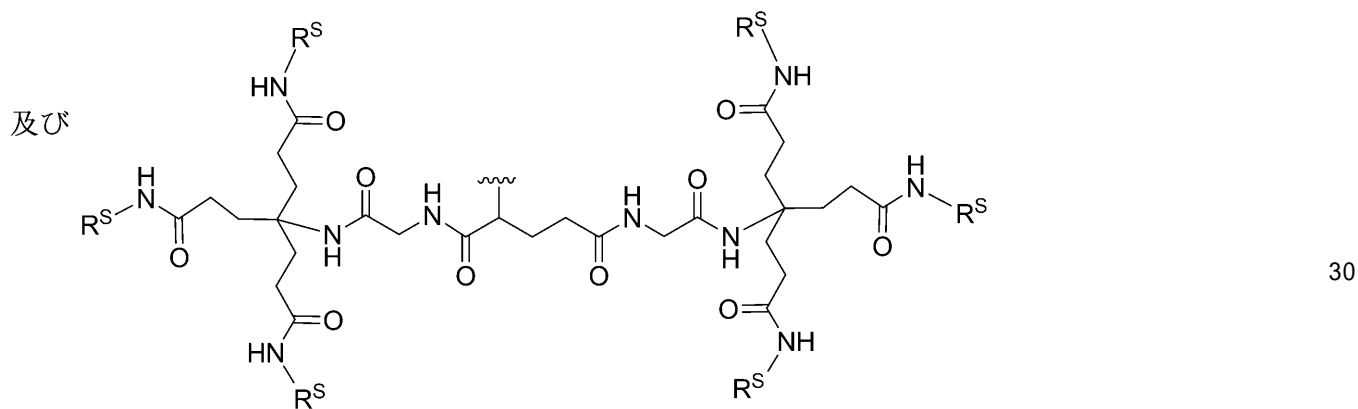
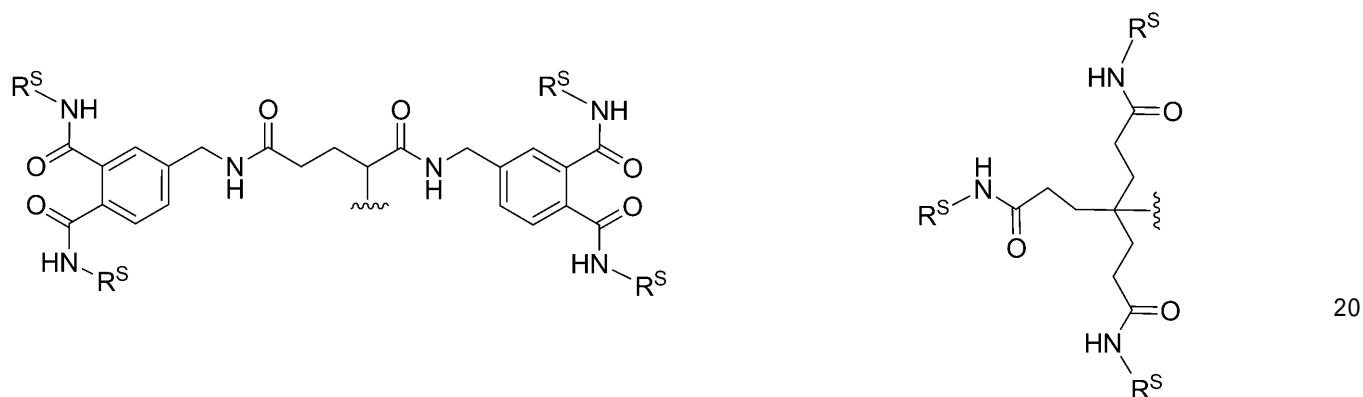
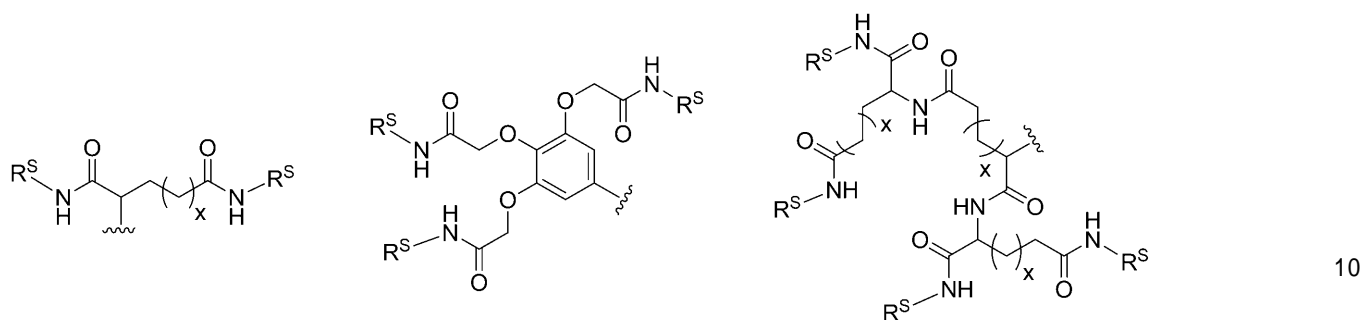
20

30

40

50

【化 3 0】



(式中、 R^S は、
【化 3 1】



であり；

n は、2、3、または4であり；

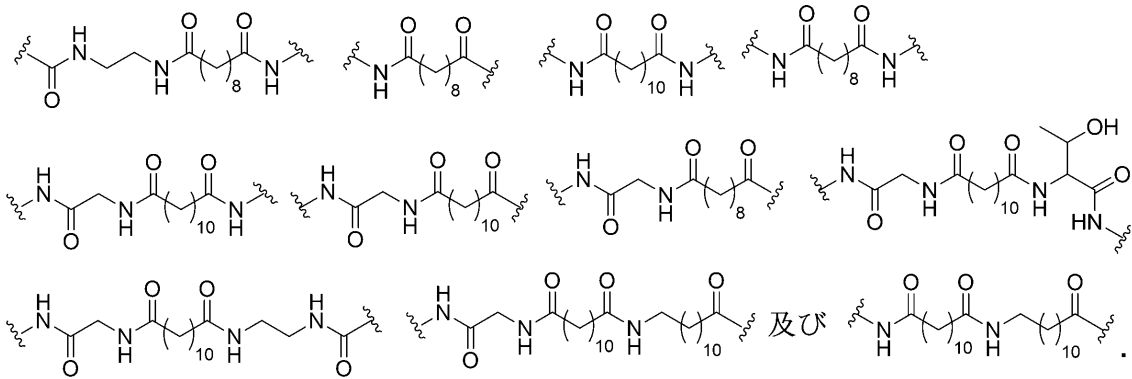
x は、1または2である)

からなる群から選択される。

【0083】

一実施形態では、 L^1 は、

【化 3 2】



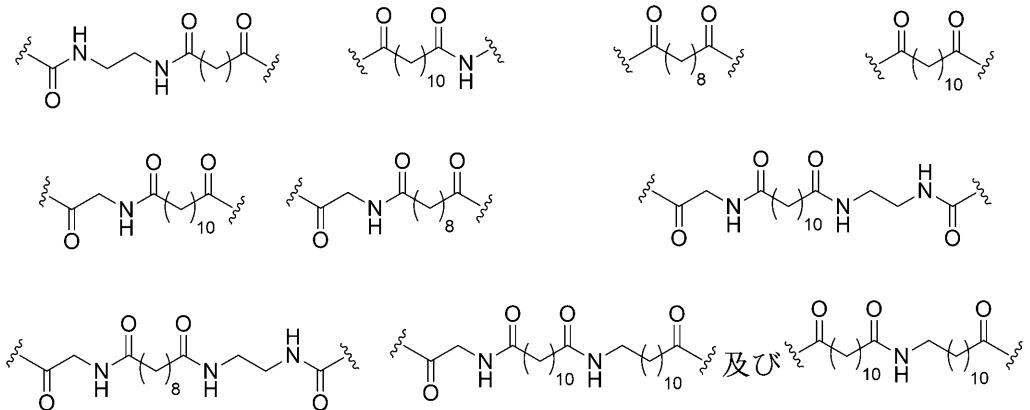
10

からなる群から選択される。

【0084】

一実施形態では、 L^1 は、

【化 3 3】



20

からなる群から選択される。

【0085】

一実施形態では、 A は、非存在、フェニル、ピロリジニル、またはシクロペンチルである。

【0086】

一実施形態では、 L^2 は、ヒドロキシで任意に置換された C_{1-4} アルキレン - O - である。

【0087】

一実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、または $-CH(OH)CH_2O-$ である。

40

【0088】

一実施形態では、各 R^A は、独立して、ヒドロキシまたはヒドロキシルで任意に置換された C_{1-8} アルキルである。

【0089】

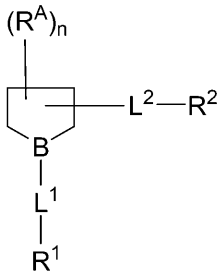
一実施形態では、各 R^A は、独立して、ヒドロキシ、メチル及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される。

【0090】

一実施形態では、式 I の化合物は、以下の式 (II g) :

50

【化 3 4】



10

(I I g)

(式中、 B は、 - N - または - C H - であり ;

L¹ は、非存在または - N H - であり ;

L² は、ヒドロキシルまたはハロで任意に置換された C₁ - 4 アルキレン - O - であり ;

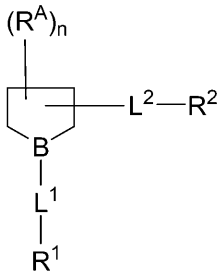
n は、 0、 1、 または 2 である) ;

またはその塩を有する。

【 0 0 9 1】

一実施形態では、式 I の化合物は、以下の式 (I I g) : 20

【化 3 5】



30

(I I g)

(式中、 B は、 - N - または - C H - であり ;

L¹ は、非存在または - N H - であり ;

L² は、ヒドロキシルまたはハロで任意に置換された C₁ - 4 アルキレン - O - であり ;

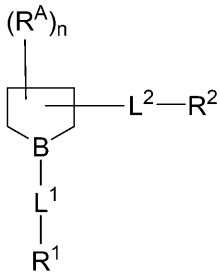
n は、 0、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 または 7 である) ;

またはその塩を有する。

【 0 0 9 2】

一実施形態では、式 I の化合物は、以下の式 (I I g) : 40

【化 3 6】



10

(I I g)

(式中、Bは、- N - または - C H - であり；

L¹は、非存在または - N H - であり；

L²は、ヒドロキシルまたはハロで任意に置換された C₁ - 4 アルキレン - O - であり

；

nは、0、1、2、3、または4である)；

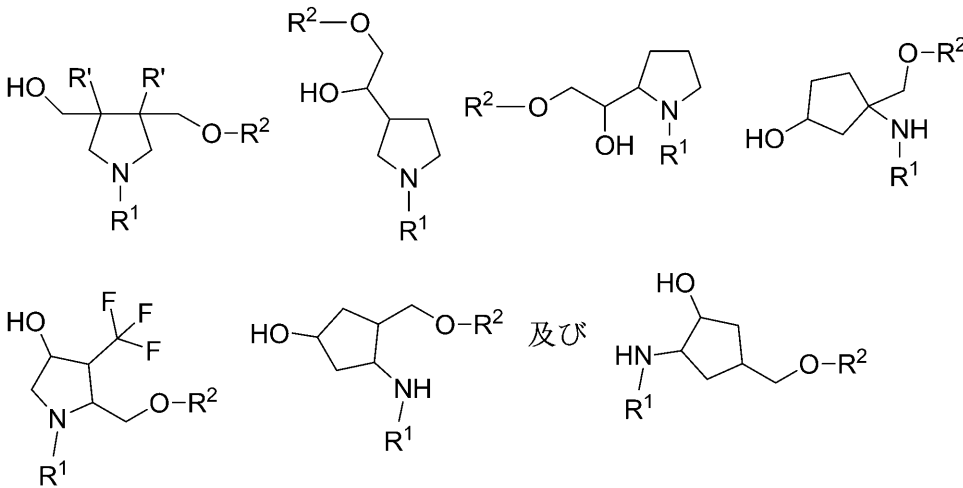
またはその塩を有する。

【 0 0 9 3】

一実施形態では、式 (I I g) の化合物は、

20

【化 3 7】



30

(式中、R'は、C₁ - 9 アルキル、C₂ - 9 アルケニルまたは C₂ - 9 アルキニルであり； C₁ - 9 アルキル、C₂ - 9 アルケニルまたは C₂ - 9 アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換されている)；

及びそれらの塩からなる群から選択される。

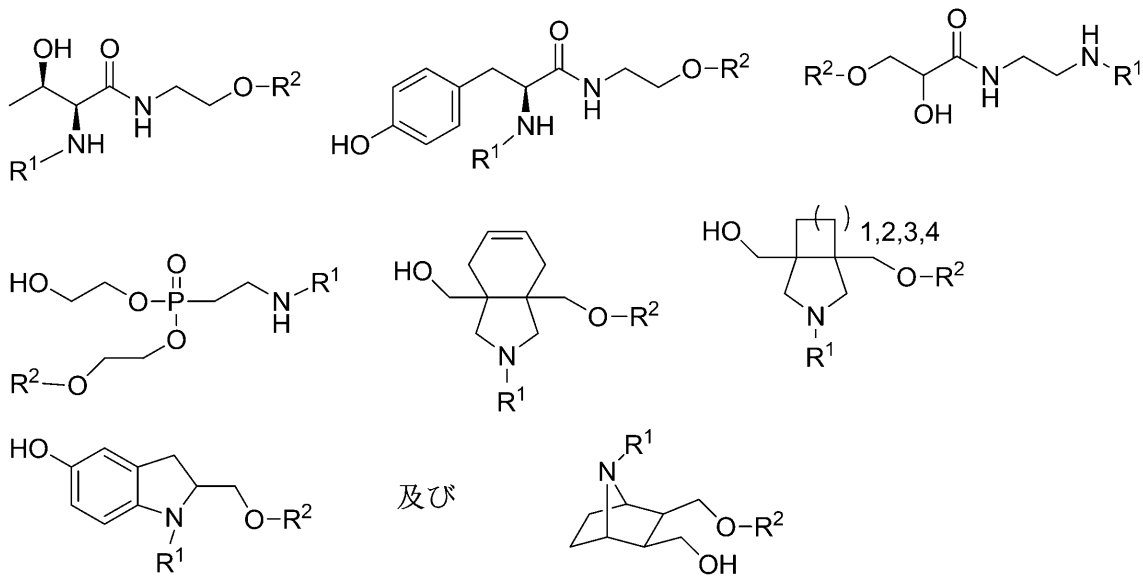
40

【 0 0 9 4】

一実施形態では、式 I の化合物は、

50

【化 3 8】



10

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【0095】

20

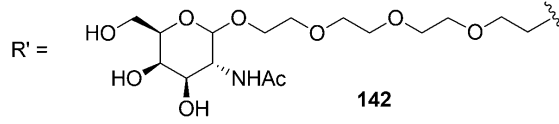
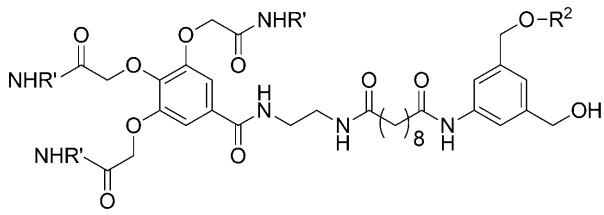
一実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、

30

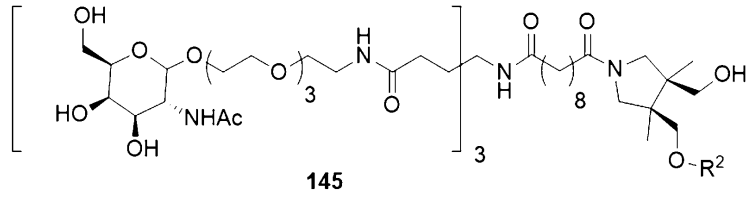
40

50

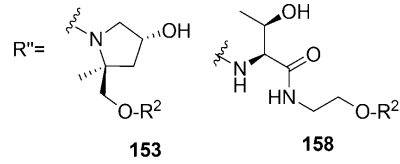
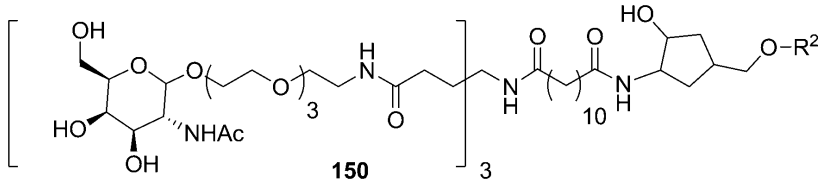
【化 3 9 - 1】



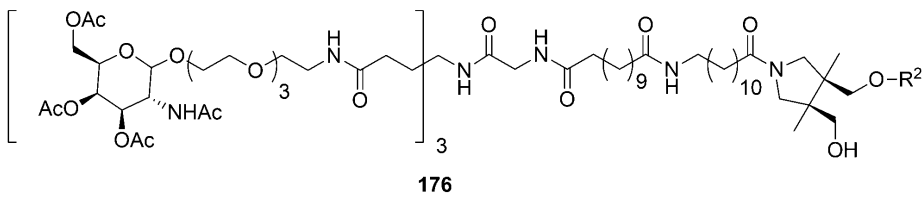
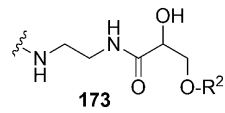
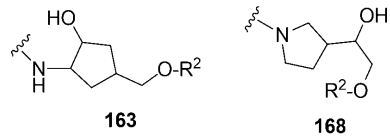
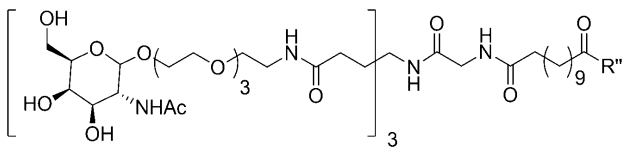
10



20



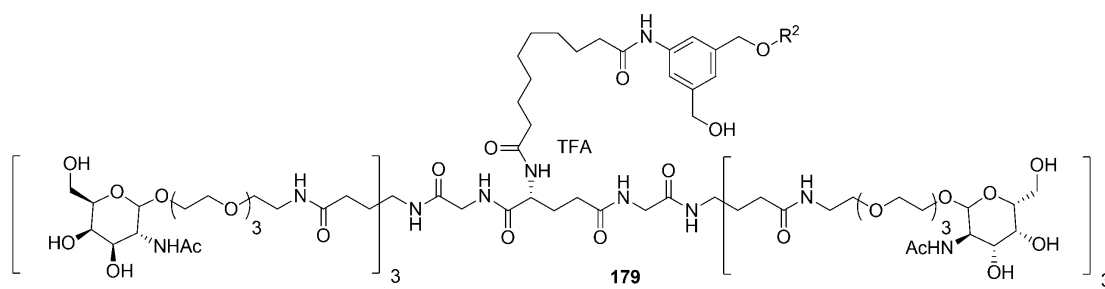
30



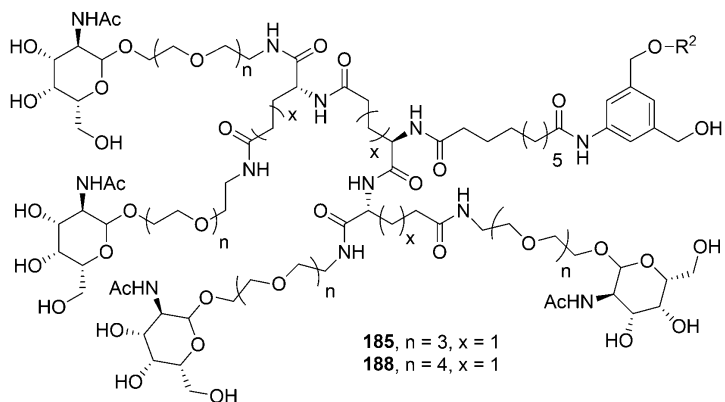
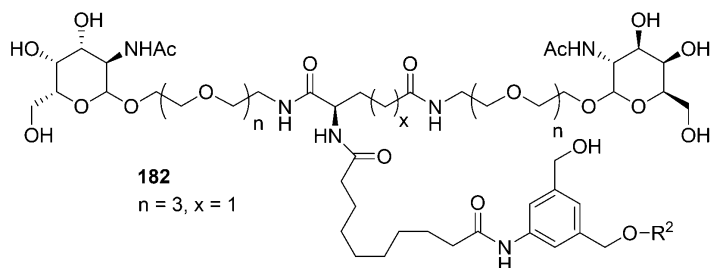
40

50

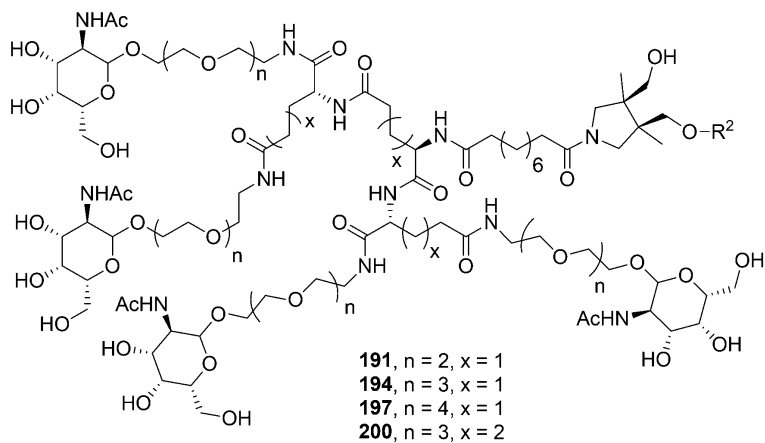
【化 3 9 - 2】



10



20

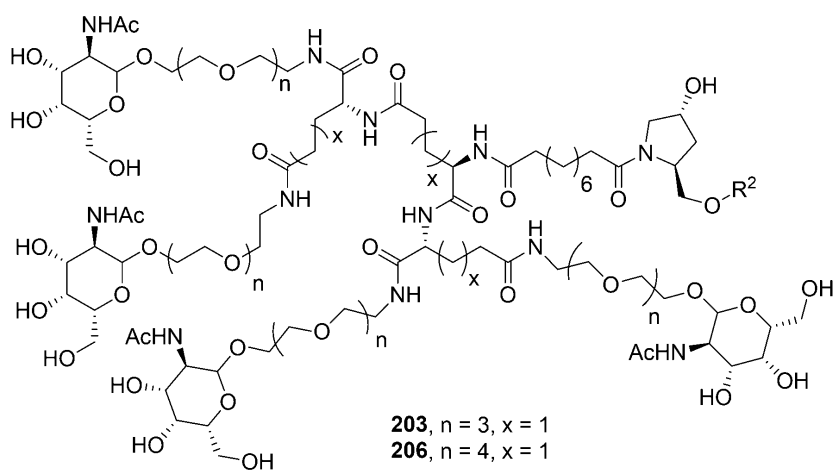


30

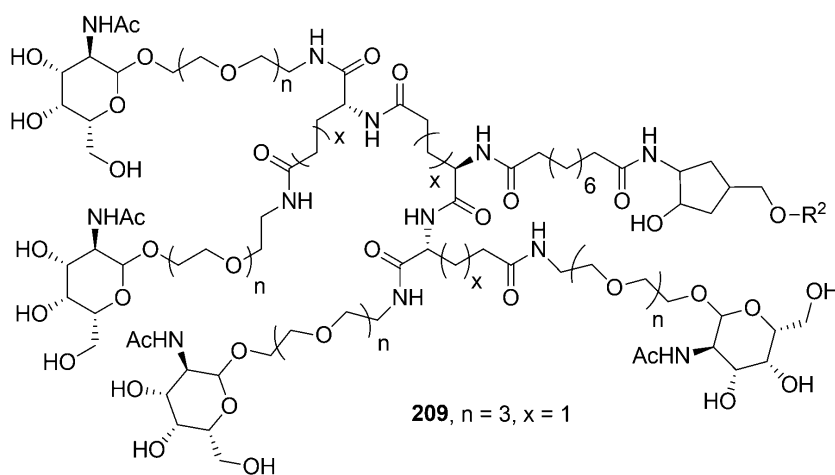
40

50

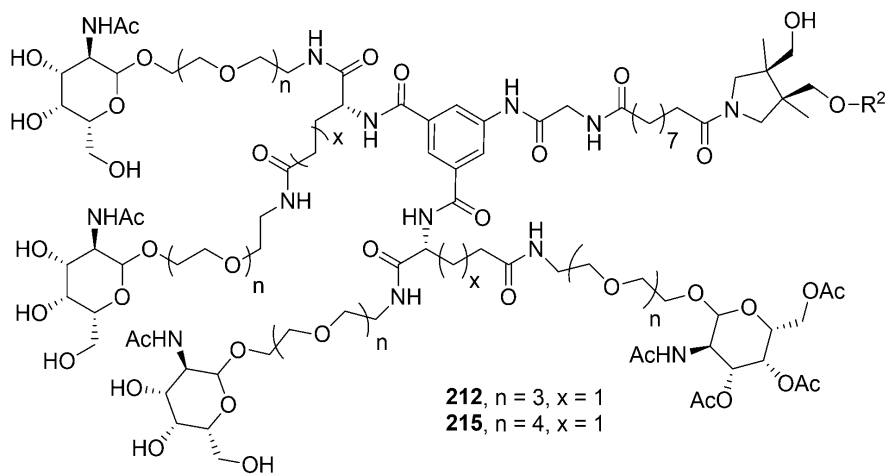
【化 3 9 - 3】



10



20

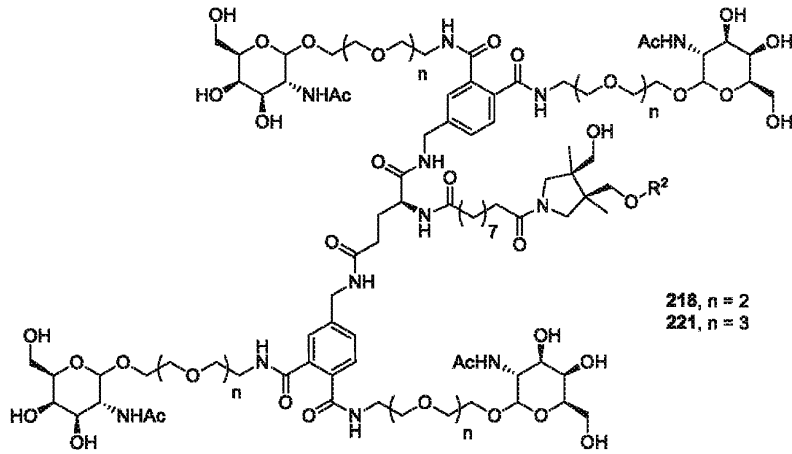


30

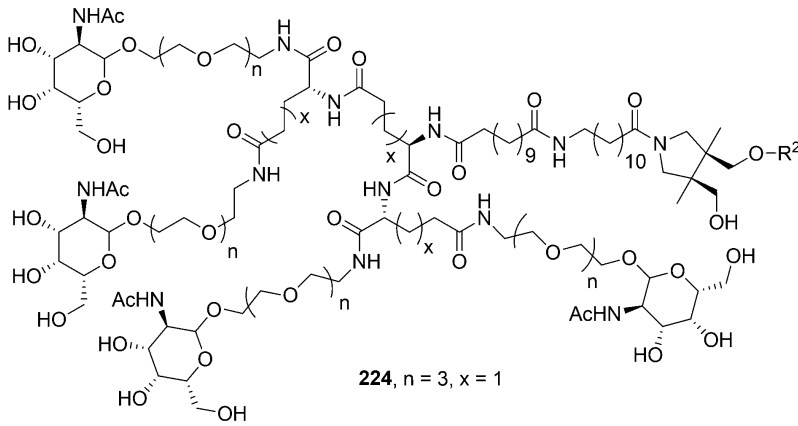
40

50

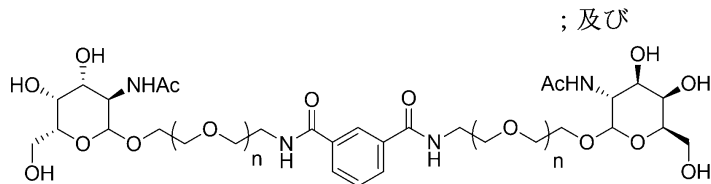
【化 3 9 - 4】



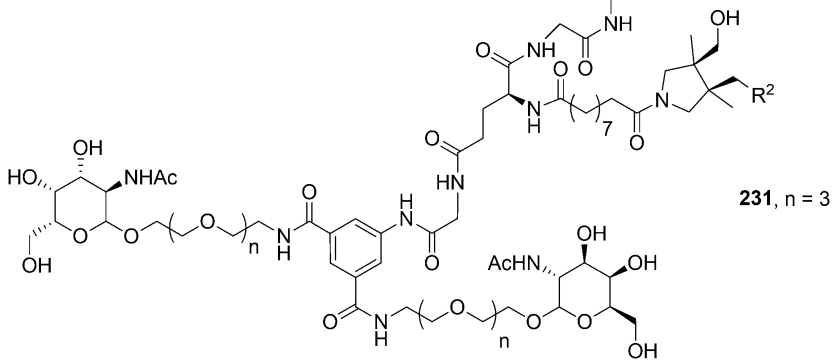
10



20



30



40

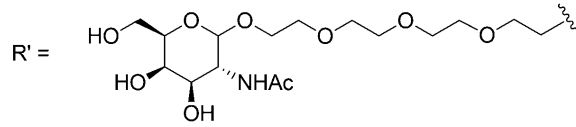
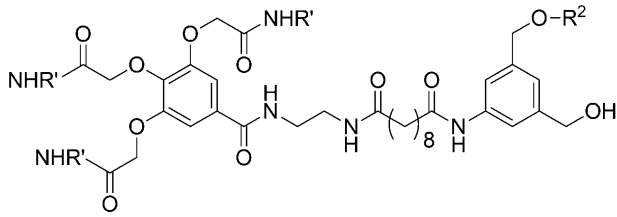
からなる群から選択される。

【0096】

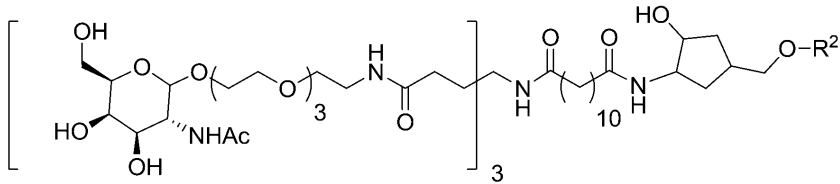
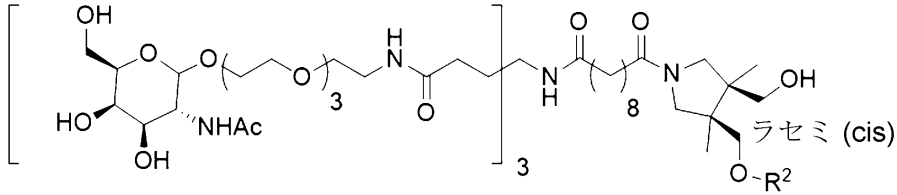
一実施形態では、式 I の化合物またはその塩は、

50

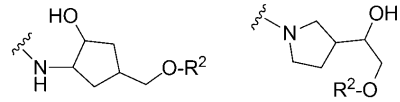
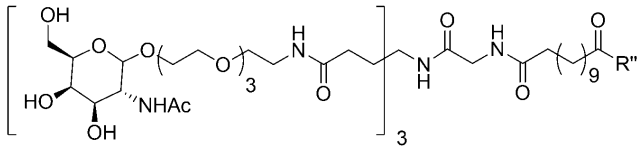
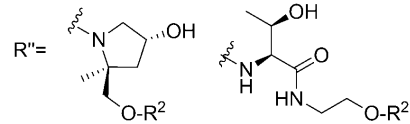
【化 4 0 - 1】



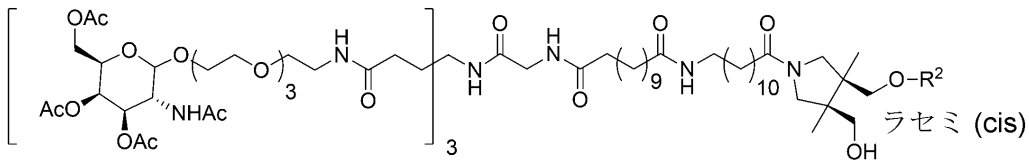
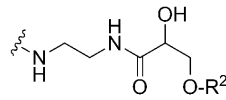
10



20



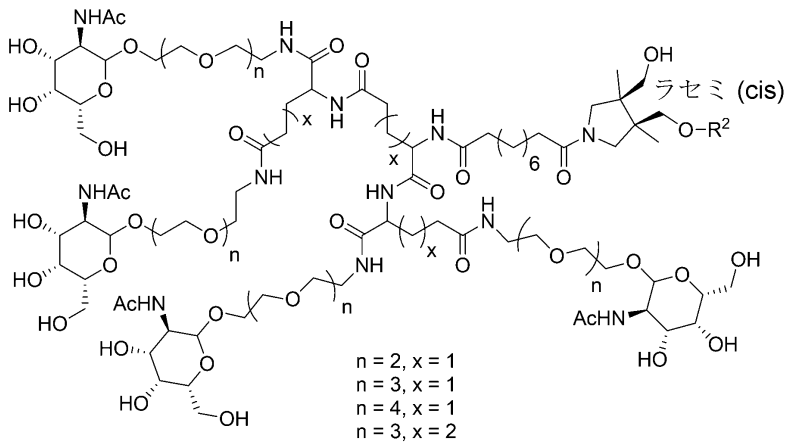
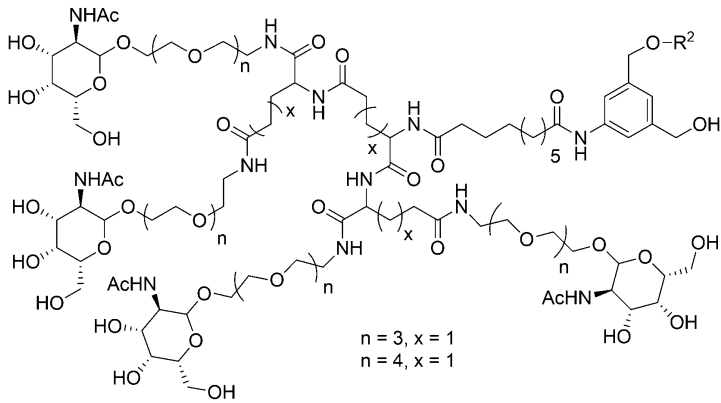
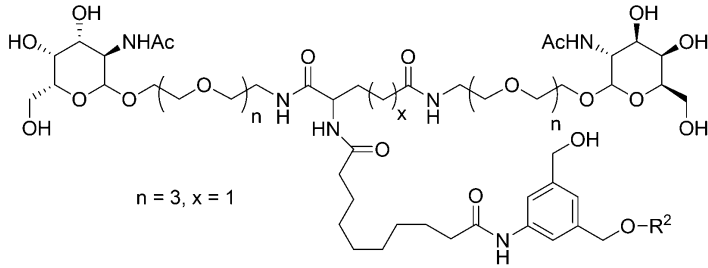
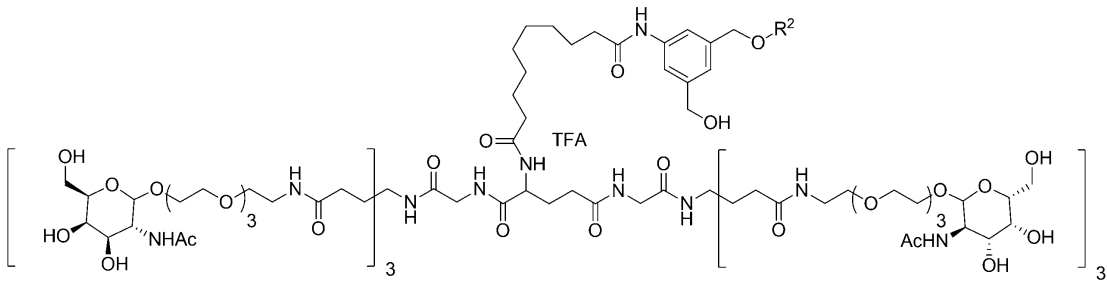
30



40

50

【化 4 0 - 2】



10

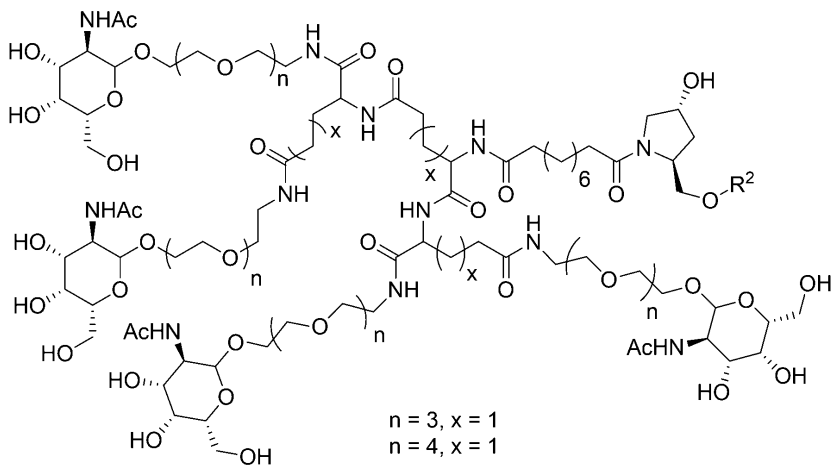
20

30

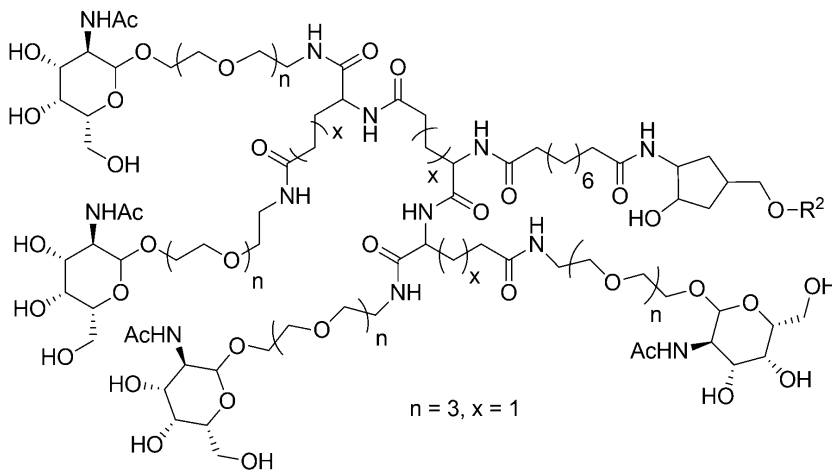
40

50

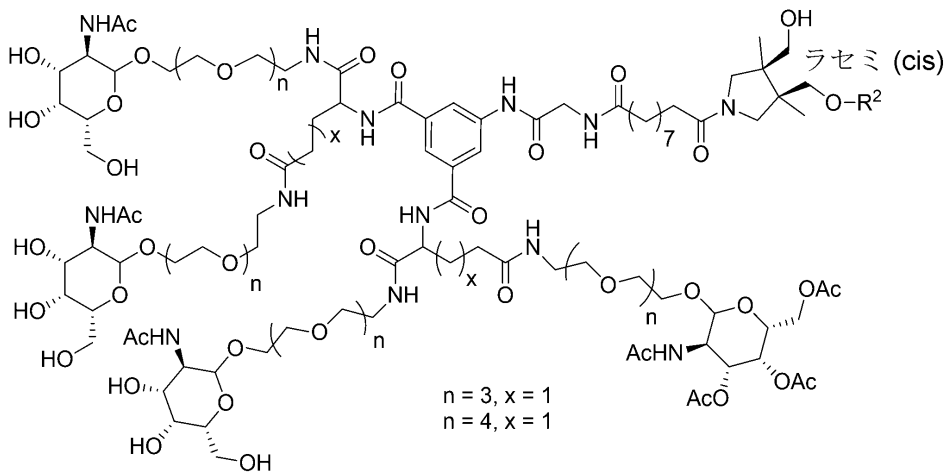
【化 4 0 - 3】



10



20

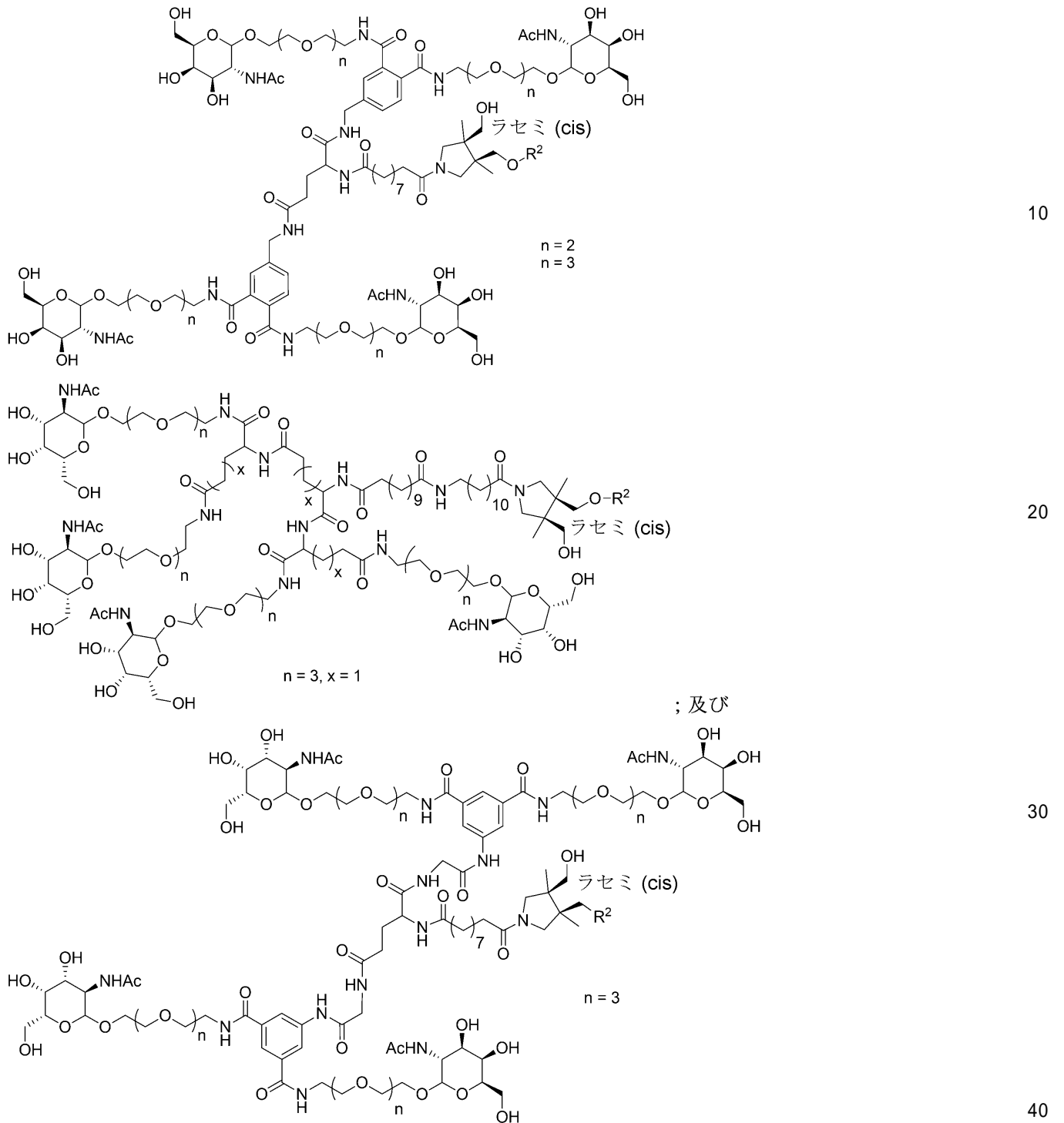


30

40

50

【化 4 0 - 4】

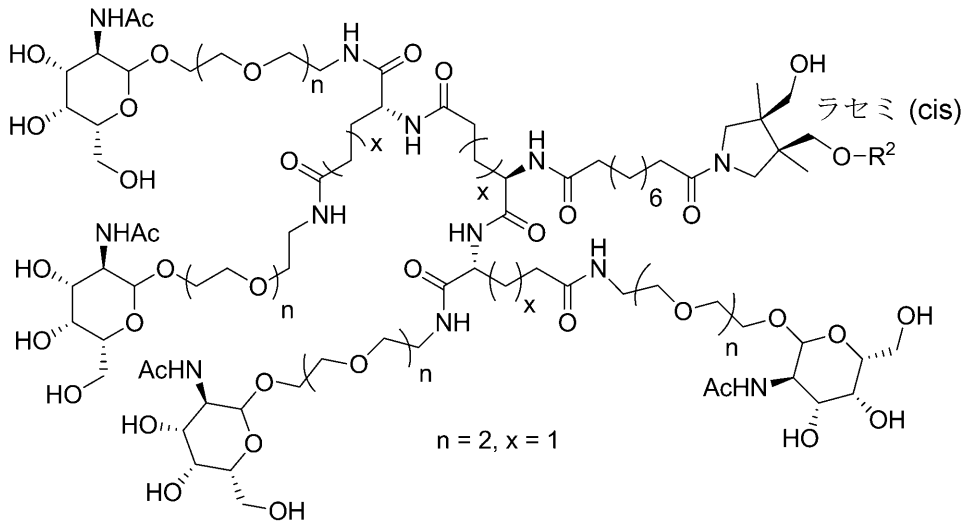


またはそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される。

【0097】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 4 1】



10

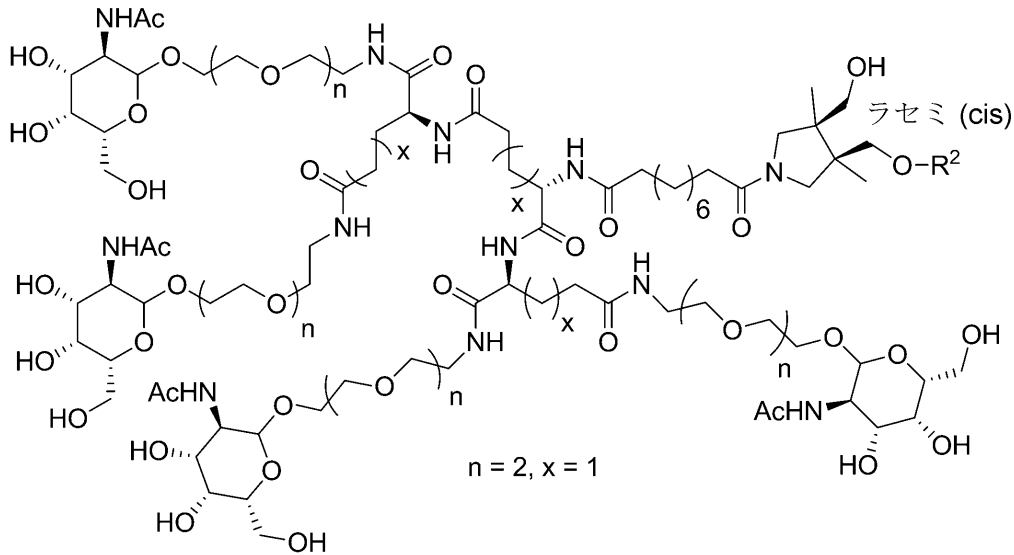
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 9 8 】

一実施形態では、式 I の化合物は、

20

【化 4 2】



30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

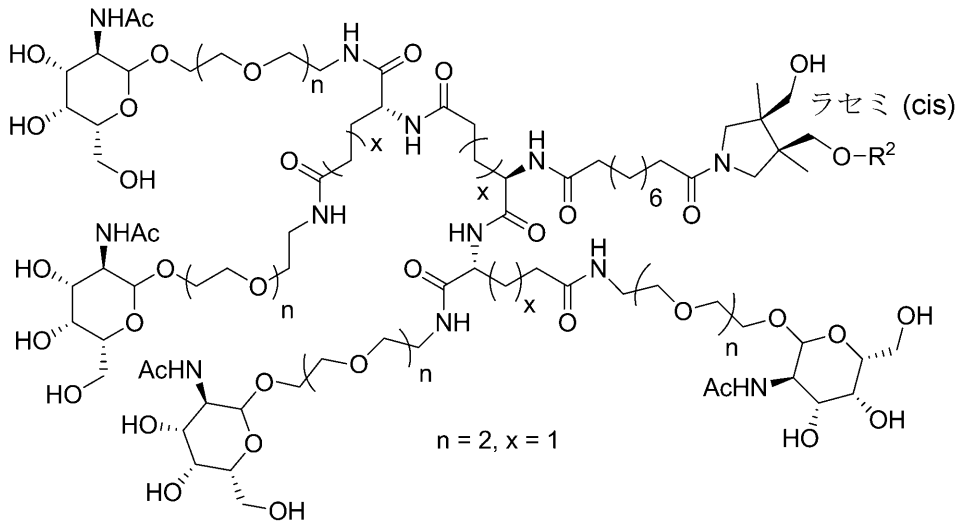
【 0 0 9 9 】

一実施形態では、式 I の化合物は、

40

50

【化 4 3】



10

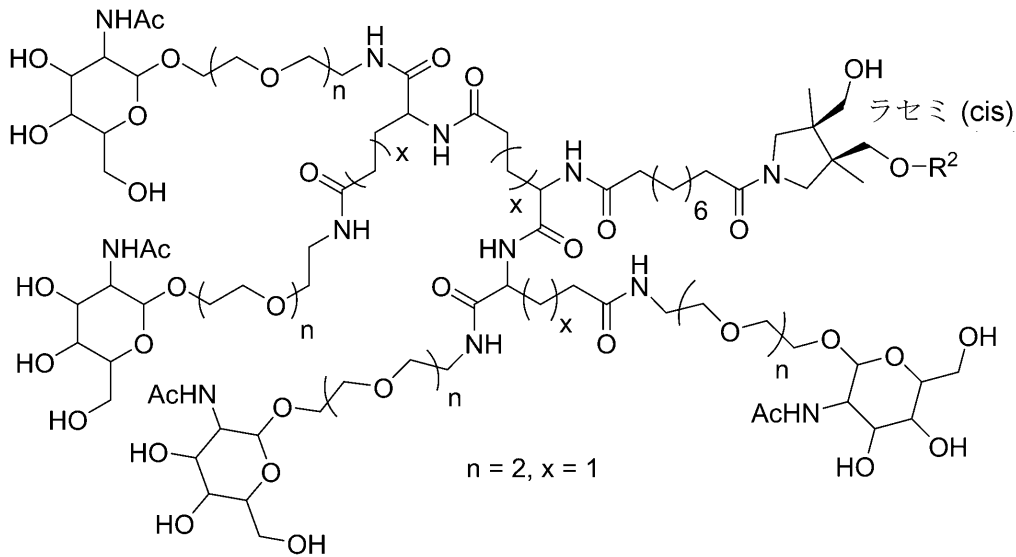
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 0 】

一実施形態では、式 I の化合物は、

20

【化 4 4】



30

または薬学的に許容可能な塩である。

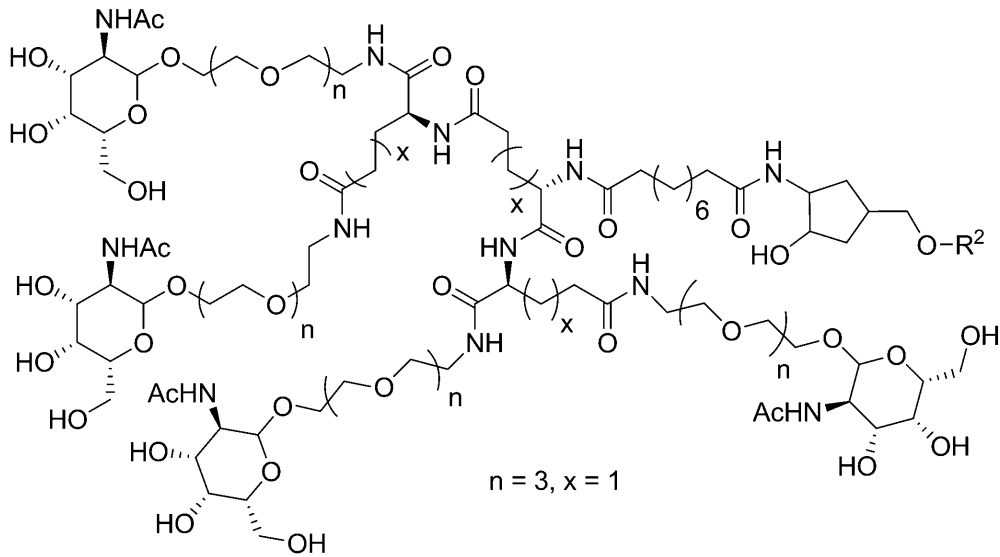
【 0 1 0 1 】

一実施形態では、式 I の化合物は、

40

50

【化 4 5】



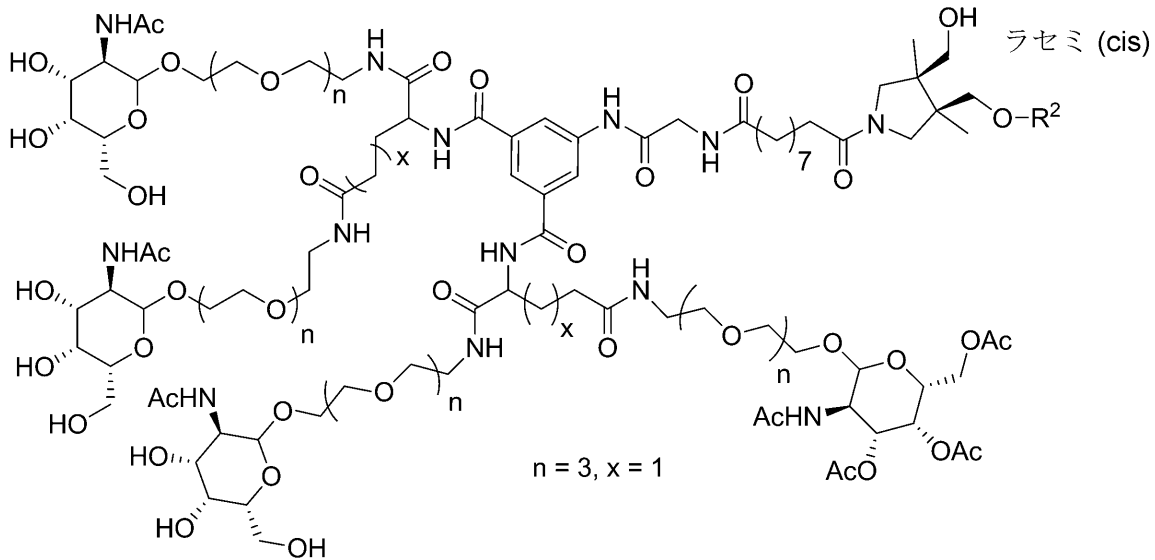
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 2】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 4 6】



30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

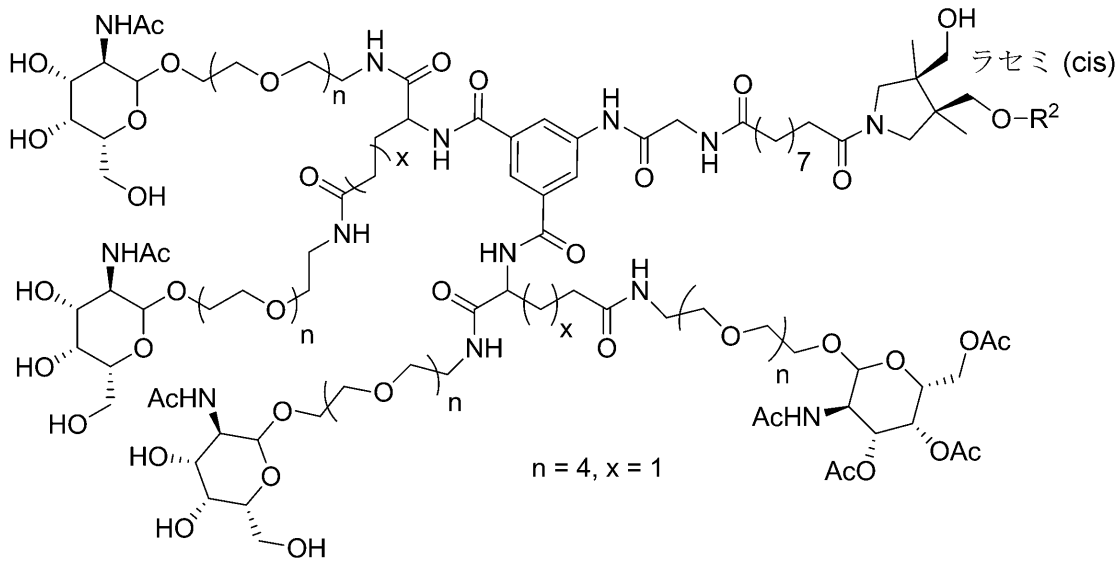
【 0 1 0 3】

一実施形態では、式 I の化合物は、

40

50

【化 4 7】



10

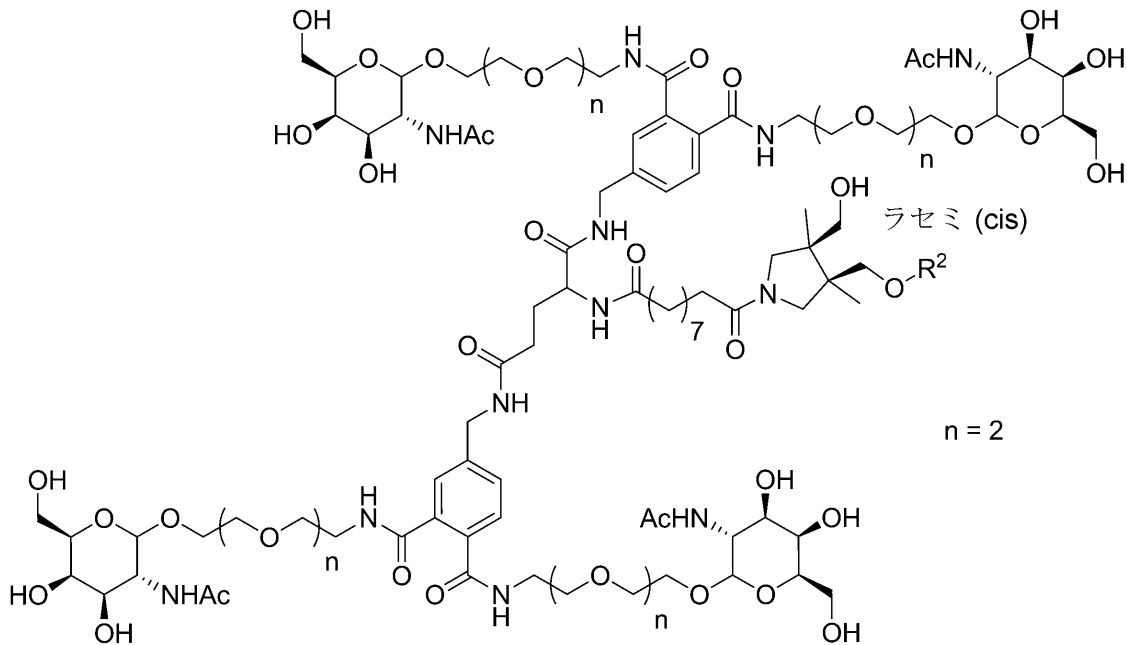
またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 4】

20

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 4 8】



30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

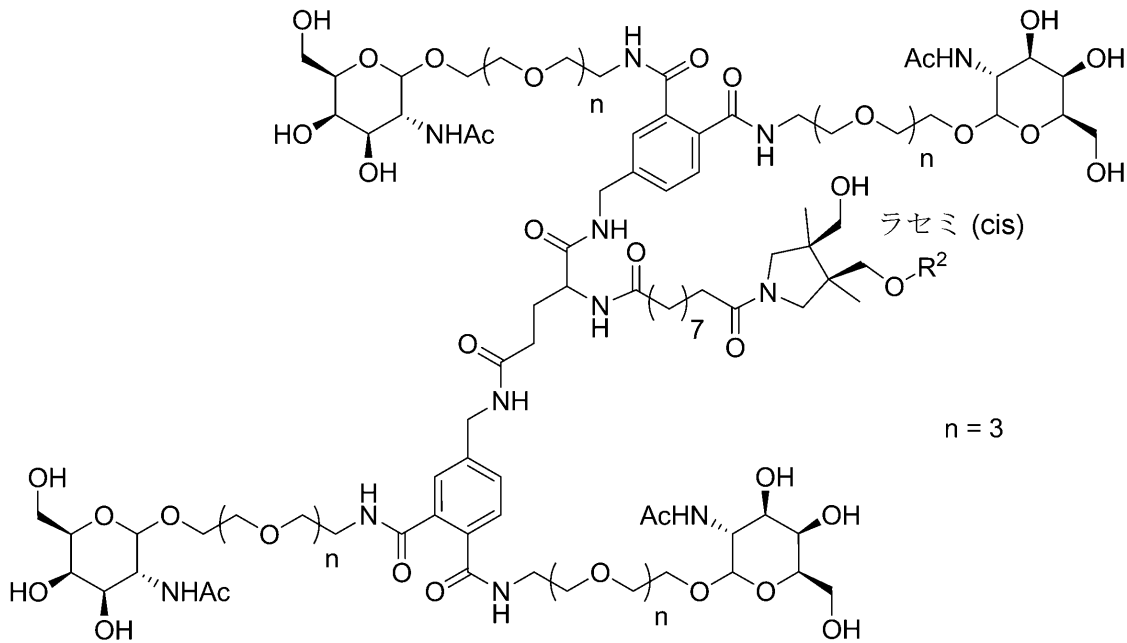
【 0 1 0 5】

40

一実施形態では、式 I の化合物は、

50

【化 4 9】

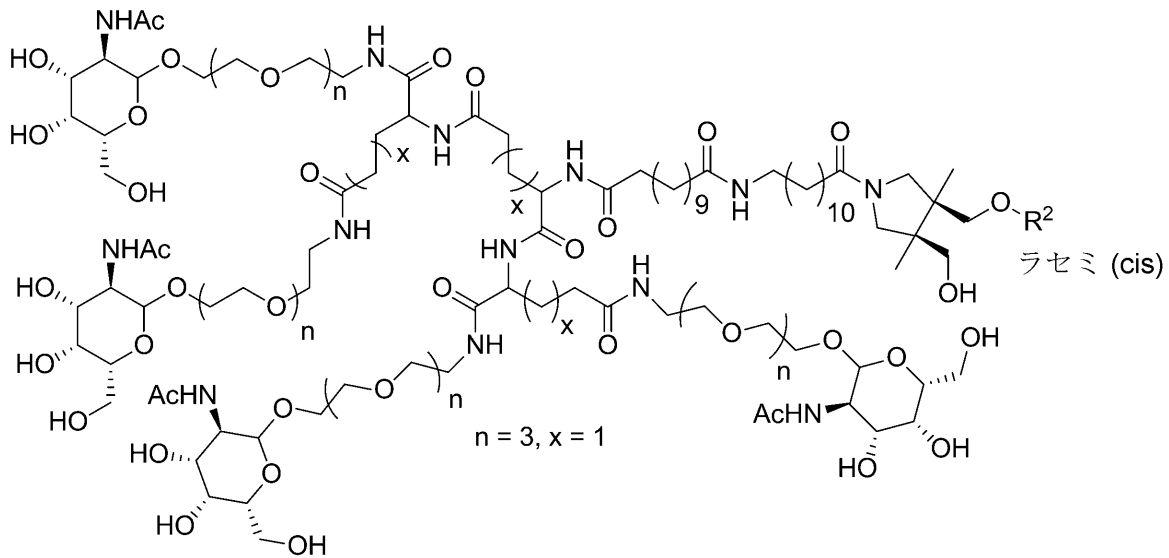


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 6】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 5 0】

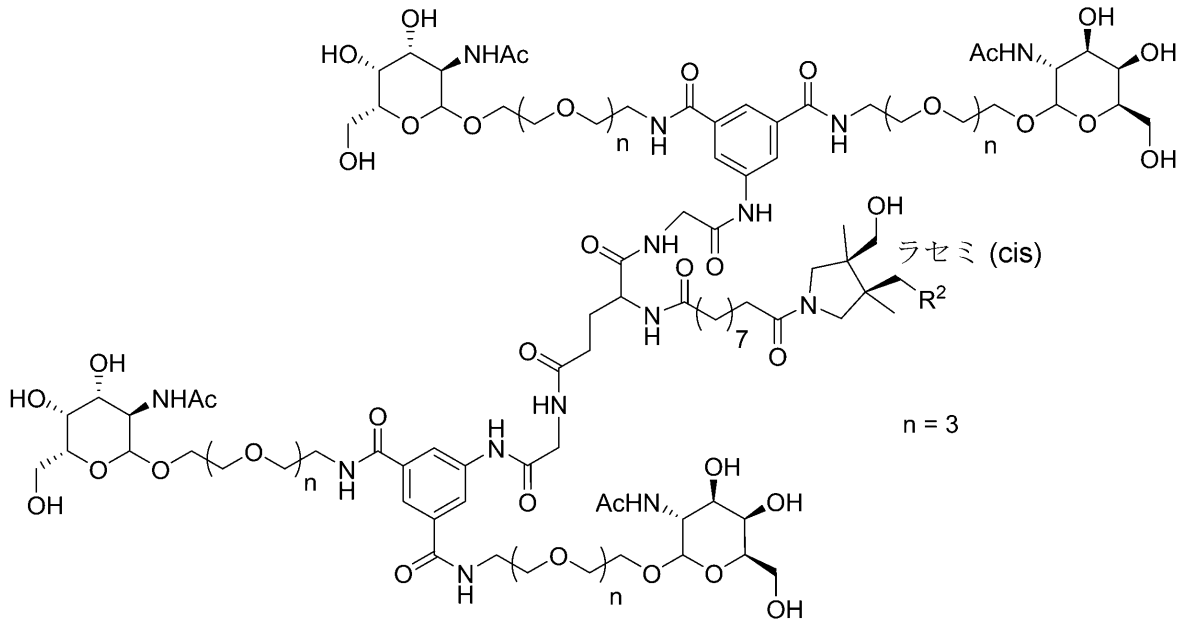


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 7】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 5 1】

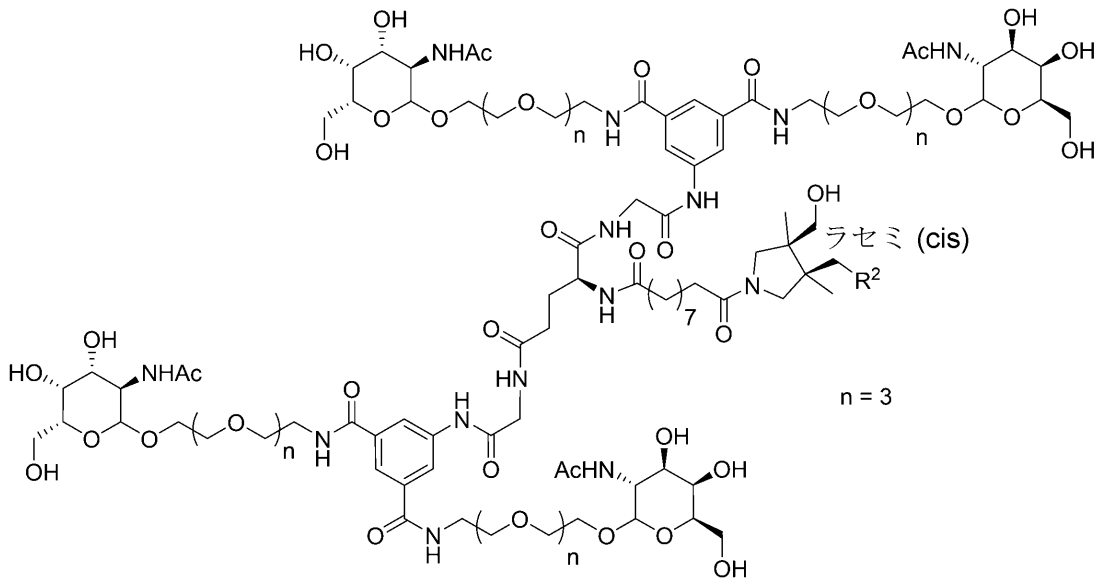


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 8】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化 5 2】

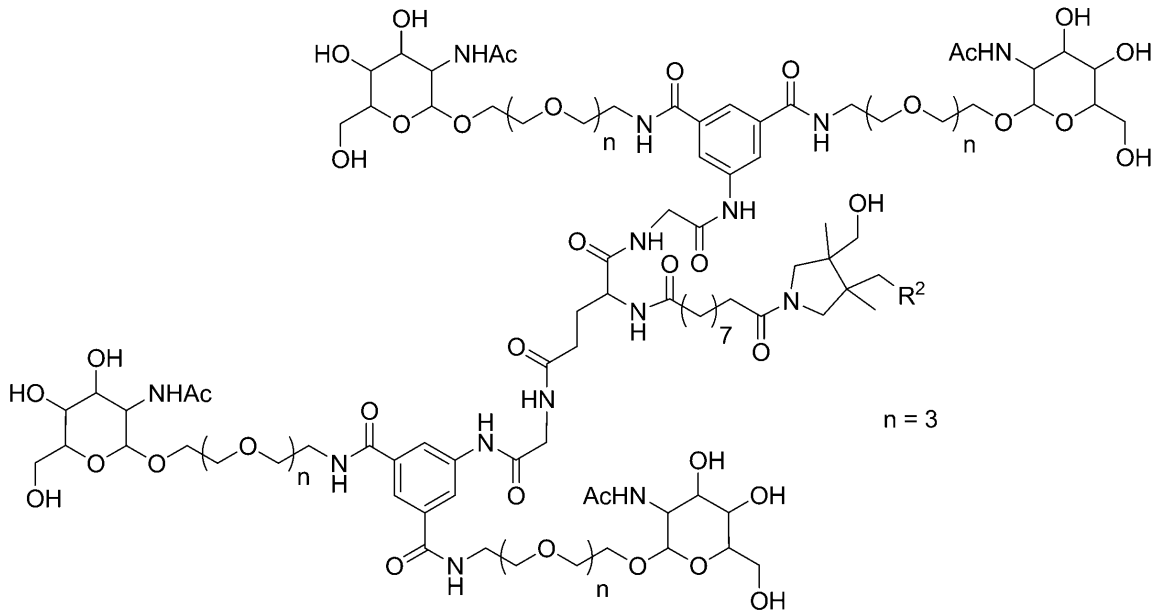


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 1 0 9】

一実施形態では、式 I の化合物は、

【化53】

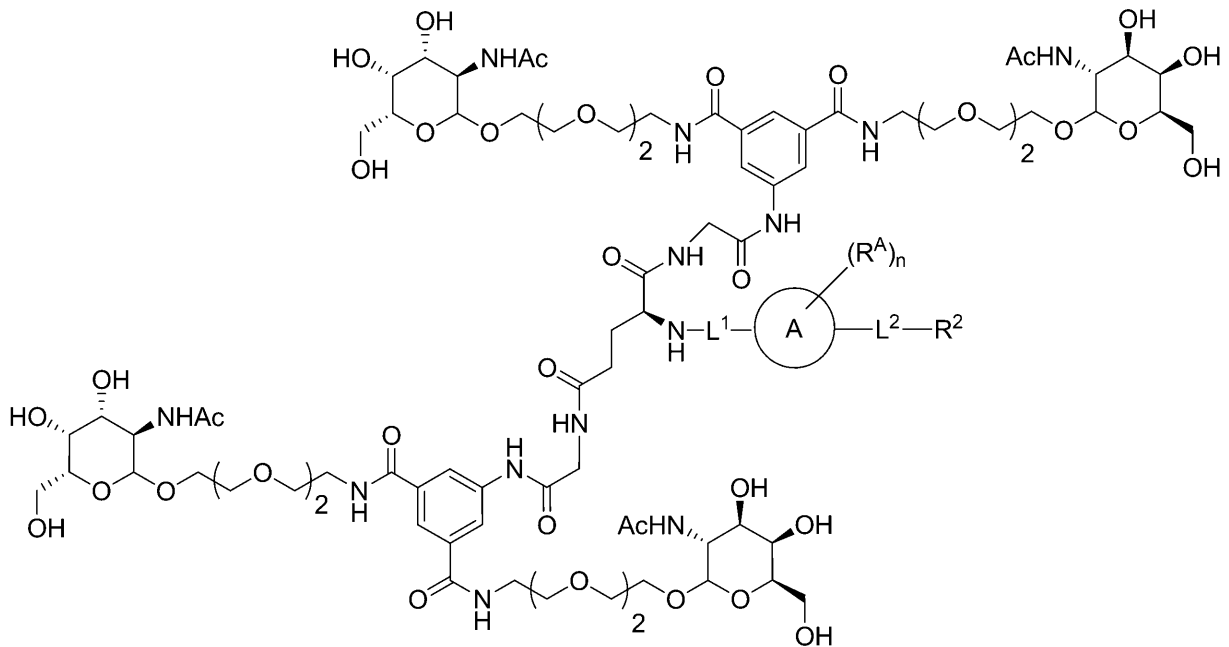


またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0110】

一実施形態では、本発明は、式：

【化54】

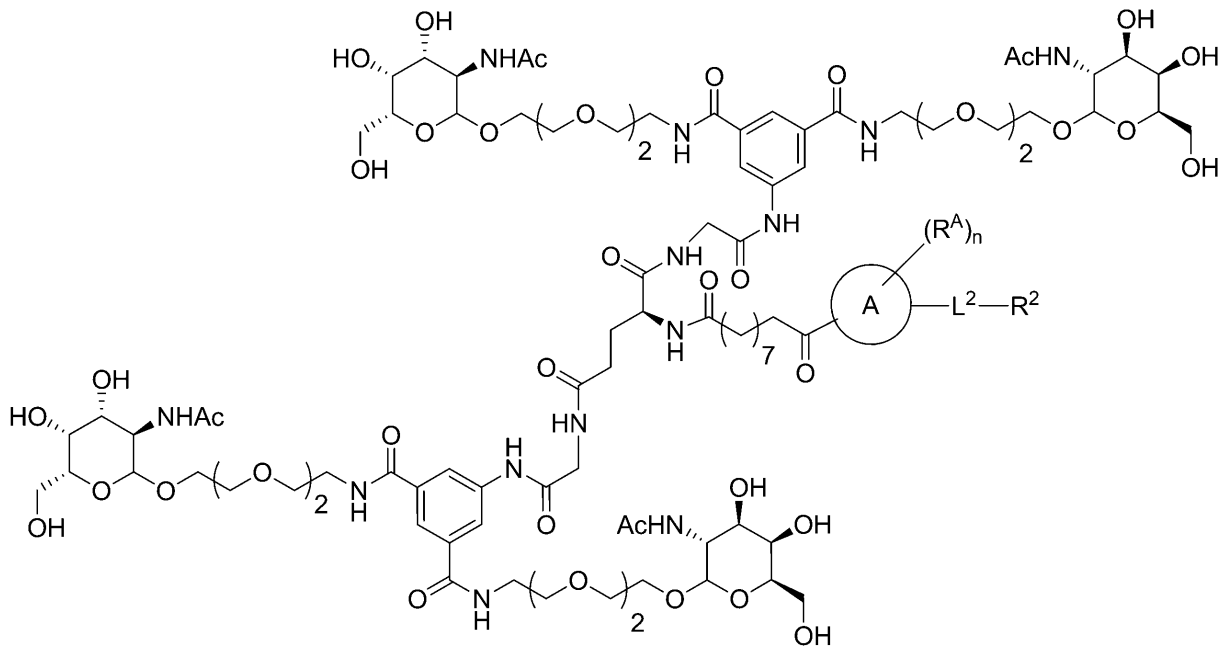


の化合物またはその塩を提供する。

【0111】

一実施形態では、本発明は、式：

【化 5 5】



10

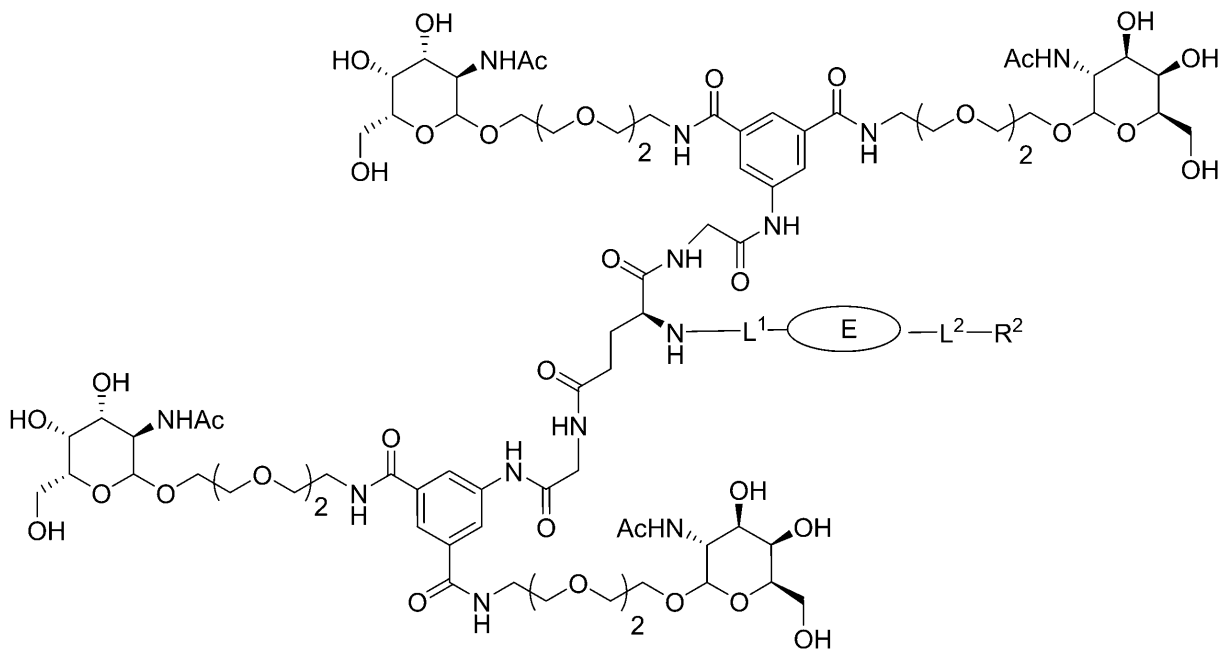
20

の化合物またはその塩を提供する。

【 0 1 1 2】

一実施形態では、本発明は、式：

【化 5 6】



30

40

(式中、

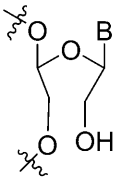
L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、非存在または連結基であり；

R^2 は、以下の式：

50

【化 5 7】

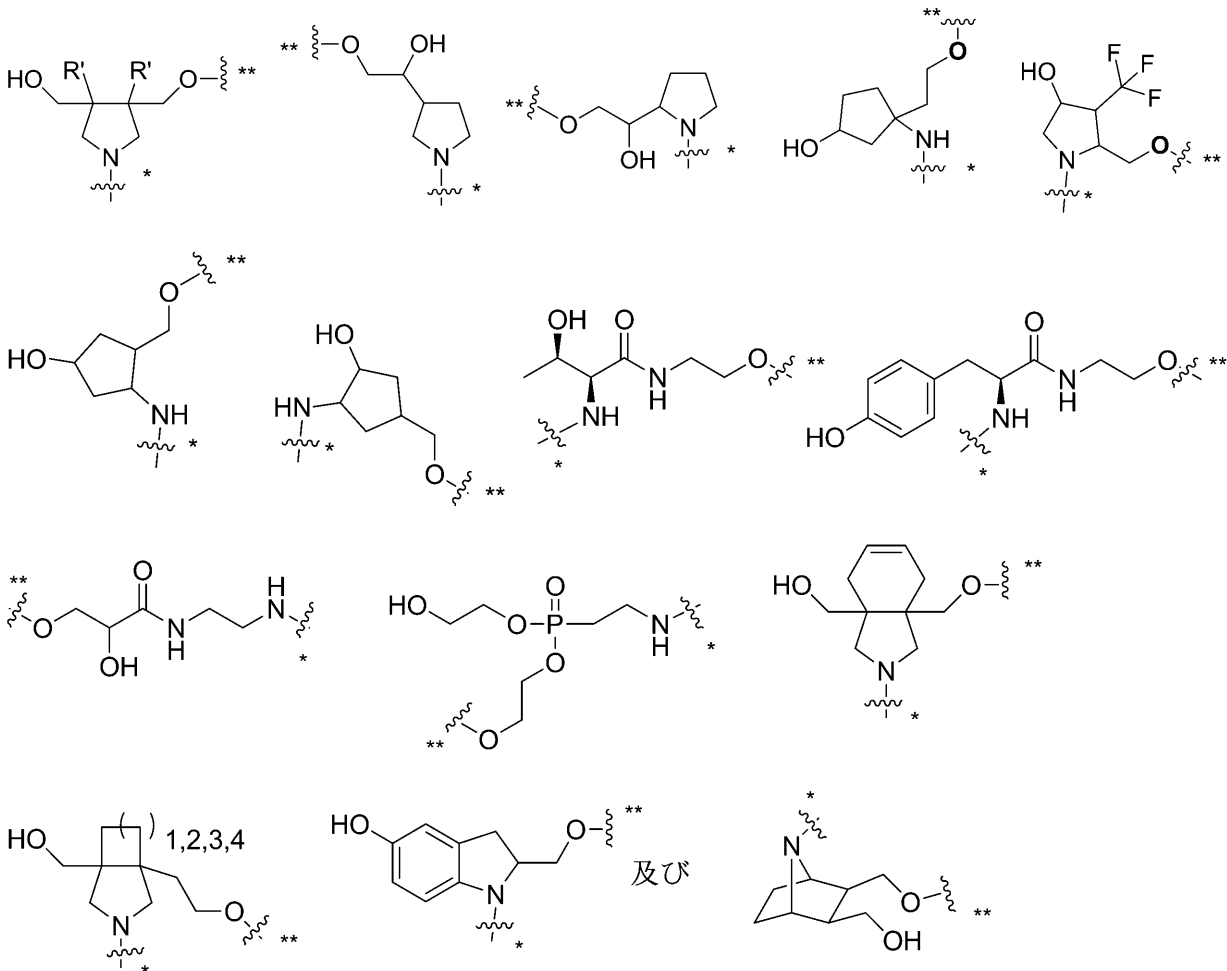


(式中、Bは、核酸塩基である)の少なくとも1つの非ロック核酸(UNA)を含む siRNA 分子であり;

10

環Eは、二価であり、

【化 5 8】



20

30

40

(式中、

各 R' は、独立して、C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルであり; C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換されており;

*で記された原子価は、L¹に結合されており、またはL¹が非存在である場合、R¹に結合されており;

**で記された原子価は、L²に結合されており、またはL²が非存在である場合、R²に結合されている)

からなる群から選択される);

またはそれらの塩からなる群から選択される。

50

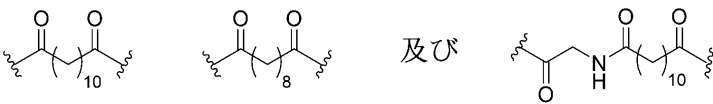
【0113】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1 ~ 50 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または (C1 - C6) アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1 - C6) アルコキシ、(C3 - C6) シクロアルキル、(C1 - C6) アルカノイル、(C1 - C6) アルカノイルオキシ、(C1 - C6) アルコキシカルボニル、(C1 - C6) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ (=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されている。

【0114】

一実施形態では、 L^1 は、

【化59】



またはそれらの塩からなる群から選択される。

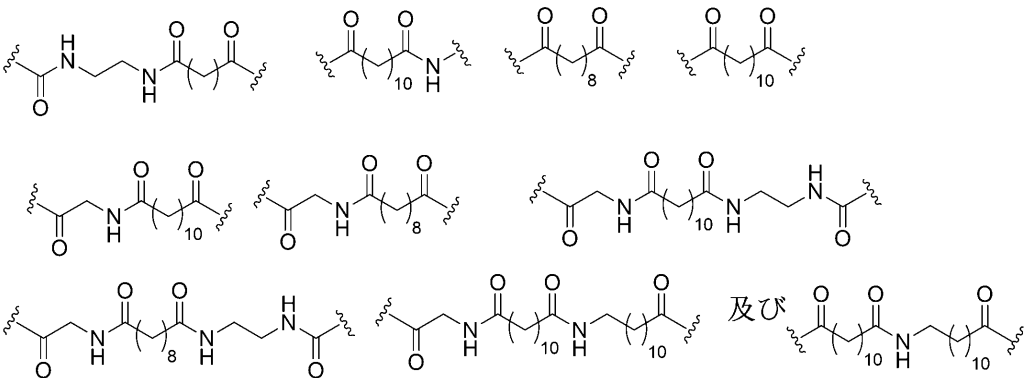
【0115】

一実施形態では、 L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ からなる群から選択される連結を介して B^1 に接続されている。

【0116】

一実施形態では、 L^1 は、

【化60】



からなる群から選択される。

【0117】

一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に接続されている。

【0118】

一実施形態では、 L^2 は、ヒドロキシで任意に置換された C_{1-4} アルキレン $-O-$ である。

【0119】

一実施形態では、 L^2 は、非存在である。

【0120】

一実施形態では、本発明は、化合物

10

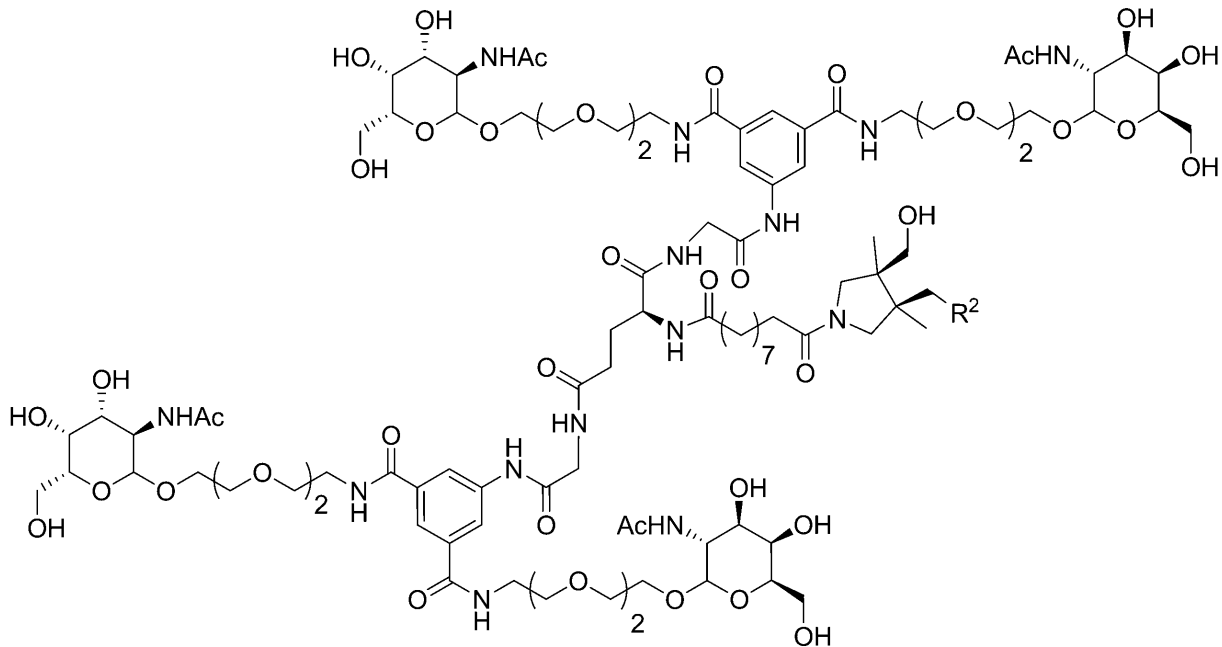
20

30

40

50

【化 6 1】



10

20

またはその塩（式中、 R^2 は、核酸である）を提供する。

【0121】

本発明の1つの態様は、式Iの化合物、及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物である。

【0122】

本発明の別の態様は、二本鎖siRNAを動物の肝臓に送達するための方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を動物に投与することを含む、方法である。

【0123】

本発明の別の態様は、動物における疾患または障害（例えば、肝臓疾患またはウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）を処置するための方法であって、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩を動物に投与することを含む、方法である。

30

【0124】

本発明の所定の実施形態は、医学的療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0125】

本発明の所定の実施形態は、動物における疾患または障害（例えば、肝臓疾患またはウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）の予防的または治療的処置のための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0126】

本発明の所定の実施形態は、動物における疾患または障害（例えば、肝臓疾患またはウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）を処置するための薬品を調製するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

40

【0127】

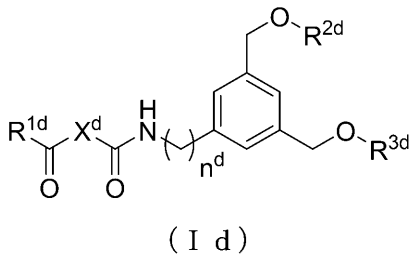
所定の実施形態では、動物は、哺乳動物、例えば、ヒト（例えば、HBV感染患者）である。

【0128】

一実施形態では、式Iの化合物は、以下の式(I d)：

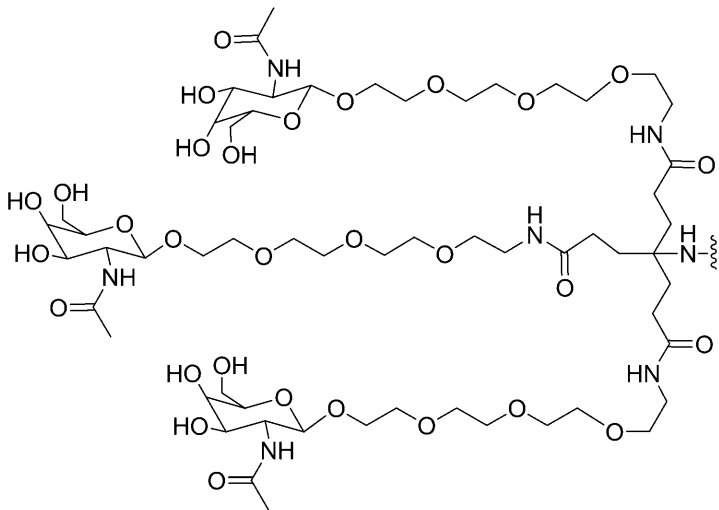
50

【化 6 2】



10

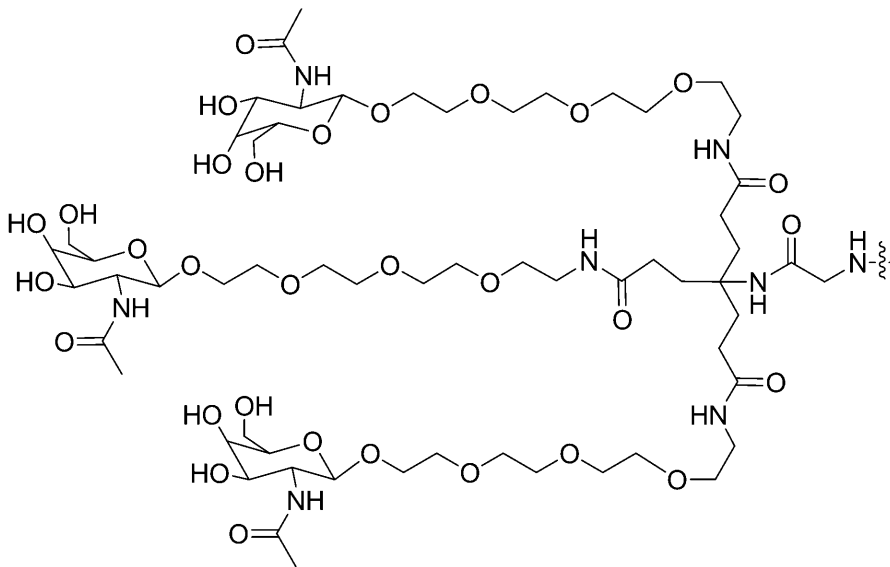
(式中、
R^{1d}は、
【化 6 3】



20

及び

30



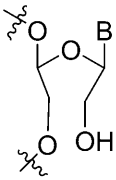
40

から選択され、

X^dは、C₂-10アルキレンであり；n^dは、0または1であり；R^{2d}は、以下の式：

50

【化 6 4】



(式中、Bは、核酸塩基である)の少なくとも1つの非ロック核酸(UNA)を含むsiRNA分子であり、表1の二本鎖siRNAから選択され;

10

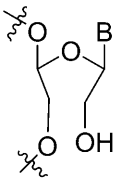
R^{3d} は、H、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合である)

を有する。

【0129】

一実施形態では、 R^{3d} には、式Idの化合物の残部を固体支持体に接続する連結基が含まれる。連結基の特質は、化合物が式Idの化合物(式中、 R^{2d} は、以下の式:

【化 6 5】



20

(式中、Bは、核酸塩基である)の少なくとも1つの非ロック核酸(UNA)を含むsiRNAである)を調製するための好適な中間体であることを条件として、重要ではない。

【0130】

一実施形態では、 R^{3d} におけるリンカーは、約20ダルトン~約1,000ダルトンの分子量を有する。

【0131】

一実施形態では、 R^{3d} におけるリンカーは、約20ダルトン~約500ダルトンの分子量を有する。

30

【0132】

一実施形態では、 R^{3d} におけるリンカーは、固体支持体を式Iの化合物の残部から約5オングストローム~約40オングストローム(両端を含む)の長さ離間させる。

【0133】

一実施形態では、 R^{3d} におけるリンカーは、2~15個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、(-O-)または(-N(H)-)によって任意に置き換えられており、鎖は、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルカノイル、(C₁-C₆)アルカノイルオキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で炭素上で任意に置換されている。

40

【0134】

一実施形態では、 R^{3d} におけるリンカーは、2~10個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、(-O-)または(-N(H)-)によって任意に置き換えられており、鎖は、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、

50

(C₁ - C₆) アルカノイル、(C₁ - C₆) アルカノイルオキシ、(C₁ - C₆) アルコキシカルボニル、(C₁ - C₆) アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で炭素上で任意に置換されている。

【0135】

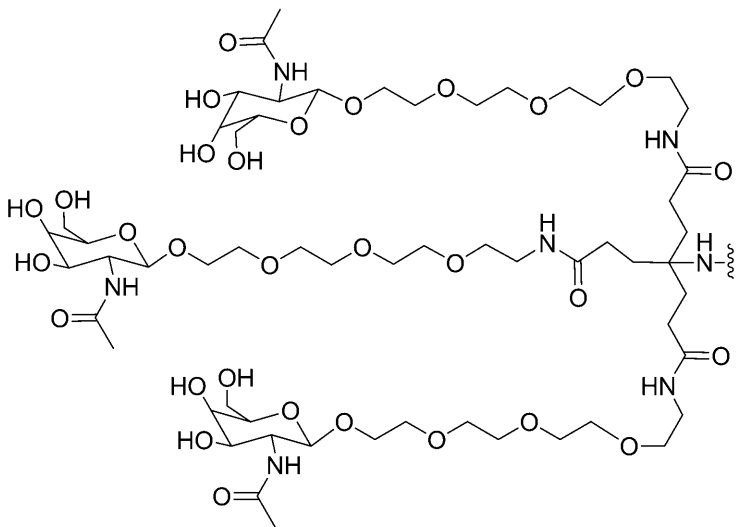
一実施形態では、R^{3d}におけるリンカーは、-C(=O)CH₂CH₂C(=O)N(H)-である。

【0136】

一実施形態では、R^{1d}は、

10

【化66】



20

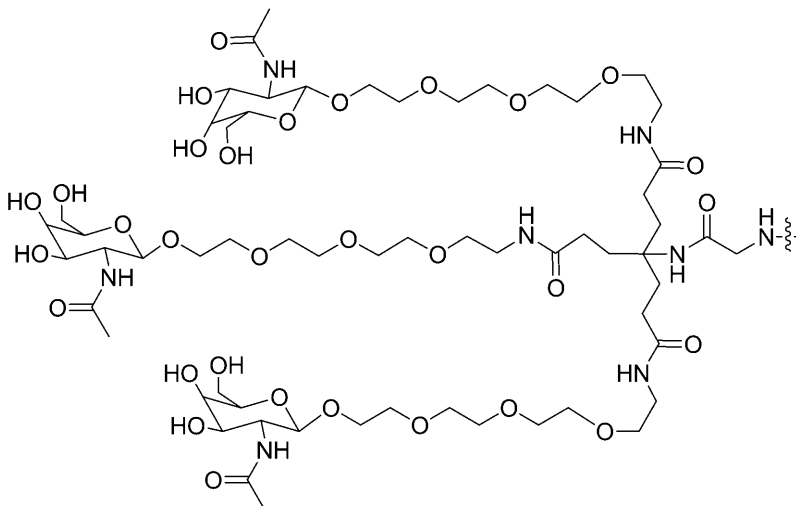
である。

【0137】

一実施形態では、R^{1d}は、

30

【化67】



40

である。

【0138】

一実施形態では、X^dは、C₈アルキレンである。

50

【 0 1 3 9 】

一実施形態では、 n^d は、0である。

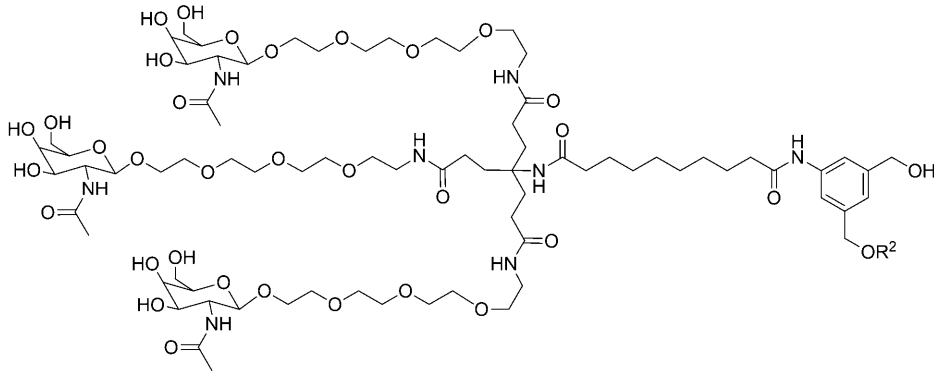
【 0 1 4 0 】

一実施形態では、 R^{3d} は、Hである。

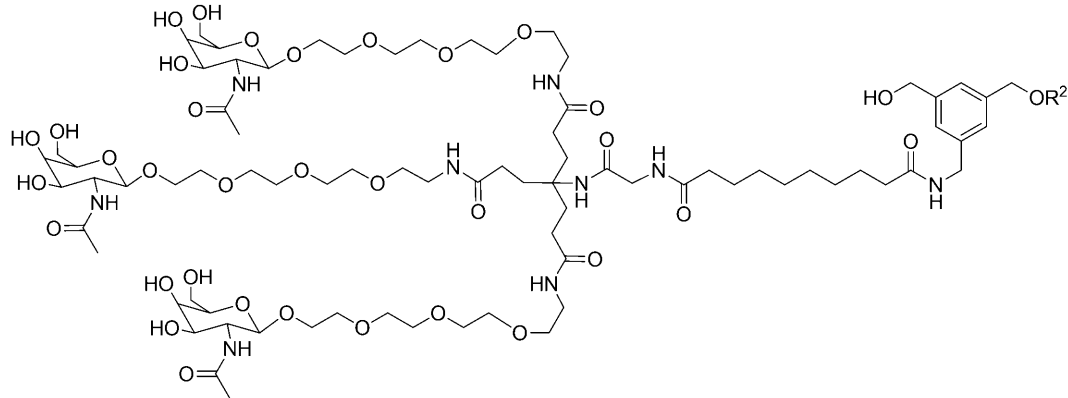
【 0 1 4 1 】

別の実施形態では、(I d) の化合物またはその塩は、

【 化 6 8 】



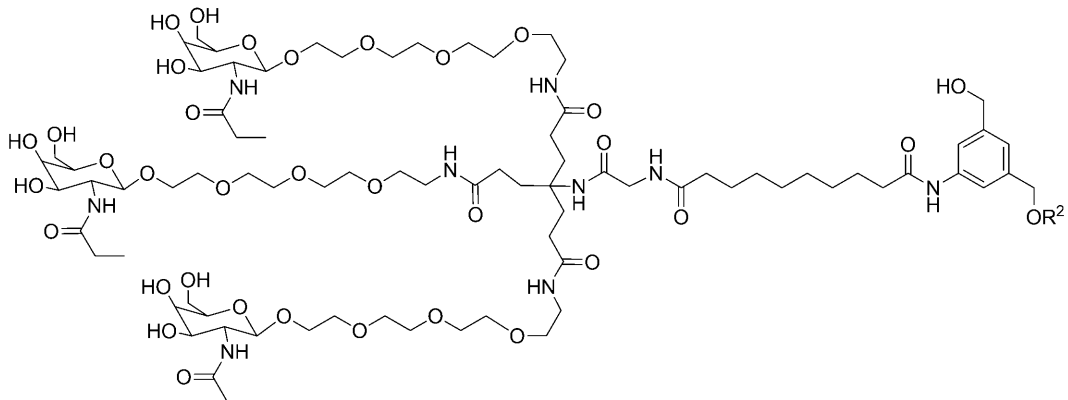
10



20

及び

30



40

及びそれらの塩からなる群から選択される。

【 0 1 4 2 】

本発明の別の態様は、動物における疾患または障害（例えば、ウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）を処置するための方法であって、式(I d)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を動物に投与することを含む、方法である。

【 0 1 4 3 】

本発明の所定の実施形態は、医学的療法において使用するための式(I d)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

50

【 0 1 4 4 】

本発明の所定の実施形態は、動物における疾患または障害（例えば、ウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）の予防的または治療的処置のための式（I d）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【 0 1 4 5 】

本発明の所定の実施形態は、動物における疾患または障害（例えば、ウイルス感染症、例えば、B型肝炎ウイルス感染症）を処置するための薬品を調製するための式（I d）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。

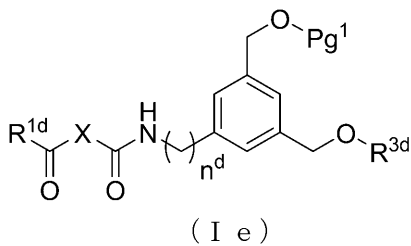
【 0 1 4 6 】

所定の実施形態では、動物は、哺乳動物、例えば、ヒト（例えば、HBV感染患者）である。 10

【 0 1 4 7 】

本発明はまた、式（I d）の化合物を調製するために有用である本明細書に開示される合成中間体及び方法を提供する。例えば、本発明には、式 I e の中間体化合物：

【 化 6 9 】



20

またはその塩（式中、

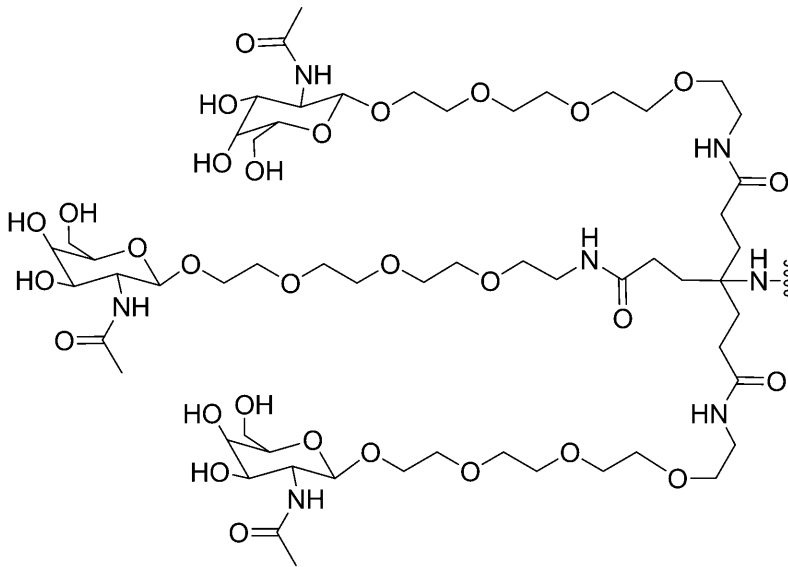
R^{1d} は、

30

40

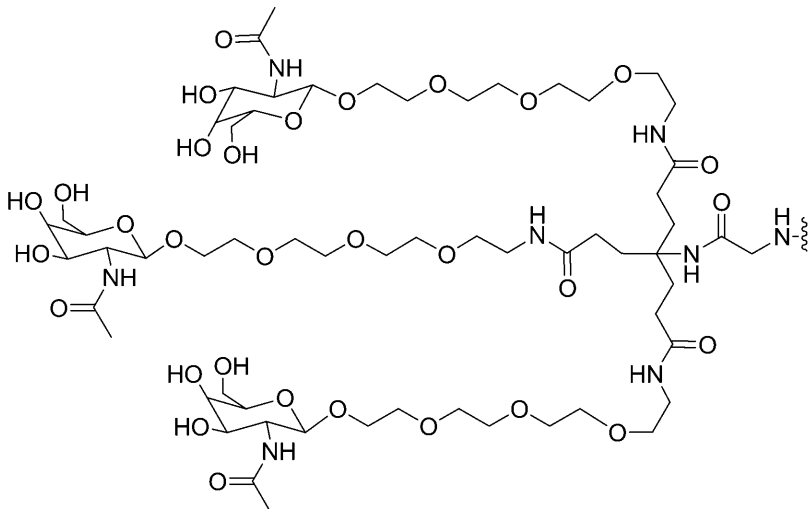
50

【化 7 0】



10

及び



20

30

から選択され、

X^dは、C₂ - 8アルキレンであり；n^dは、0または1であり；P g¹は、Hまたは好適な保護基であり；R^{3 d}は、H、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合である）

が含まれる。

40

【0148】

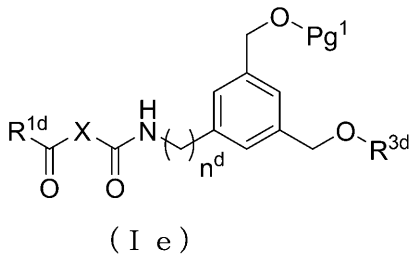
一実施形態では、P g¹は、T M T r（トリメトキシトリチル）、D M T r（ジメトキシトリチル）、M M T r（モノメトキシトリチル）、またはT r（トリチル）である。

【0149】

本発明はまた、本明細書に記載される式（I d）の化合物を調製するための方法であって、式（I e）の対応する化合物：

50

【化 7 1】



10

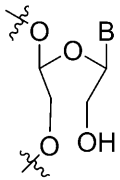
(式中、

X^d は、C₂ - 8 アルキレンであり；n^d は、0 または 1 であり；Pg¹ は、H であり；

R^{3d} は、固体支持体に対する共有結合または固体支持体に結合した連結基に対する結合である) を固相核酸合成条件に供して式 I d の対応する化合物 (式中、R^{2d} は、以下の式：

【化 7 2】

20



(式中、B は、核酸塩基である) の少なくとも 1 つの非ロック核酸 (UNA) を含む s i RNA 分子である) を提供することを含む、方法を提供する。

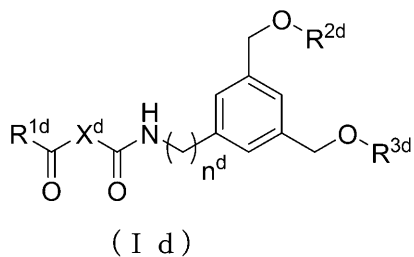
【 0 1 5 0】

一実施形態では、方法は、化合物を固体支持体から除去して式 I d の対応する化合物 (30 式中、R^{3d} は、H である) を提供することをさらに含む。

【 0 1 5 1】

一実施形態では、化合物は、式 I d の化合物：

【化 7 3】



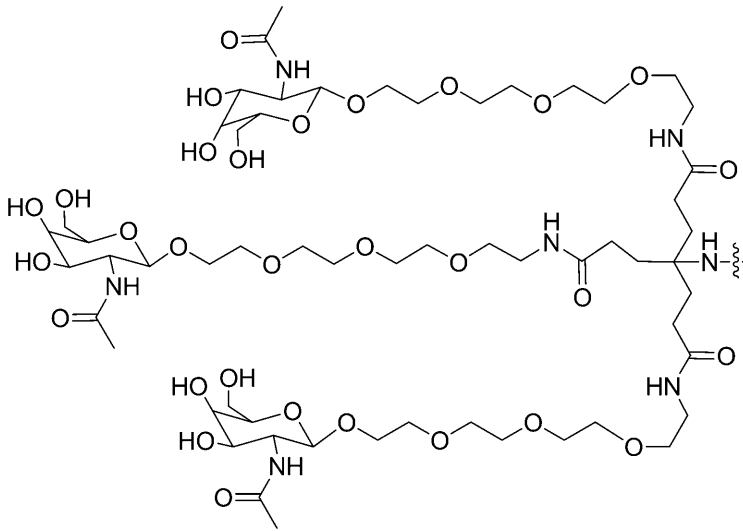
40

またはその塩 (式中、

R^{1d} は、

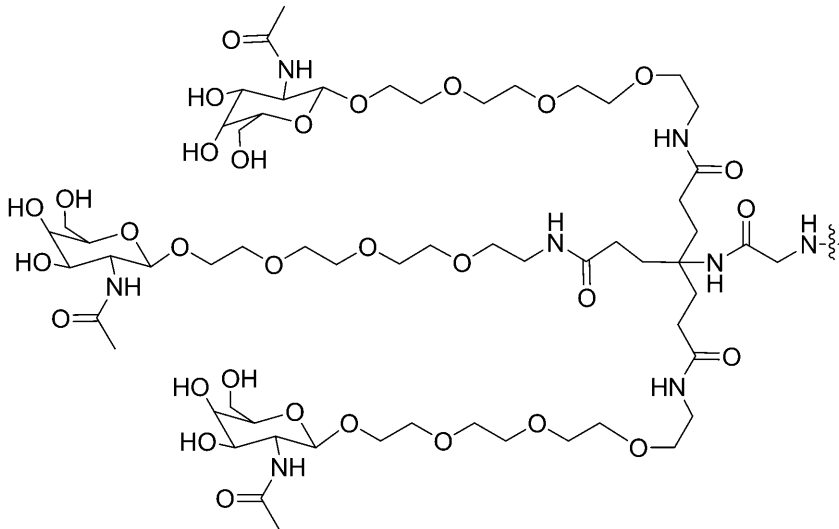
50

【化 7 4】



10

及び



20

30

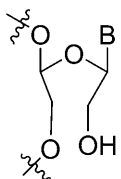
から選択され、

X^d は、 $C_2 - 10$ アルキレンであり；

N^d は、0または1であり；

R^{2d} は、以下の式：

【化 7 5】



40

(式中、Bは、核酸塩基である)の少なくとも1つの非ロック核酸を含むsiRNA分子であり；

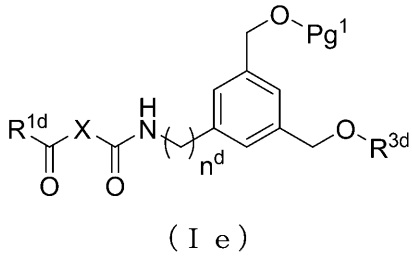
R^{3d} は、H、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合である)

ではない。

【0152】

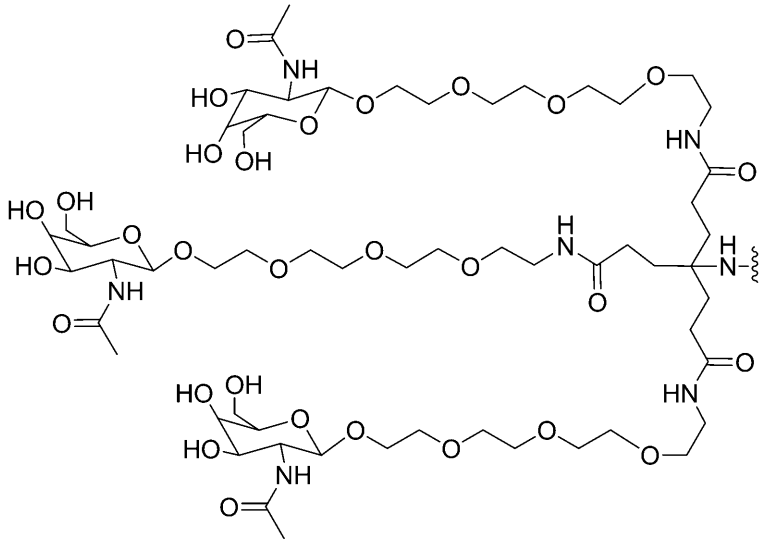
50

一実施形態では、化合物は、式 I e の化合物：
【化 7 6】



10

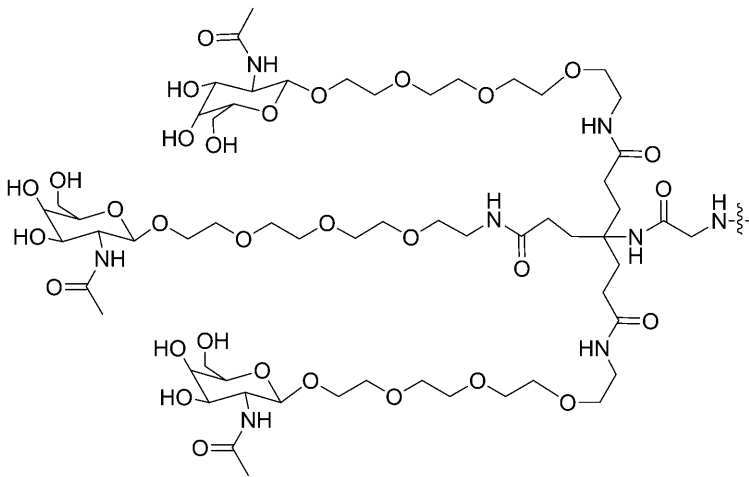
またはその塩（式中、
R^{1d}は、
【化 7 7】



20

30

及び



40

から選択され、

X^dは、C₂ - 8アルキレンであり；

n^dは、0または1であり；

Pg¹は、Hまたは好適な保護基であり；

50

R^{3d} は、H、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合)ではない。

【0153】

一実施形態では、 R^{3d} は、Hである。

【0154】

一実施形態では、 R^{3d} は、固体支持体に対する共有結合である。

【0155】

一実施形態では、 R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、連結基は、2～15個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、(-O-)または(-N(H)-)によって任意に置き換えられており、鎖は、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルカノイル、(C₁-C₆)アルカノイルオキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアルオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で炭素上で任意に置換されている。

10

【0156】

一実施形態では、 R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、連結基は、2～10個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、(-O-)または(-N(H)-)によって任意に置き換えられており、鎖は、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルカノイル、(C₁-C₆)アルカノイルオキシ、(C₁-C₆)アルコキシカルボニル、(C₁-C₆)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアルオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で炭素上で任意に置換されている。

20

【0157】

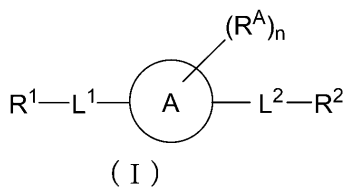
一実施形態では、 R^{3d} は、固体支持体に結合した連結基に対する結合であり、連結基は、-C(=O)CH₂CH₂C(=O)N(H)-である。

30

【0158】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物：

【化78】



40

(式中、

R^1 は、Hまたは合成活性化基であり；

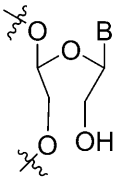
L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、非存在または連結基であり；

R^2 は、以下の式：

50

【化 7 9】



(式中、Bは、核酸塩基である)の少なくとも1つの非ロック核酸を含むsiRNA分子であり；

10

環Aは、非存在、3～20員シクロアルキル、5～20員アリール、5～20員ヘテロアリール、または3～20員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^A は、独立して、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキル-OR^B、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルからなる群から選択され； C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されており；

R^B は、水素、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)；

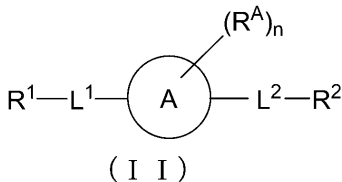
20

またはその塩を提供する。

【0159】

一実施形態では、本発明は、式(II)の化合物：

【化 8 0】



30

(式中、

R^1 は、標的化リガンドであり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、非存在または連結基であり；

R^2 は、Hまたは合成活性化基であり；

環Aは、非存在、3～20員シクロアルキル、5～20員アリール、5～20員ヘテロアリール、または3～20員ヘテロシクロアルキルであり；

各 R^A は、独立して、水素、ヒドロキシ、CN、F、Cl、Br、I、 $-C_{1-2}$ アルキル-OR^B、 C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルからなる群から選択され； C_{1-10} アルキル C_{2-10} アルケニル、及び C_{2-10} アルキニルは、ハロ、ヒドロキシ、及び C_{1-3} アルコキシから独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されており；

40

R^B は、水素、保護基、固体支持体に対する共有結合、または固体支持体に結合した連結基に対する結合であり；

nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である)；

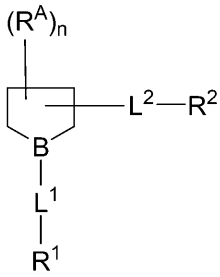
またはその塩を提供する。

【0160】

一実施形態では、本発明は、式(IIg)の化合物：

50

【化 8 1】



10

(I I g)

(式中、

B は、 - N - または - C H - であり；

L² は、ヒドロキシルまたは八口で任意に置換された C₁ - 4 アルキレン - O - であり

；

n は、0、1、2、3、4、5、6、または7である）；

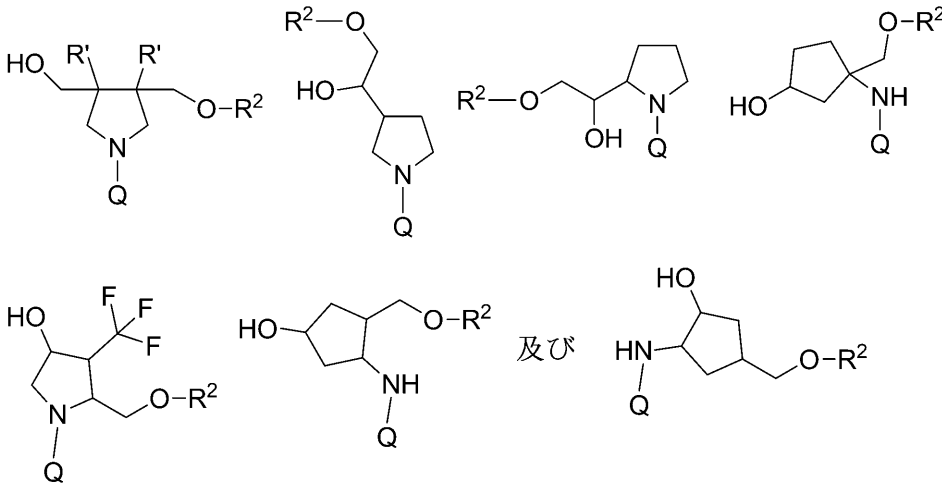
またはその塩を提供する。

【 0 1 6 1】

一実施形態では、本発明は、

20

【化 8 2】



30

(式中、

Q は、 - L¹ - R¹ であり；

R' は、C₁ - 9 アルキル、C₂ - 9 アルケニルまたは C₂ - 9 アルキニルであり；C₁ - 9 アルキル、C₂ - 9 アルケニルまたは C₂ - 9 アルキニルは、八口またはヒドロキシルで任意に置換されている）；

40

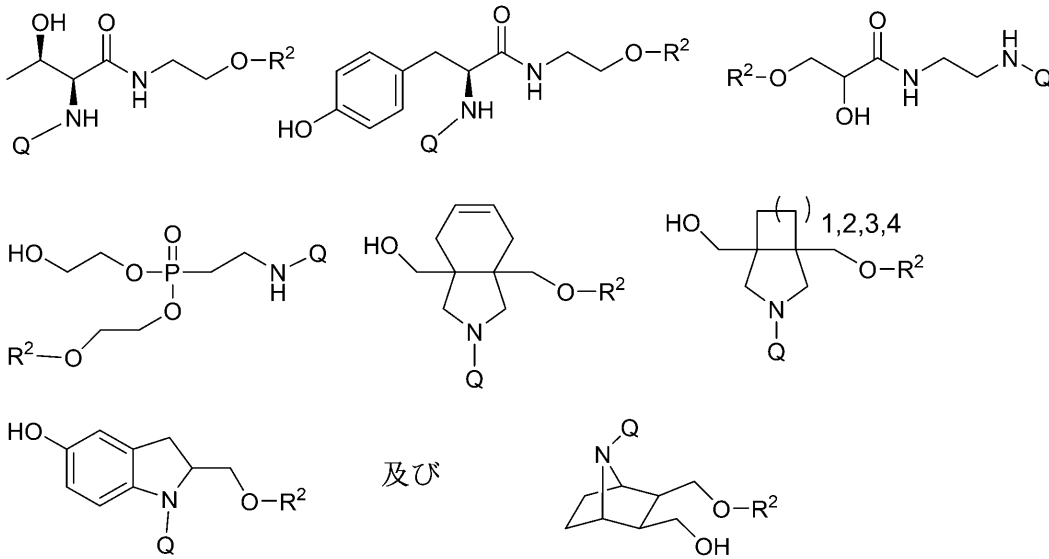
及びそれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

【 0 1 6 2】

一実施形態では、本発明は、

50

【化 8 3】



10

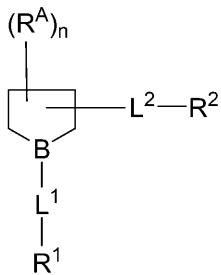
(式中、Qは、 $-L^1-R^1$ である)；及びそれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

20

【0163】

一実施形態では、本発明は、式(IIg)の化合物：

【化 8 4】



30

(IIg)

(式中、

Bは、 $-N-$ または $-CH-$ であり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、ヒドロキシルまたは八口で任意に置換された C_{1-4} アルキレン $-O-$ であり

；

nは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

40

R^1 は、Hまたは合成活性化基であり；

R^2 は、Hまたは合成活性化基である)；

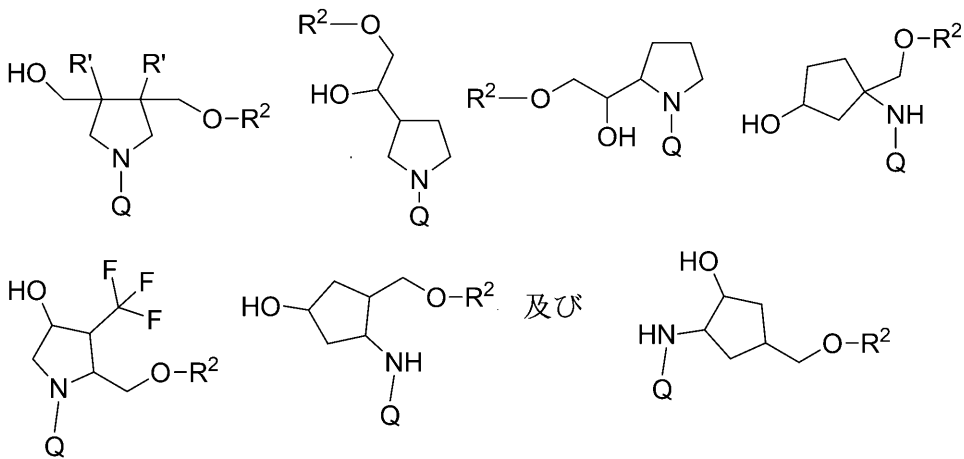
またはその塩を提供する。

【0164】

一実施形態では、本発明は、

50

【化 8 5】



10

(式中、Qは、 $-L^1-R^1$ であり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

R^1 は、 C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニルまたは C_2-9 アルキニルであり； C_1-9 アルキル、 C_2-9 アルケニルまたは C_2-9 アルキニルは、ハロまたはヒドロキシルで任意に置換されており；

20

R^1 は、Hまたは合成活性化基であり；

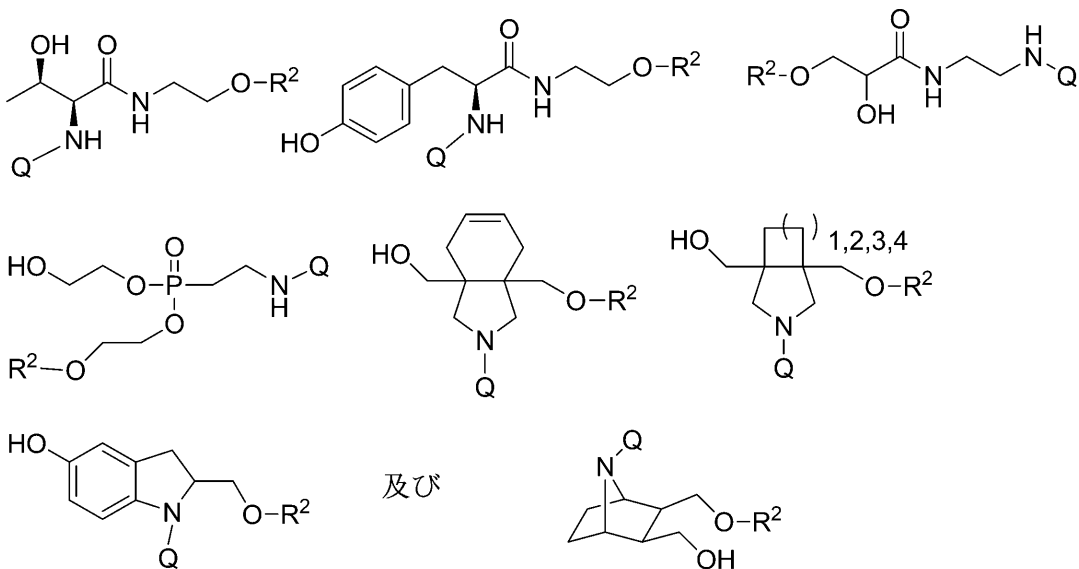
R^2 は、Hまたは合成活性化基である)；

またはそれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

【0165】

一実施形態では、本発明は、

【化 8 6】



30

40

(式中、

Qは、 $-L^1-R^1$ であり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

R^1 は、Hまたは合成活性化基であり；

R^2 は、Hまたは合成活性化基である)；

またはそれらの塩からなる群から選択される化合物を提供する。

【0166】

50

一実施形態では、 R^1 は、H または DCC、HOBT、EDC、BOP、PyBOP もしくは HBTU から誘導可能な合成活性化基である。

【0167】

一実施形態では、 R^2 は、H、アセテート、トリフレート、メシレートまたはスクシネートである。

【0168】

一実施形態では、 R^1 は、DCC、HOBT、EDC、BOP、PyBOP または HBTU から誘導可能な合成活性化基である。

【0169】

一実施形態では、 R^2 は、アセテート、トリフレート、メシレートまたはスクシネートである。 10

【0170】

一実施形態では、 L^1 は、5 ~ 20 個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の 1 つ以上（例えば、1、2、3、または 4 つ）は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NH-$ または $-S-$ で任意に置き換えられている。

【0171】

一実施形態では、本発明は、式 (III) の化合物：

【化 8 7】



(III)

(式中、

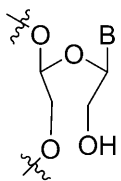
R^1 は、1 つ以上のサッカリド基を含む標的化リガンドであり；

L^1 は、非存在または連結基であり；

L^2 は、非存在または連結基であり；

R^2 は、以下の式：

【化 8 8】



(式中、B は、核酸塩基である) の少なくとも 1 つの非ロック核酸を含む siRNA 分子であり；

環 E は、二価であり、

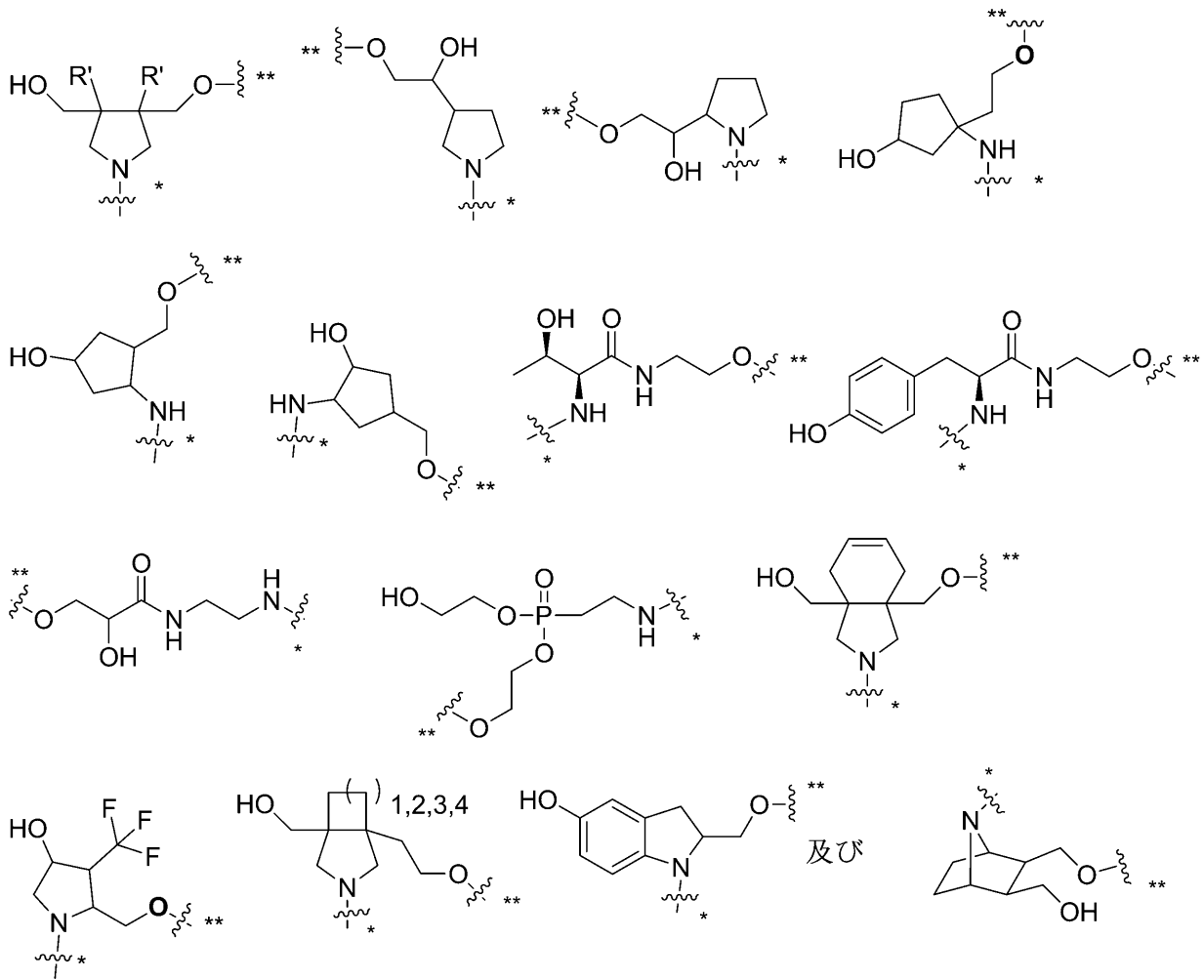
20

30

40

50

【化 8 9】



10

20

30

40

50

(式中、

各 R' は、独立して、C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルであり；C₁-9アルキル、C₂-9アルケニルまたはC₂-9アルキニルは、ハロゲンまたはヒドロキシルで任意に置換されており；

*で記された原子価は、L¹に結合されており、またはL¹が非存在である場合、R¹に結合されており；

**で記された原子価は、L²に結合されており、またはL²が非存在である場合、R²に結合されている)

からなる群から選択される)；

またはその塩を提供する。

【0172】

一実施形態では、R¹は、2~8個のサッカリドを含む。

【0173】

一実施形態では、R¹は、2~6個のサッカリドを含む。

【0174】

一実施形態では、R¹は、2~4個のサッカリドを含む。

【0175】

一実施形態では、R¹は、3~8個のサッカリドを含む。

【0176】

一実施形態では、R¹は、3~6個のサッカリドを含む。

【0177】

一実施形態では、 R^1 は、3 ~ 4 個のサッカリドを含む。

【0178】

一実施形態では、 R^1 は、3 個のサッカリドを含む。

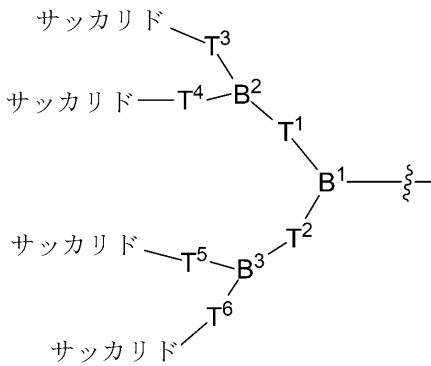
【0179】

一実施形態では、 R^1 は、4 個のサッカリドを含む。

【0180】

一実施形態では、 R^1 は、以下の式：

【化90】



10

20

(式中、

B^1 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されており、

B^2 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 T^1 、 T^3 、及び T^4 に共有結合されており；

B^3 は、約 1 ~ 約 20 個の原子を含む三価基であり、 T^2 、 T^5 、及び T^6 に共有結合されており；

T^1 は、非存在または連結基であり；

T^2 は、非存在または連結基であり；

T^3 は、非存在または連結基であり；

T^4 は、非存在または連結基であり；

T^5 は、非存在または連結基であり；

T^6 は、非存在または連結基である)

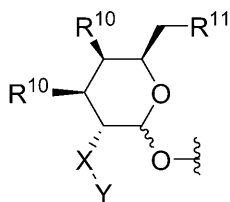
30

を有する。

【0181】

一実施形態では、各サッカリドは、独立して、

【化91】



40

(式中、

X は、 NR^3 であり、 Y は、 $-(C=O)R^4$ 、 $-SO_2R^5$ 、及び $-(C=O)NR^6$ から選択され；または X は、 $-(C=O)-$ であり、 Y は、 NR^8R^9 であり；

R^3 は、水素または $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、八口、 $(C_1 - C_4)$ ア

50

ルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換されている水素、(C₁ - C₈)アルキル、(C₁ - C₈)ハロアルキル、(C₁ - C₈)アルコキシ及び(C₃ - C₆)シクロアルキルからなる群から選択され;

R¹⁰は、-OH、-NR⁸R⁹または-Fであり;

R¹¹は、-OH、-NR⁸R⁹、-Fまたはハロ、ヒドロキシル、カルボキシル、アミノ、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ及び(C₁ - C₄)ハロアルコキシからなる群から独立して選択される1つ以上の基で任意に置換された5員複素環である)

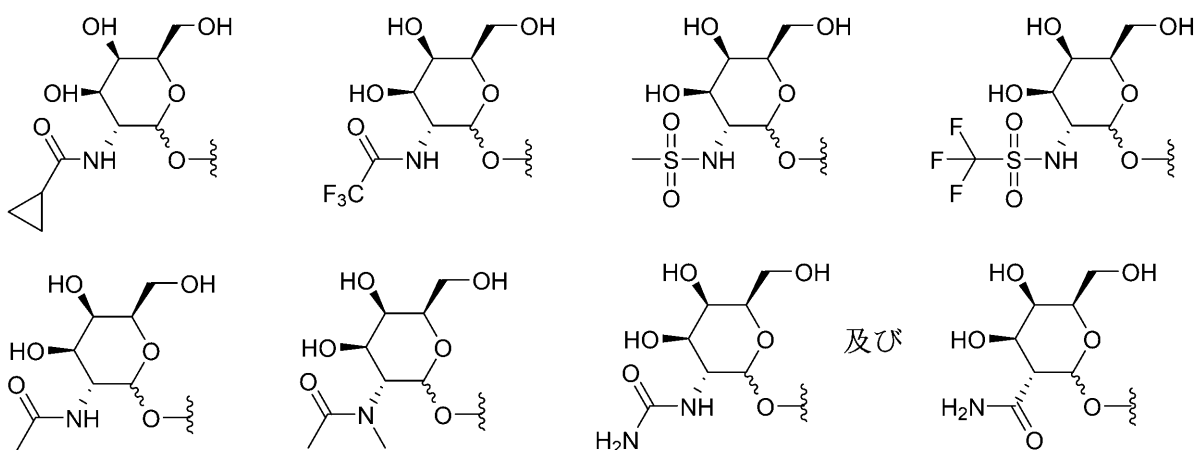
から選択される。

10

【0182】

—実施形態では、各サッカリドは、独立して、

【化92】



20

からなる群から選択される。

【0183】

—実施形態では、各サッカリドは、独立して、

【化93】



である。

【0184】

—実施形態では、T¹及びT²のうちの1つは、非存在である。

【0185】

—実施形態では、T¹及びT²の両方は、非存在である。

【0186】

—実施形態では、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、及びT⁶の各々は、独立して、非存在または1~50個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、-O-、-NR^X-、-NR^X-C(=O)-、-C(=O)-NR^X-または-S-によって任意に置き換えられており、R^Xは、水素または(C₁ - C₆)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル

40

50

、(C1 - C6)アルカノイル、(C1 - C6)アルカノイルオキシ、(C1 - C6)アルコキシカルボニル、(C1 - C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

【0187】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1~20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1 - C6)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1 - C6)アルコキシ、(C3 - C6)シクロアルキル、(C1 - C6)アルカノイル、(C1 - C6)アルカノイルオキシ、(C1 - C6)アルコキシカルボニル、(C1 - C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、及びヘテロアリールオキシから選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

10

【0188】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在あるいは1~50個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖またはその塩であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、 $-O-$ または $-NR^X-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1 - C6)アルキルであり、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

20

【0189】

一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1~20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、 $-O-$ によって任意に置き換えられており、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

30

【0190】

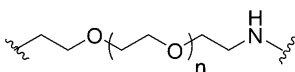
一実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、非存在または1~20個の炭素原子を有する分岐状もしくは非分岐状の飽和もしくは不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)は、 $-O-$ によって任意に置き換えられており、炭化水素鎖は、ハロ、ヒドロキシ、及びオキソ(=O)から選択される1つ以上(例えば、1、2、3、または4つ)の置換基で任意に置換されている。

40

【0191】

一実施形態では、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 のうちの少なくとも1つは、

【化94】



(式中、

$n = 1, 2, 3$)

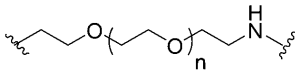
である。

50

【 0 1 9 2 】

一実施形態では、 T^3 、 T^4 、 T^5 、及び T^6 の各々は、独立して、

【 化 9 5 】



(式中、

$n = 1, 2, 3$)

からなる群から選択される。

10

【 0 1 9 3 】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 のうちの少なくとも1つは、グリシンである。

【 0 1 9 4 】

一実施形態では、 T^1 及び T^2 の各々は、グリシンである。

【 0 1 9 5 】

一実施形態では、 B^1 は、1～15個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

【 0 1 9 6 】

一実施形態では、 B^1 は、1～10個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

20

【 0 1 9 7 】

一実施形態では、 B^1 は、($C_1 - C_6$)アルキルを含む。

【 0 1 9 8 】

一実施形態では、 B^1 は、 $C_3 - 8$ シクロアルキルを含む。

【 0 1 9 9 】

一実施形態では、 B^1 は、シリル基を含む。

【 0 2 0 0 】

一実施形態では、 B^1 は、D-またはL-アミノ酸を含む。

【 0 2 0 1 】

一実施形態では、 B^1 は、サッカリドを含む。

30

【 0 2 0 2 】

一実施形態では、 B^1 は、リン酸基を含む。

【 0 2 0 3 】

一実施形態では、 B^1 は、ホスホネート基を含む。

【 0 2 0 4 】

一実施形態では、 B^1 は、アリールを含む。

【 0 2 0 5 】

一実施形態では、 B^1 は、フェニル環を含む。

【 0 2 0 6 】

一実施形態では、 B^1 は、フェニル環である。

40

【 0 2 0 7 】

一実施形態では、 B^1 は、 CH である。

【 0 2 0 8 】

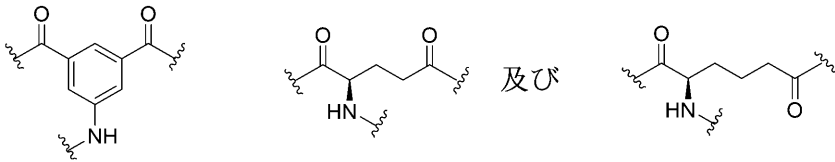
一実施形態では、 B^1 は、ヘテロアリールを含む。

【 0 2 0 9 】

一実施形態では、 B^1 は、

50

【化 9 6】

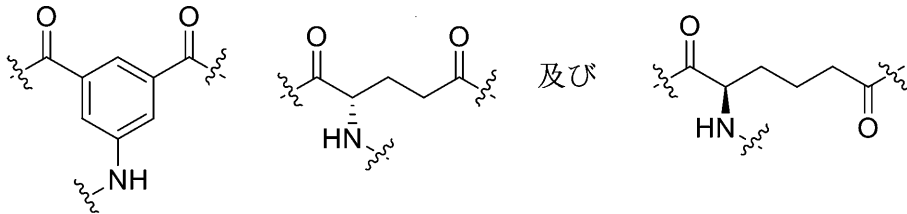


からなる群から選択される。

【0 2 1 0】

一実施形態では、 B^1 は、

【化 9 7】



からなる群から選択される。

【0 2 1 1】

一実施形態では、 B^2 は、1 ~ 15 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

【0 2 1 2】

一実施形態では、 B^2 は、1 ~ 10 個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

【0 2 1 3】

一実施形態では、 B^2 は、(C₁ - C₆) アルキルを含む。

【0 2 1 4】

一実施形態では、 B^2 は、C₃ - 8 シクロアルキルを含む。

【0 2 1 5】

一実施形態では、 B^2 は、シリル基を含む。

【0 2 1 6】

一実施形態では、 B^2 は、D - または L - アミノ酸を含む。

【0 2 1 7】

一実施形態では、 B^2 は、サッカリドを含む。

【0 2 1 8】

一実施形態では、 B^2 は、リン酸基を含む。

【0 2 1 9】

一実施形態では、 B^2 は、ホスホネート基を含む。

【0 2 2 0】

一実施形態では、 B^2 は、アリールを含む。

【0 2 2 1】

一実施形態では、 B^2 は、フェニル環を含む。

【0 2 2 2】

一実施形態では、 B^2 は、フェニル環である。

【0 2 2 3】

一実施形態では、 B^2 は、CH である。

【0 2 2 4】

一実施形態では、 B^2 は、ヘテロアリールを含む。

10

20

30

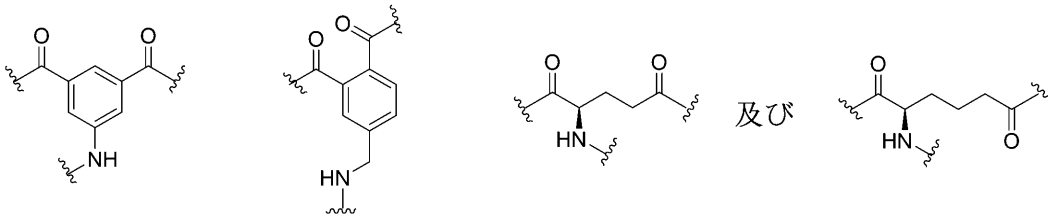
40

50

【0225】

一実施形態では、 B^2 は、

【化98】



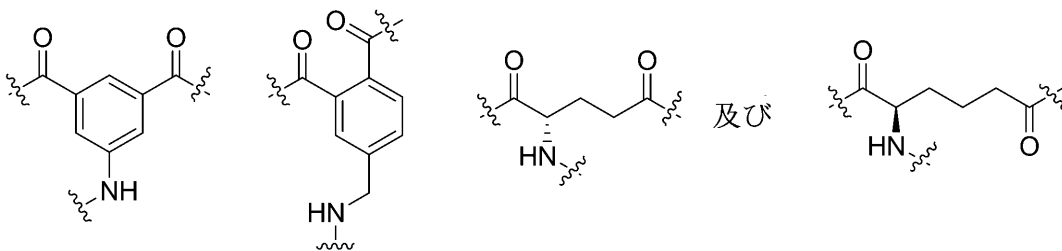
10

からなる群から選択される。

【0226】

一実施形態では、 B^2 は、

【化99】



20

またはそれらの塩からなる群から選択される。

【0227】

一実施形態では、 B^3 は、1～15個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

【0228】

一実施形態では、 B^3 は、1～10個の原子を含む三価基であり、 L^1 、 T^1 、及び T^2 に共有結合されている。

30

【0229】

一実施形態では、 B^3 は、(C₁-C₆)アルキルを含む。

【0230】

一実施形態では、 B^3 は、C₃-₈シクロアルキルを含む。

【0231】

一実施形態では、 B^3 は、シリル基を含む。

【0232】

一実施形態では、 B^3 は、D-またはL-アミノ酸を含む。

【0233】

一実施形態では、 B^3 は、サッカリドを含む。

40

【0234】

一実施形態では、 B^3 は、リン酸基を含む。

【0235】

一実施形態では、 B^3 は、ホスホネート基を含む。

【0236】

一実施形態では、 B^3 は、アリールを含む。

【0237】

一実施形態では、 B^3 は、フェニル環を含む。

【0238】

50

一実施形態では、 B^3 は、フェニル環である。

【0239】

一実施形態では、 B^3 は、 CH である。

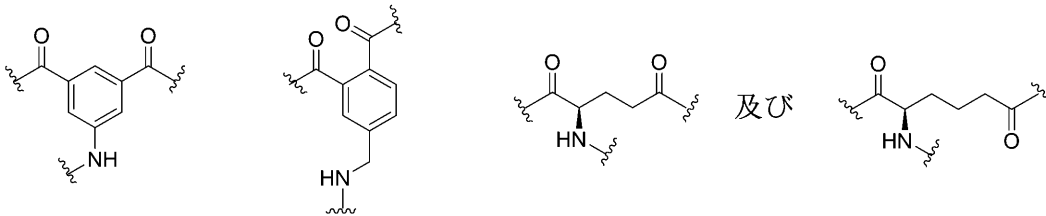
【0240】

一実施形態では、 B^3 は、ヘテロアリアルを含む。

【0241】

一実施形態では、 B^3 は、

【化100】



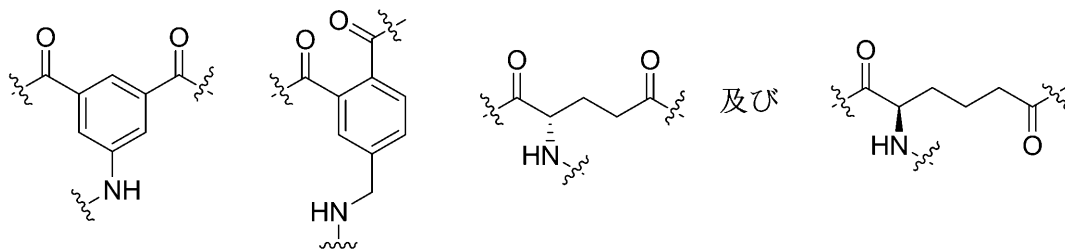
10

からなる群から選択される。

【0242】

一実施形態では、 B^3 は、

【化101】



20

またはそれらの塩からなる群から選択される。

30

【0243】

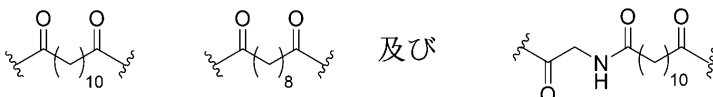
一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、独立して、1~50個の炭素原子を有する二価の分岐状または非分岐状の飽和または不飽和の炭化水素鎖であり、炭化水素鎖における炭素原子の1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）は、 $-O-$ 、 $-NR^X-$ 、 $-NR^X-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-NR^X-$ または $-S-$ によって任意に置き換えられており、 R^X は、水素または(C1-C6)アルキルであり、炭化水素鎖は、(C1-C6)アルコキシ、(C3-C6)シクロアルキル、(C1-C6)アルカノイル、(C1-C6)アルカノイルオキシ、(C1-C6)アルコキシカルボニル、(C1-C6)アルキルチオ、アジド、シアノ、ニトロ、ハロ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、カルボキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、及びヘテロアリアルオキシから選択される1つ以上（例えば、1、2、3、または4つ）の置換基で任意に置換されている。

40

【0244】

一実施形態では、 L^1 は、

【化102】



またはそれらの塩からなる群から選択される。

50

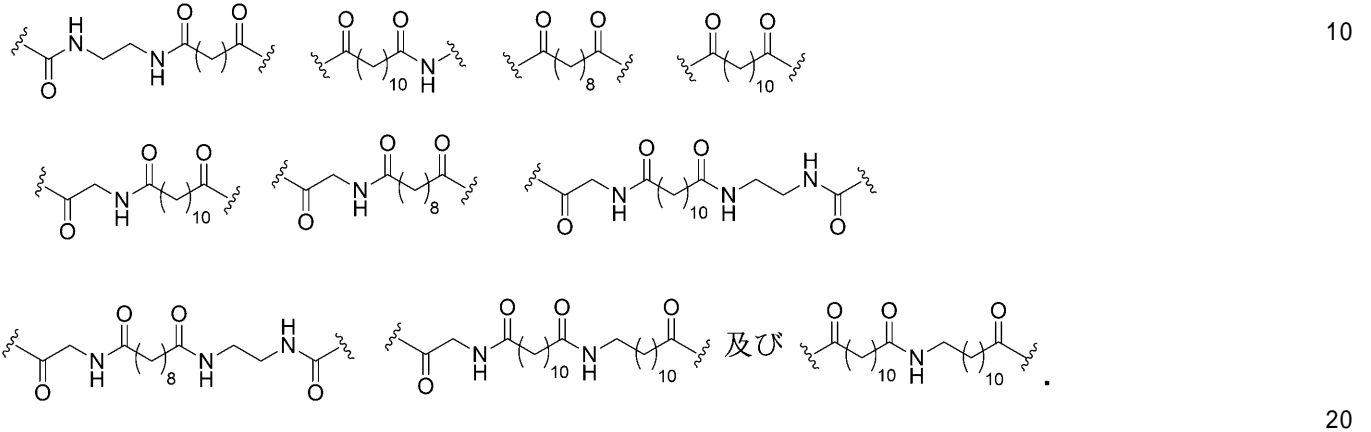
【0245】

一実施形態では、 L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-NH-$ 、 $-NH-(C=O)-$ 、 $-(C=O)-O-$ 、 $-NH-(C=O)-NH-$ 、または $-NH-(SO_2)-$ からなる群から選択される連結を介して B^1 に接続されている。

【0246】

一実施形態では、 L^1 は、

【化103】



10

20

からなる群から選択される。

【0247】

一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に接続されている。

【0248】

一実施形態では、 L^2 は、ヒドロキシで任意に置換された C_{1-4} アルキレン $-O-$ である。

【0249】

一実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ を介して R^2 に接続されている。

【0250】

一実施形態では、 L^2 は、非存在である。

30

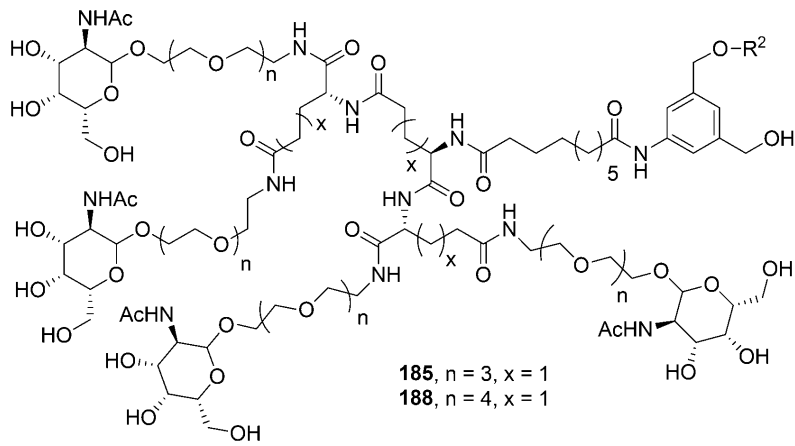
【0251】

一実施形態では、本発明は、

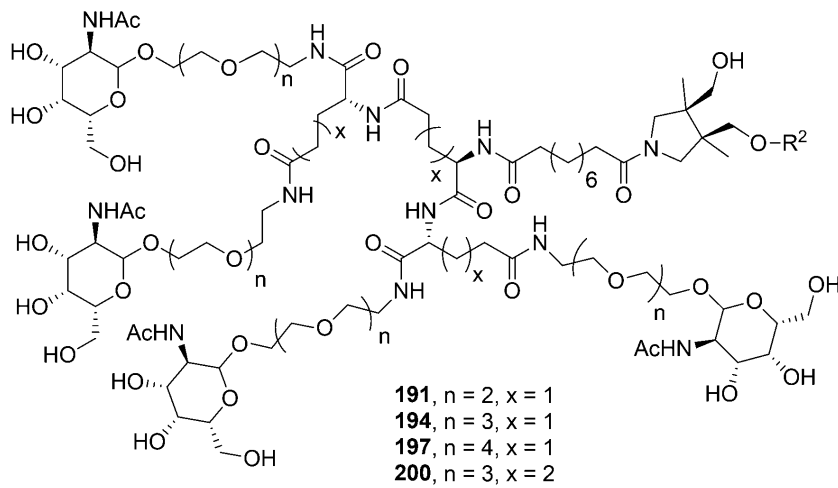
40

50

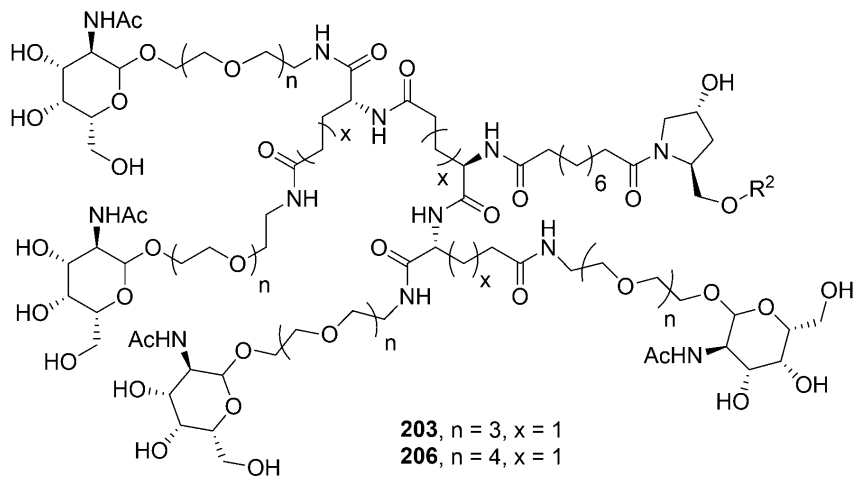
【化 1 0 4 - 1】



10



20

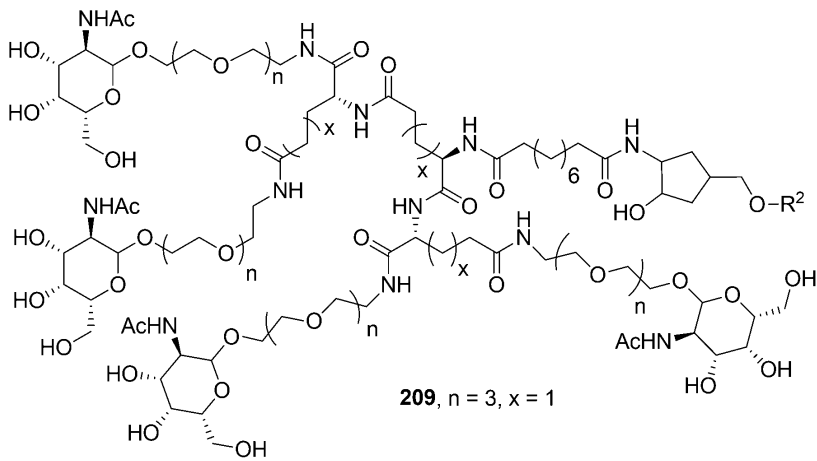


30

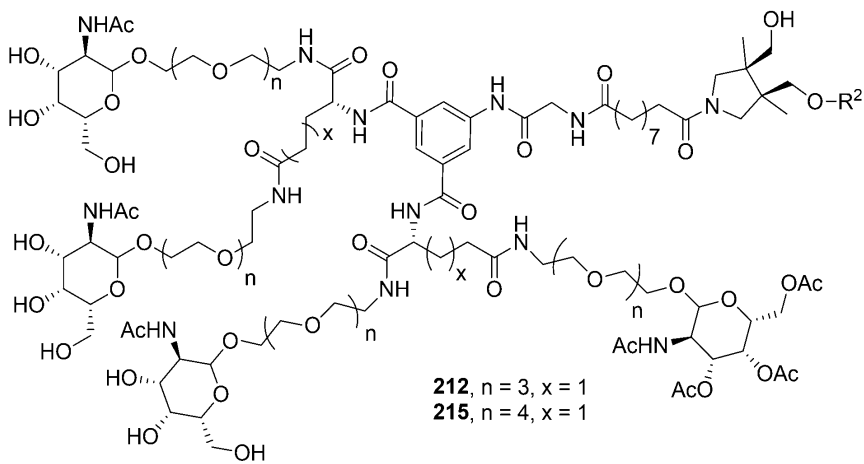
40

50

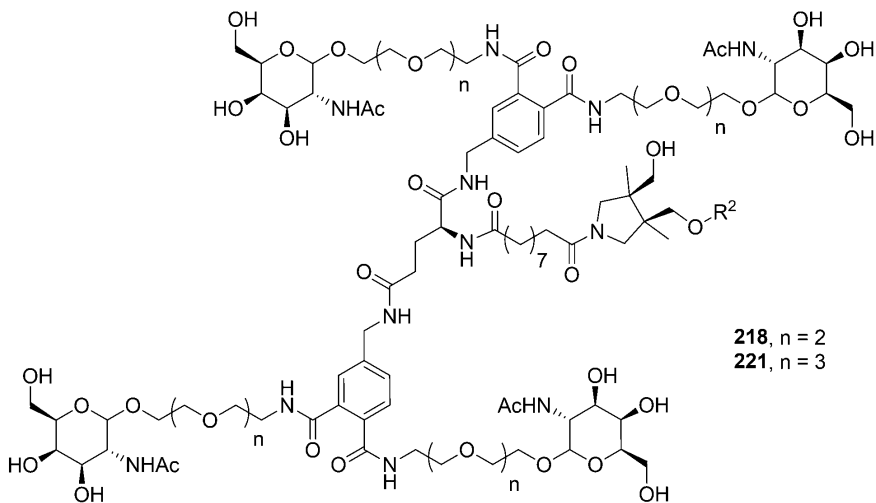
【化 1 0 4 - 2】



10



20

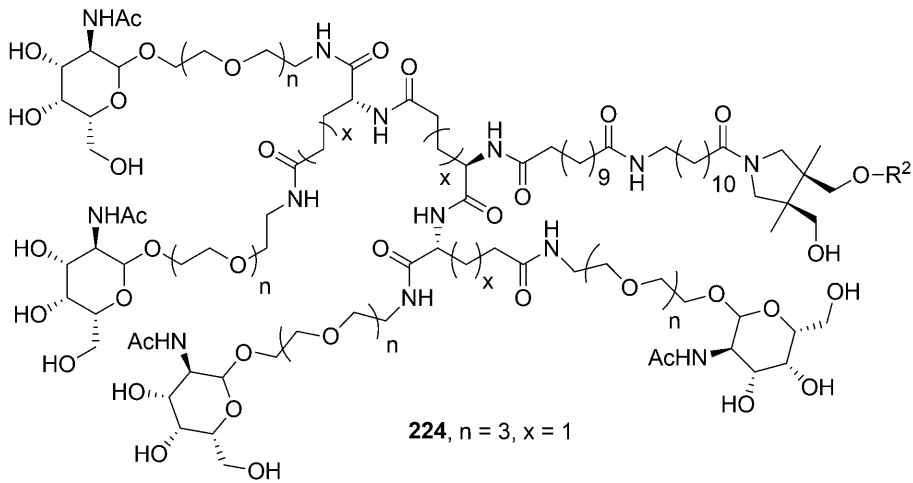


30

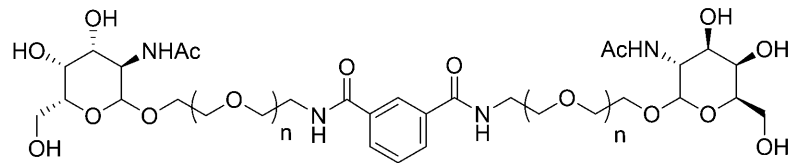
40

50

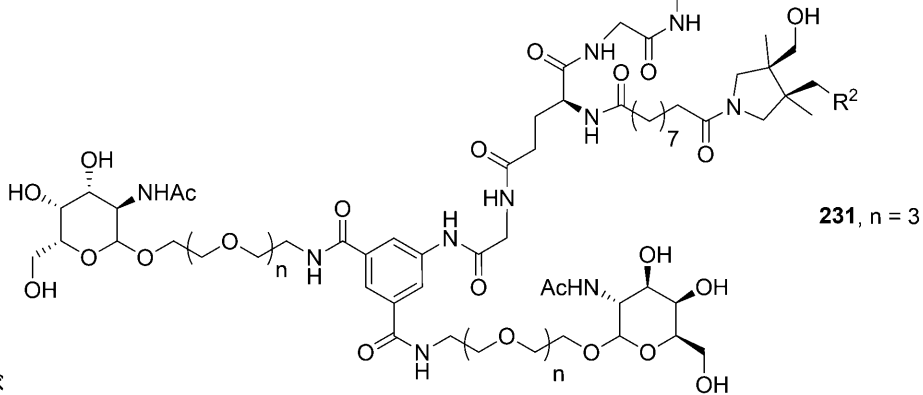
【化 1 0 4 - 3】



10



20

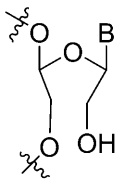


30

及び

ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩（式中、 R^2 は、以下の式：

【化 1 0 5】



40

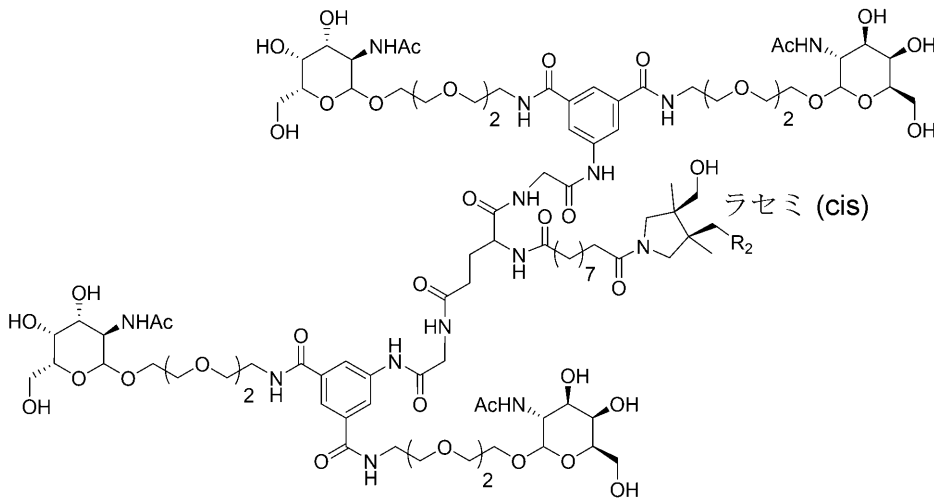
（式中、Bは、核酸塩基である）の少なくとも1つの非ロック核酸を含むsiRNAである）からなる群から選択される化合物または塩を提供する。

【0 2 5 2】

一実施形態では、本発明は、式：

50

【化 1 0 6】



10

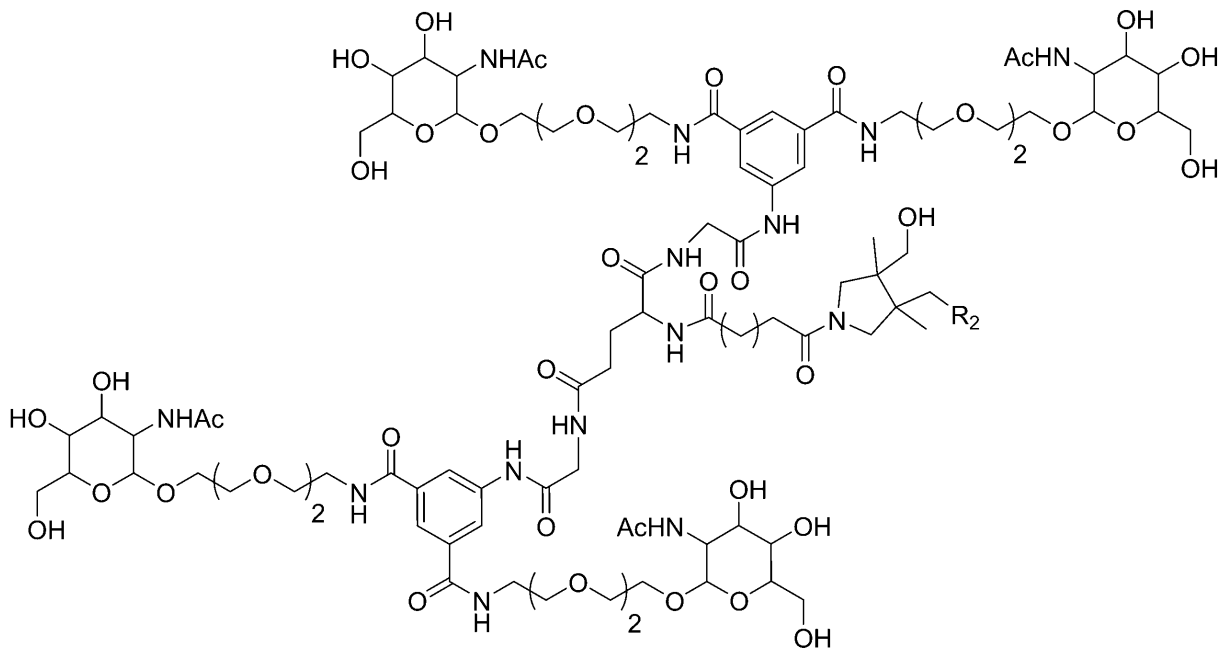
の化合物またはその塩（式中、 R^2 は、核酸である）を提供する。

【 0 2 5 3】

一実施形態では、本発明は、式：

【化 1 0 7】

20



30

の化合物またはその塩（式中、 R^2 は、核酸である）を提供する。

40

【 0 2 5 4】

一実施形態では、核酸分子（例えば、*siRNA*）は、センス鎖の 3' 末端でリン酸の酸素を介して化合物の残部に結合される。

【 0 2 5 5】

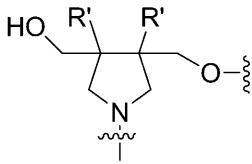
一実施形態では、化合物または塩は、皮下投与される。

【 0 2 5 6】

化合物が、以下の式の基：

50

【化 1 0 8】



を含む場合、環上であり得る4つの立体異性体、すなわち、2つの *c i s* 及び2つの *t r a n s* が存在する。別途記述されない限り、本発明の化合物には、そのような環に関して 10
4つすべての立体異性体が含まれる。一実施形態では、2つの *R'* 基は、*c i s* コンフォメーションである。一実施形態では、2つの *R'* 基は、*t r a n s* コンフォメーションである。

【0 2 5 7】

所定の実施形態では、B型肝炎を処置するために有用な追加の治療剤は、本明細書に記載のコンジュゲートと組み合わせて投与され得る。所定の追加の治療剤は、以下に記載されている。例えば、方法は、RNA脱安定化剤；カプシド阻害剤；逆転写酵素阻害剤；免疫刺激剤；cccDNA形成阻害剤；及びB型肝炎ゲノムに標的化されたオリゴヌクレオチドからなる群から選択される少なくとも1つの抗HBV剤を対象に投与することをさらに含み得る。 20

【0 2 5 8】

逆転写酵素阻害剤

所定の実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、ヌクレオシドアナログである。

【0 2 5 9】

所定の実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、ヌクレオシドアナログ逆転写酵素阻害剤 (NARTIまたはNRTI) である。

【0 2 6 0】

所定の実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、HBVポリメラーゼのヌクレオシドアナログ阻害剤である。

【0 2 6 1】

所定の実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、ヌクレオチドアナログ逆転写酵素阻害剤 (NtARTIまたはNtRTI) である。 30

【0 2 6 2】

所定の実施形態では、逆転写酵素阻害剤は、HBVポリメラーゼのヌクレオチドアナログ阻害剤である。

【0 2 6 3】

逆転写酵素阻害剤という用語には、エンテカルビル (ETV)、クレブジン、テルビブジン、ラミブジン、アデホビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド (TAF)、テノホビルジソプロキシルフマレート (TDF)、アデホビルジソプロキシル、(1R, 2R, 3R, 5R) - 3 - (6 - アミノ - 9H - 9 - プリニル) - 2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチレンシクロペンタン - 1 - オール (米国特許番号 8, 816, 074 に記載されている)、エントリシタピン、アバカビル、エルブシタピン、ガンシクロビル、ロブカビル、ファミシクロビル、ペンシクロビル、及びアムドキシビルが含まれるがこれらに限定されない。 40

【0 2 6 4】

逆転写酵素阻害剤という用語には、エンテカルビル (ETV)、テノホビルジソプロキシルフマレート (TDF) またはテノホビルアラフェナミド (TAF) が含まれるがこれらに限定されない。

【0 2 6 5】

逆転写酵素阻害剤という用語には、エンテカルビル、ラミブジン、及び (1R, 2R, 50

3 R , 5 R) - 3 - (6 - アミノ - 9 H - 9 - プリニル) - 2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチレンシクロペンタン - 1 - オールが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 2 6 6 】

逆転写酵素阻害剤という用語には、上記の逆転写酵素阻害剤の共有結合したホスホルアミデートまたはホスホンアミデート部位、例えば、米国特許番号 8 , 8 1 6 , 0 7 4、US 2 0 1 1 / 0 2 4 5 4 8 4 A 1、及び US 2 0 0 8 / 0 2 8 6 2 3 0 A 1 に記載されているものが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 2 6 7 】

逆転写酵素阻害剤という用語には、ホスホルアミデート部位、例えば、メチル((((1 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチレンシクロペンチル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - (D または L) - アラニネート及びメチル((((1 R , 2 R , 3 R , 4 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチレン - 4 - (6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 9 H - プリン - 9 - イル) シクロペンチル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - (D または L) - アラニネートを含むヌクレオチドアナログが含まれるがこれらに限定されない。例えば、メチル((R) - (((1 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチレンシクロペンチル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - (D または L) - アラニネート及びメチル((S) - (((1 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 3 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチレンシクロペンチル) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル) - (D または L) - アラニネートを含むそれらの個々のジアステレオマーも含まれる。

【 0 2 6 8 】

逆転写酵素阻害剤という用語には、ホスホンアミデート部位、例えば、テノホビルアラフェナミド、ならびに US 2 0 0 8 / 0 2 8 6 2 3 0 A 1 に記載されているものが含まれるがこれらに限定されない。立体選択性ホスホルアミデートまたはホスホンアミデートを含有する活性剤を調製するための方法は、例えば、米国特許番号 8 , 8 1 6 , 0 7 4、ならびに US 2 0 1 1 / 0 2 4 5 4 8 4 A 1 及び US 2 0 0 8 / 0 2 8 6 2 3 0 A 1 に記載されている。

【 0 2 6 9 】

カプシド阻害剤

本明細書に記載されるように、用語「カプシド阻害剤」には、直接的にまたは間接的にカプシドタンパク質の発現及び/または機能を阻害することが可能な化合物が含まれる。例えば、カプシド阻害剤には、カプシド構築を阻害し、非カプシドポリマーの形成を誘導し、余剰のカプシド構築または誤ったカプシド構築を促進し、カプシド安定化に影響を及ぼし、及び/または RNA の封入を阻害する任意の化合物が含まれ得るがこれらに限定されない。カプシド阻害剤にはまた、複製プロセス内の下流事象(複数可)(例えば、ウイルス DNA 合成、緩和した(r e l a x e d) 環状 DNA (r c DNA) の核への輸送、共有結合閉環状 DNA (c c c DNA) 形成、ウイルス成熟、出芽及び/または放出等)におけるカプシド機能を阻害する任意の化合物が含まれる。例えば、所定の実施形態では、阻害剤は、例えば、本明細書に記載のアッセイを使用して測定される場合、カプシドタンパク質の発現レベルまたは生物学的活性を検出的に阻害する。所定の実施形態では、阻害剤は、r c DNA のレベル及びウイルス寿命サイクルの下流産物を少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 7 5 %、または少なくとも 9 0 % 阻害する。

【 0 2 7 0 】

カプシド阻害剤という用語には、WO 2 0 1 8 / 1 7 2 8 5 2 に記載の化合物が含まれ、この特許文献は、その全体が参照により具体的に組み込まれる。

【 0 2 7 1 】

10

20

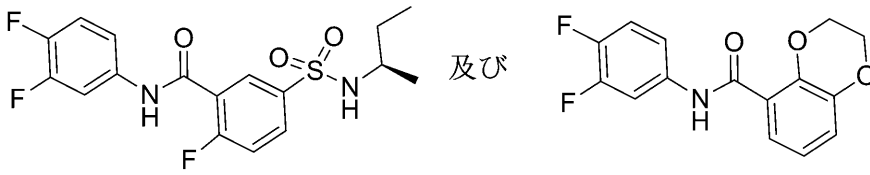
30

40

50

カブシド阻害剤という用語にはまた、以下の化合物：

【化109】

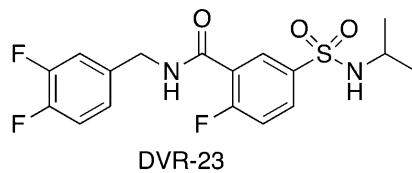
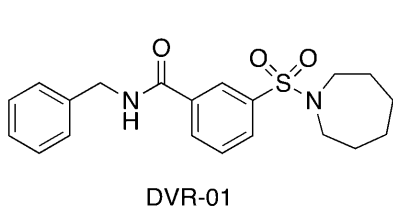
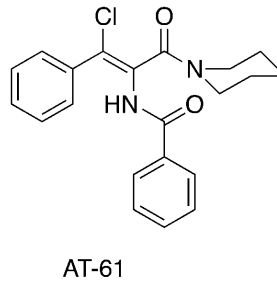
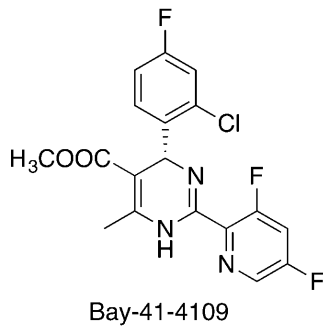


を含む、国際特許出願公開番号WO2013006394、WO2014106019、及びWO2014089296に記載の化合物が含まれる。

【0272】

カブシド阻害剤という用語にはまた、化合物 Bay - 41 - 4109 (国際特許出願公開番号WO/2013/144129を参照されたい)、AT-61 (国際特許出願公開番号WO/1998/33501; 及び King, RW, et al., Antimicrob Agents Chemother., 1998, 42, 12, 3179-3186を参照されたい)、DVR-01 及び DVR-23 (国際特許出願公開番号WO2013/006394; 及び Campagna, MR, et al., J. of Virology, 2013, 87, 12, 6931を参照されたい)、及びその薬学的に許容可能な塩：

【化110】

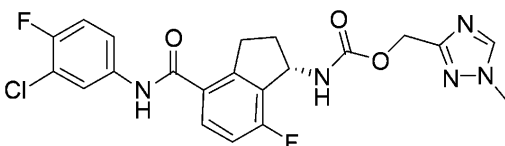


が含まれる。

【0273】

カブシド阻害剤という用語にはまた、化合物：

【化111】



10

20

30

40

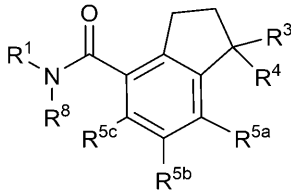
50

及びその薬学的に許容可能な塩が含まれる（WO 2018 / 172852を参照されたい）。

【0274】

所定の実施形態では、カプシド阻害剤は、以下の式の化合物、またはその塩：

【化112】



10

（式中、以下の定義が適用される：

R^1 は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたベンジル、任意に置換されたヘテロアリアル、及び $-(CH_2)$ （任意に置換されたヘテロアリアル）からなる群から選択され；

R^2 の各存在は、独立して、H及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、 $-N(R^2)C(=O)OR^6$ 、H、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^6$ 、 $-NR^6R^6$ 、 $-OC(=O)OR^6$ 、 $-OC(=O)N(R^2)R^6$ 、 $-NR^7C(=O)N(R^6)(R^7)$ 、 $-N(R^2)C(=O)R^6$ 、 $-NR^2S(=O)_{1-2}R^6$ 、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)NR^6R^6$ 、 $-N(R^2)C(=O)(CH_2)_{1-2}R^6$ 、 $NR^2S(=O)_2N(R^6)(R^7)$ 、及び $-NR^2C(=O)C(=O)N(R^6)(R^7)$ からなる群から選択され；

20

R^4 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、または

R^3 及び R^4 は、組み合わせさせて $=O$ または $-C(=O)NR^{6a} - C(=O) - NR^{6a}$ を形成し；

R^{5a} は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され；

30

R^{5b} は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{5c} は、独立して、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アミノアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^6 の各存在は、独立して、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

40

R^{6a} の各存在は、独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

R^7 の各存在は、独立して、H及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

または、 R^6 及び R^7 が同じN原子に結合されている場合、 R^6 及び R^7 は、任意に、両方が結合したN原子と組み合わせさせて任意に置換された3～7員ヘテロシクリルを形成し；

R^8 は、H及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される）

である。

50

【0275】

所定の実施形態では、 R^6 または R^{6a} の各存在は、独立して、 $-(CH_2)_{1-3}-$ （任意に置換されたヘテロアリール）、 $-(CH_2)_{1-3}-$ （任意に置換されたヘテロシクリル）、及び $-(CH_2)_{1-3}-$ （任意に置換されたアリール）からなる群から選択される。

【0276】

所定の実施形態では、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、または任意に置換されたシクロアルキルの各存在は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^a$ 、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、及び
 $-N(R^a)(R^a)$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R^a の各存在は、独立して、H、任意に置換された C_1-C_6 アルキル、任意に置換された C_3-C_8 シクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり、または2つの R^a 基は、それらが結合したNと組み合わせあって複素環を形成する。

10

【0277】

所定の実施形態では、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールの各存在は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$ 、アシル、及び C_1-C_6 アルコキシカルボニルからなる群から
 選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R^b の各存在は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルである。

20

【0278】

所定の実施形態では、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロアリールの各存在は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 、及び C_1-C_6 アルコキシカルボニルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R^c の各存在は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_3-C_8 シクロアルキルである。

30

【0279】

所定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたベンジル、及び $-(CH_2)-$ （任意に置換されたヘテロアリール）からなる群から選択され、フェニル、ベンジル、またはヘテロアリールは、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 C_1-C_3 ハロアルキル、及び $-CN$ からなる群から選択される少なくとも1つで任意に置換されている。

【0280】

所定の実施形態では、 R^1 は、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、4-クロロ-3-メトキシフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-クロロ-3-メトキシフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、フェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチル-4-フルオロフェニル、4-トリフルオロメチル-3-フルオロフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、4-シアノ-3-フルオロフェニル、3-ジフルオロメチル-4-フルオロフェニル、4-ジフルオロメチル-3-フルオロフェニル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル、ベンジル、3-フルオロベンジル、4-フル

40

50

オロベンジル、3 - クロロベンジル、4 - クロロベンジル、2 - ピリジル、4 - メチル - 2 - ピリジル、5 - メチル - 2 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、3 - ピリジル、2 - メチル - 3 - ピリジル、3 - メチル - 3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - メチル - 4 - ピリジル、及び6 - メチル - 4 - ピリジルからなる群から選択される。

【0281】

所定の実施形態では、 R^2 の各存在は、独立して、H及びメチルからなる群から選択される。

【0282】

所定の実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$; $-OH$; $-NH$ (ピリジニル); $-NH$ (ピリミジニル); $-NH$ (ピリジニル - ピリミジニル); $-NH$ (ピロロ[2,3-d]ピリミジニル); $-NHS(=O)_2$ ($C_1 - C_6$ アルキル); $-NHS(=O)_2$ ($C_3 - C_6$ シクロアルキル); $-NHS(=O)_2$ (CH_2) $_{0-3}$ ピリジニル; $-NHS(=O)_2$ (ベンジル); $-NHS(=O)_2$ (ピラゾリル); $-NHS(=O)_2$ (モルホリニル); $-NHS(=O)_2NH$ ($C_1 - C_6$ アルキル); $-NHS(=O)_2NH$ ($C_3 - C_6$ シクロアルキル); $-NHS(=O)_2NH$ (CH_2) $_{0-3}$ ピリジニル; $-NHS(=O)_2NH$ (ベンジル); $-NHS(=O)_2NH$ (ピラゾリル); $-NHS(=O)_2NH$ (モルホリニル); $-NHC(=O)$ ($C_1 - C_6$ アルキル); $-NHC(=O)$ ($C_3 - C_8$ シクロアルキル); $-NHC(=O)$ ($C_1 - C_6$ 八口アルキル); $-NHC(=O)$ (ピラゾリル); $-NHC(=O)$ (チアゾリル); $-NHC(=O)$ (オキサゾリル); $-NHC(=O)$ (ピリジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピリジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピラジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピリミジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (キノリニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (イソキサゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキサゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキサジアゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (トリアゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (チアゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (イミダゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピラゾリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピペリジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキソピペリジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (テトラヒドロフリル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (テトラヒドロピラニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (2 - オキソオキサゾリジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (モルホリニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (チオモルホリニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (1 - オキシド - チオモルホリニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (1,1 - ジオキシド - チオモルホリニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキソアゼチジニル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}$ (イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 2 - イル); $-NHC(=O)$ (CH_2) $_{1-3}C(=O)$ - (ピロリジン - 1 - イル); $-NHC(=O)O$ ($C_1 - C_6$ アルキル); $-NHC(=O)O$ ($C_3 - C_8$ シクロアルキル); $-NHC(=O)O$ ($C_1 - C_6$ 八口アルキル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピリジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピラジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピリミジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (キノリニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (イソキサゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキサゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキサジアゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (トリアゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (チアゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (イミダゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピラゾリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピペリジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキソピペリジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (ピロリジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (オキソピロリジニル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (テトラヒドロフリル); $-NHC(=O)O$ (CH_2) $_{1-3}$ (テトラヒドロピラニル); $-NHC(=O)O$ (

$\text{CH}_2)_{1-3}$ (2 - オキソオキサゾリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (モルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (1 - オキシド - チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (1, 1 - ジオキシド - チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキサゼチジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(=\text{O})-$ (ピロリジン - 1 - イル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})$; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_3 - \text{C}_8 \text{シクロアルキル})$; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{ハロアルキル})$; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (ピリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (ピラジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (ピリミジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (キノリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (イソキサゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキサゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキサジアゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (トリアゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (チアゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (イミダゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (ピラゾリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (ピペリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキソピペリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキソピロリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (テトラヒドロフリル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (テトラヒドロピラニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (2 - オキソオキサゾリジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (モルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (1 - オキシド - チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (1, 1 - ジオキシド - チオモルホリニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (オキサゼチジニル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) ; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(=\text{O})-$ (ピロリジン - 1 - イル) ; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_{1-3} \text{ピリジニル})\text{CONH}-$ からなる群から選択され ; アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはベンジル基は、任意に独立して、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル ; $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ ; $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル ; $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルコキシ ; $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、ハロゲン、 $-\text{OH}$; $-\text{CN}$; フェノキシ、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})(\text{C}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル})$ 、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1 - \text{C}_6 \text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OMe}$ 、またはその N - オキシドからなる群から選択される少なくとも 1 つの基で置換されている。

【0283】

所定の実施形態では、 R_4 は、H または CH_3 である。

【0284】

所定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} は、独立して、H、F、及び Cl からなる群から選択される。

【0285】

所定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} のうちの 1 つは、F であり、残りの 2 つは、H である。

【0286】

所定の実施形態では、化合物は、

10

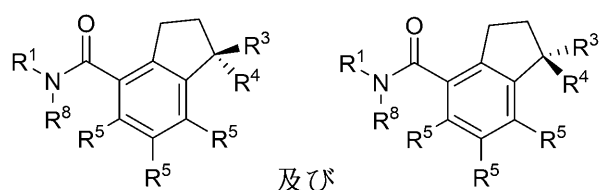
20

30

40

50

【化 1 1 3】



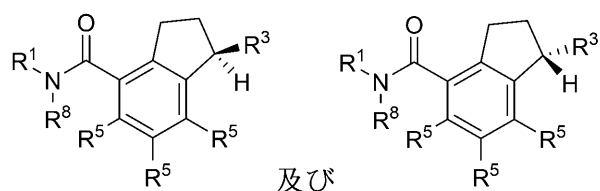
からなる群から選択される。

【 0 2 8 7】

10

所定の実施形態では、化合物は、

【化 1 1 4】



からなる群から選択される。

20

【 0 2 8 8】

所定の実施形態では、化合物は、

O - メチル, N - (S) - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - ((R) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

30

O - tert - ブチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - メチル, N - (S) - (7 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - 7 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - 1 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

40

O - 2 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) エチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - ((S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

50

- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - メチル
ウレイド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((R) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((3 -
クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン -
1 - イル)カルバメート ;
- O - ((S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((3 -
クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン -
1 - イル)カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフ
ェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート 10
 ;
- O - ((R) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((4 -
フルオロ - 3 - メトキシフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン
- 1 - イル)カルバメート ;
- O - ((S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((4 -
フルオロ - 3 - メトキシフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン
- 1 - イル)カルバメート ;
- O - 2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル, N - (S) - (4 - ((3 - ク
ロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H
- インデン - 1 - イル)カルバメート ; 20
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
ニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)
カルバメート ;
- O - ((S) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) -
4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 -
ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (7 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ -
3 - メトキシフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)
カルバメート ;
- O - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - ク
ロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H
- インデン - 1 - イル)カルバメート ; 30
- O - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ
- 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
デン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - ((R) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) -
4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 -
ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン 40
デン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリミジン
- 2 - イルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3
- クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ -
1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - メト
キシピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボ
キサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - (ピ 50

リジン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - イル)アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 tert - ブチル 2 - ((((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
 O - (4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (1 - アセチル - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 10
 O - (1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - 2 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) ピリジン 1 - オキシド ;
 O - (S) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 20
 O - (S) - ピロリジン - 2 - イルメチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (R) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 30
 O - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 N - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル , O - (ピリジン - 2 - イルメチル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - メトキシアセトアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 40
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロプロパンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - 1 - アセトアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - ピラジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - ピリミジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 50

- O - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - イソキサゾール - 3 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 10
 O - 2 , 2 - ジフルオロエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - ピリミジン - 4 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 20
 O - (8 - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル , N - メチルカルバメート ;
 N - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル , O - (ピリジン - 2 - イルメチル) カルボネート ; 30
 O - チアゾール - 5 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - チアゾール - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - オキサゾール - 4 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 40
 O - オキサゾール - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - オキサゾール - 5 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) カルバメート ; 50

- 2 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フル
 オロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
 - 3 - カルボキサミド ;
 O - 2 - フェノキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)
) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カル
 バメート ;
 (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フル
 オロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
 - 5 - カルボキサミド ; 10
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール) - 3 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン -
 4 - カルボキサミド ;
 O - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) -
 (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フ
 ルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カル
 ボキサミド ; 20
 O - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
 インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル) カルバメート ; 30
 O - ((S) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 2 - イル) メチル
 , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フ
 ルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル) カルバメート ; 40
 O - 2 - メトキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)
 カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバ
 メート ;
 O - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H
 - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 -
 フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン
 - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 3 - メトキシプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 50

-) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピコリンアミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (メチルスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリノアセトアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ニコチンアミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) イソニコチンアミド ;
- (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルメチルカルボネート ;
- O - チアゾール - 4 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
- O - シクロペンチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((R) - モルホリン - 3 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4

- フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - 2 - ヒドロキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル)メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 3 - イル)ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 2 - イルメチル)ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (6 - シアノピリジン - 2 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - キノリン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (5 - メチルピラジン - 2 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - 2 - モルホリノエチル - N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - [c i s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - 3 - ヒドロキシプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - [t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -

インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - 2 - アセトアミドエチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - プロピオンアミド - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 10

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 20

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - (S) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 30

O - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 40

O - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (3 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イ 50

ンデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (1 - (メチルカルバモイル) ピペリジン - 4 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 3 - イル) メチル - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - ((S) - モルホリン - 3 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メトキシエチル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - (1 - (2 - メトキシシアセチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((7 - (4 - メトキシベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - ((R) - 6 - オキソピペリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (R) - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ

10

20

30

40

50

- ン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (S) - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((S) - 6 - オキソピペリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (4 - オキソアゼチジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((シクロプロピルメチル) スルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - シクロプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((N - メチルスルファモイル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (モルホリン - 4 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - シクロプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - メチルスルファモイル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (エチルスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (プロピルスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メチルプロピル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((N - イソプロピルスルファモイル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

サミド；

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((1 - メチルエチル)スルホンアミド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロペンタンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロヘキサンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - シクロプロピルスルファモイル)アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - シクロプロピルスルファモイル)アミノ) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

O - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート；

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

((1 - (メチル - d 3) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル - d 2 (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート；

(S) - (3 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)メチルリン酸；

(S) - (3 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバモイル)オキシ)メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)メチルリン酸；

O - (S) - 2 - シアノエチル, N - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルカルバメート；

O - (S) - 3 - シアノプロピル, N - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルカルバメート；

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7' - フルオロ - 2, 5 - ジオキソ - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 4' - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7' - フルオロ - 2, 5 - ジオキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 4' - カルボキサミド；

N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 7' - フルオロ - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - スピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 4' - カルボキサミド；

(S) - 1 - (((S) - tert - ブチルスルフィニル)アミノ) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

(S) - 1 - (((R) - tert - ブチルスルフィニル)アミノ) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド；

またはそれらの塩からなる群から選択される。

【0289】

所定の実施形態では、カプシド阻害剤は、以下の式の化合物，またはその塩：

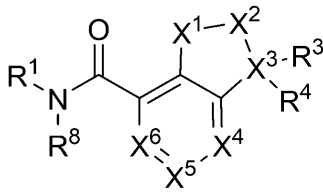
10

20

30

40

【化 1 1 5】



(式中、以下の定義が適用される：

- X¹ - X² - は、- CH₂CH₂ - *、- CH₂CH(CH₃) - *、- CH₂C(CH₃)₂ - *、- CH(CH₃)CH₂ - *、- C(CH₃)₂CH₂ - *、- CH₂CHF - *、- CH₂CF₂ - *、- OCH₂ - *、- SCH₂ - *、- CH₂NR^{6a} - *、及び - CH₂CH(OR^{6a}) - * からなる群から選択され、「*」として記された単結合は、- X¹ - X² - と X³ との間にあり；

X³ は、C であり、または X³ は、R³ 及び R⁴ と組み合わさって - S(=O)₂ - を形成し；

X⁴ は、N または C(R^{5a}) であり、

X⁵ は、N または C(R^{5b}) であり、

X⁶ は、N または C(R^{5c}) であり、

X⁴、X⁵、及び X⁶ のうちの 0 ~ 1 つは、N であり；

R¹ は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたベンジル、任意に置換されたヘテロアリアル、及び - (CH₂) (任意に置換されたヘテロアリアル) からなる群から選択され；

R² の各存在は、独立して、H 及び C₁ - C₆ アルキルからなる群から選択され；

R³ は、- N(R²)C(=O)OR⁶、H、- OH、- OR⁶、- NH₂、- NHR⁶、- NR⁶R⁶、- OC(=O)OR⁶、- OC(=O)N(R²)R⁶、- NR⁷C(=O)N(R⁶)(R⁷)、- N(R²)C(=O)R⁶、- NR²S(=O)₁₋₂R⁶、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、- CH₂C(=O)OH、- CH₂C(=O)NR⁶R⁶、- N(R²)C(=O)(CH₂)₁₋₂R⁶、NR²S(=O)₂N(R⁶)(R⁷)、及び - NR²C(=O)C(=O)N(R⁶)(R⁷) からなる群から選択され；

R⁴ は、H または C₁ - C₆ アルキルであり、

または R³ 及び R⁴ は、組み合わさって = O または - C(=O)NR^{6a} - C(=O) - NR^{6a} - を形成し；

R^{5a} は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{5b} は、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{5c} は、独立して、H、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アミノアルキル、C₁ - C₆ ハロアルコキシ、及び C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択され；

R⁶ の各存在は、独立して、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

R^{6a} の各存在は、独立して、H、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された C₃ - C₈ シクロアルキル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R⁷の各存在は、独立して、H及び任意に置換されたC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

または、R⁶及びR⁷が同じN原子に結合されている場合、R⁶及びR⁷は、任意に、両方が結合したN原子と組み合わせさせて任意に置換された3～7員複素環を形成し；

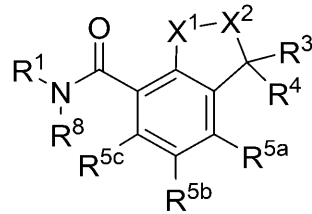
R⁸は、H及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択される)

である。

【0290】

所定の実施形態では、カブシド阻害剤は、以下の式の化合物、またはその塩：

【化116】



(式中、以下の定義が適用される：

- X¹-X²- は、-CH₂CH₂-*、-CH₂CH(CH₃)-*、-CH₂C(CH₃)₂-*、-CH(CH₃)CH₂-*、-C(CH₃)₂CH₂-*、-CH₂CHF-*、-CH₂CF₂-*、-OCH₂-*、-SCH₂-*、及び-CH₂CH(OR²)-*からなる群から選択され、「*」として記された単結合は、-X¹-X²-と-CR³R⁴-との間にあり；

R¹は、任意に置換されたフェニル、任意に置換されたベンジル、任意に置換されたヘテロアリアル、及び-(CH₂)_n(任意に置換されたヘテロアリアル)からなる群から選択され；

R²の各存在は、独立して、H及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

R³は、H、-OH、-OR⁶、-NH₂、-NHR⁶、-NR⁶R⁶、-OC(=O)OR⁶、-OC(=O)N(R²)R⁶、-N(R²)C(=O)OR⁶-NR⁷C(=O)N(R⁶)(R⁷)、-N(R²)C(=O)R⁶、-NR²S(=O)₂R⁶、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、-CH₂C(=O)OH、-CH₂C(=O)NR⁶R⁶、-N(R²)C(=O)(CH₂)₀₋₂R⁶、NR²S(=O)₂N(R⁶)(R⁷)、及び-NR²C(=O)C(=O)N(R⁶)(R⁷)からなる群から選択され；

R⁴は、HまたはC₁-C₆アルキル、またはR³及びR⁴は、組み合わせさせて=Oを形成し；

R^{5a}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、及びC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{5b}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、及びC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{5c}は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アミノアルキル、C₁-C₆ハロアルコキシ、及びC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択され；

R⁶の各存在は、独立して、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたフェニル、及び任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

R⁷の各存在は、独立して、H及び任意に置換されたC₁-C₆アルキルからなる群から選択され；

または、 R^6 及び R^7 が同じ N 原子に結合されている場合、 R^6 及び R^7 は、任意に、両方が結合した N 原子と組み合わせられて任意に置換された 3 ~ 7 員複素環を形成し；
 R^8 は、H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される）
 である。

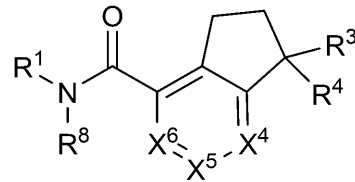
【0291】

所定の実施形態では、 R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} のうちの少なくとも一つは、H である。

【0292】

所定の実施形態では、化合物は、

【化117】

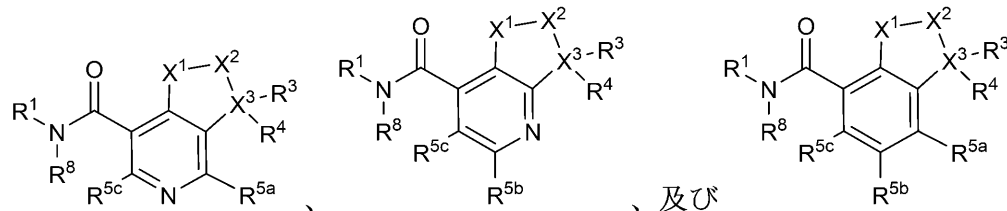


である。

【0293】

所定の実施形態では、化合物は、

【化118】



からなる群から選択される。

【0294】

所定の実施形態では、化合物は、少なくとも部分的に重水素化されている。

【0295】

所定の実施形態では、化合物は、プロドラッグである。

【0296】

所定の実施形態では、化合物は、ヘテロ原子に結合された、 $-(CRR)-O-P(=O)(OR)_2$ 基、またはその塩（式中、R の各存在は、独立して、H 及び $C_1 - C_6$ アルキルである）を含む。

【0297】

所定の実施形態では、化合物は、

O - メチル，N - (S) - (4 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル)カルバメート；
 (S) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - カルボキサミド；
 O - ピリジン - 2 - イルメチル，N - (S) - (4 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル)カルバメート；
 O - メチル，N - (7 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル)カルバモイル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル)カルバメート；
 N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボキサミド；

10

20

30

40

50

- O - ((R) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - tert - ブチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル , N - (S) - (7 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - 7 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 10
- (S) - 1 - アミノ - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - 2 - (2 - オキシピロリジン - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (7 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((S) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 20
- O - メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((R) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((S) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 30
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((R) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((S) - 5 - オキシピロリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 40
- O - 2 - オキシ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (7 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - メチル , N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバメート ; 50

- O - メチル, N - (7 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル, N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - ((S) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 10
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (7 - フルオロ - 4 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((R) - 1 - メチル - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 20
- O - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - メチル, N - ((1 R , 2 R) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 30
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 40
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - ((1 R , 2 R) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル, N - (4 - ((3 , 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- t e r t - ブチル 2 - ((((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバモ 50

- イル)オキシ)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボキシレート ;
 O - メチル, N - (7 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル)カルバモイル) - 4 - フルオ
 ロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カルバメート ;
 O - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1
 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
 O - メチル, N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 4 -
 フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カルバメート ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - ((1 R, 2 R) - 4 - ((3, 4 - ジフルオロフ
 エニル)カルバモイル) - 2 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イ
 ル)カルバメート ; 10
- O - (1 - アセチル - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)メチル, N - ((S)
 - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3
 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
 O - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル, N - ((S)
 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ -
 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (7 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル)カルバモ
 イル) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カルバメ
 ート ; 20
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カ
 ルバモイル) - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル)カ
 ルバメート ;
 (S) - 2 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7
 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバモイル)オキシ)メ
 チル)ピリジン 1 - オキシド ;
 O - (S) - 1 - (ピリジン - 2 - イル)エチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル)カルバメート ;
 O - (S) - ピロリジン - 2 - イルメチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フ
 ルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン -
 1 - イル)カルバメート ; 30
- O - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フル
 オロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1
 - イル)カルバメート ;
 O - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1
 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
 O - (R) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4
 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
 ン - 1 - イル)カルバメート ; 40
- O - (6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4
 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
 ン - 1 - イル)カルバメート ;
 N - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオ
 ロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル, O - (ピリジン - 2 - イルメチル)
 カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - メトキ
 シアセトアミド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - フルオ 50

- ロプロパンアミド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - 1 - アセトアミド - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ
 - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - ピラジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
 ニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)
 カルバメート ;
 O - ピリミジン - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフ
 エニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) カルバメート ;
 O - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4
 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
 ン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ -
 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - イソキサゾール - 3 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオ
 ロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 -
 イル) カルバメート ;
 O - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フル
 オロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1
 - イル) カルバメート ;
 O - 2, 2 - ジフルオロエチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェ
 ニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)
 カルバメート ;
 O - ピリミジン - 4 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフ
 エニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) カルバメート ;
 O - 3 - (2 - オキソピロリジン - 1 - イル) プロピル, N - (S) - (4 - ((3 - ク
 ロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H
 - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (8 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル, N - (S) - (4
 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 -
 ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオ
 ロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 -
 イル) カルバメート ;
 O - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオ
 ロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル, N - メチルカルバメート ;
 N - (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオ
 ロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル, O - (ピリジン - 2 - イルメチル)
 カルボネート ;
 O - チアゾール - 5 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフ
 エニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) カルバメート ;
 O - チアゾール - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフ
 エニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
) カルバメート ;
 O - オキサゾール - 4 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロ
 フェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イ
 ル) カルバメート ;
 O - オキサゾール - 2 - イルメチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロ

- フェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イ
 ル)カルバメート ;
- O - オキサゾール - 5 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロ
 フェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イ
 ル)カルバメート ;
- O - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ
 - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリジン -
 2 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 10
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フル
 オロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
 - 3 - カルボキサミド ;
- O - 2 - フェノキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル
)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カル
 バメート ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フル
 オロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール
 - 5 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール) - 3 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン -
 4 - カルボキサミド ; 20
- O - (1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル , N - (S) -
 (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3
 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 -
 クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1
 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - 2 - ((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フ
 ルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)アミノ)ピリミジン - 4 - カル
 ボキサミド ; 30
- O - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロ
 ロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H -
 インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3
 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒド
 ロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル)カルバメート ; 40
- O - ((S) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)ピロリジン - 2 - イル)メチル
 , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フ
 ルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - 2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル)エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ -
 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イン
 デン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - 2 - メトキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 50

- カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((R) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - 3 - メトキシプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 10
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ピコリンアミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (メチルスルフォンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - モルホリノアセトアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 20
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) ニコチンアミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) イソニコチンアミド ;
- O - メチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メチルカルボネート ;
- O - チアゾール - 4 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 30
- O - 3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - シアノ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) チアゾール - 2 - カルボキサミド 40
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) オキサゾール - 5 - カルボキサミド ;
- O - メチル , N - ((1 R , 2 R) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - シクロペンチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カル 50

- バモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (2 - オキソ - オキサゾリジン - 5 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 10
- O - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((R) - モルホリン - 3 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 20
- O - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - 2 - ヒドロキシエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ; 30
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (チアゾール - 2 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ; 40
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - (ジフルオロメチル) - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (6 - シアノピリジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ 50

ン - 1 - イル) カルバメート ;

O - キノリン - 2 - イルメチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - 2 - モルホリノエチル - N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - [c i s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - 3 - ヒドロキシプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - [t r a n s - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル] - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

O - 2 - アセトアミドエチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - プロピオンアミド - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((4 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

O - (S) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

(S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

- O - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)プロパンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (5 - シアノピリジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (3 - メチルピラジン - 2 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 - (2 - ヒドロキシアセチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 - (メチルカルバモイル)ピペリジン - 4 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (1 , 1 - ジオキシドチオモルホリン - 3 - イル)メチル - N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - ((1 R , 2 R) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((S) - モルホリン - 3 - イル)メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- O - (S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル)カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メトキシエチル)スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (フェニルスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 2 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (1 - (2 - メトキシアセチル)ピペリジン - 4 - イル)メチル, N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジ

10

20

30

40

50

- ヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((5 - ヒドロキシピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド
- O - メチル , N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) カルバメート ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボキサミド ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (7 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) カルバメート ;
- O - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((7 - (4 - メトキシベンジル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((R) - 6 - オキソピペリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (R) - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (S) - 6 - オキソピペリジン - 3 - イル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル , N - (4 - フルオロ - 7 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) カルバメート ;
 4 - フルオロ - N - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボキサミド ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (4 - フルオロ - 7 - ((4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 3 - イル) カルバメート ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 4 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 7 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - シクロプロピルウレイド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - メチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ((S) - 6 - オキソピペリジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 -

10

20

30

40

50

- クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - (4 - オキソアゼチジン - 2 - イル) メチル , N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - メチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 1 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 2 , 7 - トリフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((シクロプロピルメチル) スルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - シクロプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((N - メチルスルファモイル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (モルホリン - 4 - スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - シクロプロピル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - メチルスルファモイル) アミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル , N - (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (エチルスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - (プロピルスルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((2 - メチルプロピル) スルホンアミド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - メチル , N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
- (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((N - イソ

プロピルスルファモイル)アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - ((1 - メチルエチル) スルホンアミド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロペンタンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - (シクロヘキサンスルホンアミド) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - シクロプロピルスルファモイル) アミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 (S) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1 - ((N - シクロプロピルスルファモイル) アミノ) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - メチル, N - (4 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (4 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 O - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル, N - ((S) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - 1 - (3 - メチルウレイド) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
 ((1 - (メチル - d 3) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル - d 2 (S) - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;
 (S) - (3 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチルリン酸 ;
 (S) - (3 - (((4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバモイル) オキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチルリン酸 ;
 O - (S) - 2 - シアノエチル, N - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルカルバメート ;
 O - (S) - 3 - シアノプロピル, N - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルカルバメート ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 ' - フルオロ - 2, 5 - ジオキソ - 2 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1 ' - インデン] - 4 ' - カルボキサミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 ' - フルオロ - 2, 5 - ジオキソ - 1 -

10

20

30

40

50

- (ピリジン - 2 - イルメチル) - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 4' - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 7' - フルオロ - 1 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - スピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 4' - カルボキサミド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - メチルウレイド) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- O - メチル, N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) カルバメート ;
- O - ピリジン - 2 - イルメチル, N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 7 - イル) カルバメート ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
- O - (ピリジン - 2 - イルメチル) - N - [(4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [c] ピリジン - 7 - イル)] カルバメート ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- 2 - (tert - ブチル) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド - 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - イソプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - シクロプロピル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イソチアゾール - 4 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキシド ;
- (S) - 1 - ((S) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- (S) - 1 - ((R) - tert - ブチルスルフィニル) アミノ) - N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボキサミド ;
- O - メチル, N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 7 - フルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) カルバメート ;

またはそれらの塩からなる群から選択される。

【0298】

c c c D N A 形成阻害剤

共有結合閉環状DNA (c c c DNA) は、ウイルスrcDNAから細胞核において生成され、ウイルスmRNAのための転写鋳型として機能する。本明細書に記載される場合、用語「c c c DNA 形成阻害剤」には、直接的にまたは間接的にc c c DNAの形成及び/または安定性を阻害することが可能な化合物が含まれる。例えば、c c c DNA 形成阻害剤には、カプシド分解、核へのrcDNA侵入、及び/またはrcDNAのc c c DNAへの変換を阻害する任意の化合物が含まれ得るがこれらに限定されない。例えば、所

10

20

30

40

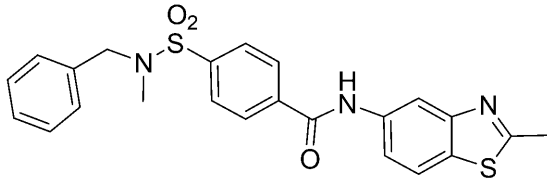
50

定の実施形態では、阻害剤は、例えば、本明細書に記載のアッセイを使用して測定される場合、cccDNAの形成及び/または安定性を検出的に阻害する。所定の実施形態では、阻害剤は、cccDNAの形成及び/または安定性を少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも50%、少なくとも75%、または少なくとも90%阻害する。

【0299】

cccDNA形成阻害剤という用語には、以下の化合物：

【化119】



10

を含む、国際特許出願公開番号WO2013130703に記載の化合物が含まれる。

【0300】

cccDNA形成阻害剤という用語には、米国特許出願公開番号US2015/0038515A1に一般的及び具体的に記載されているものが含まれるがこれらに限定されない。cccDNA形成阻害剤という用語には、1-(フェニルスルホニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド；1-ベンゼンスルホニル-ピロリジン-2-カルボン酸(ピリジン-4-イルメチル)-アミド；2-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(4-クロロ-N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メトキシフェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)プロパンアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリミジン-5-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリミジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-(N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)フェニルスルホンアミド)-N-(ピリジン-4-イルメチル)アセトアミド；2-[(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) - (4-フルオロ-ベンゼンスルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド；2 - [(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) - (トルエン-4-スルホニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド；2 - [ベンゼンスルホニル - (2-プロモ-5-トリフルオロメチル-フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド；2 - [ベンゼンスルホニル - (2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) - アミノ] - N - (2-メチル-ベンゾチアゾール-5-イル) - アセトアミド；2 - [ベンゼンスルホニル - (2-クロロ-5-トリ

20

30

40

50

フルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド; 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンジル] - アセトアミド; 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ベンジル - アセトアミド; 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド; 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - プロピオンアミド; 2 - [ベンゼンスルホニル - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミノ] - N - ピリジン - 4 - イルメチル - アセトアミド; 4 (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - N - (ピリジン - 4 - イル - メチル) ブタンアミド; 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - アセトアミド) - メチル) - 1, 1 - ジメチルピペリジン - 1 - イウムクロリド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 5 - イル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - (2 - メチル - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - ベンズアミド; 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - N - ピリジン - 4 - イルメチル - ベンズアミド; N - (2 - アミノエチル) - 2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - アセトアミド; N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - N - (2 - (3, 4 - ジヒドロ - 2, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゼンスルホンアミド; N - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - ベンズアミド; N - ベンゾチアゾール - 6 - イル - 4 - (ベンジル - メチル - スルファモイル) - ベンズアミド; tert - ブチル (2 - (2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) アセトアミド) - エチル) カルバメート; 及び tert - ブチル 4 - ((2 - (N - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) フェニルスルホンアミド) - アセトアミド) - メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート、及び任意に、それらの組み合わせが含まれるがこれらに限定されない。

【 0 3 0 1 】

s A g 分泌阻害剤 / R N A 脱安定化剤

本明細書に記載される場合、用語「s A g 分泌阻害剤」には、H B V 感染細胞からの s A g (S、M 及び / または L 表面抗原) 保有サブウイルス粒子及び / または D N A 含有ウイルス粒子の分泌を直接的または間接的に阻害することが可能な化合物が含まれる。本明細書で使用される場合、「s A g 分泌阻害剤」は、「R N A 脱安定化剤」としても知られており、これらの用語は、互換的に使用される。例えば、所定の実施形態では、阻害剤は、例えば、当該技術分野で知られているまたは本明細書に記載されているアッセイ、例えば、E L I S A アッセイを使用してまたはウェスタンブロットによって測定される場合、s A g の分泌を検出的に阻害する。所定の実施形態では、阻害剤は、s A g の分泌を少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 7 5 %、または少なくとも 9 0 % 阻害する。所定の実施形態では、阻害剤は、患者における s A g の血清レベルを少なくとも 5 %、少なくとも 1 0 %、少なくとも 2 0 %、少なくとも 5 0 %、少なくとも 7 5 %、または少なくとも 9 0 % 減少させる。

【 0 3 0 2 】

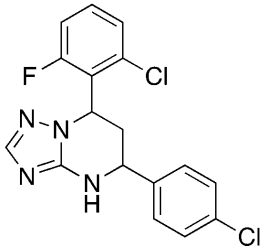
R N A 脱安定化剤という用語には、W O 2 0 1 8 / 0 8 5 6 1 9 に記載の化合物が含ま

れ、この特許文献は、その全体が参照により具体的に組み込まれる。

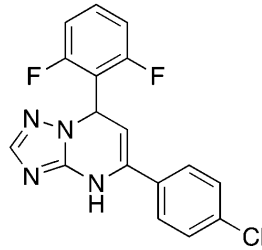
【0303】

s A g 分泌阻害剤という用語には、米国特許番号 8,921,381 に記載の化合物、ならびに米国特許出願公開番号 2015/0087659 及び 2013/0303552 に記載の化合物が含まれる。例えば、その用語には、化合物 P B H B V - 001 及び P B H B V - 2 - 15、ならびにその薬学的に許容可能な塩：

【化120】



PBHBV-001



PBHBV-2-15

10

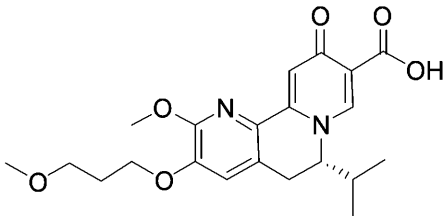
が含まれる。

【0304】

20

s A g 分泌阻害剤 / R N A 脱安定化剤という用語にはまた、化合物：

【化121】



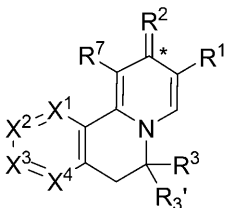
30

及びその薬学的に許容可能な塩 (W O 2018 / 085619 を参照されたい) が含まれる。

【0305】

所定の実施形態では、s A g 分泌阻害剤 / R N A 脱安定化剤は、以下の式の化合物、またはその塩：

【化122】



40

(式中、以下の定義が適用される)

R¹ は、H ; 八口 ; - O R⁸ ; - C (R⁹) (R⁹) O R⁸ ; - C (= O) R⁸ ; - C (= O) O R⁸ ; - C (= O) N H - O R⁸ ; - C (= O) N H N H R⁸ ; - C (= O) N H N H C (= O) R⁸ ; - C (= O) N H S (= O)₂ R⁸ ; - C H₂ C (= O) O R⁸ ; - C N ; - N H₂ ; - N (R⁸) C (= O) H ; - N (R⁸) C (= O) R¹⁰ ; - N (R⁸) C (= O) O R¹⁰ ; - N (R⁸) C (= O) N H R⁸ ; - N R⁹ S (= O)₂

50

R^{10} ; -P(=O)(OR⁸)₂; -B(OR⁸)₂; 2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル; 2H - テトラゾール - 5 - イル; 3 - ヒドロキシ - イソキサゾール - 5 - イル; 1, 4 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 5H - テトラゾール - 1 - イル; C₁ - C₆アルキルで任意に置換されたピリジン - 2 - イル; C₁ - C₆アルキルで任意に置換されたピリミジン - 2 - イル; (ピリジン - 2 - イル)メチル; (ピリミジン - 2 - イル)メチル; (ピリミジン - 2 - イル)アミノ; ビス - (ピリミジン - 2 - イル) - アミノ; 5 - R⁸ - 1, 3, 4, - チアジアゾール - 2 - イル; 5 - チオキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル; 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル; 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル; 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、及び 3 - R¹⁰ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イルからなる群から選択され;

R²は、=O、=NR⁹、=N(OR⁹)、及び=N(NR⁹R⁹)からなる群から選択され;

またはR¹及びR²は、組み合わせさせて=N-O-C(=O)-または=N-N(R⁹)-C(=O)-(式中、=N基は、「*」として記された環炭素原子に結合される)を形成し;

X¹は、CR^{6I}及びNからなる群から選択され、X²は、CR^{6II}及びNからなる群から選択され、X³は、CR^{6III}及びNからなる群から選択され、X⁴は、CR^{6IV}及びNからなる群から選択され、またはX³及びX⁴、もしくはX¹及びX²のいずれかは、組み合わせさせて-S-を形成し;

X¹、X²、X³及びX⁴からなる群から選択される1~2つの置換基は、Nであり; これらの各々は、存在する場合、環における隣接炭素原子が-OHで置換されている場合、C₁ - C₆アルキルで任意にアルキル化されており;

R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}及びR^{6IV}は、独立して、H、ハロ、-CN、ピロリジニル、任意に置換されたC₁ - C₆アルキル、任意に置換されたC₁ - C₆アルケニル、任意に置換されたC₃ - C₈シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、-OR、C₁ - C₆ハロアルコキシ、-N(R)(R)、-NO₂、-S(=O)₂N(R)(R)、アシル、及びC₁ - C₆アルコキシカルボニルからなる群から選択され、

Rの各存在は、独立して、H、C₁ - C₆アルキル、R'で置換されたC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ヒドロキシアルキル、任意に置換された(C₁ - C₆アルコキシ) - C₁ - C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃ - C₈シクロアルキルからなる群から選択され、

R'の各存在は、独立して、-NH₂、-NH(C₁ - C₆アルキル)、-N(C₁ - C₆アルキル)(C₁ - C₆アルキル)、-NHC(=O)O^tBu、-N(C₁ - C₆アルキル)C(=O)O^tBu、または5または6員複素環式基であって、任意にN連結されるものからなる群から選択され;

またはX²は、CR^{6II}であり、X³は、CR^{6III}であり、R^{6II}及びR^{6III}は、組み合わせさせて-O(CHF)O-、-O(CF₂)O-、-O(CR⁹R⁹)O-、-O(CH₂)(CH₂)O-及び-O(CH₂)(CR¹¹R¹¹)(CH₂)O-からなる群から選択される二価基を形成し;

R⁷は、H、OH、ハロ、C₁ - C₆アルコキシ、及び任意に置換されたC₁ - C₆アルキルからなる群から選択され;

R⁸は、H、任意に置換されたC₁ - C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃ - C₈シクロアルキルからなる群から選択され;

R⁹の各存在は、独立して、H及びC₁ - C₆アルキルからなる群から選択され;

R¹⁰は、任意に置換されたC₁ - C₆アルキル及び任意に置換されたフェニルからなる群から選択され;

R¹¹の各存在は、独立して、H、OH、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アルコキシ - C₁ - C₆アルキル及びアルコキシ - C₁ - C₆アルコキシからなる群から選択され、同じ炭素原子に結合した2つのR¹¹基は、同時にOHではなく; または2つのR¹¹基は、それらが結合した炭素原子と組み合わせさせてC=O、C=CH₂及びオ

10

20

30

40

50

キセタン - 3 , 3 - ジイルからなる群から選択される部位を形成する)
である。

【 0 3 0 6 】

所定の実施形態では、アルキルまたはシクロアルキルの各存在は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR''$ 、フェニル及び $-N(R'')(R'')$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R'' の各存在は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【 0 3 0 7 】

所定の実施形態では、アリールまたはヘテロアリールの各存在は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-O$ 10
 R 、 $-N(R'')(R'')$ 、 $-2NO-S(=O)_2N(R'')(R'')$ 、アシル、及び
 $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R'' の各存在は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【 0 3 0 8 】

所定の実施形態では、化合物は、

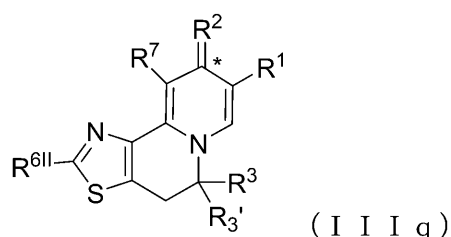
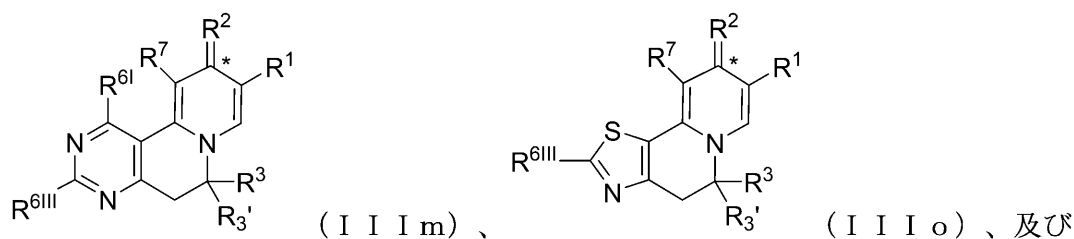
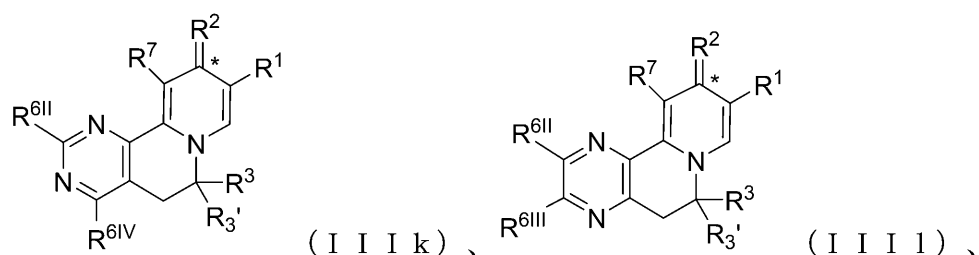
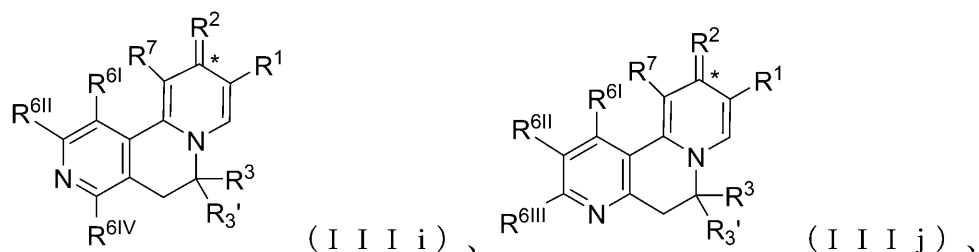
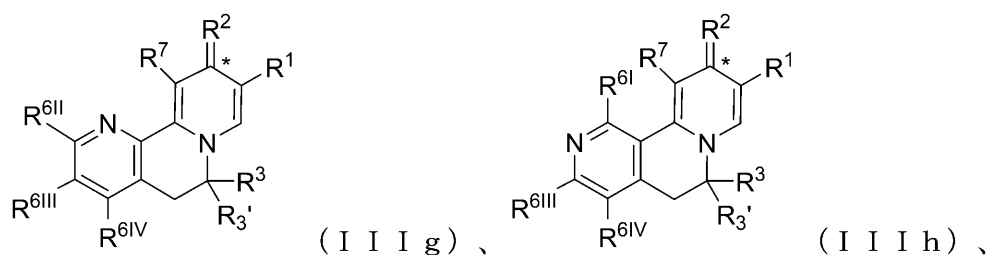
20

30

40

50

【化 1 2 3】



からなる群から選択される。

【0309】

所定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたトリアゾリル、任意に置換されたオキサジアゾリル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OEt$ 、 $-C(=O)O-nPr$ 、 $-C(=O)O-iPr$ 、 $-C(=O)O$ -シクロペンチル、及び $-C(=O)O$ -シクロヘキシルからなる群から選択される。

【0310】

所定の実施形態では、 R^2 は、 O 、 $N(OH)$ 、 $N(Me)$ 、 $N(OMe)$ 、及び $N(NH_2)$ からなる群から選択される。

【0311】

所定の実施形態では、 R^3 及び $R^{3'}$ は、それぞれ独立して、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシメチル、2-ヒドロキシ-エチル、2-メトキシ-エチル、メトキシメチル、及び2-メチル-1-メトキシ-プロパン-2-イルからなる群から選択される。

【0312】

所定の実施形態では、少なくとも1つが適用される： R^3 は、Hであり、 $R^{3'}$ は、イソプロピルである； R^3 は、Hであり、 $R^{3'}$ は、tert-ブチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、イソプロピルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、tert-ブチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、メチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、エチルである；及び R^3 は、エチルであり、 $R^{3'}$ は、エチルである。

【0313】

所定の実施形態では、 R^3 及び $R^{3'}$ は、Hではない。

10

【0314】

所定の実施形態では、 $R^3/R^{3'}$ は、組み合わせさせて C_1-C_6 アルカンジイル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ 、及び $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ からなる群から選択される二価基を形成し、 n の各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つの C_1-C_6 アルキルまたはハロで任意に置換されている。

【0315】

所定の実施形態では、存在する場合、 R^{6I} 、 R^{6II} 、 R^{6III} 及び R^{6IV} は、独立して、H、F、Cl、Br、I、CN、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピロリジニル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、2-メトキシ-エトキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-メトキシ-プロパン-1-イル、3-ヒドロキシ-プロパン-1-イル、3-メトキシ-プロパン-1-オキシ、3-ヒドロキシ-プロパン-1-オキシ、4-メトキシ-ブタン-1-イル、4-ヒドロキシ-ブタン-1-イル、4-メトキシ-ブタン-1-オキシ、4-ヒドロキシ-ブタン-1-オキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-ヒドロキシ-プロパン-1-イル、4-ヒドロキシ-ブタン-1-イル、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オキシ、シクロプロピルメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2-(2-ハロエトキシ)-エトキシ、2-(N-モルホリノ)-エチル、2-(N-モルホリノ)-エトキシ、3-(N-モルホリノ)-プロパン-1-イル、3-(N-モルホリノ)-プロパン-1-オキシ、4-(N-モルホリノ)-ブタン-1-イル、4-(N-モルホリノ)-ブタン-1-オキシ、2-アミノ-エチル、2-(NHC(=O)O^tBu)-エチル、2-アミノ-エトキシ、2-(NHC(=O)O^tBu)-エトキシ、3-アミノ-プロパン-1-イル、3-(NHC(=O)O^tBu)-プロパン-1-イル、3-アミノ-プロパン-1-オキシ、3-(NHC(=O)O^tBu)-プロパン-1-オキシ、4-アミノ-ブタン-1-イル、4-(NHC(=O)O^tBu)-ブタン-1-イル、4-アミノ-ブタン-1-オキシ、及び4-(NHC(=O)O^tBu)-ブタン-1-オキシからなる群から選択される。

20

30

【0316】

所定の実施形態では、 X^1 は、CHまたはNである。

40

【0317】

所定の実施形態では、 X^4 は、CHである。

【0318】

所定の実施形態では、 X^2 は、 CR^{6II} であり、 R^{6II} は、Hではなく、 X^3 は、 CR^{6III} であり、 R^{6III} は、Hではない。

【0319】

所定の実施形態では、 X^1 は、Nであり、 X^2 は、 CR^{6II} であり、 X^3 は、 CR^{6II} であり、 X^4 は、CHであり、以下のうちの1つが適用される： R^{6II} は、メトキシであり、 R^{6III} は、3-メトキシ-プロポキシである； R^{6II} は、クロロであり、 R^{6III} は、3-メトキシ-プロポキシである； R^{6II} は、シクロプロピルであり

50

、 $R^{6\text{I I I}}$ は、3-メトキシ-プロポキシである； $R^{6\text{I I}}$ は、メトキシであり、 $R^{6\text{I}}$ は、メトキシである； $R^{6\text{I I}}$ は、クロロであり、 $R^{6\text{I I I}}$ は、メトキシである；及び $R^{6\text{I I}}$ は、シクロプロピルであり、 $R^{6\text{I I I}}$ は、メトキシである。

【0320】

所定の実施形態では、 X^2 は、 $CR^{6\text{I I}}$ であり、 X^3 は、 $CR^{6\text{I I I}}$ であり、 $R^{6\text{I}}$ 及び $R^{6\text{I I I}}$ は、組み合わせさせて $-O(CHF)O-$ 、 $-O(CF_2)O-$ 、 $-O(CR^9R^9)O-$ 、 $-O(CH_2)(CH_2)O-$ 、及び $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O$ からなる群から選択される二価基を形成する。

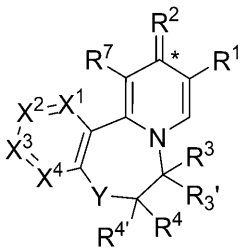
【0321】

所定の実施形態では、 R^7 は、H、メチル、エチル、及びフルオロからなる群から選択される。 10

【0322】

所定の実施形態では、sAg分泌阻害剤/RNA脱安定化剤は、以下の式の化合物、またはその塩：

【化124】



20

(式中、以下の定義が適用される：

Yは、 CHR^5 及びOからなる群から選択され；

R^5 の各存在は、独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^1 は、H；ハロ； $-OR^8$ ； $-C(R^9)(R^9)OR^8$ ； $-C(=O)R^8$ ； $-C(=O)OR^8$ ； $-C(=O)NH-OR^8$ ； $-C(=O)NHNHR^8$ ； $-C(=O)NHNHC(=O)R^8$ ； $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ； $-CH_2C(=O)OR^8$ ； $-CN$ ； $-NH_2$ ； $-N(R^8)C(=O)H$ ； $-N(R^8)C(=O)R^{10}$ ； $-N(R^8)C(=O)OR^{10}$ ； $-N(R^8)C(=O)NHR^8$ ； $-NR^9S(=O)_2R^{10}$ ； $-P(=O)(OR^8)_2$ ； $-B(OR^8)_2$ ；2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル；2H-テトラゾール-5-イル；3-ヒドロキシ-イソキサゾール-5-イル；1,4-ジヒドロ-5-オキソ-5H-テトラゾール-1-イル； $C_1 - C_6$ アルキルで任意に置換されたピリジン-2-イル； $C_1 - C_6$ アルキルで任意に置換されたピリミジン-2-イル；(ピリジン-2-イル)メチル；(ピリミジン-2-イル)メチル；(ピリミジン-2-イル)アミノ；ビス-(ピリミジン-2-イル)-アミノ；5- R^8 -1,3,4-チアジアゾール-2-イル；5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル；1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル；1,3,4-オキサジアゾール-2-イル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、及び3- R^{10} -1,2,4-オキサジアゾール-5-イルからなる群から選択され；

30

40

R^2 は、 $=O$ 、 $=NR^9$ 、 $=N(OR^9)$ 、及び $=N(NR^9R^9)$ からなる群から選択され；

または R^1 及び R^2 は、組み合わせさせて $=N-O-C(=O)-$ または $=N-N(R^9)-C(=O)-$ (式中、 $=N$ 基は、「*」として記された環炭素原子に結合される)を形成し；

R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は、それぞれ独立して、H、アルキルで置換されたオキセタニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロア 50

ルキルからなる群から選択され；

または R^3 / R^3' 、 R^4 / R^4' 、及び R^3 / R^4 からなる群から選択される一対は、組み合わせさせて $C_1 - C_6$ アルカンジイル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ 、及び $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ からなる群から選択される二価基を形成し、 n の各存在は、独立して、1 及び 2 からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも 1 つの $C_1 - C_6$ アルキルまたはハロで任意に置換されており；

X^1 は、 CR^{6I} 及び N からなる群から選択され、 X^2 は、 CR^{6II} 及び N からなる群から選択され、 X^3 は、 CR^{6III} 及び N からなる群から選択され、 X^4 は、 CR^{6IV} 及び N からなる群から選択され、または X^3 及び X^4 、もしくは X^1 及び X^2 のいずれかは、組み合わせさせて $-S-$ を形成し；

X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 からなる群から選択される 0 ~ 2 つの置換基は、 N であり、これらの各々は、存在する場合、環における隣接炭素原子が $-OH$ で置換されている場合、 $C_1 - C_6$ アルキルで任意にアルキル化されており；

R^{6I} 、 R^{6II} 、 R^{6III} 及び R^{6IV} は、独立して、 H 、ハロ、 $-CN$ 、ピロリジニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルケニル、任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-OR$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、 $-N(R)(R)$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)_2N(R)(R)$ 、アシル、及び $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルからなる群から選択され、

R の各存在は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 R' で置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル、任意に置換された $(C_1 - C_6$ アルコキシ) - $C_1 - C_6$ アルキル、及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され、

R' の各存在は、独立して、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_6$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル)($C_1 - C_6$ アルキル)、 $-NHC(=O)O^tBu$ 、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $C(=O)O^tBu$ 、または 5 または 6 員複素環式基であって、任意に N 連結されるものからなる群から選択され；

または X^2 は、 CR^{6II} であり、 X^3 は、 CR^{6III} であり、 R^{6II} 及び R^{6III} は、組み合わせさせて $-O(CHF)O-$ 、 $-O(CF_2)O-$ 、 $-O(CR^9R^9)O-$ 、 $-O(CH_2)(CH_2)O-$ 及び $-O(CH_2)(CR^{11}R^{11})(CH_2)O-$ からなる群から選択される二価基を形成し；

R^7 は、 H 、 OH 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、及び任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^8 は、 H 、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^9 の各存在は、独立して、 H 及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{10} は、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル及び任意に置換されたフェニルからなる群から選択され；

R^{11} の各存在は、独立して、 H 、 OH 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキル及びアルコキシ - $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択され、同じ炭素原子に結合した 2 つの R^{11} 基は、同時に OH ではなく；または 2 つの R^{11} 基は、それらが結合した炭素原子と組み合わせさせて $C=O$ 、 $C=CH_2$ 及びオキサタン - 3、3 - ジイルからなる群から選択される部位を形成する) である。

【0323】

所定の実施形態では、アルキルまたはシクロアルキルの各存在は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR''$ 、フェニル及び $-N(R'')(R'')$ からなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意に置換されており、 R'' の各存在は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【0324】

10

20

30

40

50

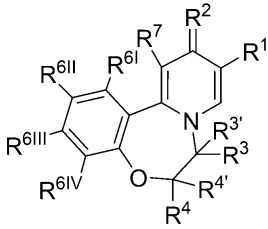
所定の実施形態では、アリアルまたはヘテロアリアル各存在は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N(R'')(R'')$ 、 $-2NO-S(=O)_2N(R'')(R'')$ 、アシル、及び $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R'' の各存在は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。

【0325】

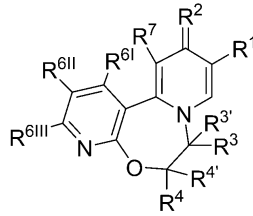
所定の実施形態では、化合物は、

【化125-1】

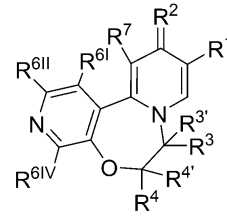
10



(I j)、

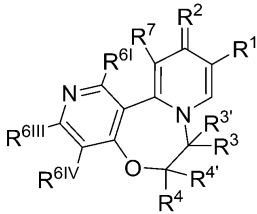


(I k)、

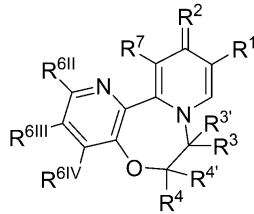


(I l)、

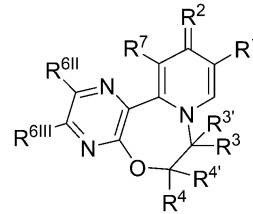
20



(I m)、

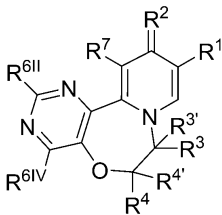


(I n)、

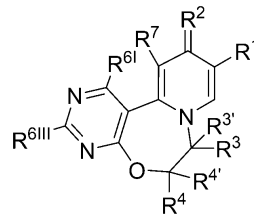


(I o)、

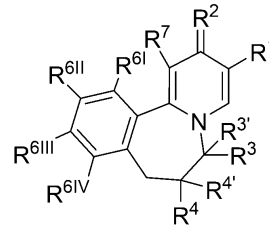
30



(I p)、

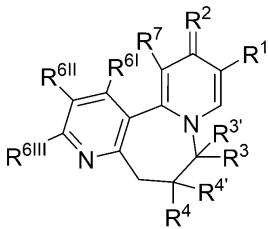


(I q)、

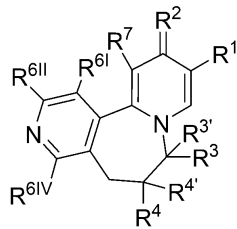


(I r)、

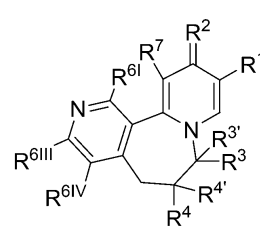
40



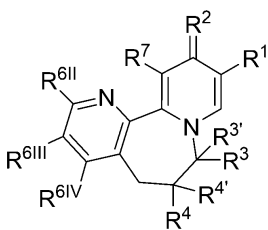
(I s)、



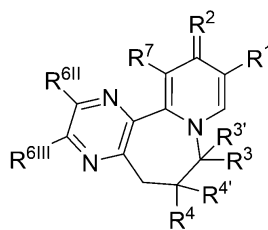
(I t)、



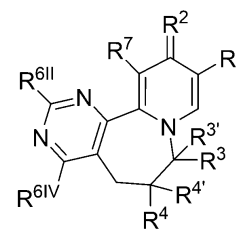
(I u)、



(I v)、



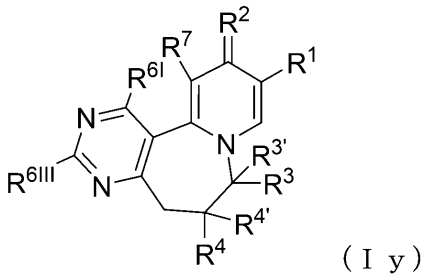
(I w)、



(I x)、及び

50

【化 1 2 5 - 2】



10

からなる群から選択される。

【 0 3 2 6 】

所定の実施形態では、 R^1 は、任意に置換されたトリアゾリル、任意に置換されたオキサジアゾリル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OEt$ 、 $-C(=O)O-nPr$ 、 $-C(=O)O-iPr$ 、 $-C(=O)O$ -シクロペンチル、及び $-C(=O)O$ -シクロヘキシルからなる群から選択される。

【 0 3 2 7 】

所定の実施形態では、 R^2 は、 O 、 $N(OH)$ 、 $N(Me)$ 、 $N(OMe)$ 、及び $N(NH_2)$ からなる群から選択される。

20

【 0 3 2 8 】

所定の実施形態では、 R^3 及び $R^{3'}$ 、及び R^4 及び $R^{4'}$ は、それぞれ独立して、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシ-エチル、2-メトキシ-エチル、メトキシメチル、及び2-メチル-1-メトキシ-プロパン-2-イルからなる群から選択される。

【 0 3 2 9 】

所定の実施形態では、少なくとも1つが適用される： R^3 は、 H であり、 $R^{3'}$ は、イソプロピルである； R^3 は、 H であり、 $R^{3'}$ は、*tert*-ブチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、イソプロピルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、*tert*-ブチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、メチルである； R^3 は、メチルであり、 $R^{3'}$ は、エチルである；及び R^3 は、エチルであり、 $R^{3'}$ は、エチルである。

30

【 0 3 3 0 】

所定の実施形態では、 R^3 及び $R^{3'}$ は、 H ではない。

【 0 3 3 1 】

所定の実施形態では、 R^4 及び $R^{4'}$ は、 H である。

【 0 3 3 2 】

所定の実施形態では、 $R^3/R^{3'}$ は、組み合わせさせて C_1-C_6 アルカンジイル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ 、及び $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ からなる群から選択される二価基を形成し、 n の各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つの C_1-C_6 アルキルまたはハロで任意に置換されている。

40

【 0 3 3 3 】

所定の実施形態では、 R^{6I} 、 R^{6II} 、 R^{6III} 及び R^{6IV} は、存在する場合、独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピロリジニル、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、*sec*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、2-メトキシ-エトキシ、2-ヒドロキシ-エトキシ、3-メトキシ-プロパン-1-イル、3-ヒドロキシ-プロパン-1-イル、3-メトキシ-プロパン-1-オキシ、3-ヒドロキシ-プロパン-

50

1 - オキシ、4 - メトキシ - ブト - 1 - イル、4 - ヒドロキシ - ブト - 1 - イル、4 - メトキシ - ブト - 1 - オキシ、4 - ヒドロキシ - ブト - 1 - オキシ、2 - ヒドロキシ - エトキシ、3 - ヒドロキシ - プロブ - 1 - イル、4 - ヒドロキシ - ブト - 1 - イル、3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロブ - 1 - オキシ、シクロプロピルメトキシ、2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ、2 - (2 - ハロエトキシ) - エトキシ、2 - (N - モルホリノ) - エチル、2 - (N - モルホリノ) - エトキシ、3 - (N - モルホリノ) - プロブ - 1 - イル、3 - (N - モルホリノ) - プロブ - 1 - オキシ、4 - (N - モルホリノ) - ブト - 1 - イル、4 - (N - モルホリノ) - ブト 1 - オキシ、2 - アミノ - エチル、2 - (NHC (= O) O^tBu) - エチル、2 - アミノ - エトキシ、2 - (NHC (= O) O^tBu) - エトキシ、3 - アミノ - プロブ - 1 - イル、3 - (NHC (= O) O^tBu) - プロブ - 1 - イル、3 - アミノ - プロブ - 1 - オキシ、3 - (NHC (= O) O^tBu) - プロブ - 1 - オキシ、4 - アミノ - ブト - 1 - イル、4 - (NHC (= O) O^tBu) - ブト - 1 - イル、4 - アミノ - ブト - 1 - オキシ、及び 4 - (NHC (= O) O^tBu) - ブト - 1 - オキシからなる群から選択される。

【0334】

所定の実施形態では、X¹は、CHまたはNである。

【0335】

所定の実施形態では、X⁴は、CHである。

【0336】

所定の実施形態では、X²は、CR⁶IIであり、R⁶IIは、Hではなく、X³は、CR⁶IIIであり、R⁶IIIは、Hではない。

【0337】

所定の実施形態では、X¹は、CHであり、X²は、CR⁶IIであり、X³は、CR⁶IIIであり、X⁴は、CHであり、以下のうちの1つが適用される：R⁶IIは、メトキシであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、クロロであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、イソプロピルであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、メトキシであり、R⁶IIIは、メトキシである；R⁶IIは、クロロであり、R⁶IIIは、メトキシである；及びR⁶IIは、シクロプロピルであり、R⁶IIIは、メトキシである。

【0338】

所定の実施形態では、X¹は、Nであり、X²は、CR⁶IIであり、X³は、CR⁶IIIであり、X⁴は、CHであり、以下のうちの1つが適用される：R⁶IIは、メトキシであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、クロロであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、シクロプロピルであり、R⁶IIIは、3 - メトキシ - プロポキシである；R⁶IIは、メトキシであり、R⁶IIIは、メトキシである；R⁶IIは、クロロであり、R⁶IIIは、メトキシである；及びR⁶IIは、シクロプロピルであり、R⁶IIIは、メトキシである。

【0339】

所定の実施形態では、X²は、CR⁶IIであり、X³は、CR⁶IIIであり、R⁶II及びR⁶IIIは、組み合わさって - O (CHF) O - 、 - O (CF₂) O - 、 - O (CR⁹R⁹) O - 、 - O (CH₂) (CH₂) O - 、及び - O (CH₂) (CR¹¹R¹¹) (CH₂) O からなる群から選択される二価基を形成する。

【0340】

所定の実施形態では、R⁷は、H、メチル、エチル、及びフルオロからなる群から選択される。

【0341】

所定の実施形態では、sAg分泌阻害剤/RNA脱安定化剤は、式(I)、(II)、及び(III)の化合物、またはその塩(式中、式(I)、(II)、及び(III)の化合物について以下の定義が適用される：

R¹は、H；ハロ；-OR⁸；-C(R⁹)(R⁹)OR⁸；-C(=O)R⁸；-C

10

20

30

40

50

(=O)OR⁸; -C(=O)NH-OR⁸; -C(=O)NHNHR⁸; -C(=O)NHNHC(=O)R⁸; -C(=O)NHS(=O)₂R⁸; -CH₂C(=O)OR⁸; -CN; -NH₂; -N(R⁸)C(=O)H; -N(R⁸)C(=O)R¹⁰; -N(R⁸)C(=O)OR¹⁰; -N(R⁸)C(=O)NHR⁸; -NR⁹S(=O)₂R¹⁰; -P(=O)(OR⁸)₂; -B(OR⁸)₂; 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル; 2H-テトラゾール-5-イル; 3-ヒドロキシ-イソキサゾール-5-イル; 1, 4-ジヒドロ-5-オキソ-5H-テトラゾール-1-イル; C₁-C₆アルキルで任意に置換されたピリジン-2-イル; C₁-C₆アルキルで任意に置換されたピリミジン-2-イル; (ピリジン-2-イル)メチル; (ピリミジン-2-イル)メチル; (ピリミジン-2-イル)アミノ; ビス-(ピリミジン-2-イル)-アミノ; 5-R⁸-1, 3, 4, -チアジアゾール-2-イル; 5-チオキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル; 1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル; 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、及び3-R¹⁰-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イルからなる群から選択され;

R²は、=O、=NR⁹、=N(OR⁹)、及び=N(NR⁹R⁹)からなる群から選択され;

またはR¹及びR²は、組み合わせさせて=N-O-C(=O)-または=N-N(R⁹)-C(=O)-(式中、=N基は、「*」として記された環炭素原子に結合される)を形成し;

X¹は、CR^{6I}及びNからなる群から選択され、X²は、CR^{6II}及びNからなる群から選択され、X³は、CR^{6III}及びNからなる群から選択され、X⁴は、CR^{6IV}及びNからなる群から選択され、またはX³及びX⁴、もしくはX¹及びX²のいずれかは、組み合わせさせて-S-を形成し;

X¹、X²、X³及びX⁴からなる群から選択される0~2つの置換基は、Nであり、これらの各々は、存在する場合、環における隣接炭素原子が-OHで置換されている場合、C₁-C₆アルキルで任意にアルキル化されており;

R^{6I}、R^{6II}、R^{6III}及びR^{6IV}は、独立して、H、ハロ、-CN、ピロリジニル、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換されたC₁-C₆アルケニル、任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、-OR、C₁-C₆ハロアルコキシ、-N(R)(R)、-NO₂、-S(=O)₂N(R)(R)、アシル、及びC₁-C₆アルコキシカルボニルからなる群から選択され、

Rの各存在は、独立して、H、C₁-C₆アルキル、R'で置換されたC₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヒドロキシアルキル、任意に置換された(C₁-C₆アルコキシ)-C₁-C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルからなる群から選択され、

R'の各存在は、独立して、-NH₂、-NH(C₁-C₆アルキル)、-N(C₁-C₆アルキル)(C₁-C₆アルキル)、-NHC(=O)O^tBu、-N(C₁-C₆アルキル)C(=O)O^tBu、または5または6員複素環式基であって、任意にN連結されるものからなる群から選択され;

またはX²は、CR^{6II}であり、X³は、CR^{6III}であり、R^{6II}及びR^{6III}は、組み合わせさせて-O(CHF)O-、-O(CF₂)O-、-O(CR⁹R⁹)O-、-O(CH₂)(CH₂)O-及び-O(CH₂)(CR¹¹R¹¹)(CH₂)O-からなる群から選択される二価基を形成し;

R⁷は、H、OH、ハロ、C₁-C₆アルコキシ、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルからなる群から選択され;

R⁸は、H、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルからなる群から選択され;

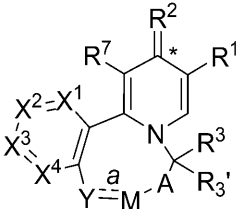
R⁹の各存在は、独立して、H及びC₁-C₆アルキルからなる群から選択され;

R¹⁰は、任意に置換されたC₁-C₆アルキル及び任意に置換されたフェニルからなる群から選択され;

R^{11} の各存在は、独立して、H、OH、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アルコキシ- $C_1 - C_6$ アルキル及びアルコキシ- $C_1 - C_6$ アルコキシからなる群から選択され、同じ炭素原子に結合した2つの R^{11} 基は、同時にOHではなく；または2つの R^{11} 基は、それらが結合した炭素原子と組み合わせさせて $C=O$ 、 $C=CH_2$ 及びオキセタン-3,3-ジイルからなる群から選択される部位を形成し；

(a) 式(I)の化合物は、

【化126】



10

であり、(I)において、

結合aは、単結合または二重結合であり、

(i) 結合aが単結合である場合、そのときは、

Yは、 $C(=O)$ であり、Mは、 $C(R^4)(R^4')$ 及び NR^8 からなる群から選択され、または

20

Yは、 CHR^5 、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、及び NR^5 からなる群から選択され、Mは、 $C(R^4)(R^4')$ であり、

Yが CHR^5 、O、及び NR^5 からなる群から選択される場合、 R^4 及び R^4' は、任意に互いに組み合わせさせて $=O$ を形成し；または

Yは、CHであり、Mは、 $C(R^4)(R^4')$ であり、 R^4' は、 CH_2 であり、Y及び R^4' は、シクロプロピルを生成するための単結合を形成し；

(ii) 結合aが二重結合である場合、そのときはYは、 CR^5 及びNからなる群から選択され、Mは、 $C(R^4)(R^4')$ であり、 R^4' は、非存在であり；

R^3 、 R^3' 、 R^4 及び R^4' は、それぞれ独立して、H、アルキルで置換されたオキセタニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

30

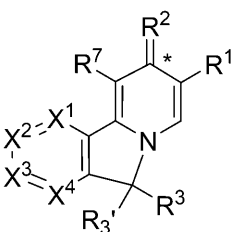
または R^3/R^3' 、 R^4/R^4' 、及び R^3/R^4 からなる群から選択される一対は、組み合わせさせて $C_1 - C_6$ アルカンジイル、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nNR^9(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nS(=O)(CH_2)_n-$ 、及び $-(CH_2)_nS(=O)_2(CH_2)_n-$ からなる群から選択される二価基を形成し、nの各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルキルまたは八口で任意に置換されており；

R^5 の各存在は、独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

(b) 式(II)の化合物は、

40

【化127】



50

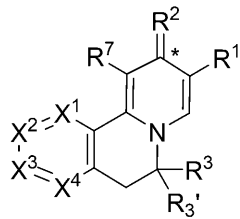
であり、(I I I)において、

R^3 及び $R^{3'}$ は、それぞれ独立して、H、アルキルで置換されたオキセタニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

または R^3 及び $R^{3'}$ は、組み合わせさせて $C_1 - C_6$ アルカンジイル、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n NR^9(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n S(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n S(=O)(CH_2)_n -$ 、及び $-(CH_2)_n S(=O)_2(CH_2)_n -$ からなる群から選択される二価基を形成し、 n の各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルキルまたはハロで任意に置換されており；

(c) 式 (I I I) の化合物は、

【化 1 2 8】



であり、(I I I)において、

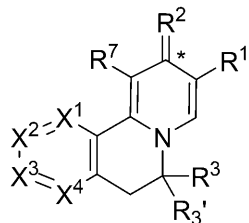
R^3 及び $R^{3'}$ は、それぞれ独立して、H、アルキルで置換されたオキセタニル、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル及び任意に置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

または R^3 及び $R^{3'}$ は、組み合わせさせて $C_1 - C_6$ アルカンジイル、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n NR^9(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n S(CH_2)_n -$ 、 $-(CH_2)_n S(=O)(CH_2)_n -$ 、及び $-(CH_2)_n S(=O)_2(CH_2)_n -$ からなる群から選択される二価基を形成し、 n の各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つの $C_1 - C_6$ アルキルまたはハロで任意に置換されており；

式 (I I I) の化合物は、

式 (I I I a) の化合物

【化 1 2 9】



(式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 及び X^4 からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基は、N である) ；

式 (I I I b) の化合物

10

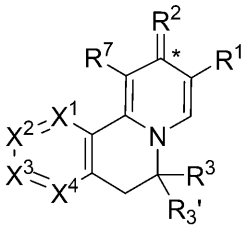
20

30

40

50

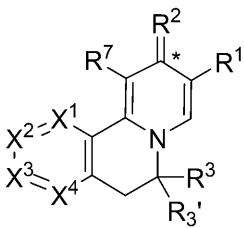
【化 1 3 0】



(式中、少なくとも1つが適用される：R¹は、-C(=O)OR⁸ではなく、R²は、=Oではない)；

式(I I I c)の化合物

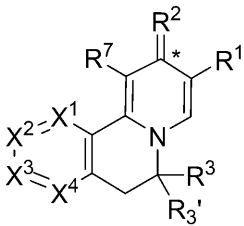
【化 1 3 1】



(式中、X³及びX⁴、またはX¹及びX²は、組み合わさって-S-を形成する)；

式(I I I d)の化合物

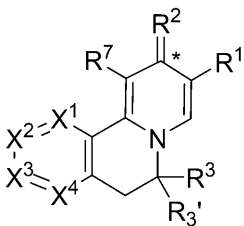
【化 1 3 2】



(式中、X²は、CR^{6 I I}であり、X³は、CR^{6 I I I}であり、R^{6 I I}及びR^{6 I I I}は、組み合わさって-O(CHF)O-、-O(CF₂)O-、-O(CR⁹R⁹)O-、-O(CH₂)(CH₂)O-及び-O(CH₂)(CR^{1 1}R^{1 1})(CH₂)O-からなる群から選択される二価基を形成する)；及び

式(I I I e)の化合物

【化 1 3 3】



(式中、R³及びR^{3'}は、それぞれ独立して、H、アルキルで任意に置換されたオキセタニル、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、及び任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルからなる群から選択され、またはR³及びR^{3'}は、C₁-C₆アルカンジイル、-(CH₂)_nO(CH₂)_n-、-(CH₂)_nNR⁹(CH₂)_n-、-(CH₂)_n

10

20

30

40

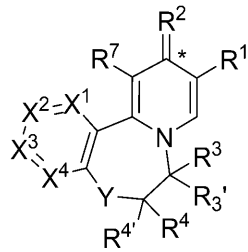
50

S(CH₂)_n-、-(CH₂)_nS(=O)(CH₂)_n-、及び-(CH₂)_nS(=O)₂(CH₂)_n-からなる群から選択される二価基を形成し、nの各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つのC₁-C₆アルキルまたは八口で任意に置換されている)からなる群から選択される。

【0342】

所定の実施形態では、式(I)の化合物は、式(Ia)の化合物：

【化134】



(式中、(Ia)において、

Yは、CHR⁵及びOからなる群から選択され；

R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は、それぞれ独立して、H、アルキルで置換されたオキセタニル、任意に置換されたC₁-C₆アルキル及び任意に置換されたC₃-C₈シクロアルキルからなる群から選択され；

またはR³/R^{3'}、R⁴/R^{4'}、及びR³/R⁴からなる群から選択される一対は、組み合わさってC₁-C₆アルカンジイル、-(CH₂)_nO(CH₂)_n-、-(CH₂)_nNR⁹(CH₂)_n-、-(CH₂)_nS(CH₂)_n-、-(CH₂)_nS(=O)(CH₂)_n-、及び-(CH₂)_nS(=O)₂(CH₂)_n-からなる群から選択される二価基を形成し、nの各存在は、独立して、1及び2からなる群から選択され、各二価基は、少なくとも1つのC₁-C₆アルキルまたは八口で任意に置換されている)である。

【0343】

所定の実施形態では、式(I)の化合物は、

10

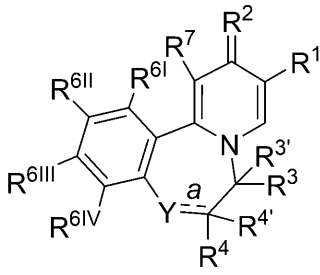
20

30

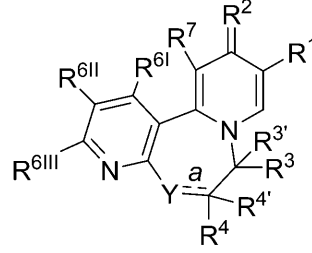
40

50

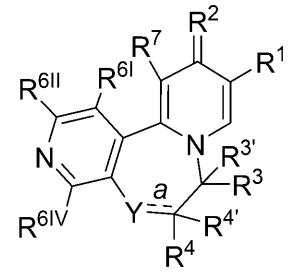
【化 1 3 5】



(I b) 、

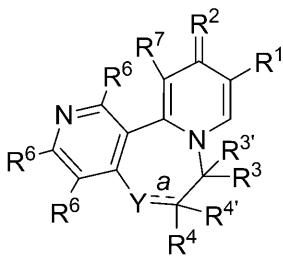


(I c) 、

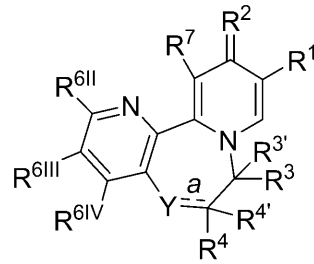


(I d) 、

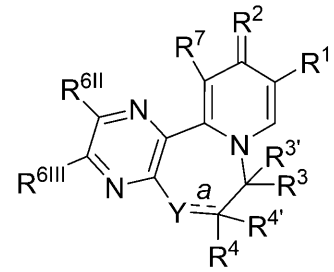
10



(I e) 、

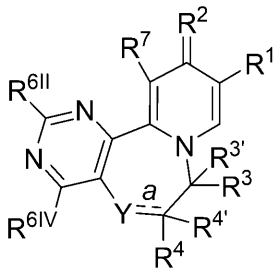


(I f) 、

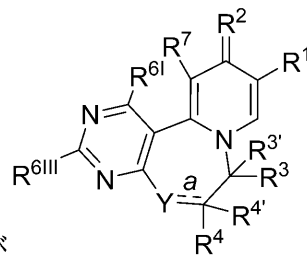


(I g) 、

20



(I h) 、及び



(I i)

30

からなる群から選択される。

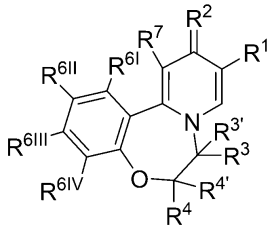
【 0 3 4 4 】

所定の実施形態では、式 (I a) の化合物は、

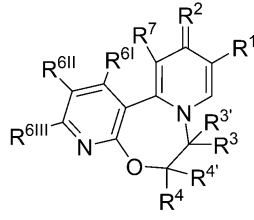
40

50

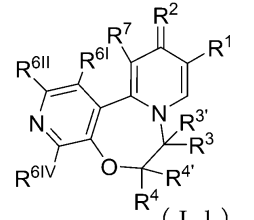
【化 1 3 6 - 1】



(I j) 、

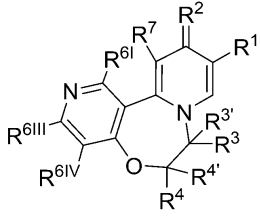


(I k) 、

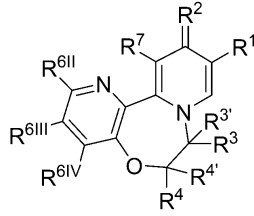


(I l) 、

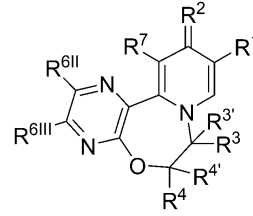
10



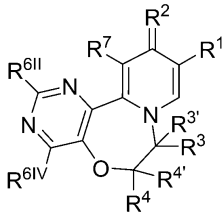
(I m) 、



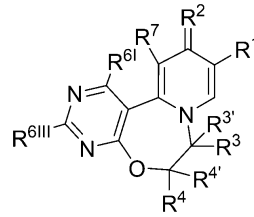
(I n) 、



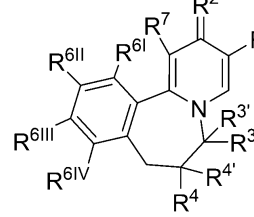
(I o) 、



(I p) 、

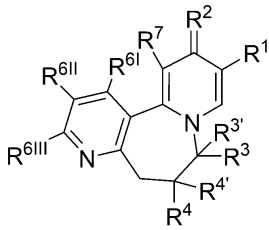


(I q) 、

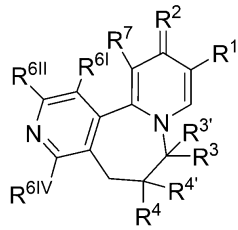


(I r) 、

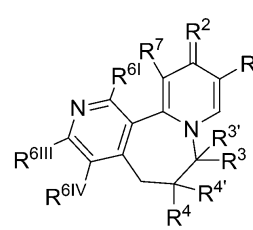
20



(I s) 、

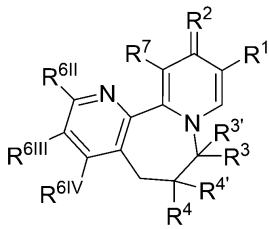


(I t) 、

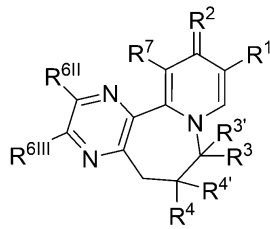


(I u) 、

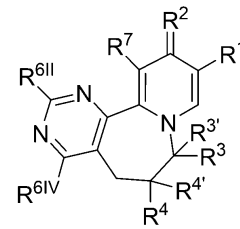
30



(I v) 、



(I w) 、

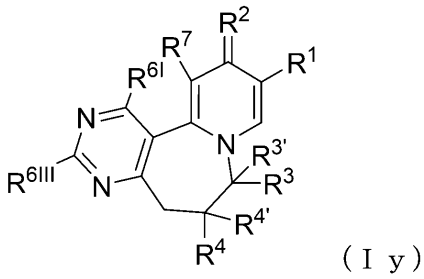


(I x) 、及び

40

50

【化 1 3 6 - 2】



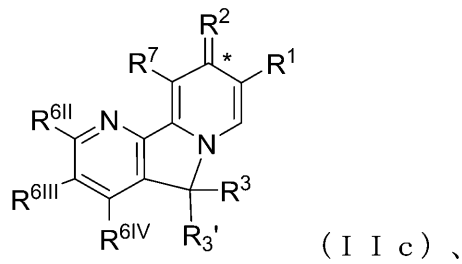
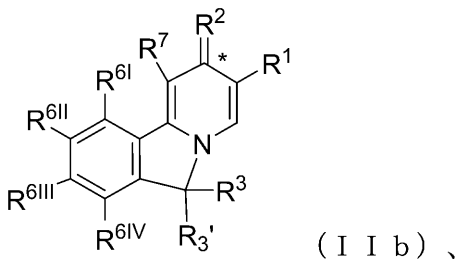
10

からなる群から選択される。

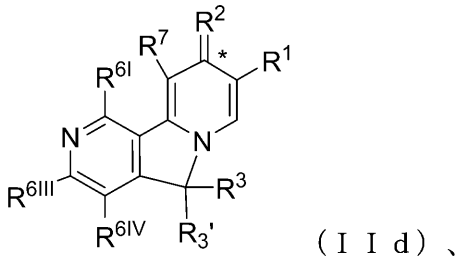
【 0 3 4 5】

所定の実施形態では、式 (I I) の化合物は、

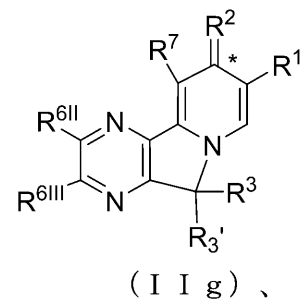
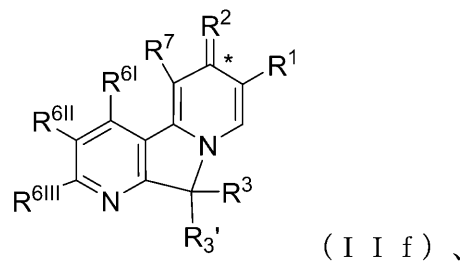
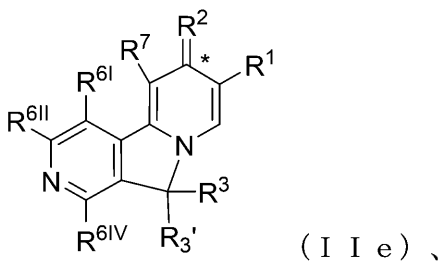
【化 1 3 7】



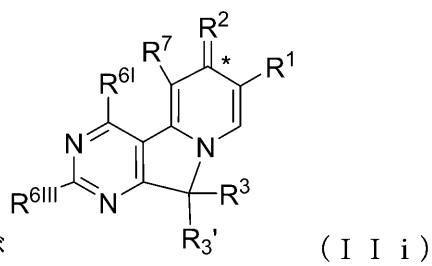
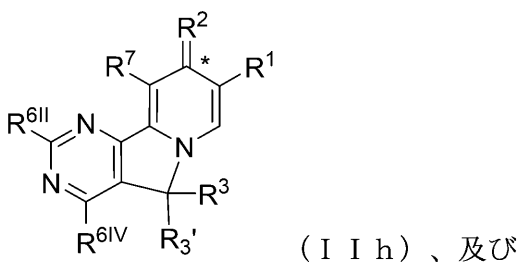
20



30



40



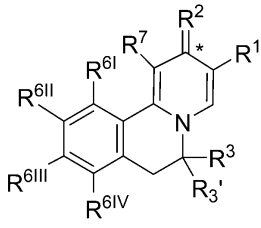
からなる群から選択される。

【 0 3 4 6】

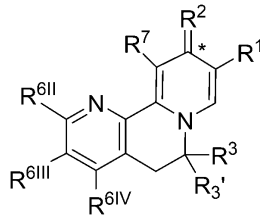
所定の実施形態では、式 (I I I) の化合物は、

50

【化 1 3 8 - 1】

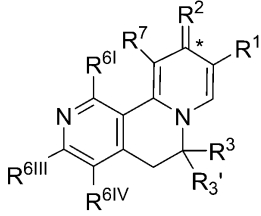


(I I I f) 、

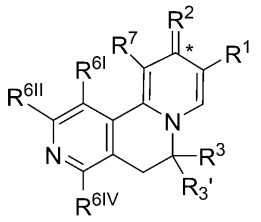


(I I I g) 、

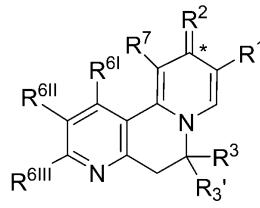
10



(I I I h) 、

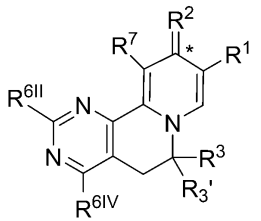


(I I I i) 、

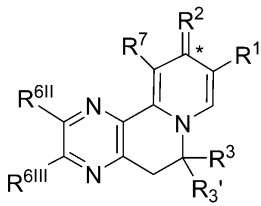


(I I I j) 、

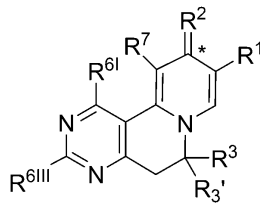
20



(I I I k) 、

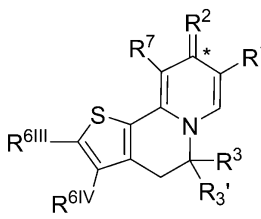


(I I I l) 、



(I I I m) 、

30

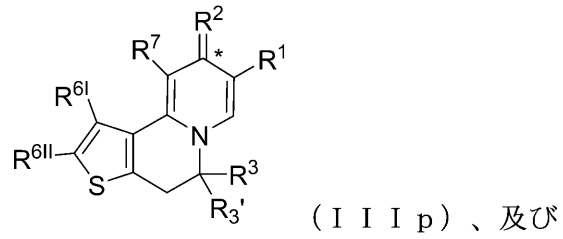
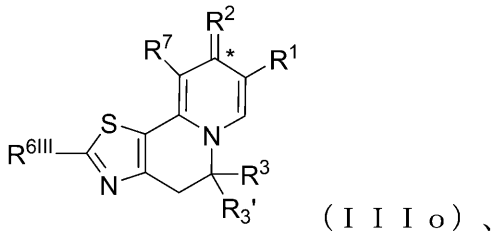


(I I I n) 、

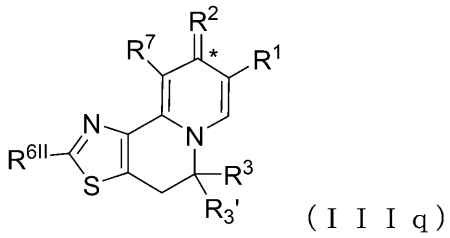
40

50

【化 1 3 8 - 2】



10



からなる群から選択される。

【 0 3 4 7】

所定の実施形態では、s A g 分泌阻害剤 / R N A 脱安定化剤は、以下の化合物、または
それらの塩から選択される。

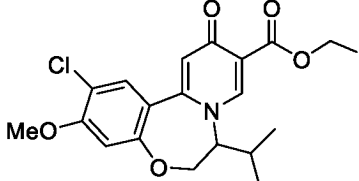
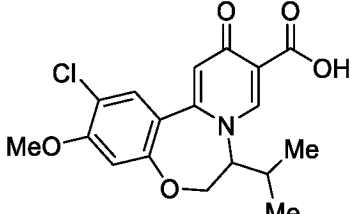
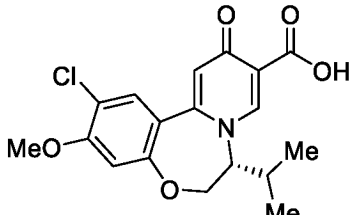
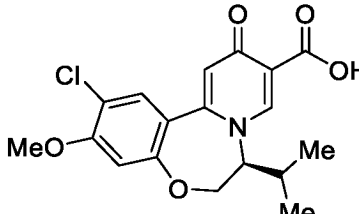
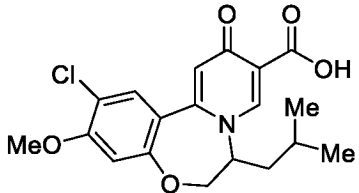
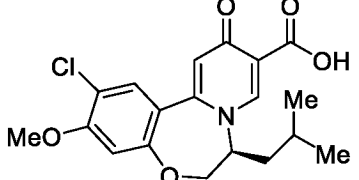
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1】

構造	命名法
	エチル 2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシレート
	2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(S)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-イソブチル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(S)-2-クロロ-7-イソブチル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

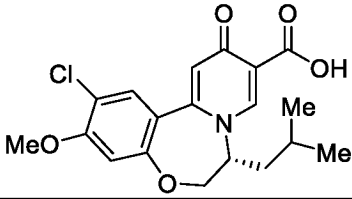
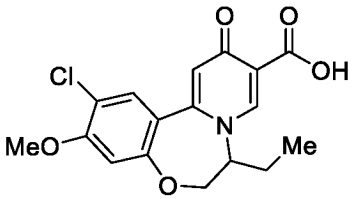
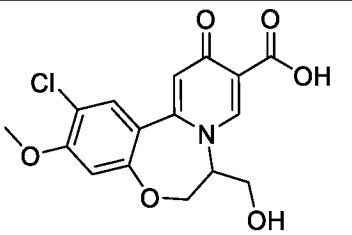
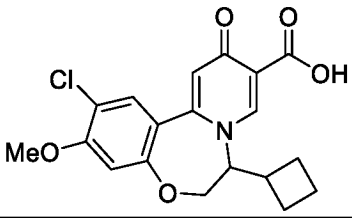
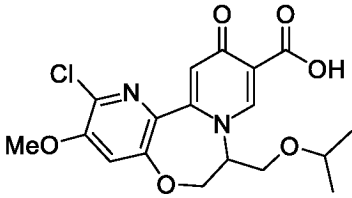
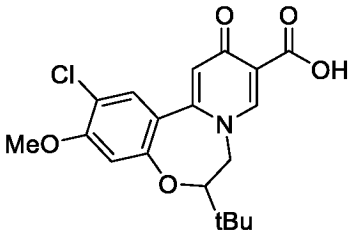
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 2】

	(R)-2-クロロ-7-イソブチル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-エチル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-シクロブチル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-(イソプロポキシメチル)-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-2-クロロ-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

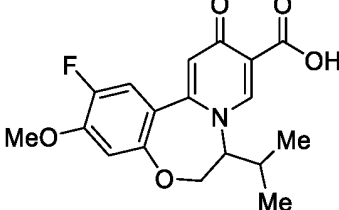
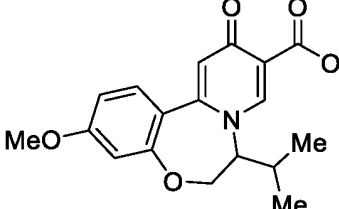
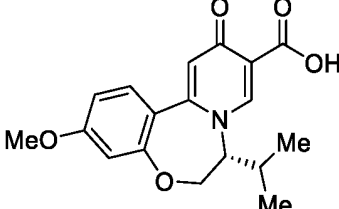
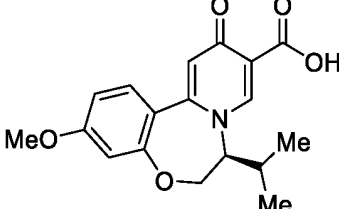
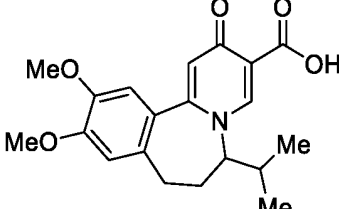
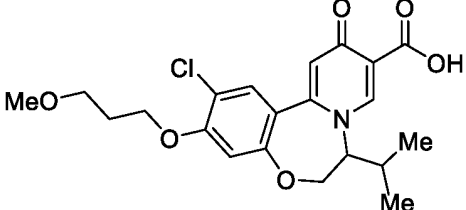
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 3】

	2-フルオロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(S)-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	6-イソプロピル-10,11-ジメトキシ-2-オキソ-2,6,7,8-テトラヒドロベンゾ[c]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボン酸
	2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

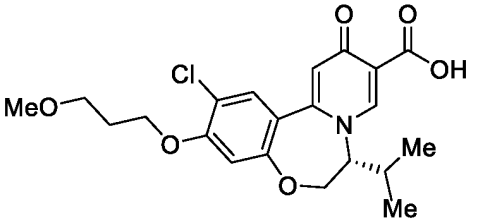
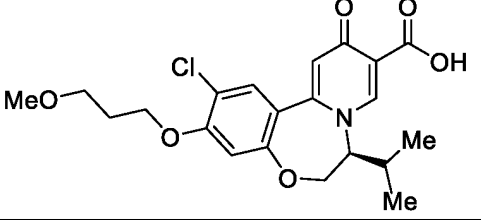
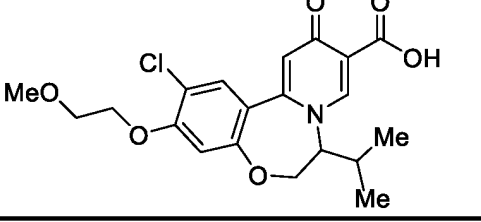
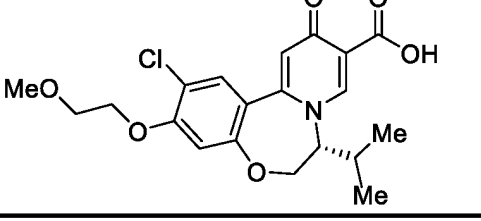
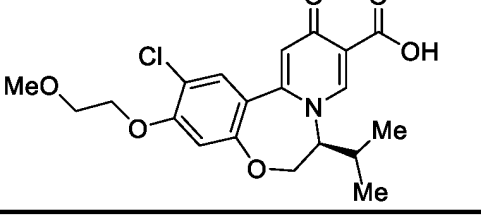
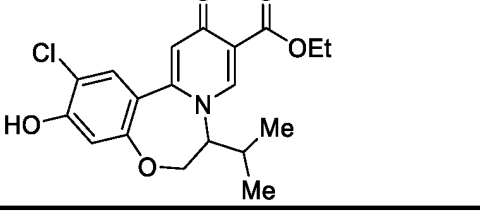
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 4】

	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(S)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-イソプロピル-3-(2-メトキシエトキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(2-メトキシエトキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(S)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(2-メトキシエトキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	エチル 2-クロロ-3-ヒドロキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシレート

10

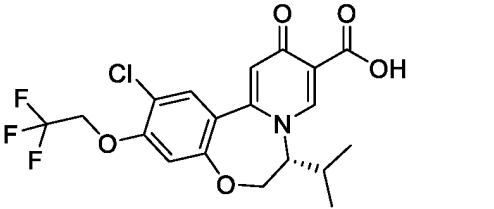
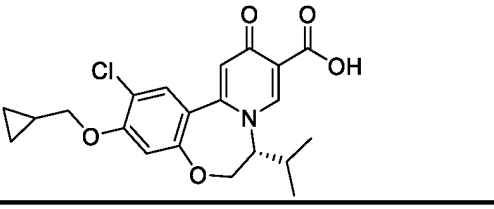
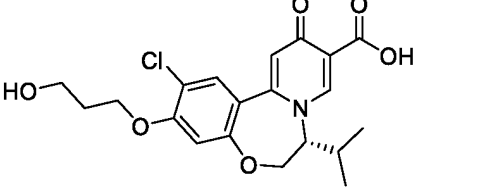
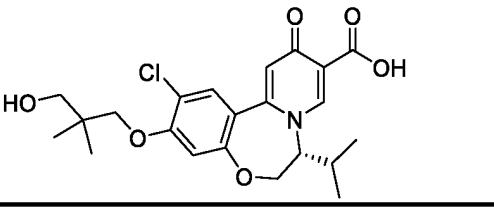
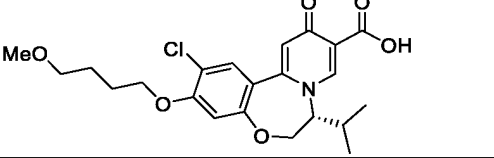
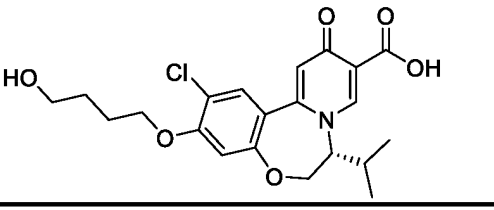
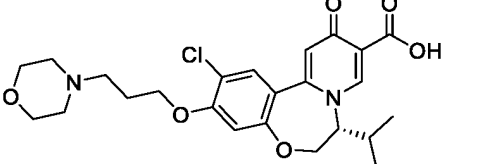
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 5】

	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-11-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-3-(シクロプロピルメトキシ)-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-3-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(4-メトキシブトキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-3-(4-ヒドロキシブトキシ)-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-モルホリノプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

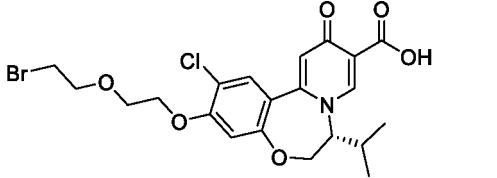
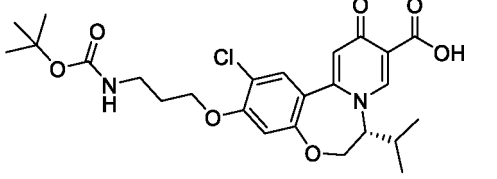
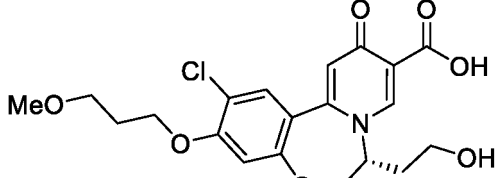
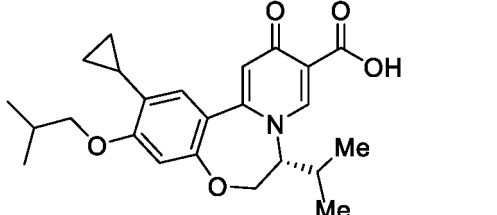
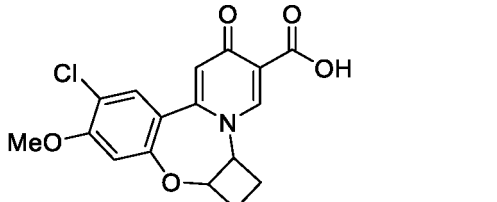
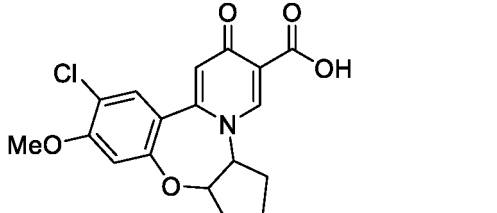
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 6】

	<p>(R)-3-(2-(2-ブロモエトキシ)エトキシ)-2-クロロ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-クロロ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-クロロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-シクロプロピル-3-イソブトキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>11-クロロ-10-メトキシ-2-オキソ-5a,6,7,7a-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[f]シクロブタ[b]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸</p>
	<p>12-クロロ-11-メトキシ-2-オキソ-5a,7,8,8a-テトラヒドロ-2H,6H-ベンゾ[f]シクロペンタ[b]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸</p>

10

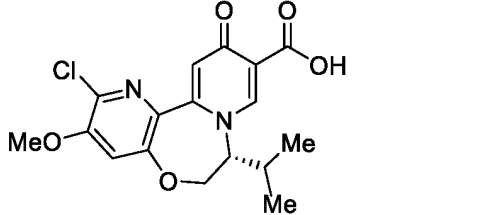
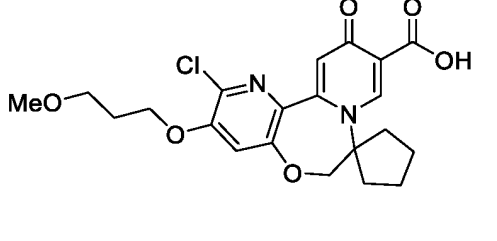
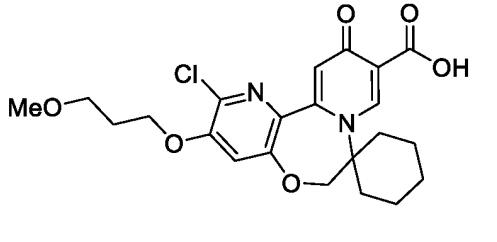
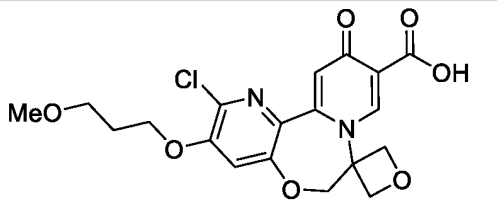
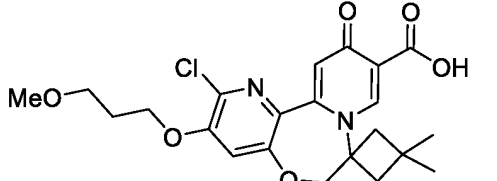
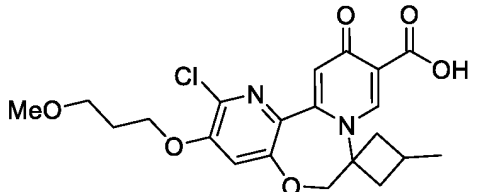
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 7】

	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2'-クロロ-3'-(3-メトキシプロポキシ)-11'-オキソ-6'H,11'H-スピロ[シクロペンタン-1,7'-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン]-10'-カルボン酸
	2'-クロロ-3'-(3-メトキシプロポキシ)-11'-オキソ-6'H,11'H-スピロ[シクロヘキサン-1,7'-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン]-10'-カルボン酸
	2-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6H,11H-スピロ[ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-7,3'-オキセタン]-10-カルボン酸
	2'-クロロ-3'-(3-メトキシプロポキシ)-3,3-ジメチル-11'-オキソ-6'H,11'H-スピロ[シクロブタン-1,7'-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン]-10'-カルボン酸
	2'-クロロ-3'-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-11'-オキソ-6'H,11'H-スピロ[シクロブタン-1,7'-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン]-10'-カルボン酸

10

20

30

40

50

【化 1 3 9 - 8】

	<p>2-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-2',3',5',6'-テトラヒドロ-6H,11H-スピロ[ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-7,4'-チオピラン]-10-カルボン酸</p>	<p>10</p>
	<p>(R)-2-シクロプロピル-3-イソブトキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>	
	<p>(R)-3-(ベンジルオキシ)-2-クロロ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>	<p>20</p>
	<p>(R)-2-クロロ-3-ヒドロキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>	<p>30</p>
	<p>(R)-2-クロロ-3-イソブトキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>	<p>40</p>

【化 1 3 9 - 9】

	(R)-2-クロロ-7-(2-ヒドロキシエチル)-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	6-クロロ-7-(3-メトキシプロポキシ)-12,12-ジメチル-3-オキソ-9a,11,12,12a-テトラヒドロ-3H,10H-シクロペンタ[b]ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸
	6-クロロ-7-(3-メトキシプロポキシ)-12,12-ジメチル-3-オキソ-9a,11,12,12a-テトラヒドロ-3H,10H-シクロペンタ[b]ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)
	6-クロロ-7-(3-メトキシプロポキシ)-12,12-ジメチル-3-オキソ-9a,11,12,12a-テトラヒドロ-3H,10H-シクロペンタ[b]ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)
	(R)-2-シクロプロピル-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-2-メチル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

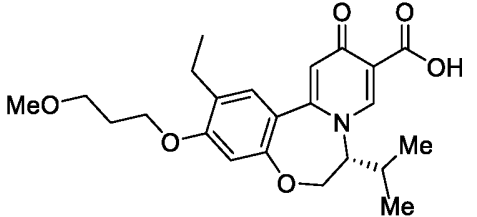
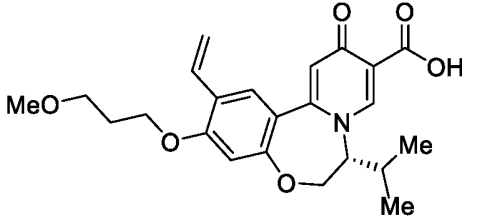
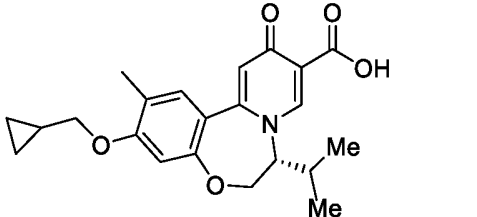
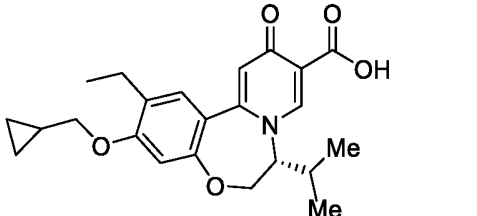
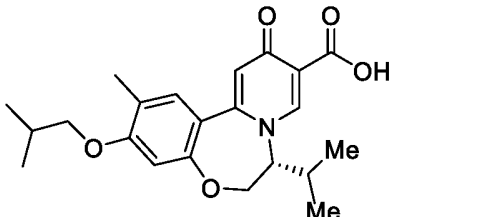
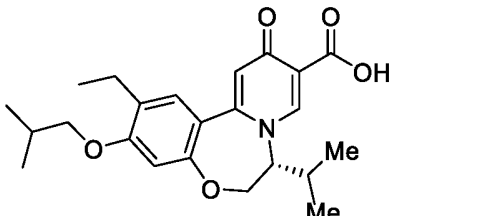
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 0】

	(R)-2-エチル-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-2-ビニル-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-3-(シクロプロピルメトキシ)-7-イソプロピル-2-メチル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-3-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチル-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-3-イソブトキシ-7-イソプロピル-2-メチル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-エチル-3-イソブトキシ-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 1】

	(R)-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロポキシ)-2-シクロプロピル-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-シクロプロピル-7-イソプロピル-11-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-3-(2-エトキシエトキシ)-7-イソプロピル-2-メチル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-エチル-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-3-(2-エトキシエトキシ)-2-エチル-7-イソプロピル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-エチル-7-イソプロピル-11-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸

10

20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 2】

	<p>(R)-7-イソプロピル-2-メチル-11-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-7-イソプロピル-2-メチル-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-((3-メトキシプロピル)アミノ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-モルホリノ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-((3-メトキシプロピル)(メチル)アミノ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-((2-メトキシエチル)アミノ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸</p>

10

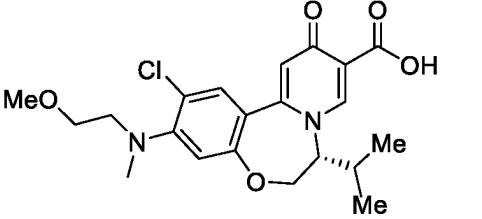
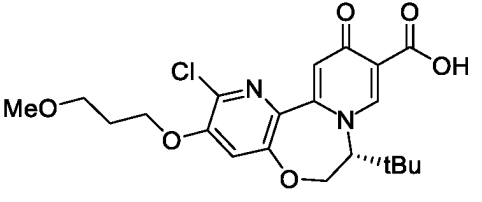
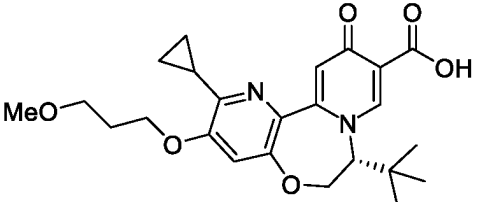
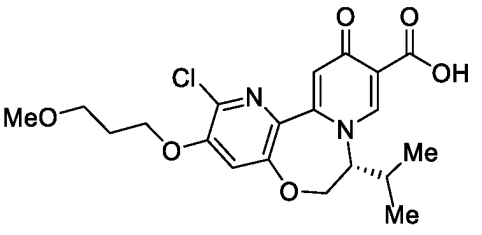
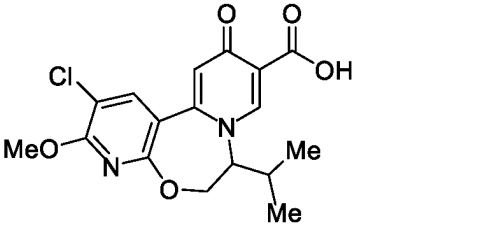
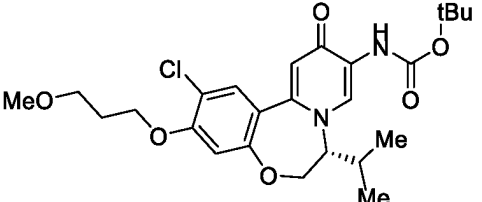
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 3 3】

	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-7-(tert-ブチル)-2-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-7-(tert-ブチル)-2-シクロプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:2',3'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ジピリド[1,2-d:3',2'-f][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸
	tert-ブチル(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)カルバメート

10

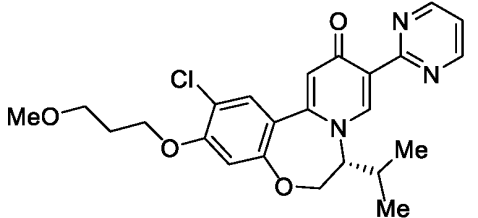
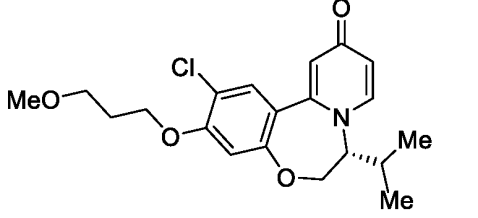
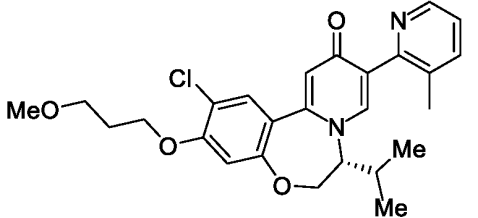
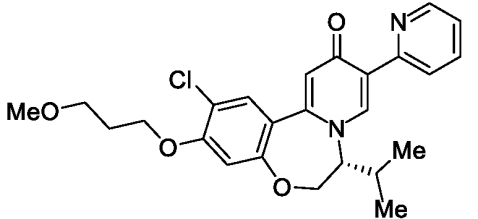
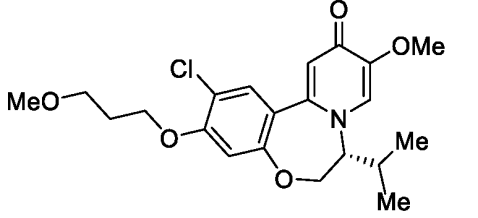
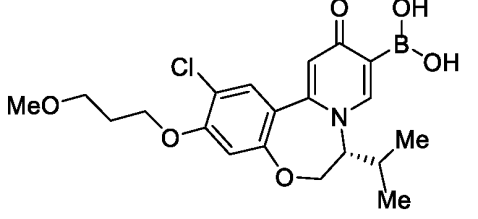
20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 4】

	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-(ピリミジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-11-オン
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-11-オン
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-(3-メチルピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-11-オン
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-11-オン
	(R)-2-クロロ-7-イソプロピル-10-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-11-オン
	(R)-(2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ボロン酸

10

20

30

40

50

【化 1 3 9 - 1 5】

	<p>tert-ブチル(R)-(2-クロロ-7-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(メチル)カルバメート</p>
	<p>エチル 2-クロロ-11-(ヒドロキシイミノ)-7-イソプロピル-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-11H-ベンゾ[f]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシレート</p>
	<p>2-クロロ-7-イソプロピル-3-メトキシ-6,7-ジヒドロ-10H-ベンゾ[f]イソキサゾロ[3',4':4,5]ピリド[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-オン</p>
	<p>(S)-7-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-11-オキソ-5,6,7,11-テトラヒドロジピリド[1,2-a:2',3'-c]アゼピン-10-カルボン酸</p>
	<p>(S)-6-イソプロピル-2-オキソ-2,6,7,8,12,13-ヘキサヒドロ-11H-[1,4]ジオキセピノ[2',3':5,6]ピリド[2,3-c]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボン酸</p>
	<p>(S)-6-イソプロピル-2-オキソ-2,6,7,8,11,12-ヘキサヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ピリド[2,3-c]ピリド[1,2-a]アゼピン-3-カルボン酸</p>

10

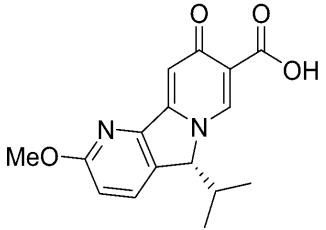
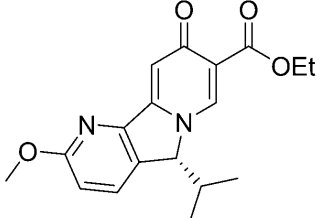
20

30

40

50

【化 1 4 0】

構造	命名法
	(R)-5-イソプロピル-2-メトキシ-9-オキソ-5,9-ジヒドロピリド[2,3-a]インドリジン-8-カルボン酸
	エチル(R)-5-イソプロピル-2-メトキシ-9-オキソ-5,9-ジヒドロピリド[2,3-a]インドリジン-8-カルボキシレート

10

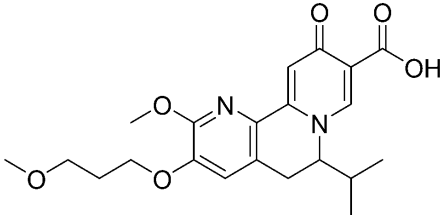
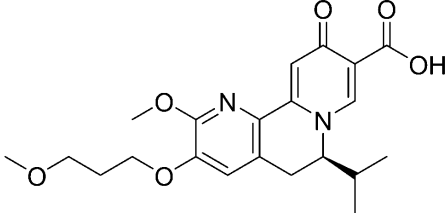
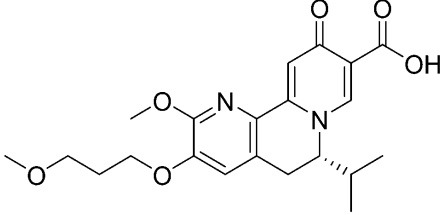
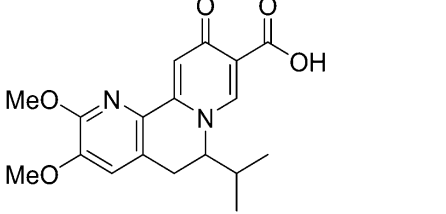
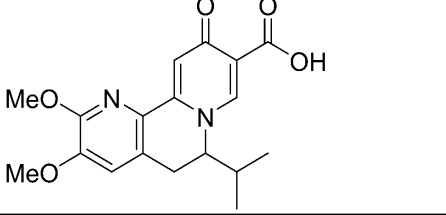
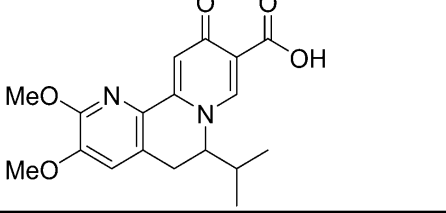
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 1】

構造	命名法
	6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	(R)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	6-イソプロピル-2,3-ジメトキシ-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	6-イソプロピル-2,3-ジメトキシ-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)
	6-イソプロピル-2,3-ジメトキシ-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)

10

20

30

40

50

【化 1 4 1 - 2】

	(S)-11-フルオロ-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	5-イソプロピル-9-オキソ-4,9-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-a]キノリジン-8-カルボン酸
	2-クロロ-5-イソプロピル-9-オキソ-4,9-ジヒドロ-5H-チエノ[3,2-a]キノリジン-8-カルボン酸
	6-イソプロピル-3-メトキシ-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[2,1-a][2,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	5-イソプロピル-2-メトキシ-9-オキソ-4,9-ジヒドロ-5H-チアゾロ[4,5-a]キノリジン-8-カルボン酸
	5-イソプロピル-2-(メトキシメチル)-9-オキソ-4,9-ジヒドロ-5H-チアゾロ[4,5-a]キノリジン-8-カルボン酸

10

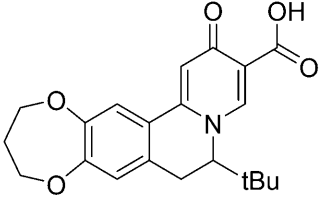
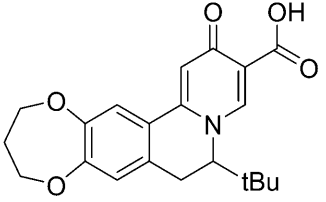
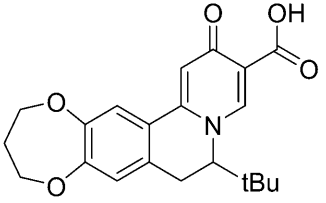
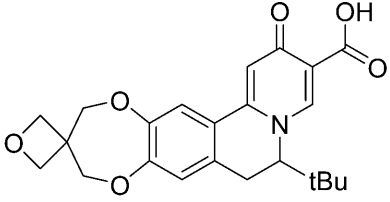
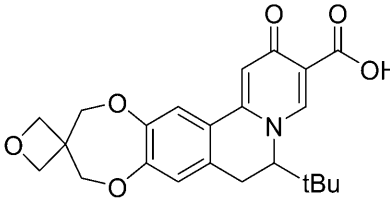
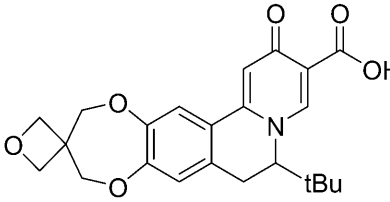
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 3】

	6-(tert-ブチル)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸	10
	6-(tert-ブチル)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)	10
	6-(tert-ブチル)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)	20
	6'-(tert-ブチル)-2'-オキソ-6',7'-ジヒドロ-2'H,10'H,12'H-スピロ[オキセタン-3,11'-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン]-3'-カルボン酸	20
	6'-(tert-ブチル)-2'-オキソ-6',7'-ジヒドロ-2'H,10'H,12'H-スピロ[オキセタン-3,11'-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン]-3'-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)	30
	6'-(tert-ブチル)-2'-オキソ-6',7'-ジヒドロ-2'H,10'H,12'H-スピロ[オキセタン-3,11'-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン]-3'-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)	40

【化 1 4 1 - 4】

	6-(tert-ブチル)-11-(メトキシメチル)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-11-(2-メトキシエトキシ)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-11-メチレン-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-11,11-ビス(メトキシメチル)-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-1-メチル-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-3-(ヒドロキシメチル)-11-メチレン-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン

10

20

30

40

50

【化 1 4 1 - 5】

	6-(tert-ブチル)-11-メトキシ-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	6-(tert-ブチル)-11-ヒドロキシ-2-オキソ-6,7,11,12-テトラヒドロ-2H,10H-[1,4]ジオキセピノ[2,3-g]ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸
	ジエチル(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホスホネート
	エチル水素(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホスホネート
	(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホスホン酸
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン

10

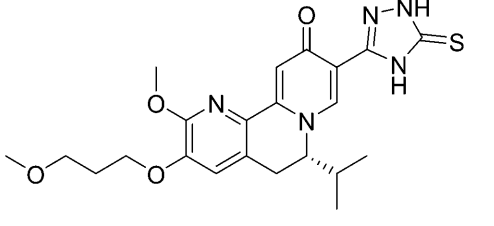
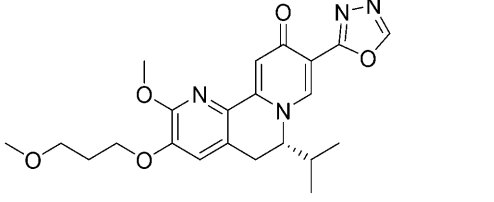
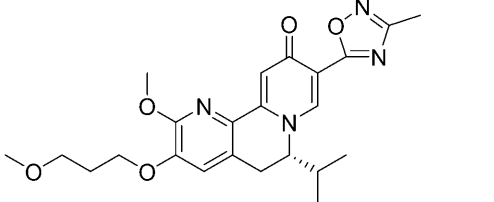
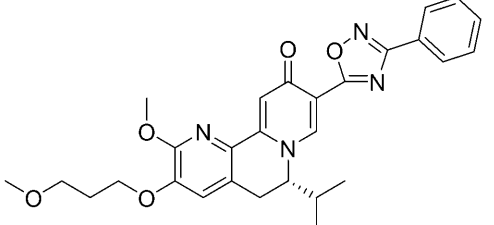
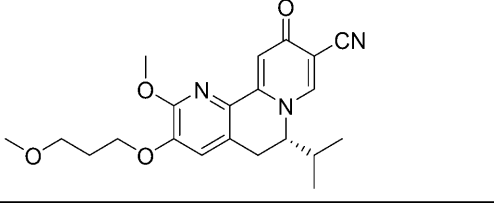
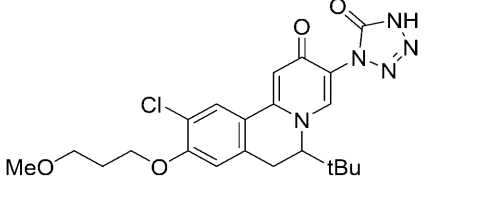
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 6】

	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボニトリル
	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-テトラゾール-1-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン

10

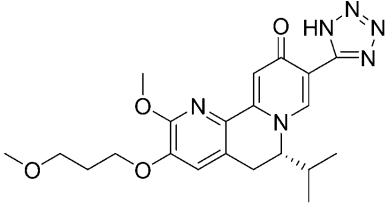
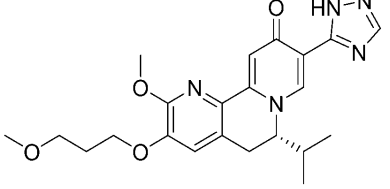
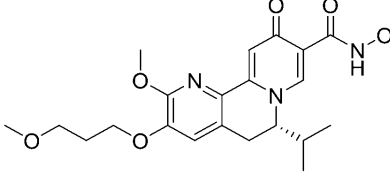
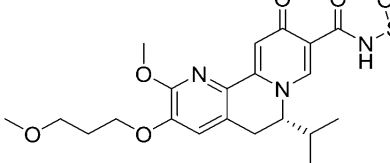
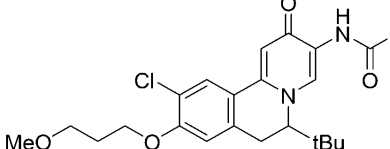
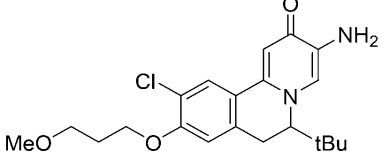
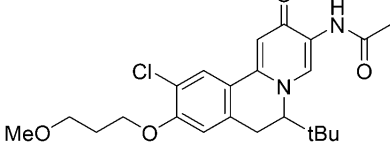
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 7】

	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(1H-テトラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-9-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン
	(S)-N-ヒドロキシ-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボキサミド
	(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-N-(メチルスルホニル)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボキサミド
	tert-ブチル(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)カルバメート
	3-アミノ-6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	N-(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)アセトアミド

10

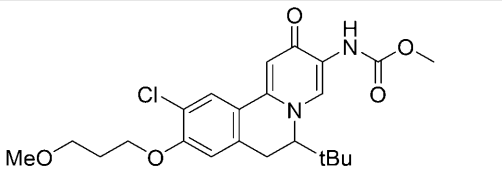
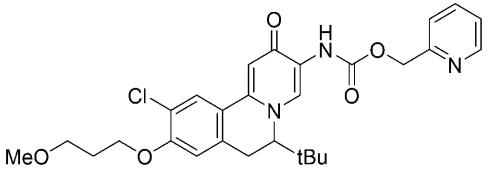
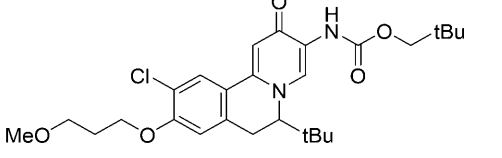
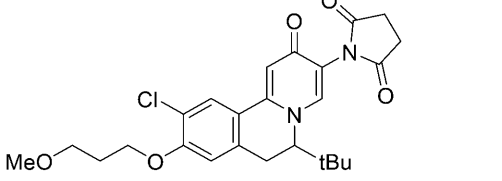
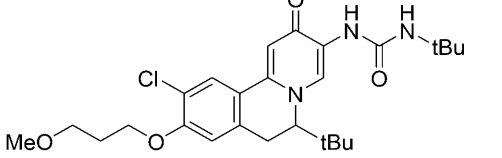
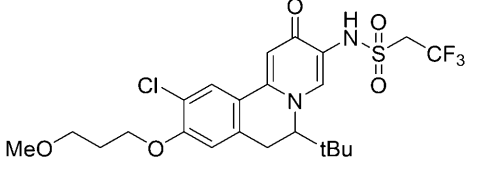
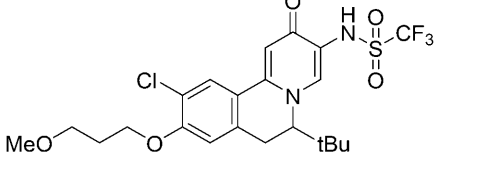
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 8】

	メチル(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)カルバメート
	ピリジン-2-イルメチル(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)カルバメート
	ネオペンチル(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)カルバメート
	1-(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ピロリジン-2,5-ジオン
	1-(tert-ブチル)-3-(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ウレア
	N-(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-スルホンアミド
	N-(6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-オキソ-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロメタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【化 1 4 1 - 9】

	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-3-(ピリミジン-2-イルアミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-3-(ジ(ピリミジン-2-イル)アミノ)-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-3-ヨード-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-3-(ピリミジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	6-(tert-ブチル)-10-クロロ-9-(3-メトキシプロポキシ)-3-(ピリジン-2-イル)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-2-オン
	9-アセチル-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン

10

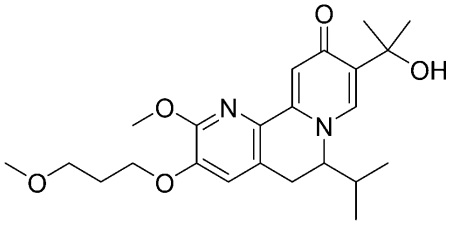
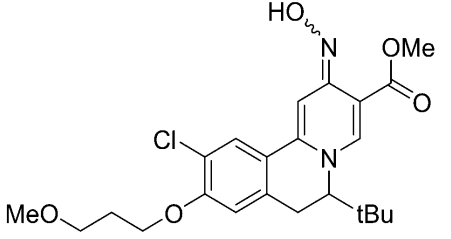
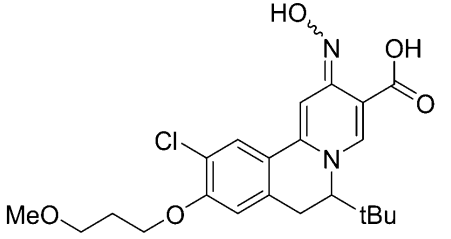
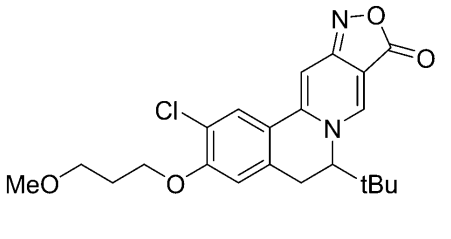
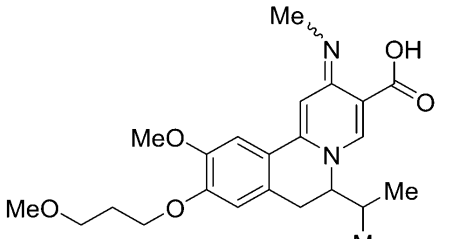
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 1 0】

	<p>9-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5,6-ジヒドロ-10H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-10-オン</p>
	<p>メチル 6-(tert-ブチル)-10-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボキシレート</p>
	<p>6-(tert-ブチル)-10-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸</p>
	<p>6-(tert-ブチル)-2-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5,6-ジヒドロ-9H-イソキサゾロ[3',4':4,5]ピリド[2,1-a]イソキノリン-9-オン</p>
	<p>6-イソプロピル-10-メトキシ-9-(3-メトキシプロポキシ)-2-(メチルイミノ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸</p>

10

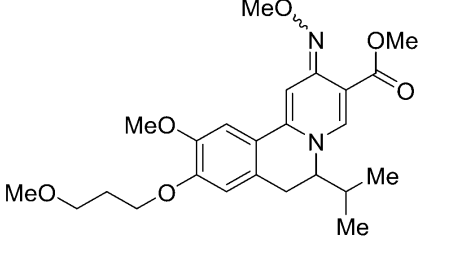
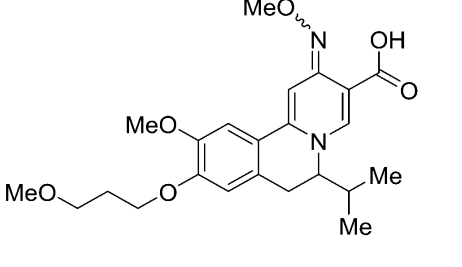
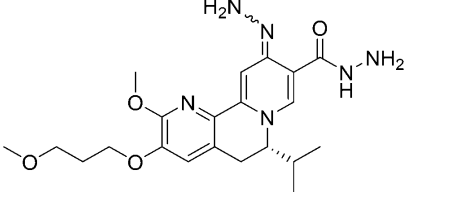
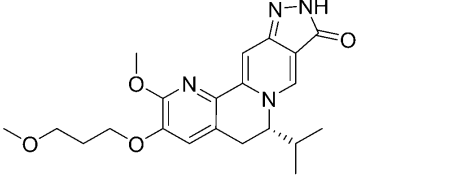
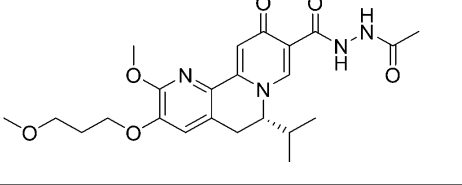
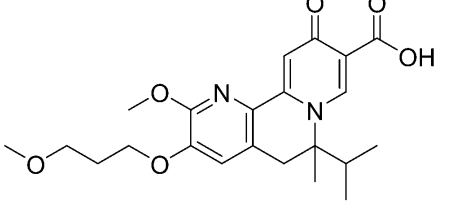
20

30

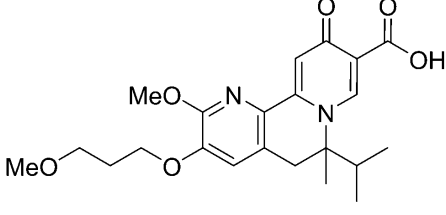
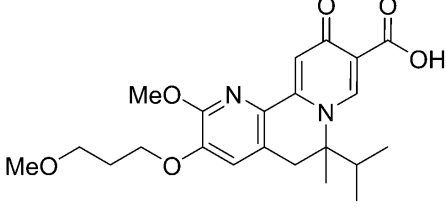
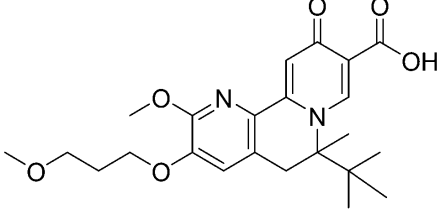
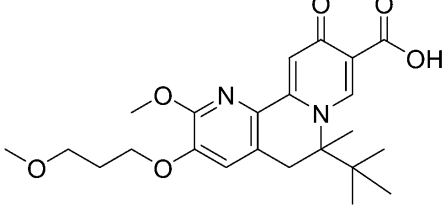
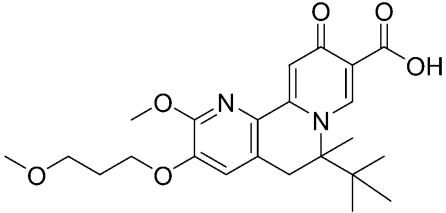
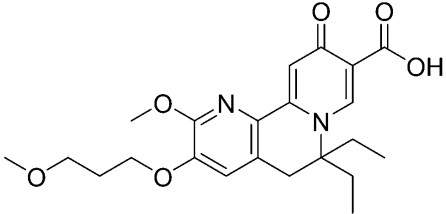
40

50

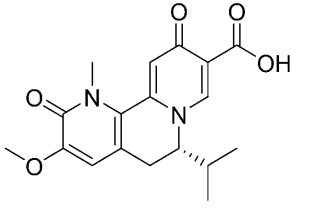
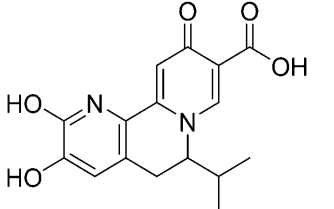
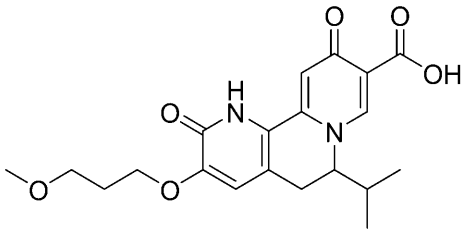
【化 1 4 1 - 1 1】

	<p>メチル 6-イソプロピル-10-メトキシ-2-(メトキシイミノ)-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボキシレート</p>	10
	<p>6-イソプロピル-10-メトキシ-2-(メトキシイミノ)-9-(3-メトキシプロポキシ)-6,7-ジヒドロ-2H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-カルボン酸</p>	20
	<p>(S)-10-ヒドラジニリデン-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボヒドラジド</p>	30
	<p>(S)-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5,10-ジヒドロピラゾロ[3',4':4,5]ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9(6H)-オン</p>	40
	<p>(S)-N'-アセチル-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボヒドラジド</p>	50
	<p>6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸</p>	

【化 1 4 1 - 1 2】

	<p>6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)</p>	
	<p>6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)</p>	10
	<p>6-(tert-ブチル)-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸</p>	20
	<p>6-(tert-ブチル)-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)</p>	
	<p>6-(tert-ブチル)-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-6-メチル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)</p>	30
	<p>6,6-ジエチル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸</p>	40

【化 1 4 1 - 1 3】

	<p>(S)-6-イソプロピル-3-メトキシ-1-メチル-2,10-ジオキソ-2,5,6,10-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸</p>
	<p>2,3-ジヒドロキシ-6-イソプロピル-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸</p>
	<p>6-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-2,10-ジオキソ-2,5,6,10-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーI)</p>

10

20

30

40

50

【化 1 4 1 - 1 4】

	6-イソプロピル-3-(3-メトキシプロポキシ)-2,10-ジオキソ-2,5,6,10-テトラヒドロ-1H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸(単一のエナンチオマーII)
	エチル 6,6-ジエチル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボキシレート
	6-エチル-6-イソプロピル-2-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)-10-オキソ-5,10-ジヒドロ-6H-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン-9-カルボン酸
	2'-メトキシ-3'-(3-メトキシプロポキシ)-10'-オキソ-5',10'-ジヒドロスピロ[シクロプロタン-1,6'-ピリド[1,2-h][1,7]ナフチリジン]-9'-カルボン酸

10

20

【 0 3 4 8】

免疫刺激剤

用語「免疫刺激剤」には、免疫反応を調節することが可能な化合物が含まれる（例えば、免疫反応を刺激する（例えば、アジュバント））。免疫刺激剤という用語には、ポリイノシン：シチジル酸（ポリ I : C）及びインターフェロンが含まれる。

30

【 0 3 4 9】

免疫刺激剤という用語には、IFN 遺伝子の刺激因子（STING）及びインターロキンのアゴニストが含まれる。その用語にはまた、HBsAg 放出阻害剤、TLR-7 アゴニスト（GS-9620、RG-7795）、T細胞刺激剤（GS-4774）、RIG-1 阻害剤（SB-9200）、及びSMAC 模倣体（Birinapant）が含まれる。免疫刺激剤という用語にはまた、抗PD-1抗体、及びその断片が含まれる。

40

【実施例】

【 0 3 5 0】

本発明を具体的な例によって説明する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定することは意図されていない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修飾され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【 0 3 5 1】

一実施形態では、オリゴヌクレオチドは、本明細書、例えば、表 1 に記載される UNA を含む siRNA 分子であることが理解されるべきである。所定のコンジュゲートは、本明細書に示されている。他のコンジュゲート及びその合成中間体（作製する方法を含む）は、国際公開番号 WO 2017/177326 及び WO 2018/191278 に記載さ

50

れており、これらは、コンジュゲート及びその合成中間体に関して参照により具体的に組み込まれる。本明細書における所定の実施形態では、コンジュゲート及びその合成中間体の核酸（オリゴヌクレオチドまたはR²とも称されている場合がある）は、例えば、本明細書に記載される、例えば、表1または表AにおけるUNAを含むsiRNA分子である。

【0352】

本明細書における実施例で使用されたUNAを有する特定のsiRNA分子が表1に示されている。所定の化学的に修飾されたsiRNA配列がまた表Aに示されている。したがって、本発明の所定の実施形態は、表1に記載のsiRNAのいずれか1つ、またはそのセンスまたはアンチセンス鎖のいずれか1つを対象とする。本発明の所定の実施形態は、例えば、アンチセンス鎖において、例えば、アンチセンス鎖の位置5及び/または6で、ヌクレオチドのUNAでの置き換えを含む表AからのsiRNAのいずれか1つを対象とする。

10

【0353】

所定の実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートのsiRNAは、表1に記載のsiRNAのいずれか1つから選択される。

【0354】

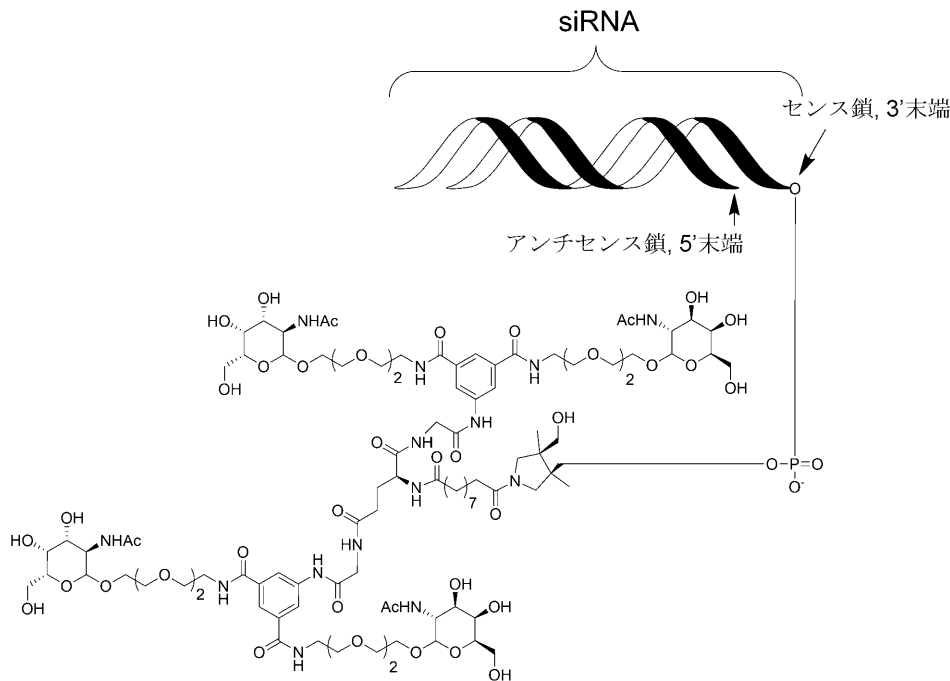
所定の実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートのsiRNAは、例えば、アンチセンス鎖において、例えば、アンチセンス鎖の位置5及び/または6で、ヌクレオチドのUNAでの置き換えを含む表AからのsiRNAのいずれか1つを対象とする。

20

【0355】

本明細書における実施例において使用されたコンジュゲートが以下に示されている。

【化142】



30

40

【0356】

実施例1. UNA含有siRNAコンジュゲートの合成

2'-Bz UNAホスホルアミダイトをThermoFisher Scientificから購入し、UNA含有siRNAの合成のために使用した。表1に記載のUNA修飾siRNAを調製した。表Aは、例えば、示されるヌクレオチドのうちの1つの置き換えとして、UNAを含有するようにさらに修飾され得るsiRNA配列を提供する。

【0357】

50

【表 1】

表 1. 具体的な化学的に修飾されたHBV s i RNA 二重鎖

siRNA 番号	センス鎖配 列番号	センス鎖 5'-3'	アンチセン ス鎖配列番 号	アンチセンス鎖 5'-3'
1	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 2	usGsugaagcgaaguGcAcacsgsgr(u)
2	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 3	usU(g)sugaagcgaaguGcAcacsgs gr(u)
3	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 4	usGsU(u)gaagcgaaguGcAcacsg sgr(u)
4	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 5	usGsuU(g)aagcgaaguGcAcacsg sgr(u)
5	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 6	usGsugU(a)agcgaaguGcAcacsg sgr(u)
6	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 7	usGsugaU(a)gcgaaguGcAcacsg sgr(u)
7	配列番号 1	gsusgcACUucgcuuca ca	配列番号 8	usGsugaaU(g)cgaaguGcAcacsg sgr(u)
8	配列番号 9	cscsgaUCCauacugcg ga	配列番号 10	usCscgcaguauggaUcGgcasgsar(u)
9	配列番号 9	cscsgaUCCauacugcg ga	配列番号 11	usCscgcU(a)guauggaUcGgcasg sar(u)

2' -O-メチルヌクレオチド=小文字；2' -フルオロヌクレオチド=大文字；ホスホロ
チオエートリンカー=s；非修飾=r（ヌクレオチド）、UNA=U（ヌクレオチド）

【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

50

表A. 化学的に修飾されたHBV siRNA二重鎖

siRNA 番号	センス鎖 5'-3'	アンチセンス鎖 5'-3'
10	csgsugugCaCUUcgcuucaccu	asGsgugAaGCgaagUgCacacgsgsUU
11	usgsCaCUUcgcuucaccu	asGsgugAaGCgaagUgCacascsgU
12	usgscaCUUcgcuucaccu	asGsgugaagcgaagUgCacascsgU
13	usgscaCUUcgcuucaccu	asGsgugAagcgaagUgCacascsgU
14	CscsGuGuGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsusc
15	cscsguguGcACUucgcuucacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsusc
16	cscsguGuGcAcUucgcuucacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsusc
17	cscsguguGcACUucgcuuCacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacGgsusc
18	cscsgugugcACUucgcuucacc	gsGsugaagcgaaguGcAcacggsusc
19	cscsguguGcacuucgcuucacc	gsgsugaAgCGaagugcacacggsusc
20	CscsGuGuGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsuscU U
21	cscsguguGcACUucgcuucacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
22	cscsguGuGcAcUucgcuucacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacggsuscUU
23	cscsguguGcACUucgcuuCacc	gsGsugaAgCGaaguGcAcacGgsuscUU
24	GsusGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcsGsgU
25	GsusGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcAcsGsg
26	GsusGcACUucGcuuCacc	gsGsUgAaGcgAaguGcAcsAscsGsg
27	CscsGuGuGcACUucGcuuCaca	usGsUgAaGcgAaguGcAcAcGgsusc

10

20

30

40

50

siRNA 番号	センス鎖 5'-3'	アンチセンス鎖 5'-3'
28	<u>C</u> s <u>c</u> s <u>G</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>U</u>
29	<u>c</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>C</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>U</u>
30	<u>c</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>C</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>U</u>
31	<u>c</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>C</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>U</u>
32	<u>c</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>U</u>
33	<u>g</u> s <u>u</u> s <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>C</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>G</u>
34	<u>g</u> s <u>u</u> s <u>g</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>G</u>
35	<u>g</u> s <u>u</u> s <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>G</u>
36	<u>G</u> s <u>u</u> s <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>u</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>G</u> <u>s</u> <u>G</u>
37	<u>u</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u>	<u>c</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>G</u> <u>U</u> <u>U</u>
38	<u>u</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>G</u> <u>U</u> <u>U</u>
39	<u>u</u> s <u>c</u> s <u>g</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>c</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>G</u> <u>U</u> <u>U</u>
40	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>C</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>U</u>
41	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>c</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>U</u>
42	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>C</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>C</u> <u>U</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>c</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>g</u> <u>s</u> <u>a</u> <u>U</u>
343	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>u</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>c</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>A</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>u</u>
44	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>u</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>c</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>A</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>U</u> <u>U</u>
45	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>u</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>G</u> <u>C</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>U</u> <u>U</u>
46	<u>u</u> s <u>u</u> s <u>u</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>U</u> <u>g</u> <u>C</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>u</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>c</u> <u>a</u>	<u>u</u> s <u>G</u> s <u>a</u> <u>a</u> <u>c</u> <u>A</u> <u>a</u> <u>A</u> <u>u</u> <u>G</u> <u>g</u> <u>c</u> <u>a</u> <u>C</u> <u>u</u> <u>A</u> <u>g</u> <u>u</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>a</u> <u>s</u> <u>c</u> <u>s</u> <u>u</u> <u>U</u> <u>U</u>

2' -O-メチルヌクレオチド=小文字；2' -フルオロヌクレオチド=大文字；ホスホロチオエートリンカー=s；非修飾=大文字

【 0 3 5 9 】

実施例 2 . 二重ルシフェラーゼレポーター細胞培養系における様々な位置でUNAで修飾されたHBV siRNAのin vitro試験

表 1 に記載のUNA修飾HBV siRNA、すなわち、siRNA 1 ~ 7 を二重ルシフェラーゼレポーター細胞培養系においてin vitro活性について試験した。4つの配列領域（そのうち1つは、非UNA修飾siRNA配列のための標的部位をカバーしていた）を含有するようにHBVゲノム配列を編集した。これらのHBV配列領域を隣接領域を含めてin silicoで接続し、この合成コンセンサスHBV標的断片を、レポータープラスミド上でウミシイタケルシフェラーゼの終止コドンとポリアデニル化シグナルとの間にクローニングした。非UNA含有siRNA及びUNA含有siRNAの遺

10

20

30

40

50

伝子サイレンシング活性をDual-Glo (登録商標) Luciferase Assay System (Promega, Madison, WI, USA)においてホタルルシフェラーゼ (F-Luc) 活性に関連したウミシイタケルシフェラーゼ (R-Luc) 活性の減少を測定することによって試験した。簡潔には、HepG2細胞を96ウェルプレートにおいてウェル当たり60,000細胞の密度で播種し、リポフェクタミン3000を使用して2連でウェル当たり80ngのレポータープラスミド、及び様々な濃度のHBV siRNAでトランスフェクションした。37 / 5% CO₂で24時間インキュベートした後、培地を交換し、細胞を上述した条件でさらに72時間インキュベートした。72時間のインキュベート後、細胞をDual-Glo (登録商標) ルシフェラーゼキットを使用して処理した。両方のルシフェラーゼの発現を発光検出によって決定した。HBV-siRNAで処置したサンプルのR-Luc/F-Luc発現を、siRNAで処置されていない細胞におけるR-Luc/F-Luc発現の平均に対して正規化した。陽性対照として、R-Lucに対するsiRNAを含めた。非HBV標的化siRNAを陰性対照として含めた。

10

【0360】

図1は、二重ルシフェラーゼレポーター細胞培養実験からの活性データを示している。アンチセンス鎖位置5及び6における単一のUNA修飾は、非UNA修飾siRNA参照と同様の活性を保持し、アンチセンス鎖上のこれらの位置でのUNA修飾がsiRNA活性に有意に影響を及ぼさないことを確認する。

【0361】

20

実施例3. AAV-HBV初代マウス肝細胞におけるUNA修飾HBV siRNAの*in vitro*試験

アンチセンス鎖内の様々な位置でUNAで修飾されたHBV siRNAを、HBV感染症のアデノ随伴ウイルス(AAV)マウスモデルから単離された初代マウス肝細胞(PMH)において抗HBV活性について試験した。マウス肝細胞の形質導入及び結果としてHBV RNA、タンパク質、DNA、及びウイルス粒子の発現をもたらす、HBVゲノムの1.2倍の過剰長さの配列を包含する導入遺伝子を含有する組換えAAVのマウス肝臓への静脈内送達を伴う抗HBV薬活性を評価するための十分に確立された*in vivo*ツールであるAAV-HBVマウスからPMHを単離した(Dion, S., et al., Journal of Virology, 2013, 87(10): 5554-5563)。簡潔には、マウス肝細胞をSevergnini, M., et al. (Cytotechnology, 2012, 64(2): 187-195)に記載されたものと類似する手法でAAV-HBVマウスから単離し、コーゲンでコーティングされた96ウェルプレートにおいて27,500細胞/ウェルの密度で播種した。細胞を脂質ナノ粒子送達プロセスを使用して3連で様々な濃度でHBV siRNA(表1におけるsiRNA番号1、2、4、5及び6)または陰性対照としての非HBV標的化siRNAでトランスフェクションし、37 / 5% CO₂で24時間インキュベートし、その後、培地を交換し、細胞を上述した条件でさらに24時間インキュベートした。細胞上清におけるHBsAgレベルをBio-Rad EIA GS HBsAg 3.0キット(Bio-Rad、カタログ番号32591)を使用して製造業者の指示書に従って決定した。データを分析し、未処置細胞と比べたHBsAgレベルとして表した。

30

40

【0362】

図2は、AAV-HBVマウスからのPMHにおけるUNAで修飾されたHBV siRNAの抗HBV活性を示している。試験されたsiRNAの各々についての半数効果濃度(EC₅₀)値が以下の表2に示されている。

【0363】

50

【表 2】

表 2. UNA で化学的に修飾された HBV siRNA 二重鎖で処置された AAV-HBV PMH における抗 HBV 活性 EC₅₀ 値

siRNA 番号	EC ₅₀ (ng/mL)
1	9.4
2	未特定
4	7.8
5	2.8
6	2.8

10

アンチセンス鎖位置 4、5 または 6 のいずれかでの単一の UNA 修飾は、非 UNA 修飾 siRNA と比較して抗 HBV 活性を保持する。

【0364】

実施例 4. 異なる標的部位を標的とする UNA 修飾 HBV siRNA の *in vitro* 試験

20

表 1 に記載の UNA 修飾 HBV siRNA、すなわち、siRNA 1 及び 6、8 及び 9 を実施例 1 に記載の二重ルシフェラーゼレポーター細胞培養系において *in vitro* 活性について試験した。HepG2 細胞を 96 ウェルプレートにおいてウェル当たり 60,000 細胞の密度で播種し、37 / 5% CO₂ で 24 時間放置した。次いで細胞を、リポフェクタミン 3000 を使用して 3 連でウェル当たり 80 ng のレポータープラスミド及び様々な濃度の HBV siRNA でトランスフェクションした。37 / 5% CO₂ で 24 時間インキュベートした後、培地を交換し、細胞を上述した条件でさらに 24 時間インキュベートした。2 回目のインキュベート後、細胞を Dual-Glo (登録商標) ルシフェラーゼキットを使用して処理した。両方のルシフェラーゼの発現を発光検出によって決定した。HBV-siRNA で処置したサンプルの R-Luc / F-Luc 発現を、siRNA で処置されていない細胞における R-Luc / F-Luc 発現の平均に対して正規化した。陽性対照として、R-Luc に対する siRNA を含めた。非 HBV 標的化 siRNA を陰性対照として含めた。

30

【0365】

図 3 は、二重ルシフェラーゼレポーター細胞培養実験からの活性データを示している。2 つの異なる siRNA 配列におけるアンチセンス鎖位置 6 での単一の UNA 修飾は、それぞれの非 UNA 修飾 siRNA 参照と同様の活性度を保持し、アンチセンス鎖上のこの位置での UNA 修飾が一般に siRNA 活性に影響を及ぼさないことを確認する。

【0366】

40

実施例 5. UNA HBV siRNA コンジュゲートの *in vivo* 活性試験

GalNAc リガンドにコンジュゲートされた表 1 に記載の siRNA を有する化合物を国際公開番号 WO 2018 / 191278 に記載されているように調製した。

【0367】

GalNAc リガンドにコンジュゲートされた表 1 に記載の化学的に修飾された HBV siRNA を、HBV 感染症の確立されたマウスモデルにおいて *in vivo* 活性について試験した。AAV-HBV 1.2C57BL / 6 マウスモデルにおいて、安定かつ持続的な HBV 発現が、HBV のゲノム長を超える配列をコードするアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターの注射後に達成され、HBV RNA 及びタンパク質の肝臓発現及びウイルス及びサブウイルス粒子の血液への分泌をもたらす。

50

【0368】

これらの研究において使用されたAAV-HBVコンストラクトは、Dion, S., et al., Journal of Virology, 2013, 87(10): 5554-5563で提供された詳細に基づいていた。すべての動物関連手順は、Canadian Council on Animal Care (CCAC) Guidelines on Good Animal Practicesに従って文書化された操作手順に従って行われ、現地のInstitutional Animal Care and Use Committee (IACUC)によって承認された。各動物にAAV-HBVベクターの1E11ベクターゲノム(VG)を接種させた。処置前に、すべての動物を試験出血させ、個々の動物について血清HBsAgレベルを決定して、確立されたHBV発現を確認した。 10

【0369】

siRNA処置：マウスの群(n=5)に肩甲骨領域において皮下注射を介して単一の3mg/kg用量のHBV siRNAコンジュゲートを0日目に1回(動物当たり1用量)投与した。1つの動物群には、対照として機能したビヒクルのみ(生理食塩水)を投与した。

【0370】

収集：すべてのマウスを0日目、処置前、及び試験品投与後の定義された時点(研究0、7、14、21及び28日目)に試験出血させて、血清HBsAgレベルの最大減少及び薬理的活性の継続期間を決定した。 20

【0371】

分析：血清サンプルにおけるHBsAgレベルをBio-Rad EIA GS HBsAg 3.0キット(Bio-Rad、カタログ番号32591)を使用して製造業者の指示書に従って決定した。各処置群からの個体動物血清を使用して、個々の時点で群平均HBsAgレベルを決定した。データを分析し、処置前ベースラインと比べたHBsAgレベルとして表した(0日目と比べた%)。

【0372】

表1に記載の試験siRNA 1、2、8及び9からの結果が図4に示されている。UNA修飾を欠くそれぞれのsiRNAコンジュゲートが投与された動物と比較した場合、アンチセンス鎖位置6で単一のUNA修飾を含有するHBV siRNAコンジュゲートで処置された動物において同様のin vivo抗HBV活性プロファイルが観察され、UNA修飾siRNAコンジュゲートが、全身系において非UNA修飾siRNAと同等の活性度を保持することを実証している。 30

【0373】

実施例6. UNA HBV siRNAコンジュゲートのオフターゲット効果

siRNAアンチセンス鎖位置2~7(「シード領域」)内の熱的に脱安定化する化学的修飾の組み込みは、意図されていない転写産物のsiRNAシード領域ベースの対合及び停止の可能性を低下させ得、これは、そうでなければ、いわゆる「オフターゲット効果」をもたらすであろう。siRNAコンジュゲートのUNA修飾がsiRNA媒介オフターゲット効果の程度を減少させることができるかどうかを評価するために、siRNA番号1(非UNA修飾)及び6(UNA修飾)のHBV siRNAコンジュゲートで処置されたAAV-HBVマウスの肝臓に存在する全体のトランスクリプトーム変化のRNAシーケンシング分析が行われた。 40

【0374】

実施例4に記載されるAAV-HBVマウスの群(n=5)に肩甲骨領域において皮下注射を介して0日目に1回(動物当たり1用量)、単一の3mg/kg用量のHBV siRNAコンジュゲートを投与した。1つの動物群には、対照として機能したビヒクルのみ(生理食塩水)を投与した。

【0375】

収集及びRNAシーケンシング：すべてのマウスをsiRNAコンジュゲート投与後1 50

4日目に犠牲にし、Qiagen RNeasyキットを使用して製造業者の指示書(Qiagen、カタログ番号74136)に従って肝臓から総RNAを抽出した。抽出した総RNAを合計で120 μ LのRNase非含有水中に溶出させた。濃度をNanodrop分光光度分析を使用して割り当てた。リボソームRNA枯渇及びライブラリ調製を、Illumina Ribozero rRNA Removalキット(Illumina、カタログ番号RZH1046)及びNEBNext Ultra II RNA Library Prep Kit(NEB、カタログ番号E7770S)を使用して製造業者の指示書に従って行った。サンプルをIllumina HiSeqプラットフォームで実行させ、生理食塩水対照との比較を介して異なって発現した遺伝子を特定した。

【0376】

10

ボルケーノプロット(図5)を作成して、適用された調整されたp値閾値を超えて低下した異なって発現した遺伝子の数を比較した。UNA含有siRNAコンジュゲートで処置されたマウスの肝臓において、非UNA修飾siRNA親配列と比較した場合、より少ない異なって発現した遺伝子が観察された。オフターゲット効果を誘発するものとして先に同定された非UNA修飾siRNAが投与された動物(陽性対照)は、予期されたように、より大きな程度の意図していない転写遺伝子変化を示した。これらの結果は、アンチセンス鎖位置6に位置する単一のUNA修飾が、siRNAオフターゲット活性の程度を減少させることができることを実証している。

【0377】

実施例7. ヒト化肝臓キメラマウスモデルにおけるUNAで修飾されたHBV siRNAの肝臓毒性のin vivo評価

20

GalNAcリガンドにコンジュゲートされた表1に記載のUNA修飾HBV siRNA、すなわち、siRNA1及び6を、ヒト化肝臓キメラマウスモデルにおいて肝臓毒性を誘導する能力について試験した。すべての動物関連手順は、AAALAC Internationalによって正式認可を受けたShin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.の動物福祉規則に従って実施した。

【0378】

cDNA-uPA^{野生/+}/SCIDマウスに、記載(Tateno, C., and Kojima, Y., Laboratory Animal Research, 2020; 36: 2)されているようにヒト肝細胞を移植した。血清ヒトアルブミンレベルによって決定される場合に推定された>70%のヒト肝細胞生着を有する18週齢の動物をsiRNA処置群に無作為化した。

30

【0379】

siRNA処置: マウスの群(n=5~6)に、5総用量の36または100mg/kgのこのモデルにおいてALT上昇を誘導することが先に報告された陽性対照siRNAコンジュゲート(Gane, E. et al., SAT-424, International Liver Congress, 2020)、または5総用量の12、36または100mg/kgのsiRNAコンジュゲート1または6を投与した。背部領域において皮下注射を介して研究0、21、28、35及び42日目にsiRNA用量を投与した。1つの動物群には、対照として機能したビヒクルのみ(生理食塩水)を投与した。

40

【0380】

収集: すべてのマウスを0日目、処置前、及び試験品投与後の定義された時点(研究-4、6、13、20、27、34、41及び49日目)に試験出血させて、総アラントランスアミナーゼ(ALT)及びヒトアラントランスアミナーゼ(hALT1)のレベルを決定した。動物の肝臓を49日目に収集して、存在するsiRNAコンジュゲートのレベルを確認した。

【0381】

分析: 血清サンプルにおけるhALT1レベルを酵素イムノアッセイを使用して決定した。血清サンプルにおける総ALTレベルをJCA-BM6070自動分析機(JEOL

50

L t d .) を使用して決定した。個々の動物についての投与前レベルを超える倍率変化として表される各処置群からのその個々の動物の血清を使用して、個々の時点での群平均 h A L T または総 A L T レベルを決定した。肝臓に存在する s i R N A コンジュゲートレベルを L C - M S / M S を使用して定量した。

【 0 3 8 2 】

【表 3】

表 3. s i R N A コンジュゲートが投与されたヒト化肝臓キメラマウスにおける総 A L T レベル

4 日目のレベルと比べた倍率として表された総 A L T 群平均データ

siRNA コンジュゲート	用量	-4 日目	6 日目	13 日目	20 日目	27 日目	34 日目	41 日目	49 日 目
陽性対照 siRNA コンジュゲート	36 mg/kg	1.0	1.2	1.9	1.9	2.1	2.1	2.7	2.5
	100 mg/kg	1.0	1.7	2.5	2.5	2.6	2.8	2.9	2.8
siRNA コンジュゲート 1	12 mg/kg	1.0	1.0	1.5	1.7	2.0	2.1	2.1	2.2
	36 mg/kg	1.0	1.5	1.8	2.0	2.5	2.6	3.0	3.1
	100 mg/kg	1.0	1.5	2.3	2.5	2.6	2.5	2.6	2.9
siRNA コンジュゲート 6	12 mg/kg	1.0	1.2	1.2	1.5	1.6	1.8	1.8	2.2
	36 mg/kg	1.0	1.2	1.6	1.6	1.9	1.9	2.5	2.1
	100 mg/kg	1.0	1.3	1.7	1.4	1.8	2.0	2.4	2.2

【 0 3 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. siRNAコンジュゲートが投与されたヒト化肝臓キメラマウスにおけるhALTレベル

4日目のレベルと比べた倍率として表されたhALT群平均データ

siRNA コンジュゲート	用量	-4 日目	6 日目	13 日目	20 日目	27 日目	34 日目	41 日目	49 日目
陽性対照 siRNA コンジュゲート	36 mg/kg	1.0	1.3	1.9	2.1	2.2	2.4	2.7	3.4
	100 mg/kg	1.0	1.7	2.7	3.3	3.6	3.7	3.2	4.5
siRNA コンジュゲート 1	12 mg/kg	1.0	0.9	1.6	2.1	2.0	2.6	2.3	3.2
	36 mg/kg	1.0	1.2	1.7	2.3	2.7	2.8	2.9	4.0
	100 mg/kg	1.0	1.2	2.2	2.9	3.2	3.2	3.1	4.6
siRNA コンジュゲート 6	12 mg/kg	1.0	1.0	1.3	1.7	2.3	2.1	2.1	2.7
	36 mg/kg	1.0	1.0	1.8	2.0	2.0	2.4	2.3	2.6
	100 mg/kg	1.0	0.9	1.5	1.9	2.4	2.2	2.3	2.4

10

20

【 0 3 8 4 】

【表 5】

表 5. siRNAコンジュゲートの肝臓レベル
総アンチセンス鎖レベル群平均データ

siRNA コンジュゲート	用量	49 日目
siRNA コンジュゲート 1	12 mg/kg	688
	36 mg/kg	1140
	100 mg/kg	1574
siRNA コンジュゲート 6	12 mg/kg	664
	36 mg/kg	1312
	100 mg/kg	2162

30

40

【 0 3 8 5 】

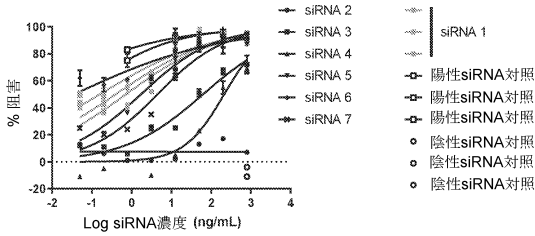
GalNAcリガンドにコンジュゲートされた試験 siRNA 1 及び 6 (それぞれ、s

50

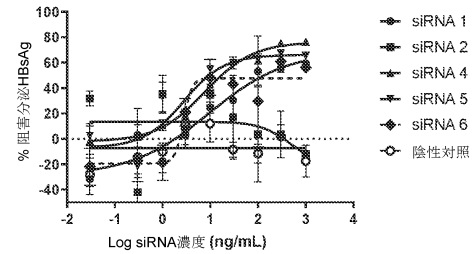
iRNAコンジュゲート1及びsiRNAコンジュゲート6)からの結果が表3、4及び5に示されている。アンチセンス鎖位置6で単一のUNA修飾を含有するsiRNAコンジュゲート6は、UNA修飾を欠くsiRNAコンジュゲートが投与された動物 (siRNA1及び陽性対照siRNA)と比較した場合、より低いレベルのhALTまたは総ALTを誘導した。siRNAコンジュゲート1及び6の同様のレベルが処置された動物の肝臓において測定され、hALTまたは総ALTのレベルの観察された差は、肝臓に存在するsiRNA量の差に起因しなかったことを示唆している。これらの結果は、UNA修飾siRNAコンジュゲート(例えば、siRNAコンジュゲート6)が、全身系においてsiRNA関連肝臓毒性を軽減することができることを実証している。

【図面】

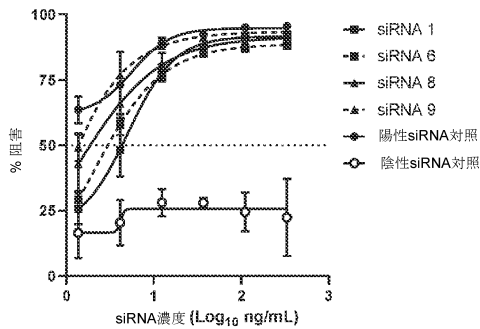
【図1】



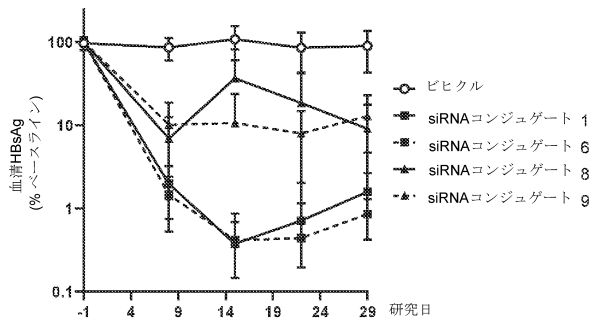
【図2】



【図3】



【図4】



10

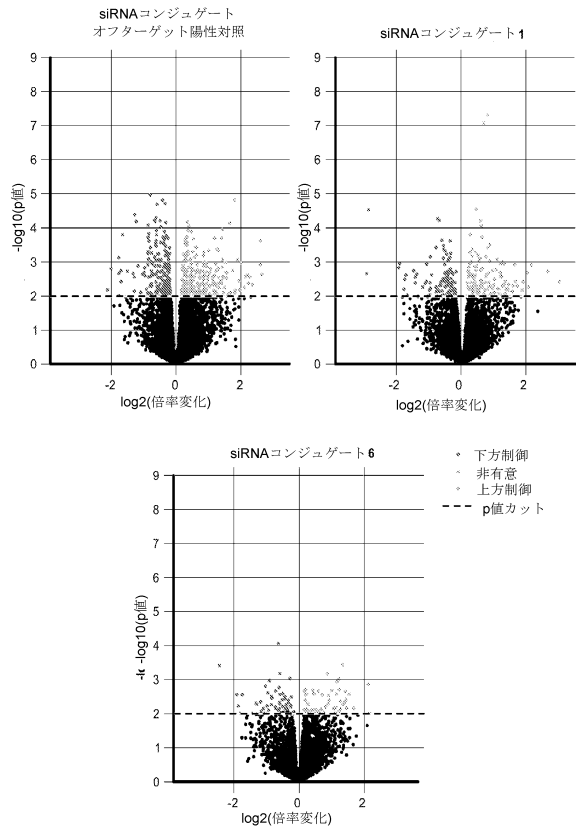
20

30

40

50

【 図 5 】



10

20

【 配列表 】

202354829500001.app

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2021/058232
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61K 31/713; A61K 47/54; A61K 47/56; A61K 47/60; A61K 47/64; C12N 15/113 (2022.01) CPC - A61K 31/713; A61K 47/549; A61K 47/554; A61K 48/00; C12N 15/1131 (2022.02)		
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) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/191278 A2 (ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION) 18 October 2018 (18.10.2018) entire document	1, 142, 158, 164
A	US 2020/0038506 A1 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC. et al) 06 February 2020 (06.02.2020) entire document	1, 142, 158, 164
A	US 2015/0284717 A1 (MARINA BIOTECH INC.) 08 October 2015 (08.10.2015) entire document	1, 142, 158, 164
A	US 2005/0222064 A1 (VARGESE et al) 06 October 2005 (06.10.2005) entire document	1, 142, 158, 164
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 31 March 2022		Date of mailing of the international search report APR 12 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/058232

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

10

a. forming part of the international application as filed:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

20

3. Additional comments:

SEQ ID NOs: 1-11 were searched.

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/058232

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 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.: 6-34, 36-132, 148-157, 161-163, 167-171
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 142, 158, 164

30

40

- Remark on Protest
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2021/058232
--

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-5, 35, 133-147, 158-160, 164-166, 172, and 173 are drawn to siRNA conjugates comprising unlocked nucleic acids.

The first invention of Group I+ is restricted to a conjugate of Formula (I) where the conjugate is selected to be the compound appearing in claim 164 where R2 is an siRNA of SEQ ID NO:2 as the antisense strand. It is believed that claims 1, 142, 158, and 164 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the compound appearing in claim 164 where R2 is an siRNA of SEQ ID NO:2 as the antisense strand.

Applicant is invited to elect additional conjugates, siRNAs, unlocked siRNA nucleotide positions, and their respective, corresponding, chemical structures and SEQ ID NOs to be searched in a specific combination by paying additional fee for each set of election. An exemplary election would be a conjugate of Formula (I) where the conjugate is selected to be the compound appearing in claim 164 where R2 is an siRNA of SEQ ID NO:3 as the antisense strand. Additional conjugates, siRNAs, unlocked siRNA nucleotide positions, and their respective, corresponding, chemical structures and SEQ ID NOs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for inhibiting target gene expression requiring the selection of alternative siRNA conjugates where "The compound (see structure, instant claim 164) or a salt thereof, wherein R" is a siRNA that comprises SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, or 11 as the antisense strand."

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a conjugate of Formula (I) R1-L-R2 or a salt thereof, wherein: R1 is a targeting ligand that comprises one or more saccharide groups; L is an optional linker; R2 is an siRNA molecule that comprises at least one unlocked nucleic acid (UNA) of the following formula (see structure, instant claim 1), wherein B is a nucleobase; Formula R1-L1-A-L2-R2 (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page; where n is selected to be zero) Formula R1-L1-E-L2-R2 (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page; a compound (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page).

Specifically, WO 2018/191278 A2 to Arbutus Biopharma Corporation discloses a conjugate of Formula (I) R1-L-R2 or a salt thereof the invention provides a GalNAc conjugate of Formula X, Pg. 2, bottom of page), wherein: R1 is a targeting ligand (wherein A is a targeting ligand, Pg. 2, bottom of page) that comprises one or more saccharide groups (saccharide, Pg. 9, third paragraph); L is an optional linker (B is an optional linker, Pg. 2, bottom of page); R2 is an siRNA molecule (C is an siRNA molecules, Pg. 2, bottom of page) Formula R1-L1-A-L2-R2 (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page; where n is selected to be zero) Formula R1-L1-E-L2-R2 (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page); a compound (a)another aspect this invention provides a compound of formula (I) R1-L1-A-L2-R2, Pg. 2, top of page).

Further, US 2015/0284717 A1 to Marina Biotech Inc. teaches an siRNA ([s]ome compounds of this disclosure are siRNAs, Para. [0025]) that comprises at least one unlocked nucleic acid (UNA) of the following formula (see structure, instant claim 1), wherein B is a nucleobase (compound of this invention may have one or more conformationally restricted nucleomonomers and one or more hydroxymethyl substituted nucleomonomers (unlocked nucleomonomers, UNA), Para. [0007]; Monomers A, B, C and D shown in FIG. 4 are acyclic non-nucleotide monomers that may be incorporated into nucleic acid compounds. Monomer B is an exemplary hydroxymethyl substituted nucleomonomer, Para. [0104]; see FIG. 4, where monomer B of Marina Biotech Inc. comprises a structure which is identical to the UNA structure of instant claim 1); a siRNA molecule that comprises at least one unlocked nucleic acid (UNA) that is any one of the siRNA that comprises a replacement of a nucleotide with a UNA (wherein the compound is an siRNA, Para. [0082]; compound of this invention may have one or more conformationally restricted nucleomonomers and one or more hydroxymethyl substituted nucleomonomers (unlocked nucleomonomers, UNA), Para. [0007]).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

F I

A 6 1 P 31/20

C 1 2 N 5/10

テーマコード (参考)

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,N
 E,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,
 CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
 E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
 G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,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

アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 1 8 9 7 4 ウォーミンスター ヴェテランズ サークル 7 0 1

(72)発明者

ソフィア, マイケル ジェイ

アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 1 8 9 7 4 ウォーミンスター ヴェテランズ サークル 7 0 1

(72)発明者

テイ, エミリー ピー

アメリカ合衆国 ペンシルヴァニア州 1 8 9 7 4 ウォーミンスター ヴェテランズ サークル 7 0 1

F ターム (参考)

4B065 AA91X AB01 BA01

4C076 AA95 CC35 CC50 EE59

4C086 AA01 AA02 AA03 EA16 MA01 MA04 NA13 ZA75 ZB21 ZB33