

明 細 書

発明の名称：

ウイルス増殖阻害活性を有するウラシル誘導体およびそれらを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、コロナウイルス 3CL プロテアーゼ阻害活性を示す化合物、およびコロナウイルス 3CL プロテアーゼ阻害活性を示す化合物を含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ニドウイルス目コロナウイルス科オルトコロナウイルス亜科に属するコロナウイルスは、約 30 キロベースのゲノムサイズを有し、既知の RNA ウイルスでは最大級の一本鎖+鎖 RNA ウイルスである。コロナウイルスはアルファコロナウイルス属、ベータコロナウイルス属、ガンマコロナウイルス属およびデルタコロナウイルス属の 4 つに分類され、ヒトに感染するコロナウイルスとして、アルファコロナウイルス属の 2 種類（HCoV-229E、HCoV-NL63）およびベータコロナウイルス属の 5 種類（HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2）の計 7 種類が知られている。この内、4 種類（HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43）は風邪の病原体であるが、残りの 3 種類は重症肺炎を引き起こす重症急性呼吸器症候群（SARS）コロナウイルス（SARS-CoV）、中東呼吸器症候群（MERS）コロナウイルス（MERS-CoV）および新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）である。

[0003] 2019 年 12 月に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は急速に国際社会に蔓延し、2020 年 3 月 11 日に WHO よりパンデミックが表明された。2023 年 3 月 10 日時点で確認された感染者数は 6.7 億人以上、死者数は 688 万人以上に達する（非特許文献 1）。SAR

S-C o V-2の主な感染経路として飛沫感染、接触感染およびエアロゾル感染が報告されており、SARS-C o V-2は3時間程度エアロゾルと共に空气中を漂い続け、感染力を維持することが確認されている（非特許文献2）。潜伏期間は2～14日程度であり、発熱（87.9%）、空咳（67.7%）、倦怠感（38.1%）、痰（33.4%）等の風邪様症状が典型的である（非特許文献3）。重症例では、急性呼吸窮迫症候群や急性肺障害、間質性肺炎等による呼吸器不全が起こる。また、腎不全や肝不全などの多臓器不全も報告されている。

[0004] 本邦においては、既存薬のドラッグリポジショニングから、抗ウイルス薬であるレムデシビル、抗炎症薬であるデキサメタゾン、リウマチ薬であるバリシチニブがC O V I D-19に対する治療薬として承認され、2022年1月に抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブが追加承認されている。また、2021年7月に、抗体カクテル療法であるロナプリーブ（カシリビマブ／イムデビマブ）が特例承認され、2021年9月にソトロビマブが特例承認され、2021年12月にモルヌピラビルが特例承認された。これらの薬剤についての有効性や安全性については、十分なエビデンスが得られていない。したがって、C O V I D-19に対する治療薬の創製は急務である。

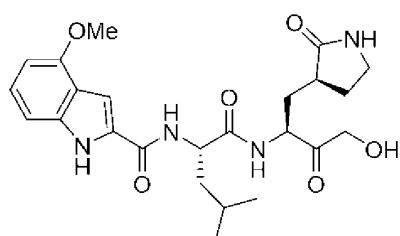
[0005] コロナウイルスは、細胞に感染すると、2つのポリタンパク質を合成する。この2つのポリタンパク質中には、ウイルスゲノムを作る複製複合体、2つのプロテアーゼが含まれている。プロテアーゼは、ウイルスから合成されたポリタンパク質を切断し、それぞれのタンパク質を機能させるために不可欠な働きをする。2つのプロテアーゼのうち、ポリタンパク質の切断のほとんどを担うのが、3CLプロテアーゼ（メインプロテアーゼ）である（非特許文献4）。

3CLプロテアーゼを標的とした、C O V I D-19治療薬としては、2021年6月、Pfizer社によるPF-00835231のプロドラッグであるLufotrelvir（PF-07304814）のPhase 1b試験の完了がClinicalTrials.govに掲載された（N

CT04535167)。また、2021年3月、Pfizer社は新型コロナウイルス感染症に対する治療薬PF-07321332のPhase 1試験を開始すると発表した。PF-00835231、LufotrelvirおよびPF-07321332の構造式は以下に示す通りで、本発明化合物とは化学構造が異なる（非特許文献5、9および10、ならびに特許文献1および2）。

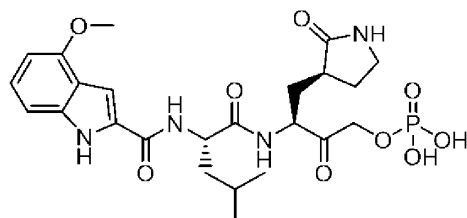
PF-00835231：

[化1]



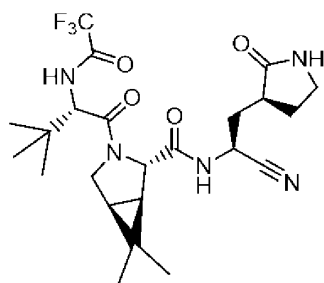
Lufotrelvir (PF-07304814)：

[化2]



PF-07321332：

[化3]

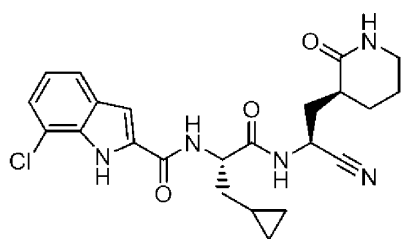


2021年12月、PAXLOVID (TM) は米国で緊急使用許可が承

認められ、2022年2月10日にパキロビッド（登録商標）パックが日本で特例承認された。

[0006] また、3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19治療薬としては、2021年8月、Pardes Biosciences社によるPBI-0451のPhase 1試験の開始がClinicalTrials.govに掲載された（NCT05011812）。PBI-0451の構造式は以下に示す通りで、本発明化合物とは化学構造が異なる（非特許文献13）。

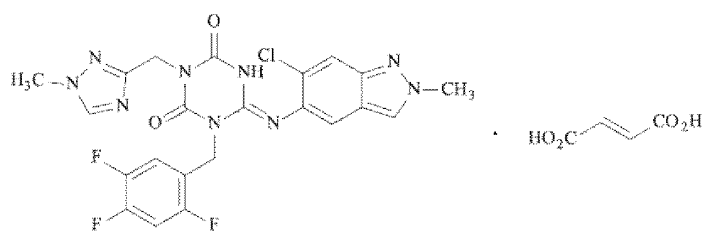
[化4]



[0007] さらに、3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19治療薬として、2022年11月22日にゾコーバ（登録商標）が日本で緊急承認された（非特許文献18）。

ゾコーバの有効成分はエンシトレルビル フマル酸であり、構造式は以下に示す通り、本発明化合物とは化学構造が異なる（特許文献10および11）。

[化5]



[0008] 3CLプロテアーゼを標的としたCOVID-19治療薬に対する耐性変異については、十分なエビデンスが得られていない。

[0009] 3CLプロテアーゼ阻害活性を有する化合物が非特許文献5～8および1

4～17に開示されているが、いずれの文献においても本発明に関連する化合物は記載も示唆もされていない。

$P2X_3$ および／または $P2X_{2/3}$ 受容体阻害作用を有する化合物が特許文献3～9に開示されているが、いずれの文献においても、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗ウイルス効果については記載も示唆もされていない。

HIV-1逆転写酵素阻害作用を有する化合物が非特許文献12に記載されているが、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗コロナウイルス効果については記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：国際公開第2021/205298号
特許文献2：国際公開第2021/250648号
特許文献3：国際公開第2012/020742号
特許文献4：国際公開第2013/118855号
特許文献5：中国特許出願公開第113620888号明細書
特許文献6：中国特許出願公開第113666914号明細書
特許文献7：中国特許出願公開第113735838号明細書
特許文献8：中国特許出願公開第113773300号明細書
特許文献9：中国特許出願公開第113801097号明細書
特許文献10：国際公開第2022/138987号
特許文献11：国際公開第2022/138988号

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：“COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University”、[online]、Johns Hopkins University、[2023年3月16日検索]、インターネット<URL：<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>
非特許文献2：The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE（2020年）、382巻、1564～1567頁

非特許文献3: “Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”、[online]、2020年2月28日、WHO、
[2023年3月16日検索]、インターネット<URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>

非特許文献4: Science (2003年)、300巻、1763～1767頁

非特許文献5: “A comparative analysis of SARS-CoV-2 antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231 as a potential new treatment for COVID-19”、Journal of Virology、2021 Mar 10; 95 (7)、e01819-20

非特許文献6: Cell Research (2020年)、30巻、678～692頁

非特許文献7: Science (2020年)、368巻、409～412頁

非特許文献8: ACS Central Science (2021年)、7巻、3号、467～475頁

非特許文献9: 261st Am Chem Soc (ACS) Natl Meet · 2021-04-05 / 2021-04-16 · Virtual, N/A · Abst 243

非特許文献10: Science (2021年)、374巻、1586～1593頁

非特許文献11: “Pfizer’s Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study”、[online]、2021年11月5日、Pfizer Press Release、[2023年3月16日検索]、インターネット<URL: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>>

非特許文献12: Synthetic Communications (2006年)、36巻、19号、2913～2920頁

非特許文献13: “Discovery and Development of PBI-0451”、[online]、2022年3月24日、35th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、[2023年3月16日検索]、インターネット<URL: <https://www.icar-conference.com/>>

[/ir.pardesbio.com/static-files/fc7c4f8c-e0bd-4b97-8c9c-eff09bafd4db](https://ir.pardesbio.com/static-files/fc7c4f8c-e0bd-4b97-8c9c-eff09bafd4db)>

非特許文献14 : Molecules (2020年)、25巻、3193頁

非特許文献15 : Molecules (2020年)、25巻、3920頁

非特許文献16 : European Journal of Medicinal Chemistry (2020年)、
206巻、112711頁

非特許文献17 : Journal of the American Chemical Society (2022年)
、144巻、2905～2920頁

非特許文献18 : 塩野義製薬株式会社プレスリリース (2022年11月22
日)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 本発明の目的は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を提供することにある。好ましくは、本発明は、抗ウイルス作用、特にコロナウイルスの増殖阻害作用を有する化合物、および該化合物を含有する医薬を提供する。

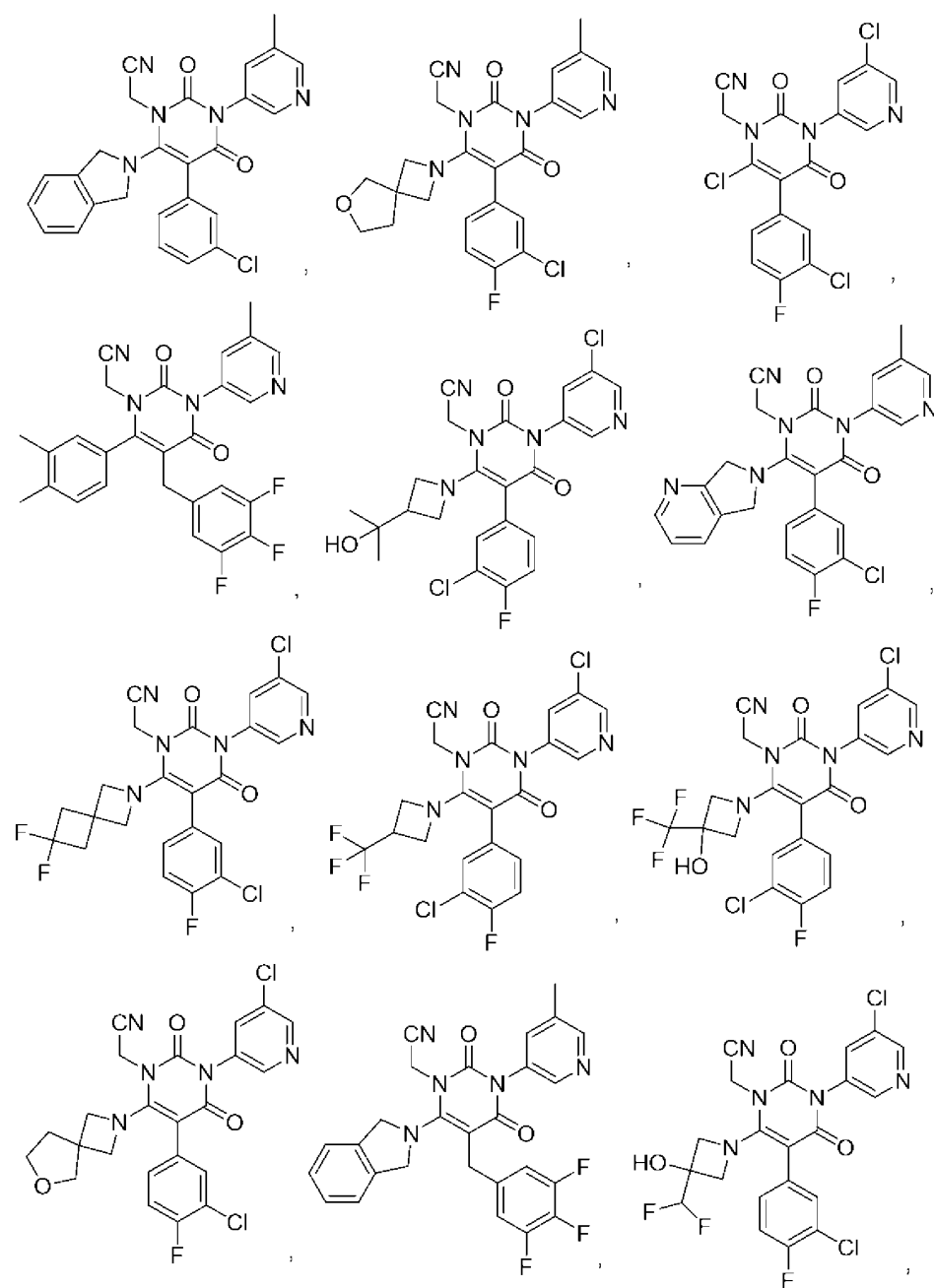
課題を解決するための手段

- [0013] 本発明は、以下に関する。

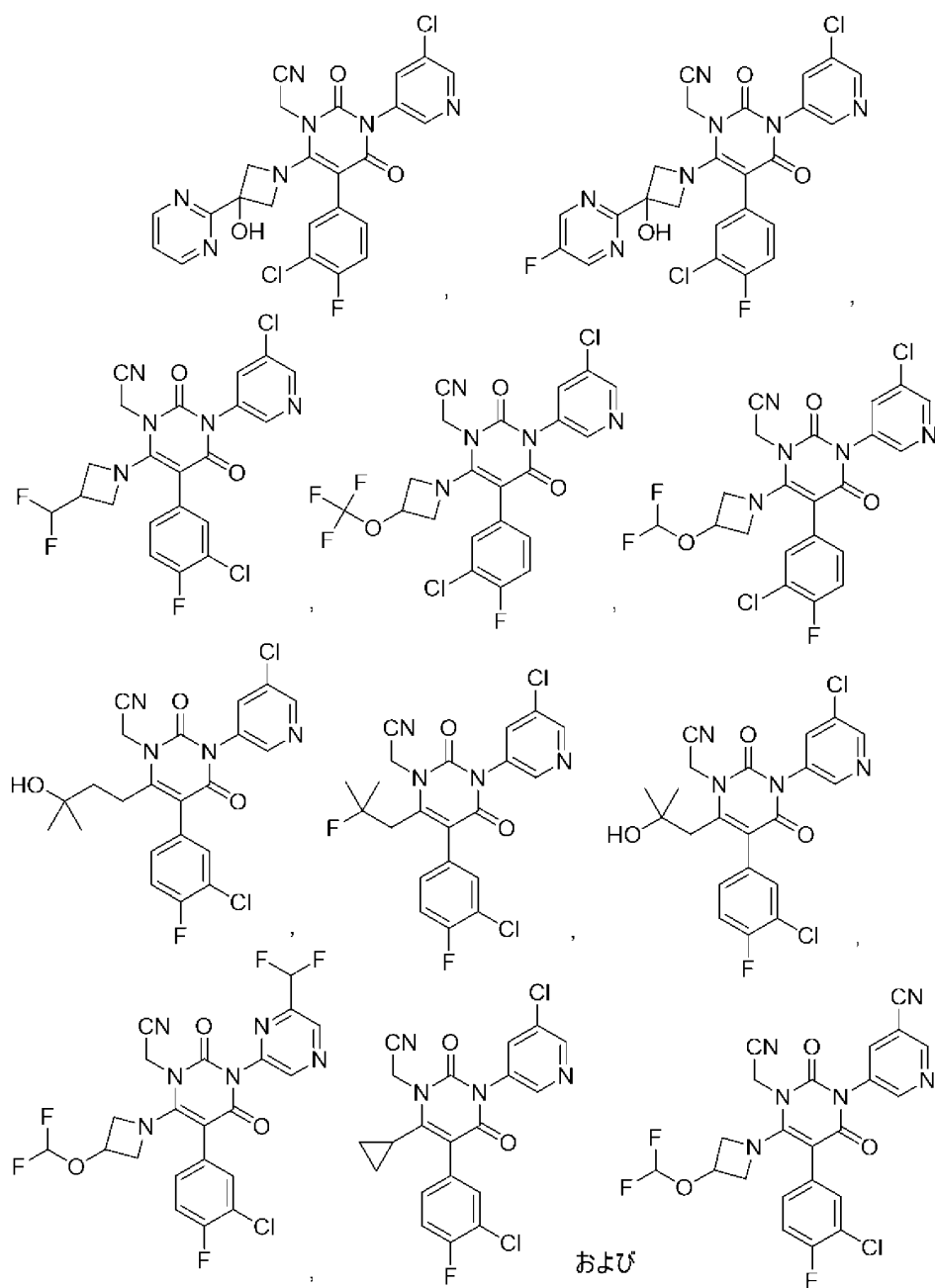
(1'')

以下の化合物：

[化6]



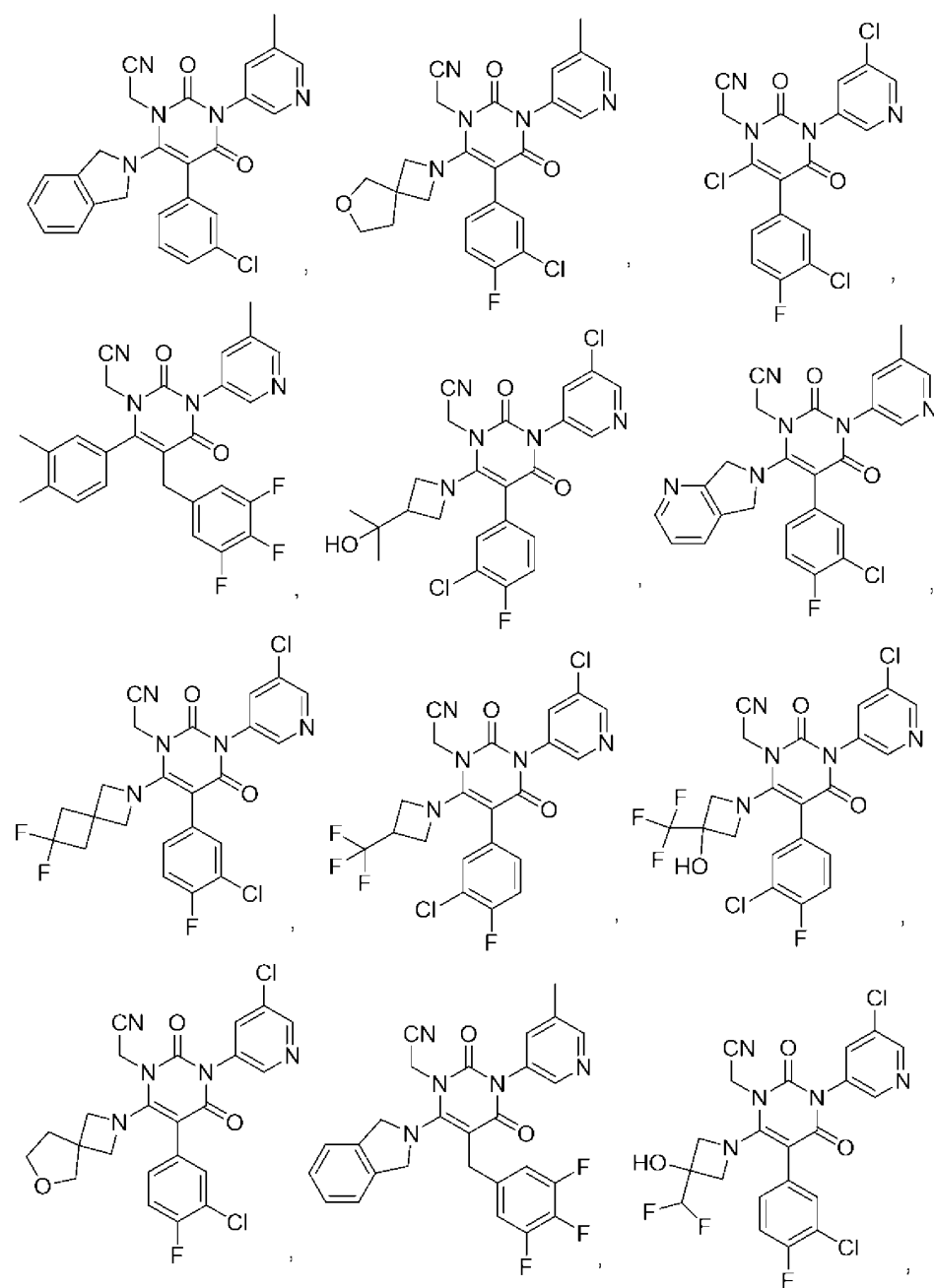
[化7]



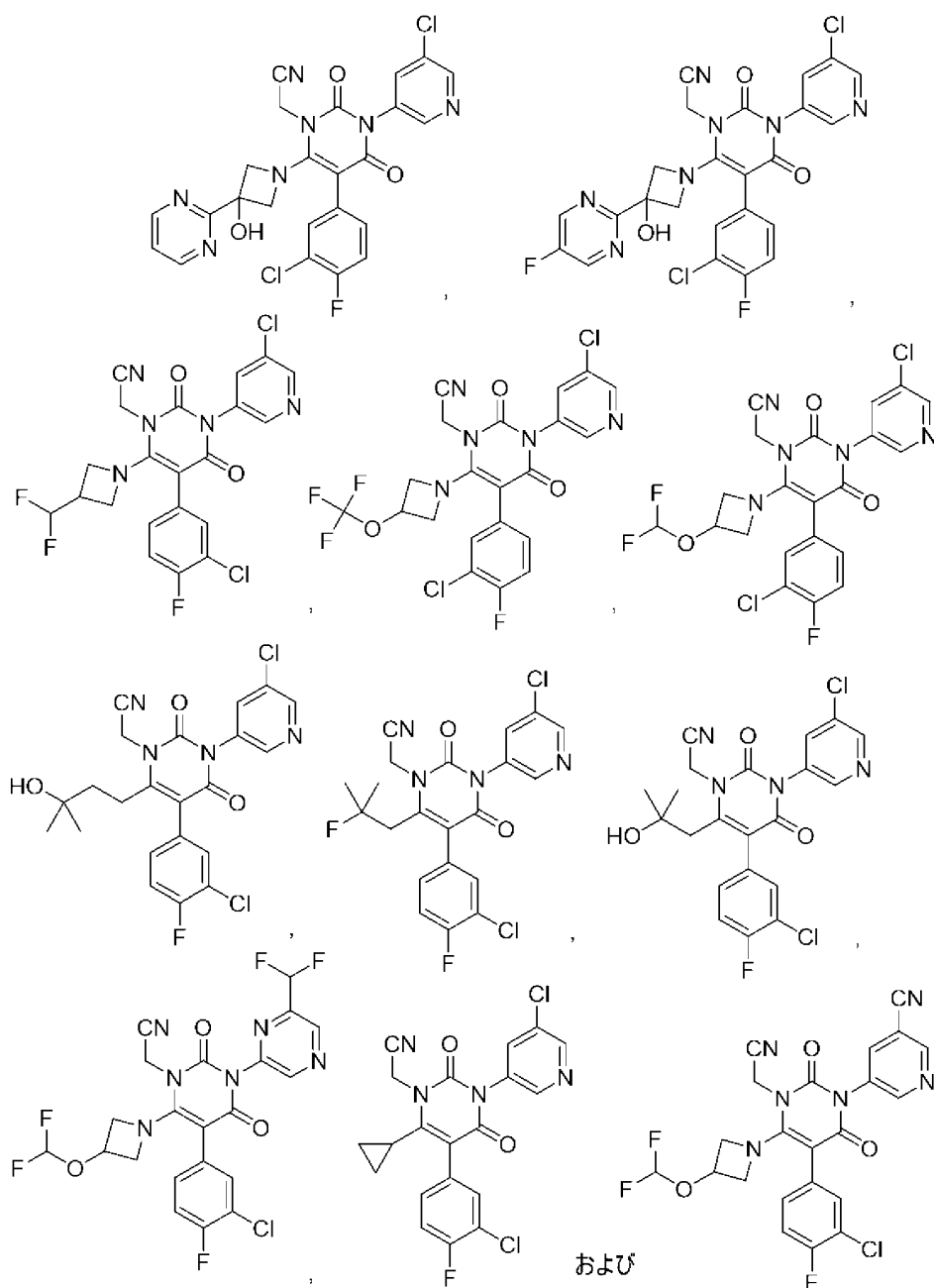
(2 ' ')

以下の化合物：

[化8]



[化9]



からなる群から選択される、化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩。

(3'') 上記項目(1'')記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

(3' ' ') 上記項目 (2' ') 記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩。

(4'') 上記項目(1'')記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

(4'') 上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

(5'') 上記項目(1'')記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

(5'') 上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

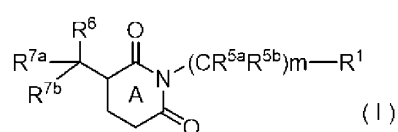
(6'') コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(5'')または(5''')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(7'') コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(6'')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

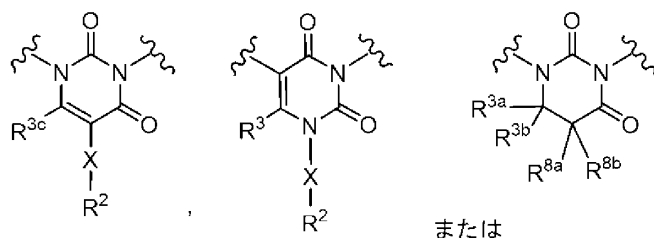
[0014] また、本発明は、以下に関する。

(1') 式 (1) :

[化10]



[化11]



(式中、

Xは、単結合、 $-\text{C} \text{R}^{4a} \text{R}^{4b}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^2 は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{3c} は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

R^3 は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、ハロゲン、置

換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

R^{3a} は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

R^{3b} は、水素原子であり；

R^{8a} は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

R^{8b} は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

あるいは、 R^{8a} および R^{8b} は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）で示される環であり；

R^1 は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノまたはシアノであり；

m は、0、1または2であり；

R^{5a} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{5b} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

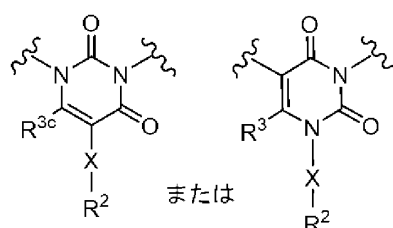
R^6 は、シアノ、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキニルであり；

R^{7a} および R^{7b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、

置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；または、 R^{7a} および R^{7b} は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

(2') 環Aが、

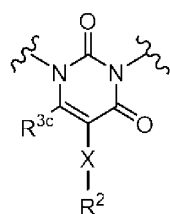
[化12]



(式中、 R^{3c} 、 R^3 、Xおよび R^2 は上記項目(1')と同義)で示される環である、上記項目(1')記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(3') 環Aが、

[化13]



(式中、 R^{3c} 、Xおよび R^2 は上記項目(1')と同義)で示される環である、上記項目(1')または(2')記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(4') R^1 が、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記項目(1')～(3')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(5') Xが、単結合または $-CH_2-$ である、上記項目(1')～(4')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(6') R^2 が、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基である、上記項目(

(1') ~ (5') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(7') R^{3c} および R^3 がそれぞれ独立して、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである、上記項目 (1') ~ (6') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(8') m が、0 または 1 である、上記項目 (1') ~ (7') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(9') R^{5a} が、それぞれ独立して水素原子であり、 R^{5b} がそれぞれ独立して水素原子である、上記項目 (1') ~ (8') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(10') R^6 が、シアノである、上記項目 (1') ~ (9') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(11') R^{7a} および R^{7b} がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである、上記項目 (1') ~ (10') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(12') 上記項目 (1') ~ (11') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

(13') 上記項目 (1') ~ (11') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス 3CL プロテアーゼ阻害剤。

(14') 上記項目 (1') ~ (11') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

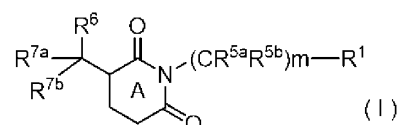
(15') コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目 (14') 記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(16') コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(14')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

[0015] さらに、本発明は、以下に関する。

(1) 式(1)：

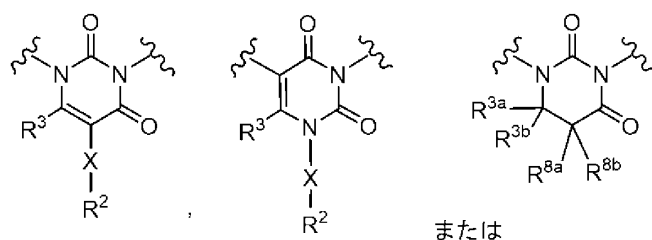
[化14]



(式中、

環Aは、

[化15]



(式中、

Xは、単結合、 $-CR^{4a}R^{4b}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^2 は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^3 は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族

複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

R^{3a} は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

R^{3b} は、水素原子であり；

R^{8a} は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

R^{8b} は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

あるいは、 R^{8a} および R^{8b} は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）で示される環であり；

R^1 は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり；

m は、0、1または2であり；

R^{5a} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

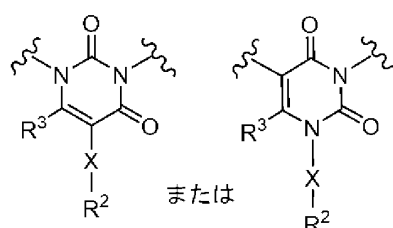
R^{5b} はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^6 は、シアノ、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキニルであり；

R^{7a} および R^{7b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；または、 R^{7a} および R^{7b} は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

(2) 環Aが、

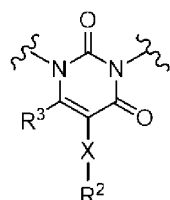
[化16]



(式中、 R^3 、 X および R^2 は上記項目(1)と同義)で示される環である、上記項目(1)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(3) 環Aが、

[化17]



(式中、 R^3 、 X および R^2 は上記項目(1)と同義)で示される環である、上記項目(1)または(2)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(4) R^1 が、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(5) X が、単結合または $-CH_2-$ である、上記項目(1)～(4)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(6) R^2 が、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基である、上記項目(1)～(5)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(7) R^3 が、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである、上記項目(1)～(6)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(8) m が、0または1である、上記項目(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(9) R^{5a} が、それぞれ独立して水素原子であり、 R^{5b} がそれぞれ独立して水素原子である、上記項目(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(10) R^6 が、シアノである、上記項目(1)～(9)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(11) R^{7a} および R^{7b} がそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである、上記項目(1)～(10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(12) 上記項目(1)～(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

(13) 上記項目(1)～(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

(14) 上記項目(1)～(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

(15) コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(14)記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(16) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(14)記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

- [0016] (100) 上記項目 (1) ~ (11)、(1') ~ (11') および (1'') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス感染症の予防および／または治療のための、医薬組成物。
- (100') 上記項目 (2'') 記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を含有する、コロナウイルス感染症の予防および／または治療のための、医薬組成物。
- (101) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防および／または治療のための、上記項目 (100) または (100') に記載の医薬組成物。
- (102) SARS-CoV-2 による感染症の予防および／または治療のための、上記項目 (100) に記載の医薬組成物。
- (103) 上記項目 (1) ~ (11)、(1') ~ (11') および (1'') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルスの増殖阻害方法。
- (103') 上記項目 (2'') 記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルスの増殖阻害方法。
- (104) コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目 (103) または (103') に記載の増殖阻害方法。
- (105) コロナウイルスが、SARS-CoV-2 である、上記項目 (103) または (103') に記載の増殖阻害方法。
- (106) 上記項目 (1) ~ (11)、(1') ~ (11') および (1'') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルス 3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防方法。
- (106') 上記項目 (2'') 記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルス 3C

Ｌプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防方法。

(107) 上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1''')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルス感染症の治療および／または予防方法。

(107') 上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、コロナウイルス感染症の治療および／または予防方法。

(108) コロナウイルス感染症が、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)である、上記項目(107)または(107')記載の予防および／または治療方法。

(109) コロナウイルス感染症が、SARS-CoV-2による感染症である、上記項目(107)または(107')記載の予防および／または治療方法。

(110) コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防剤を製造するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(110') コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防剤を製造するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩の使用。

(111) コロナウイルスの増殖阻害剤を製造するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(111') コロナウイルスの増殖阻害剤を製造するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩の使用。

(112) コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(111)または(111')記載の使

用。

(113) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(111)または(111')記載の使用。

(114) コロナウイルス感染症の治療および／または予防剤を製造するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(114') コロナウイルス感染症の治療および／または予防剤を製造するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩の使用。

(115) コロナウイルス感染症が、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)である、上記項目(114)または(114')記載の使用。

(116) コロナウイルス感染症が、SARS-CoV-2による感染症である、上記項目(114)または(114')記載の使用。

(117) コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(117') コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩。

(118) コロナウイルスの増殖阻害に使用するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(118') コロナウイルスの増殖阻害に使用するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩。

(119) コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(118)または(118')記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(120) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(118)または(118')記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(121) コロナウイルス感染症の治療および／または予防に使用するための、上記項目(1)～(11)、(1')～(11')および(1'')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(121') コロナウイルス感染症の治療および／または予防に使用するための、上記項目(2'')記載の化合物もしくはその重水素体またはその製薬上許容される塩。

(122) コロナウイルス感染症が、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)である、上記項目(121)または(121')に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(123) コロナウイルス感染症が、SARS-CoV-2による感染症である、上記項目(121)または(121')に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

発明の効果

[0017] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼに対する阻害活性を有し、コロナウイルス感染症の治療剤および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0018] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合

は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形概念をも含むことが理解されるべきである。

また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0019] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子および塩素原子が好ましい。

[0020] 「アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、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、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、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、tert-ブチル、n-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルが挙げられる。

[0021] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラ

デセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。さらに好ましい態様として、ビニル、*n*-プロペニル、等が挙げられる。

[0022] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。さらに好ましい態様として、エチニル、プロピニル等が挙げられる。

[0023] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

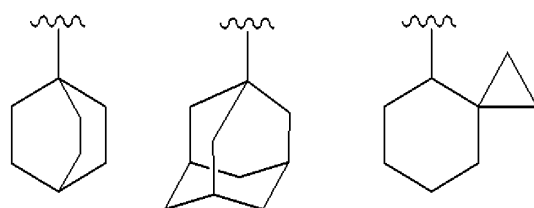
「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

[0024] 「芳香族炭素環」とは、上記「芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0025] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化18]



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、炭素数8～20が好ましく、より好ましくは炭素数8～16である。例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0026] 「非芳香族炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0027] 「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。

2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。5員芳香族複素環式基としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。6員芳香族複素環式基としては、例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ト

リアジニル等が挙げられる。

2環の芳香族複素環式基としては、8～10員が好ましく、より好ましくは9員または10員である。例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

9員芳香族複素環式基としては、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

10員芳香族複素環式基としては、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プテリジニル、ピラジノピリダジニル等が挙げられる。

3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

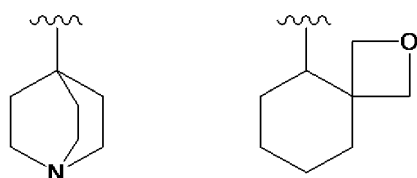
[0028] 「芳香族複素環」とは、上記「芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0029] 「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、非芳香族環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2

環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したもの、さらに、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族複素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化19]



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。

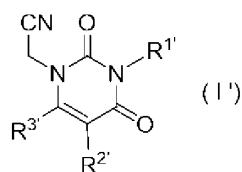
3員非芳香族複素環式基としては、例えば、チラニル、オキシラニル、アジリジニルが挙げられる。4員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキセタニル、アゼチジニルが挙げられる。5員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキサチオラニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジオキサニル、ジオキソリル、チオラニル等が挙げられる。6員非芳香族複素環式基としては、例えば、ジオキサニル、チアニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサジニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。7員非芳香族複素環式基としては、例えば、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、オキセパニルが挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環式基としては、8～20員が好ましく、より好ましくは8～13員、さらに好ましくは8～10員である。例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

[0030] 「非芳香族複素環」とは、上記「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0031] 式(1)で示される化合物としては、以下の式(1'))

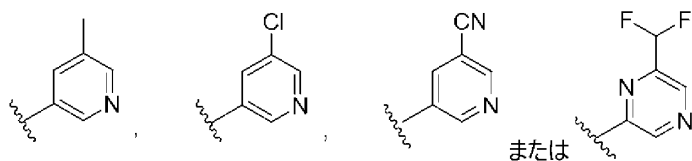
[化20]



(式中、

R^{1'}は、以下に示される基：

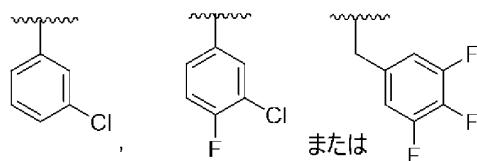
[化21]



であり、

R^{2'}は、以下に示される基：

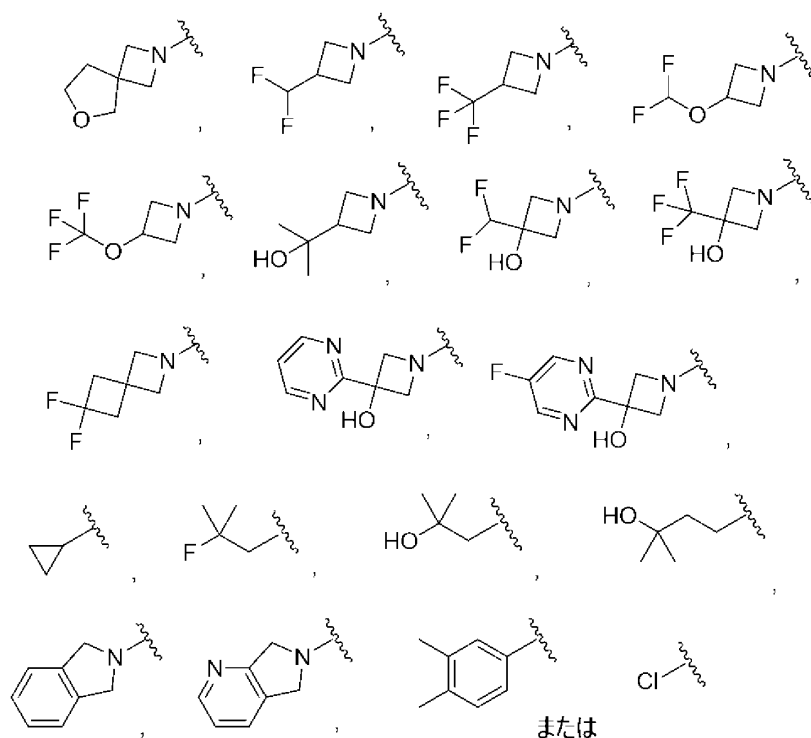
[化22]



であり、

R^{3'}は、以下に示される基：

[化23]



である)で示される化合物を含む。

[0032] 式(1)で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

[0033] 式(1)で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式(1)で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用である。式(1)で示される化合物は、該同位体に含まれる放射性同位体で置換され

たすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0034] 式(1)で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(1)で示されるトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(1)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(1)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0035] 式(1)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタ

ンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0036] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)、共結晶および/または結晶多形を形成する場合があり、本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩にはそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(1)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、式(1)で示される化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでも良い。

[0037] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(1)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(1)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0038] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシル

ハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0039] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤として有用である。本発明において「治療剤および／または予防剤」という場合、症状改善剤も包含する。コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患としては、ウイルス感染症が挙げられ、好ましくはコロナウイルス感染症が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、ヒトに感染するコロナウイルスが挙げられる。ヒトに感染するコロナウイルスとしては、 HCoV-229E 、 HCoV-NL63 、 HCoV-HKU1 、 HCoV-OC43 、 SARS-CoV 、 MERS-CoV 、および／または SARS-CoV-2 が挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルス、より好ましくはベータコロナウイルス、さらに好ましくはサルベコウイルスが挙げられる。

一つの態様として、アルファコロナウイルスとしては、 HCoV-229E および HCoV-NL63 が挙げられる。特に好ましくは、 HCoV-229E が挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、 HCoV-HKU1

、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2が挙げられる。好ましくはHCoV-OC43またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

一つの態様として、ベータコロナウイルスとしては、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、ベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、およびベータコロナウイルスC系統(β -coronavirus lineage C)が挙げられる。より好ましくは、ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)、およびベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)、特に好ましくはベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)が挙げられる。

ベータコロナウイルスA系統(β -coronavirus lineage A)としては、例えばHCoV-HKU1およびHCoV-OC43、好ましくは、HCoV-OC43が挙げられる。ベータコロナウイルスB系統(β -coronavirus lineage B)としては、例えばSARS-CoVおよびSARS-CoV-2、好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。ベータコロナウイルスC系統(β -coronavirus lineage C)としては、好ましくはMERS-CoVが挙げられる。

一つの態様として、コロナウイルスとしては、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／またはSARS-CoV-2、特に好ましくはSARS-CoV-2が挙げられる。

コロナウイルス感染症としては、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、および／またはSARS-CoV-2による感染症が挙げられる。好ましくは、HCoV-229E、HCoV-OC43、および／また

はSARS-CoV-2による感染症、特に好ましくは、SARS-CoV-2による感染症が挙げられる。

コロナウイルス感染症としては、特に好ましくは、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が挙げられる。

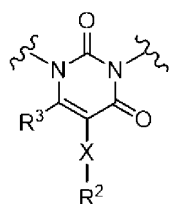
[0040]（本発明の化合物の製造法）

本発明に係る式（I）で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら製造することができる。例えば、WO2012/020742およびWO2013/118855等を参考にして製造することができる。

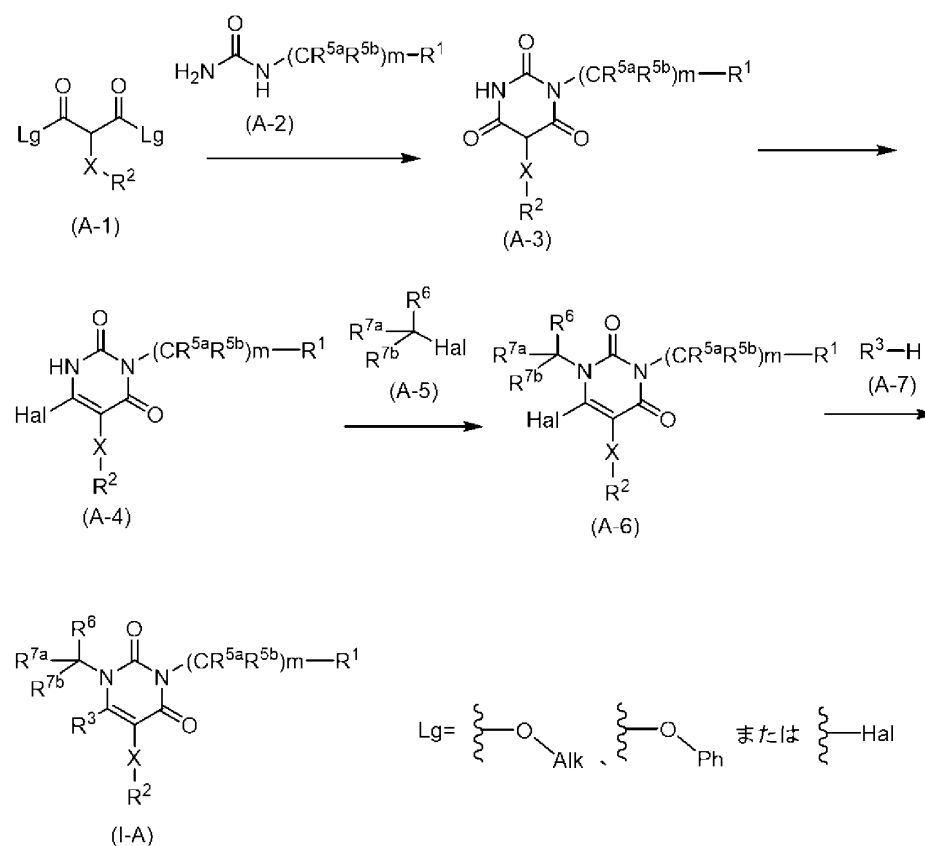
[0041]（A法）式中、環Aが以下の式：

[化24]



（式中、各記号は前記と同義）で示される環であり、Xが単結合、 $-CR^{4a}$ 、 R^{4b} —または—O—であり、 R^3 が非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、アミノまたはアルキルオキシである場合

[化25]



(式中、 Hal はハロゲン (塩素原子、酸素原子、ヨウ素原子等) であり、 Alk は $C1-C3$ アルキルであり、 Lg は脱離基であり、その他の記号は前記と同義)

(第1工程)

化合物 (A-1) に、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、DMF等の存在下またはそれらの混合溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下または非存在下、化合物 (A-2) を、 $0^{\circ}C \sim 140^{\circ}C$ 、好ましくは $60^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ にて、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～18時間反応させることにより、化合物 (A-3) を得ることができる。

(第2工程)

化合物 (A-3) に、水存在下、オキシ塩化リンまたはオキシ臭化リンを

、60℃～150℃、好ましくは80℃～120℃で反応させることにより、化合物（A-4）で示される化合物を製造することができる。

（第3工程）

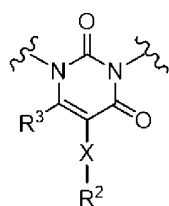
化合物（A-4）に、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、DBU、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、化合物（A-5）を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（A-6）を製造することができる。

（第4工程）

化合物（A-6）に、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等またはそれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DBU等の塩基の存在下、化合物（A-7）を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（I-A）を製造することができる。

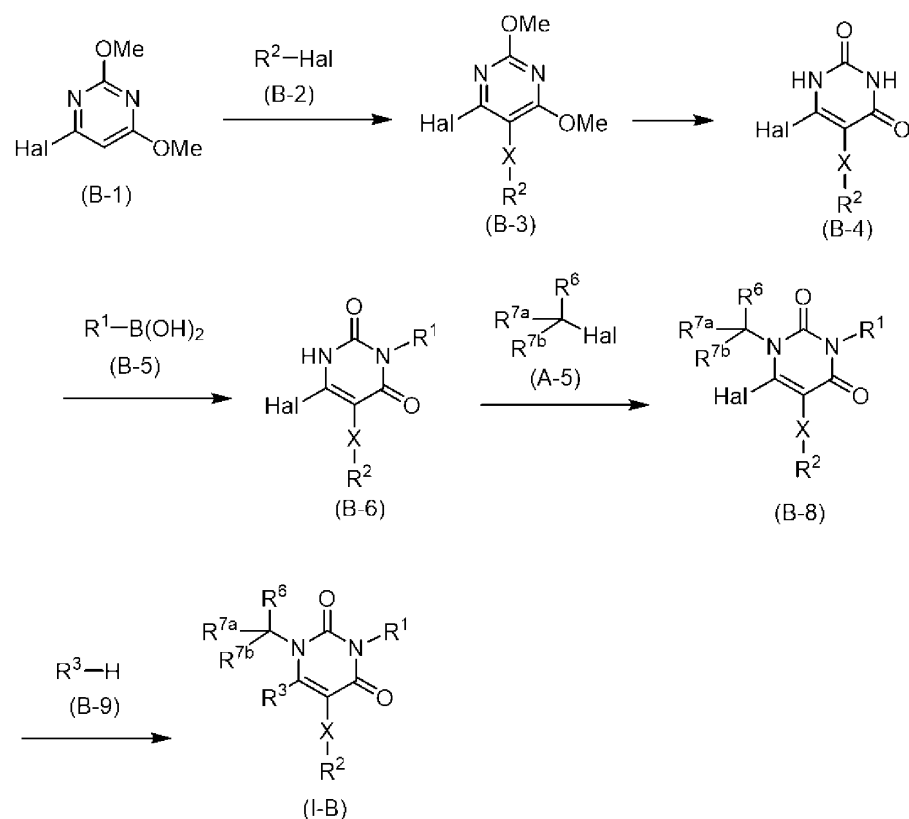
[0042] （B法）式中、環Aが以下の式：

[化26]



（式中、各記号は前記と同義）で示される環であり、Xが単結合であり、m = 0の場合

[化27]



(式中、各記号は前記と同義)

(第1工程)

化合物 (B-1) の有機亜鉛化と、続く化合物 (B-2) を用いた根岸反応により、化合物 (B-3) を製造することができる。

化合物 (B-1) に、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒またはそれらの混合溶媒中、ノルマルブチルリチウム溶液を加え、 -78°C ～ -30°C 、好ましくは -78°C ～ -60°C にて、0.1時間～6時間、好ましくは0.5時間～1時間反応させる。次に、塩化亜鉛を加え、 -78°C ～ 25°C 、好ましくは -20°C ～ 25°C にて、0.1時間～6時間、好ましくは0.5時間～1時間反応させる。続いて、パラジウム触媒、ホスフィン配位子および化合物 (B-2) を 25°C ～ 100°C 、好ましくは 45°C ～ 60°C にて0.1時間～24時間、好ましくは10時間～16時間反応さ

せることにより、化合物（B-3）を製造することができる。

パラジウム触媒としては、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 PdCl_2dppf 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 Pd-PEPPSI-IPr 、 $\text{Bis}[\text{cinnamyl palladium Cl}]$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$ または $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 等を用いることができる。

ホスフィン配位子としては、 Xantphos 、 $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 、 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 、 dppp 、 dppb 、 dppf 、 BINAP 、 X-Phos 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{i-Pr})_3$ 、 $\text{P}(\text{p-MeOPh})_3$ または DPEPhos 等を用いることができる。

（第2工程）

化合物（B-3）を、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP等の有機溶媒またはそれらの混合溶媒中、塩酸等の強酸で熱処理することにより、化合物（B-4）を製造することができる。

（第3工程）

化合物（B-4）および化合物（B-5）を用いたチャン・ラムカップリング反応により、化合物（B-6）を製造することができる。

溶媒としては、アセトニトリル、DMF、NMP、ジオキサン、DMSO等を用いることができる。

銅触媒としては、例えば、酢酸銅、ヨウ化銅、シアン化銅、臭化銅等、市販の銅触媒を用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DBU等を用いることができる。

反応温度は、室温～溶媒が還流する温度で反応を行えばよく、好ましくは室温～50℃で反応すればよい。

（第4工程）

上記A法の第3工程と同様にして、化合物(B-6)と化合物(A-5)を反応させることにより、化合物(B-8)を製造することができる。

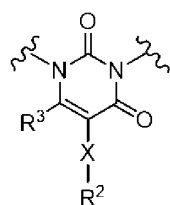
(第5工程)

上記A法の第4工程と同様にして、化合物(B-8)と化合物(B-9)を反応させることにより、化合物(I-B)を製造することができる。

[0043] (C法)

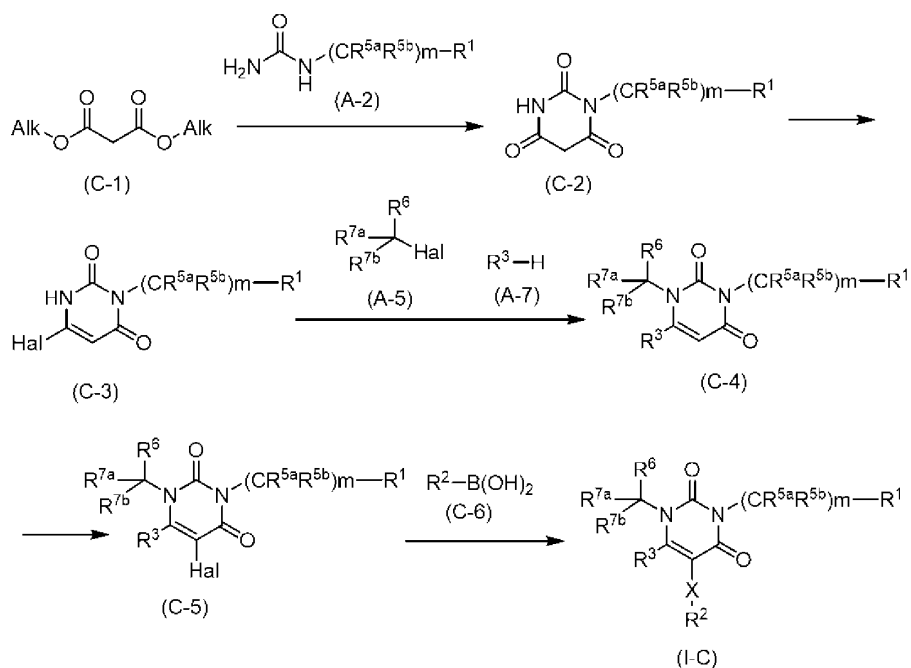
式中、環Aが以下の式：

[化28]



(式中、各記号は前記と同義)で示される環であり、 X が単結合である場合

[化29]



(式中、各記号は前記と同義)

(第1工程)

上記A法の第1工程と同様にして、化合物(C-1)と化合物(A-2)を反応させることにより、化合物(C-2)を製造することができる。

(第2工程)

上記A法の第2工程と同様にして、化合物(C-2)を反応させることにより、化合物(C-3)を製造することができる。

(第3工程)

上記A法の第3工程と第4工程をワンポットで行うことで、化合物(C-4)を製造することができる。

(第4工程)

化合物(C-4)をハロゲン化することにより、化合物(C-5)を製造することができる。

溶媒としてはアセトニトリル、DMF、NMP、ジオキサン、DMSO等を用いることができる。

ハロゲン化試薬としては、例えばNIS、NBS、NIS等、市販のハロゲン化試薬を用いることができる。

反応温度は、室温～溶媒が還流する温度で反応を行えばよく、好ましくは室温～50℃で反応すればよい。

(第5工程)

化合物(C-5)および化合物(C-6)を用いた鈴木宮浦反応により、化合物(I-C)を製造することができる。

パラジウム触媒としては、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 PdCl_2dppf 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 Pd-PEPPSI-IPr 、 $\text{Bis}[\text{cinnamyl palladium Cl}]$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$ または $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 等を用いることができる。

ホスフィン配位子としては、 Xantphos 、 $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 、 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 、 dppp 、 dppb 、 dppf 、 BINAP 、 X-Phos 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{O}$

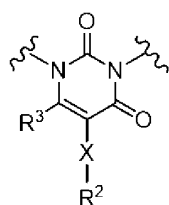
i-Pr)₃、P(p-MeOPh)₃またはDPEPhos等を用いることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等を用いることができる。

反応温度は、室温～溶媒が還流する温度で反応を行えばよく、好ましくは、加熱還流下で反応すればよい。

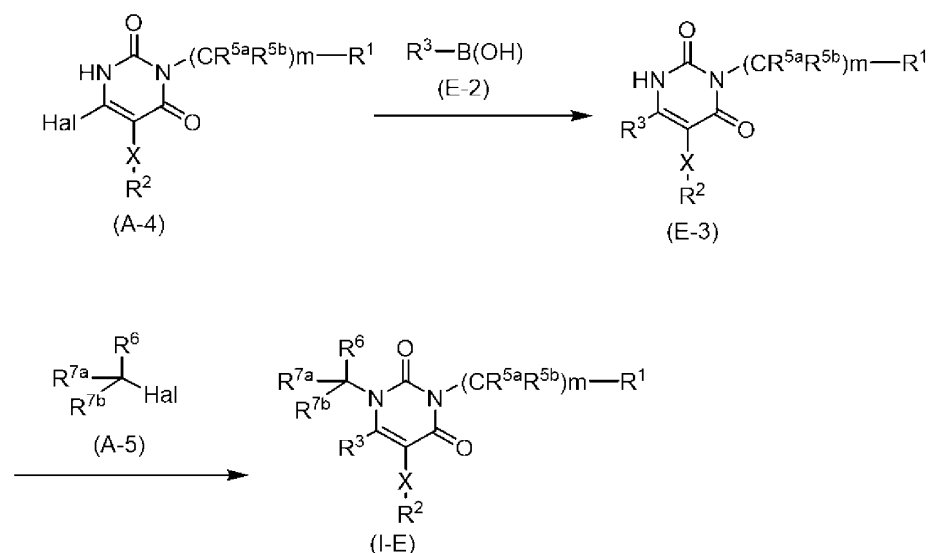
[0044] (E法) 式中、環Aが以下の式：

[化30]



(式中、各記号は前記と同義)で示される環であり、Xが単結合、 $-CR^{4a}R^{4b}-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、R³が芳香族炭素環式基または芳香族複素環式基である場合

[化31]



(式中、各記号は前記と同義)

(第1工程)

化合物(A-4)および化合物(E-2)を用いた鈴木宮浦反応により、化合物(E-3)を製造することができる。

パラジウム触媒としては、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 PdCl_2dppf 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Pd/C 、 PdCl_2 、 $\text{Pd-PEPPSI}^{\text{TM}}\text{-IPr}$ 、 $\text{Bis}[\text{cinnamyl palladium Cl}]$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Xantphos})$ または $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 等を用いることができる。

ホスフィン配位子としては、 Xantphos 、 $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ 、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{o-tol})_3$ 、 $\text{P}(\text{OPh})_3$ 、 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 、 dppp 、 dppb 、 dppf 、 dtbpf 、 BINAP 、 X-Phos 、 $\text{P}(\text{t-Bu})_3$ 、 $\text{P}(\text{O-i-Pr})_3$ 、 $\text{P}(\text{p-MeOPh})_3$ または DPEPhos 等を用いることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等を用いることができる。

反応温度は、室温から溶媒が還流する温度で反応を行えばよく、好ましくは、加熱還流下で反応すればよい。

(第2工程)

上記A法の第3工程と同様にして、化合物(E-3)と化合物(A-5)を反応させることにより、化合物(I-E)を製造することができる。

[0045] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、ウイルス感染症の治療および／または予防剤として有用である。

さらに本発明化合物は、医薬としての有用性を備えており、好ましくは、下記のいずれか、または複数の優れた特徴を有している。

- a) CYP酵素(例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。

d) CYP酵素（例えば、CYP3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

f) 心血管系のリスクが低い。

g) 高い溶解性を示す。

h) タンパク質非結合率（fu値）が高い。

i) 高いコロナウイルス3CLプロテアーゼ選択性を有している。

j) 高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。例えば、ヒト血清（HS）またはヒト血清アルブミン（HSA）添加下において、高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。

k) 3CLプロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスに対しても、高い増殖阻害活性を有する。

コロナウイルス増殖阻害剤としては、例えば後述のCPE抑制効果確認試験（SARS-CoV-2）において、例えばEC₅₀が10 μM以下、好ましくは1 μM以下、より好ましくは100 nM以下である態様が挙げられる。

[0046] 本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

[0047] 経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バッカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプ

セル剤であってもよい。

[0048] 非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

[0049] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および／または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（1歳以上7歳未満）、小児（7歳以上15歳未満）もしくは15歳～18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

[0050] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.01～100mg/kg/日であり、好ましくは0.05～50mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～200mg/kg/日であり、好ましくは0.01～100mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0051] 本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、例えば、他の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療薬（該治療薬としては、承認を受けた薬剤、および開発中または今後開発される薬剤を含む）（以下、併用薬剤と称する）と組み合わせて用いてもよい。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これ

らを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類以上の製剤として投与されてもよいし、それらの活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

- [0052] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

実施例

- [0053] 以下に実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

- [0054] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

DBU : 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DPEphos : ビス [2- (ジフェニルホスフィノ) フェニル] エーテル

ESI : エレクトロスプレーイオン化

FBS : ウシ胎児血清

LDA : リチウムジイソプロピルアミド

LHMDS : リチウムヘキサメチルジシラジド

NBS : N-ブロモスクシンイミド

NCS : N-クロロスクシンイミド

NIS : N-ヨードスクシンイミド

NMP : N-メチルピロリドン

P (2-furyl) ₃ : トリ (2-フリル) ホスフィン

P (o-tol) ₃ : トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 酢酸パラジウム

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)
)ジクロリド

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物

$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$: [1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド

Ph : フェニル

X-Phos : 2, 4, 6-トリイソプロピル-2'- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル

Xantphos : 4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン

dppb : 1, 4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン

dppf : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

dppp : 1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン

i-Pr : イソプロピル

t-Bu : tert-ブチル

mM : mmol/L

nM : nmol/L

μM : $\mu\text{mol/L}$

[0055] (化合物の同定方法)

各実施例で得られたNMR分析は400MHzで行い、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CDCl_3 を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

明細書中にRTとあるのは、LC/MS : 液体クロマトグラフィー/質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

(測定条件A)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(測定条件B)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]アセトニトリル

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(測定条件D)

カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2 μm 、i. d. 3.0 x 50 mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

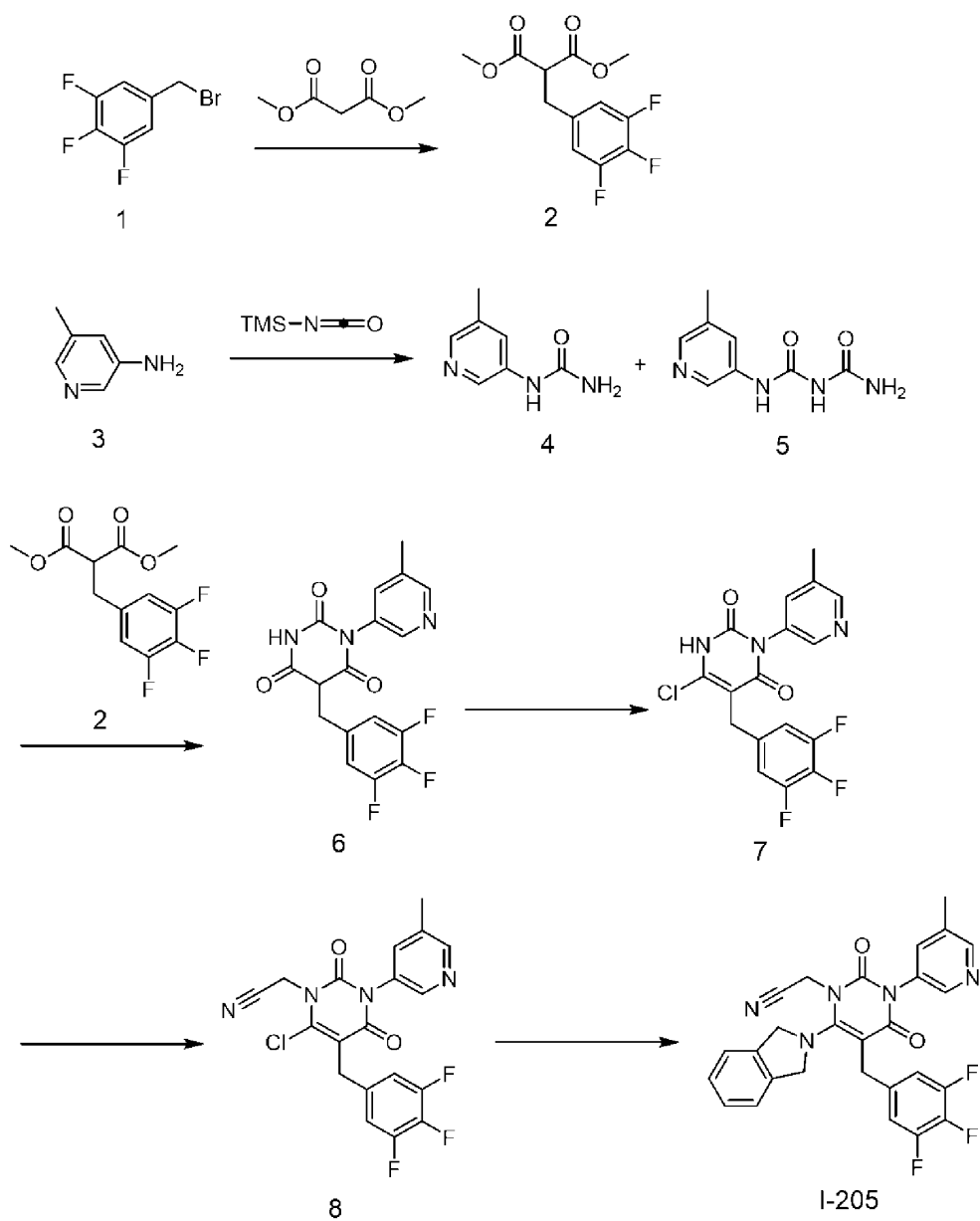
なお、明細書中、MS (m/z) との記載は、質量分析で観測された値を

示す。

実施例 1

[0056] 化合物 (1-205) の合成

[化32]



工程 1 化合物 2 の合成

化合物 1 (5.9 mL、44.4 mmol)、アセトン (40 mL)、炭酸

カリウム (9.2 g、66.7 mmol) およびジメチルマロネート (8.4 mL、66.7 mmol) を混合し、得られた溶液を 45℃ で 1 時間 30 分間攪拌し、常温にて 15 時間 30 分静置した。沈殿物をろ別し、アセトンで洗浄した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 0 ~ 9 : 1) で精製し、溶媒を減圧留去し、化合物 2 (6.0 g、21.5 mmol、収率 49%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 277、RT = 2.20 min、LC/MS 測定条件 A

[0057] 工程 2 化合物 4 の合成

化合物 3 (11.3 g、104 mmol)、ジクロロメタン (42 mL) を混合し得られた溶液を氷冷し、トリメチルシリルイソシアネート (6.9 mL、52.1 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液を常温で 66 時間静置した後、メタノール (12 mL) を加え、5 分間攪拌した。溶液を濃縮し、ジクロロメタン (15 mL)、ジイソプロピルエーテル (45 mL) を加え、生じた沈殿物をろ取し、ジクロロメタン、ジイソプロピルエーテルの混合液 (1 : 3) で洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物 4 及び 5 の混合物 (6.8 g、5 : 1) を得た。化合物 4 (純度 80%、36.2 mmol、収率 70%)

LC/MS (ESI) : m/z = 152、RT = 0.58 min、LC/MS 測定条件 B

[0058] 工程 3 化合物 6 の合成

化合物 2 (2.4 g、8.73 mmol)、化合物 4 及び 5 の 5 : 1 混合物 (1.2 g、化合物 4 : 6.35 mmol)、20% ナトリウムエトキシド溶液 (9.2 mL) を混合し、得られた溶液を 90℃ で 4 時間攪拌した。反応溶液を氷浴中で冷却し、2 mol/L 塩酸 (7.9 mL) で中和した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた後、水 (14 mL) を加え、得られた沈殿物をろ取し、水及びジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物 6 (1.2 g、3.30 mmol、収率

52%)を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 364$ 、 $RT = 1.28 \text{ min}$ 、LC/M

S測定条件B

[0059] 工程4 化合物7の合成

化合物6 (1.3 g、3.52 mmol) にオキシ塩化リン (6.6 mL、70.5 mmol) をゆっくりと加え、水 (0.3 mL、17.6 mmol) をゆっくりと滴下した。得られた溶液を常温にて5分間攪拌した後、100℃で6時間攪拌した。反応溶液を氷浴で冷却した水 (10 mL) にゆっくりと滴下した後、4 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (53 mL) を少しずつ加えた。得られた沈殿物をろ取し、水で洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物7 (1.2 g、3.14 mmol、収率89%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 382$ 、 $RT = 1.80 \text{ min}$ 、LC/M

S測定条件A

[0060] 工程5 化合物8の合成

化合物7 (700 mg、1.83 mmol)、炭酸カリウム (760 mg、5.50 mmol)、DMF (7.0 mL) を混合した溶液に2-ブロモアセトニトリル (367 μL 、5.50 mmol) を加えた。得られた溶液を常温で3時間攪拌した後、反応溶液を氷浴で冷却し、水 (14 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチル (3.5 mL)、ヘキサン (7.0 mL) を加えた。得られた沈殿物をろ取し、ヘキサン、酢酸エチルの混合液 (1 : 2) で洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物8 (469 mg、1.12 mmol、収率61%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 421$ 、 $RT = 2.11 \text{ min}$ 、LC/M

S測定条件A

[0061] 工程6 化合物 (I-205) の合成

化合物8 (51.5 mg、0.122 mmol)、イソインドリン (41.3 μL 、0.367 mmol)、エタノール (1.0 mL) を混合した溶

液を100℃で2時間攪拌した。反応溶液を常温に冷却し、水(2 mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：0～9.5：0.5)で精製し、溶媒を減圧留去し、化合物(1-205)(6.1 mg、0.012 mmol、収率10%)を得た。

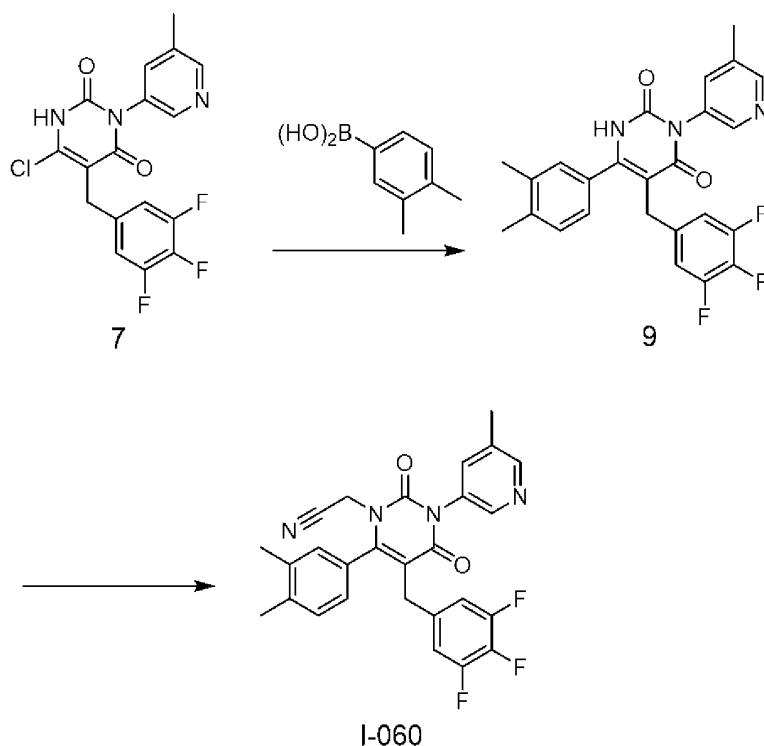
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H)、3.57 (s, 2H)、4.64 (s, 4H)、4.95 (s, 2H)、6.64 (dd, $J=6.7$ 、8.0 Hz, 2H)、7.30 (dd, $J=3.2$ 、5.6 Hz, 2H)、7.40 (dd, $J=3.2$ 、5.6 Hz, 2H)、7.45 (dd, $J=1.3$ 、2.3 Hz, 1H)、8.35 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)、8.51 (d, $J=1.3$ Hz, 1H)

LC/MS (ESI): $m/z=504$ 、 $RT=2.41$ min、LC/MS測定条件A

実施例 2

[0062]

[化33]



[0063] 工程 1 化合物 9 の合成

化合物 7 (20.0 mg、0.052 mmol)、(3,4-ジメチルフェニル) ボロン酸 (9.4 mg、0.063 mmol)、炭酸ナトリウム (16.7 mg、0.157 mmol)、PdCl₂(dtbpf) (3.4 mg、5.2 μmol)、1,4-ジオキサン (0.2 mL)、水 (40 μL) を混合した溶液を 120℃ で 1 時間 30 分間攪拌した後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 0 ~ 9.7 : 0.3) で精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル (0.2 mL)、ヘキサン (0.4 mL) を加え、得られた沈殿物をろ取し、ヘキサン、酢酸エチルの混合液 (1 : 2) で洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し化合物 9 (8.3 mg、0.018 mmol、収率 35%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 452、RT = 2.35 min、LC/M

S測定条件A

[0064] 工程8 化合物(1-060)の合成

化合物9 (59 mg、0.131 mmol)、炭酸カリウム (21.7 mg、0.157 mmol)、DMF (0.6 mL) を混合した溶液に2-ブ
ロモアセトニトリル (9.6 μ L、0.144 mmol) を加えた。得られ
た溶液を常温で30分間攪拌した後、反応溶液に水 (2 mL) を加えて酢酸
エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し
た。ろ液を濃縮し、酢酸エチル (0.6 mL)、ヘキサン (0.6 mL) を
加えた。得られた沈殿物をろ取し、ヘキサン、酢酸エチルの混合液 (1 : 1
) で洗浄した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物(1-060) (29.
6 mg、0.060 mmol、収率46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.36 (s, 3H)、2.41 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、3.39 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H)、3.
49 (d, $J=14.7\text{ Hz}$, 1H)、4.43 (s, 2H)、6.56
(dd, $J=6.8, 8.5\text{ Hz}$, 2H)、7.06 (d, $J=1.6\text{ Hz}$
, 1H)、7.07 (dd, $J=1.6, 7.8\text{ Hz}$, 1H)、7.40 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)、7.48 (dd, $J=1.1, 2.3\text{ Hz}$,
1H)、8.38 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H)、8.53 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 1H)

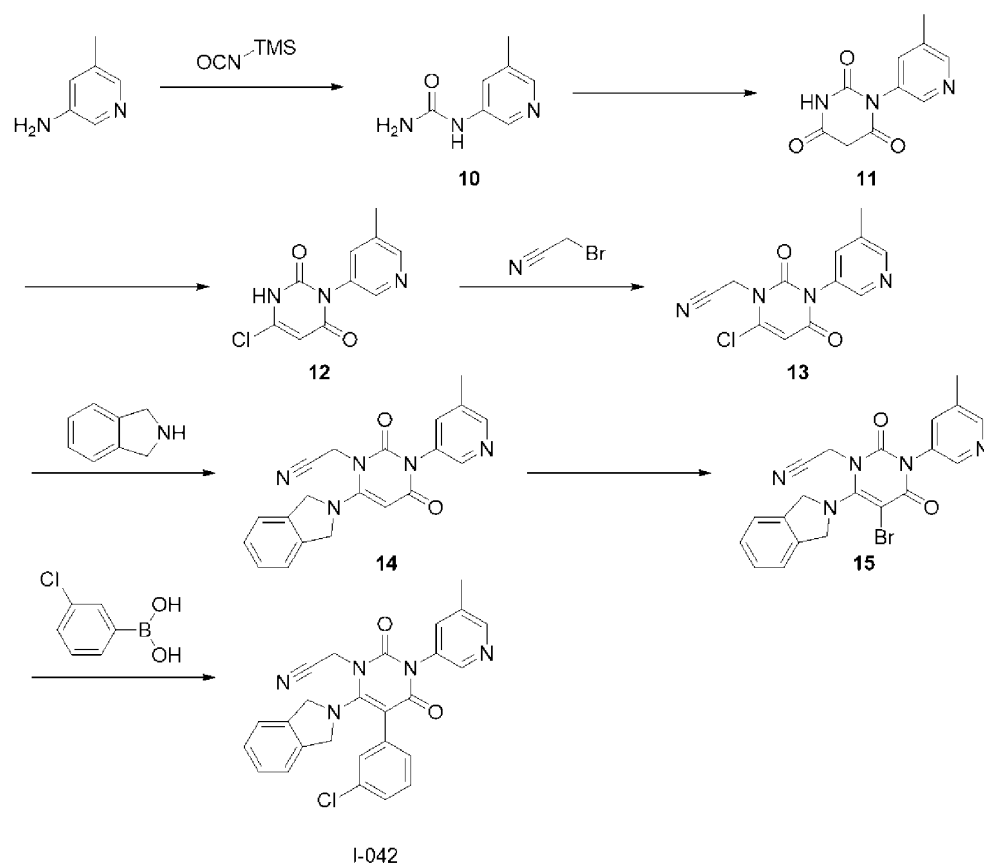
LC/MS (ESI) : $m/z=491$ 、 $RT=2.58\text{ min}$ 、LC/M

S測定条件A

実施例 3

[0065] 化合物(1-042)の合成

[化34]



工程 1 化合物 10 の合成

氷冷下で2-アミノ-4-メチルピリジン（20.1 g、186 mmol）をジクロロメタン（75 mL）に溶解させ、トリメチルシリルイソシアネート（12.6 mL、93 mmol）を滴下した。反応液を室温まで昇温し、17時間攪拌した。反応液にメタノール（18.8 mL）およびジイソプロピルエーテル（240 mL）を流入し、得られた固体を濾別しジクロロメタン：ジイソプロピルエーテル＝1：3混合液（60 mL）で洗浄、減圧乾燥し化合物10（7.05 g、44.6 mmol、収率50%）を得た。得られた化合物10は精製することなく次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.66 (1H, s)、8.30 (1H, d, $J=2.3$ Hz)、7.95 (1H, d, $J=1.1$ Hz)、7.75

(1 H, s)、5.99 (2 H, s)、2.24 (3 H, s)。

[0066] 工程2 化合物11の合成

化合物10 (3 g、19.9 mmol) をエタノール (21 mL) に溶解させ、マロン酸ジエチル (3.33 mL、21.8 mmol) およびナトリウムエトキシドエタノール溶液 (20 重量%、9.21 mL、23.8 mmol) を順次加え、20 時間還流した。反応溶液を空冷後、2 mol/L 塩酸 (11.9 mL、23.8 mmol) を加え、濃縮乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=99:1~95:5) で精製し、化合物11 (4.4 g、20.07 mmol、収率101%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 220 [M+H]⁺、RT=0.75 min
、LC/MS測定条件A

[0067] 工程3 化合物12の合成

室温で化合物11 (1 g、4.56 mmol) にオキシ塩化リン (4.24 mL、45.6 mmol) および水 (205 μL、11.4 mmol) を順次加え10分攪拌後、100度で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、水 (2.46 mL、137 mmol) および炭酸カリウム水溶液 (9.1 mol/L、15 mL、137 mmol) を徐々に滴下した。反応液のpHが5~6になるよう2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた固体を濾別し水で洗浄した。得られた固体を水 (5 mL) に懸濁し、細かく破碎したのち濾別し水で洗浄して、化合物12 (523 mg、2.20 mmol、収率48%) を得た。得られた化合物12は精製することなく次工程に用いた。

LC/MS (ESI) : m/z = 238 [M+H]⁺、RT=0.85 min
、LC/MS測定条件A

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.43 (1 H, d、J=1.3 Hz)、8.28 (1 H, d、J=2.1 Hz)、7.58 (1 H, s)、6.05 (1 H, s)、2.34 (3 H, s)。

[0068] 工程4 化合物13の合成

化合物12 (523 mg、2.20 mmol) をDMF (5.2 mL) に懸濁させ、炭酸カリウム (912 mg、6.60 mmol) および2-ブロモアセトニトリル (440 μ L、6.60 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別し減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル100%) で精製し、化合物13 (89 mg、0.321 mmol、収率14.6%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 277$ $[M+H]^+$ 、RT=1.05 min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.47 (1H, s)、8.25 (1H, d, $J=2.3$ Hz)、7.34 (1H, s)、6.13 (1H, s)、4.96 (2H, s)、2.35 (3H, s)。

[0069] 工程5 化合物14の合成

化合物13 (89 mg、0.322 mmol) をエタノール (1.8 mL) に溶解させ、イソインドリン (73 μ L、0.643 mmol) を加え、100度で30分攪拌した。反応液を空冷後、酢酸エチルで希釈し水で洗浄した。生じた固体を濾別し酢酸エチルで洗浄後、有機層と合わせて減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル100%) で精製し化合物14 (63 mg、175 mmol、収率54%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 360$ $[M+H]^+$ 、RT=1.57 min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.44 (1H, d, $J=1.3$ Hz)、8.26 (1H, d, $J=2.1$ Hz)、7.55 (1H, s)、7.42–7.34 (4H, m)、5.50 (1H, s)、4.95 (2H, s)、4.78 (4H, s)、2.36 (3H, s)。

[0070] 工程6 化合物15の合成

化合物14 (63 mg、0.175 mmol) とN-ブロモスクシンイミ

ド (34.3 mg、0.193 mmol) をクロロホルム (1.3 mL) に溶解させ、室温で2.5時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50～30：70) で精製し、化合物15 (59 mg、0.135 mmol、収率77%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 438$ $[M+H]^+$ 、RT=1.98 min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.39 (1H, s) 8.24 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.33 (2H, dd, $J=5.4, 3.4$ Hz), 7.25 (2H, dd, $J=5.4, 3.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 4.66 (4H, s), 2.28 (3H, s) .

[0071] 工程7 化合物 (1-042) の合成

化合物15 (59 mg、0.135 mmol) を1,4-ジオキサン (1.2 mL) に溶解させ、(3-クロロフェニル) ボロン酸 (31.6 mg、0.202 mmol) と炭酸カリウム水溶液 (2 mmol/L、135 μ L、0.269 mmol) およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (11 mg、0.013 mmol) を順次加え、窒素置換を行い100度で1時間攪拌し、16時間静置した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を減圧乾燥し、HPLC (アセトニトリル：水=30：70～80：20) で精製し、化合物 (1-042) (23.4 mg、0.05 mmol、収率37%) を得た。

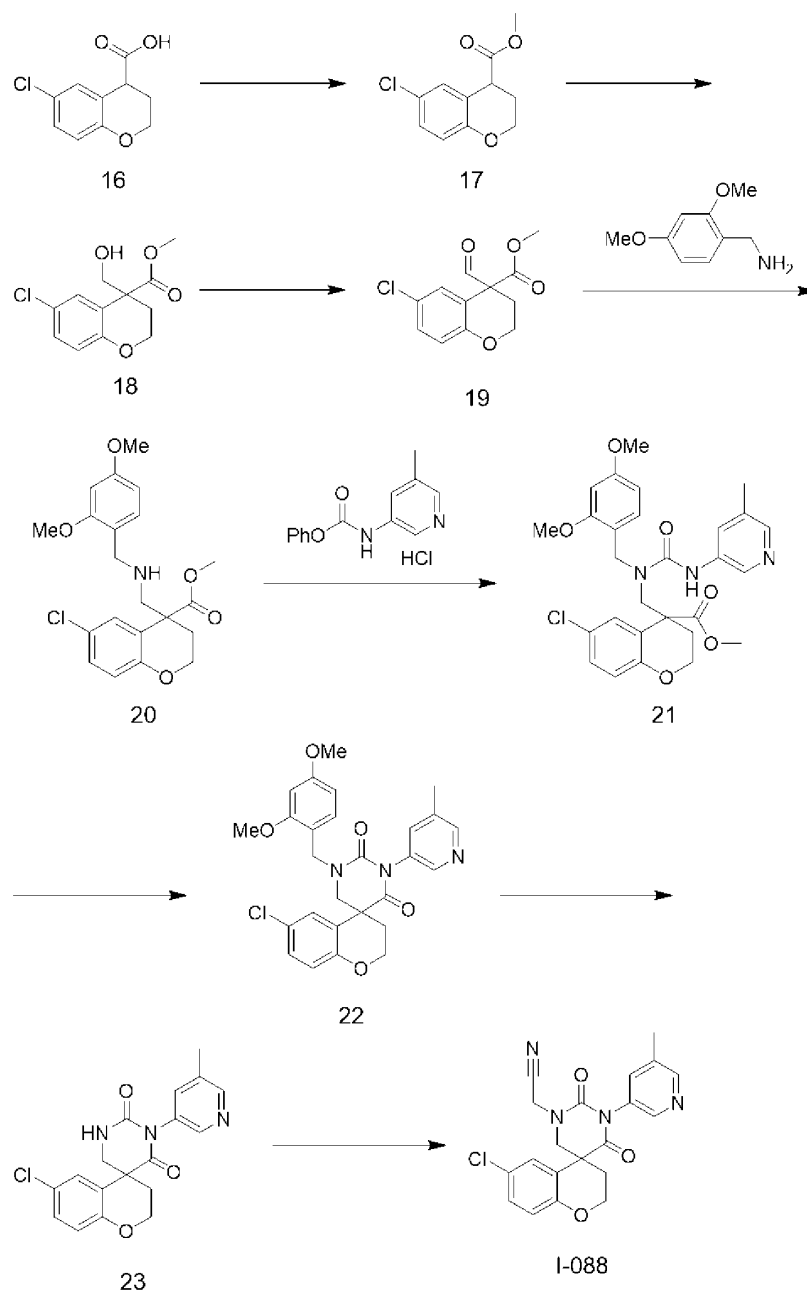
LCMS (ESI) : $m/z = 470$ $[M+H]^+$ 、RT=2.23 min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.47 (1H, s)、8.32 (1H, s)、7.60 (1H, s)、7.25–7.11 (8H, m)、5.08 (2H, s)、4.44 (4H, s)、2.36 (3H, s) .

実施例 4

[0072] 化合物 (1-088) の合成

[化35]



工程 1 化合物 17 の合成

化合物 16 (300 mg、1.41 mmol) および炭酸カリウム (299 mg、2.12 mmol) をジメチルホルムアミド (3 mL) に懸濁させ、氷冷下でヨウ化メチル (0.14 mL、2.1 mmol) を加えた。反応

液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄、減圧乾燥し化合物17(298mg、1.32mmol、収率94%)を得た。得られた化合物17を精製することなく次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.23 (1H, dd, $J=2.5, 0.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.29–4.21 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.75 (1H, dd, $J=9.6, 5.6$ Hz), 2.32 (1H, dq, $J=14.1, 3.7$ Hz), 2.14–2.03 (1H, m).

[0073] 工程2 化合物18の合成

N, N-ジイソプロピルアミン(0.41mL、2.9mmol)をテトラヒドロフラン(3.8mL)に溶解させ、 -78°C にてノルマルブチルリチウムヘキサン溶液(1.6M、1.8mL、2.9mmol)を滴下した。反応液を氷冷下まで昇温し20分間攪拌した後、 -78°C にて化合物17(279mg、1.23mmol)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)を加えた。 -78°C にて反応液を1時間攪拌し、パラホルムアルデヒド(343mg、11.4mmol)を加えた。反応液を氷冷下まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を10%クエン酸水溶液および水で洗浄し、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~60:40)で精製し、化合物18(251mg、0.978mmol、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.15 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J=8.7, 2.5$ Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 4.28 (1H, ddd, $J=11.4, 7.0, 3.5$ Hz), 4.22–4.15 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J=11.6, 8.6$ Hz), 2.48–2.39 (2H

, m), 2.28 (1H, ddd, J=14.3, 7.0, 3.3 Hz).

[0074] 工程3 化合物19の合成

化合物18 (91 wt %, 1.49 g, 5.25 mmol) をジクロロメタン (22 mL) に溶解させ、デスーマーチンペルヨージナン (2.67 g, 6.86 mmol) を加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌し、氷冷下で炭酸ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液を順次加えた。混合物をヘキサン：酢酸エチル=2：1で抽出し、有機層を炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄、減圧乾燥し化合物19 (1.46 g, 5.54 mmol、収率106%) を得た。得られた化合物19を精製することなく次工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.67 (1H, d, J=10.9 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 4.21 (1H, ddd, J=11.4, 7.0, 3.5 Hz), 4.09 (1H, ddd, J=11.4, 7.6, 3.1 Hz), 4.06 (1H, d, J=3.1 Hz), 3.83 (3H, s), 2.51 (1H, ddd, J=14.1, 7.6, 3.4 Hz), 2.42 (1H, ddd, J=14.1, 7.3, 3.5 Hz).

[0075] 工程4 化合物20の合成

化合物19 (102 mg, 0.401 mmol) をメタノール (1.5 mL) に溶解させ、酢酸 (0.12 mL, 2.0 mmol)、2,4-ジメトキシフェニルメチルアミン (0.30 mL, 2.0 mmol)、および水素化シアノホウ素ナトリウム (76 mg, 1.2 mmol) を順次加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=60：40~20：80) で精製し、化合物20 (94.1 mg, 0.232 mmol、収率58%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 406$ $[M+H]^+$ 、RT=1.83 min
、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.26 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=8.4$, 2.4 Hz), 6.75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J=8.4$, 2.3 Hz), 4.21–4.12 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.76 (2H, d, $J=13.6$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J=13.6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 2.78 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 2.45 (1H, ddd, $J=14.1$, 5.2, 3.2 Hz), 2.22 (1H, ddd, $J=14.1$, 8.9, 4.7 Hz).

[0076] 工程5 化合物21の合成

化合物20 (94.1 mg、0.232 mmol) をトルエン (1.8 mL) に溶解させ、フェニル (5-メチルピリジン-3-イル) カーバート塩酸塩 (123 mg、0.464 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 mL、1.2 mmol) を加え、70℃で4時間攪拌した。反応液を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=60：40～0：100) で精製し化合物21 (110 mg、0.204 mmol、収率88%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 540$ $[M+H]^+$ 、RT=2.06 min
、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08–8.05 (2H, m), 7.80–7.77 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.37 (1H, brs), 7.14 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=8.7$, 2.6 Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J=8.3$, 2.4 Hz), 6.48 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 4.43–4.30 (3H, m), 4.27–

4. 16 (2H, m), 3. 99 (1H, d, $J=14.7$ Hz), 3. 87 (3H, s), 3. 81 (4H, s), 3. 80 (1H, d, $J=14.2$ Hz), 3. 71 (3H, s), 2. 57 (1H, ddd, $J=14.2, 6.6, 2.7$ Hz), 2. 30 (3H, s), 2. 17 (1H, ddd, $J=14.2, 8.5, 3.1$ Hz).

[0077] 工程6 化合物22の合成

化合物21 (110mg、0.204mmol) とジアザビシクロウンデセン (0.092mL、0.61mmol) をトルエン (1.7mL) に溶解させ、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50～0：100) で精製し、化合物22 (81.5mg、0.160mmol、収率79%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z=508$ $[M+H]^+$ 、RT=2.28min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.44 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.38–7.36 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J=8.8, 2.3$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.48 (2H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 6.44 (2H, d, $J=2.3$ Hz), 4.86 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.40 (1H, d, $J=14.0$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J=15.2, 5.6$ Hz), 3.84 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 3.82–3.74 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.48 (1H, d, $J=13.5$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.24 (1H, ddd, $J=13.9, 9.6, 3.6$ Hz), 1.96 (1H, ddd, $J=14.0, 5.7, 2.6$ Hz).

[0078] 工程7 化合物23の合成

化合物22 (76mg、0.15mmol) をアニソール (1.1mL)

およびトリフルオロ酢酸（1.6 mL）に溶解させ、封管し115℃で5時間攪拌した。反応液を減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～85：15）で精製し、化合物23（50 mg、0.134 mmol、収率89%）を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 358$ $[M+H]^+$ 、RT=1.58 min、LC/MS測定条件A

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.38 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=4.1$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.55 (1H, brs), 7.42 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J=8.8, 2.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 4.25–4.15 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 3.33 (1H, d, $J=12.7$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.31–2.26 (2H, m).

[0079] 工程8 化合物（1-088）の合成

化合物23（42.6 mg、0.119 mmol）および炭酸カリウム（49 mg、0.36 mmol）をDMF（0.6 mL）に懸濁させ、2-ブromoアセトニトリル（24 μ l、0.36 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。炭酸カリウム（49 mg、0.36 mmol）および2-ブromoアセトニトリル（24 μ l、0.36 mmol）を加え、室温で3時間、40℃で1時間攪拌した。氷冷下で水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。固体を濾別し減圧乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～93：7）で精製し、化合物（1-088）（22.9 mg、0.055 mmol、収率47%）を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 397$ $[M+H]^+$ 、RT=1.85 min、LC/MS測定条件A

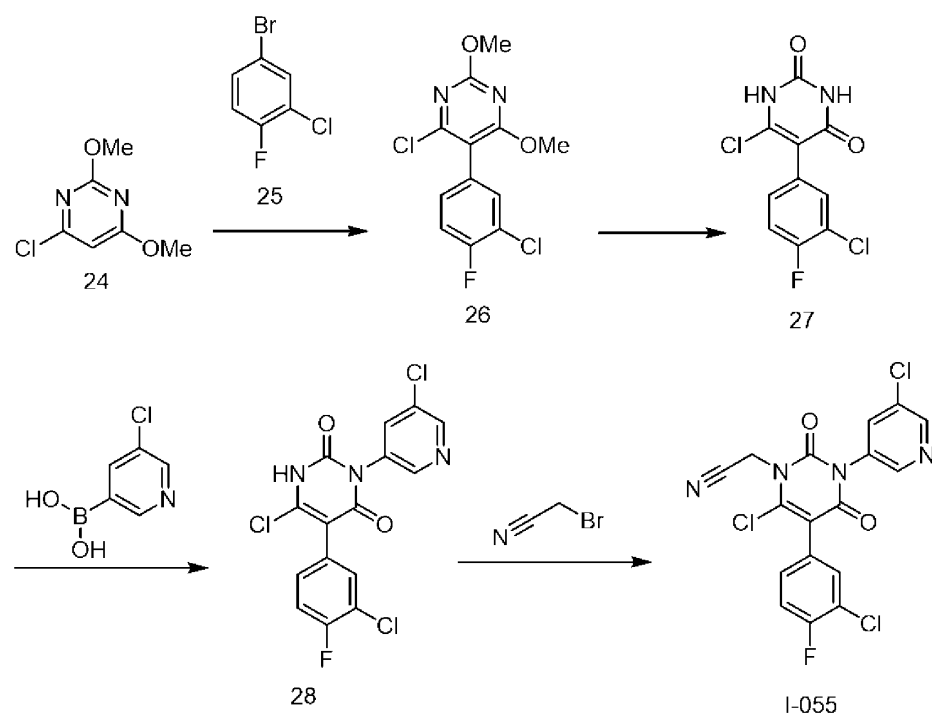
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.47 (1H, brs), 8.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.34 (1H, brs), 7.20 (1H, d

d, $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.77 (1H, d, $J=17.6\text{ Hz}$), 4.36 (1H, ddd, $J=11.8, 6.5, 3.4\text{ Hz}$), 4.29–4.23 (1H, m), 4.24 (1H, d, $J=17.6\text{ Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 3.62 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$), 2.47 (1H, ddd, $J=14.1, 8.6, 3.6\text{ Hz}$), 2.39 (3H, s), 2.30 (1H, ddd, $J=14.3, 6.7, 3.2\text{ Hz}$).

実施例 5

[0080] 化合物 (I-055) の合成

[化36]



工程 1 化合物 26 の合成

2.64 mol/L n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (31 mL、8.24 mmol) とテトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶液に、化合物 24 (12 g、68.7 mmol) のテトラヒドロフラン (70 mL) 溶液

を -78°C で15分かけて滴下した。 -78°C で1時間攪拌した。1.9 mol/L 塩化亜鉛の2-メチルテトラヒドロフラン溶液(43 mL、82.4 mmol)を5分かけて滴下した。室温で2時間攪拌した。化合物25(9.1 mL、75.6 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(4.0 g、3.44 mmol)を加え、 80°C で1.5時間攪拌した。反応液を常温に冷却し、水(80 mL)と2 mol/L 塩酸(40 mL)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣にイソプロパノール(40 mL)を加えた。沈殿物を濾取してイソプロパノールで洗浄した。風乾して化合物26(14.8 g、49 mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (s, 3H)、4.05 (s, 3H)、7.18–7.23 (m, 2H)、7.35 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$ 、1H)

LC/MS (ESI): $m/z = 303$ 、 $RT = 2.70\text{ min}$ 、LC/MS測定条件A

[0081] 工程2 化合物27の合成

化合物26(14.8 g、48.8 mmol)に酢酸(40 mL)と濃塩酸(41 mL)を加え、 110°C で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後に水(80 mL)を加えた。沈殿物を濾取して水で洗浄した。風乾して化合物27(11.6 g、42.2 mmol)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.31 (ddd, $J = 8.8, 4.9, 2.1\text{ Hz}$ 、1H)、7.45 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$ 、1H)、7.53 (dd, $J = 7.3, 2.1\text{ Hz}$ 、1H)、11.57 (s, 1H)、12.24 (brs, 1H)

LC/MS (ESI): $m/z = 275$ 、 $RT = 1.81\text{ min}$ 、LC/MS測定条件A

[0082] 工程3 化合物28の合成

化合物27(1.00 g、3.64 mmol)、5-クロロピリジン-3

ーボロン酸 (1.14 g、7.27 mmol)、酢酸銅 (I) (0.99 g、5.45 mmol)、アセトニトリル (10 mL)、トリエチルアミン (5.04 mL、36.4 mmol) およびピリジン (7.34 mL、91.0 mmol) を混合し、溶液を常温で終夜撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 90 : 10) で精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物 28 (1.15 g、2.97 mmol、収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.35–7.37 (1H, m), 7.49 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 7.54–7.56 (1H, m), 8.07 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.70 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

LC/MS (ESI) : m/z = 386, RT = 1.98 min, LC/MS 測定条件 A

[0083] 工程 4 化合物 (1-055) の合成

化合物 28 (520 mg、1.345 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.705 mL、4.04 mmol)、DMF (5.2 mL) を混合した溶液に、2-ブロモアセトニトリル (269 μ L、4.04 mmol) を加え、常温で終夜撹拌した。氷冷下で反応液に 2 mol/L 塩酸 (2 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 ~ 99 : 1) で精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物 (1-055) (291 mg、0.684 mmol、収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.13 (2H, s), 7.23–7.24 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.67 (1H,

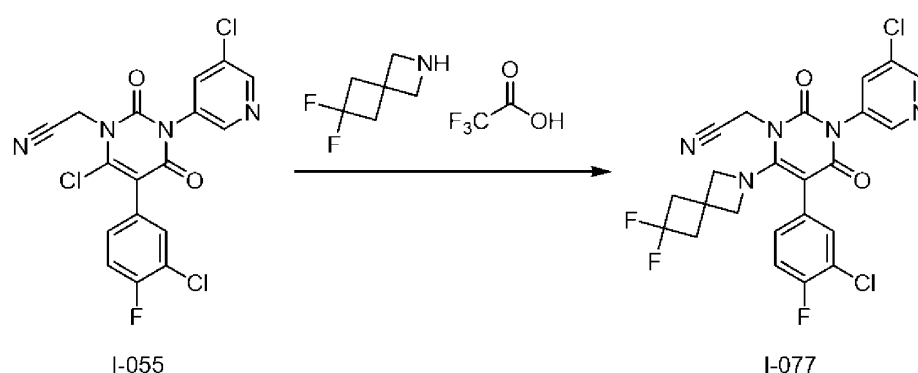
t, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 8.45 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$), 8.67 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$).

LC/MS (ESI): $m/z = 425$, $RT = 2.17 \text{ min}$, LC/MS測定条件A

実施例 6

[0084] 化合物 (I-077) の合成

[化37]



工程 1 化合物 (I-077) の合成

化合物 (I-055) (25.0 mg、0.059 mmol)、6,6-ジフルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン トリフルオロ酢酸塩 (17.4 mg、0.070 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (20.5 μL 、0.117 mmol)、DMF (0.5 mL) を混合し、溶液を 60°C で 2 時間攪拌した。反応液に水 (2 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、酢酸エチル (0.05 mL)、ヘキサン (0.125 mL) およびジイソプロピルエーテル (0.125 mL) を加えた。得られた沈殿物をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物 (I-077) (22.0 mg、0.042 mmol、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (4H, t, $J = 12.0 \text{ Hz}$), 4.02 (4H, s), 4.74 (2H, s), 7.16–7.18 (2

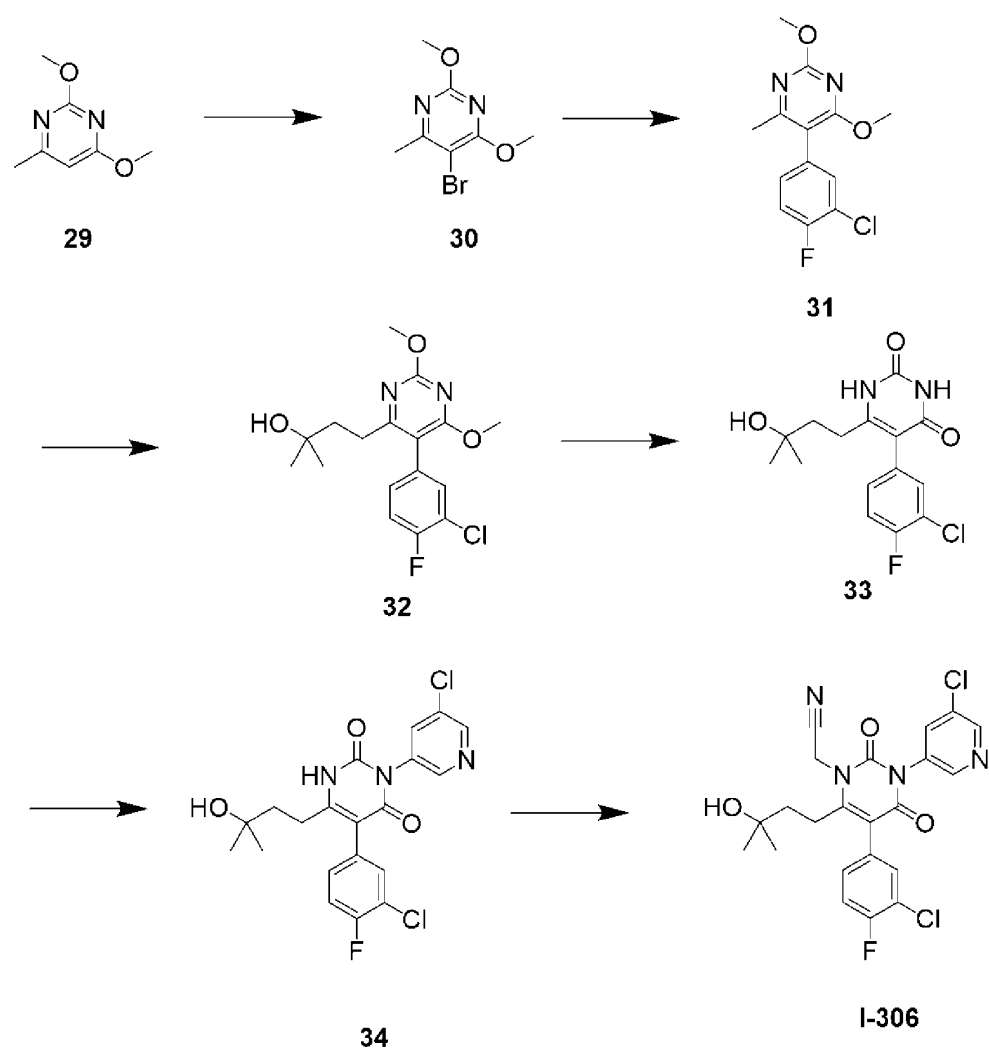
H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.65 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

LC/MS (ESI): $m/z=522$ 、 $RT=2.27$ min、LC/MS測定条件A

実施例 7

[0085] 化合物 (I-306) の合成

[化38]



工程 1 化合物 30 の合成

化合物29 (5 g、32.4 mmol) および酢酸 (50 mL) の混合溶液に、N-ブロモスクシンイミド (6.93 g、38.9 mmol) を室温で加え、その後120℃で3時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、およびクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物30 (3.11 g、13.4 mmol、収率41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (s, 3H)、3.97 (s, 3H)、4.03 (s, 3H)。

LC/MS (ESI): $m/z = 234$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.16 min、LC/MS測定条件A

工程2 化合物31の合成

化合物30 (3 g、12.9 mmol) のジオキサン (30 mL) 溶液に、(3-クロロ-4-フルオロフェニル) ボロン酸 (3.37 g、19.3 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム(II) (0.942 g、1.29 mmol)、および2 mol/L炭酸カリウム水溶液 (12.87 mL、25.7 mmol) を加え110℃で4時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物31 (3.23 g、11.4 mmol、収率89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (s, 3H)、3.91 (s, 3H)、4.02 (s, 3H)、7.06–7.10 (m, 1H)、7.19 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H)、7.25–7.28 (m, 1H)。

LC/MS (ESI): $m/z = 283$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.52 min、LC/MS測定条件A

工程3 化合物32の合成

化合物31 (400 mg、1.42 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を -78°C にし、2 mol/L のリチウムジイソプロピルアミド (1.42 mL、2.83 mmol) を加え30分攪拌した。その後、2、2-ジメチルオキシラン (0.26 mL、2.83 mmol) を加え、 0°C に昇温し、1時間攪拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物32 (258 mg、0.73 mmol、収率52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s、6H)、1.81 (t、 $J=5.4\text{ Hz}$ 、2H)、2.60 (t、 $J=5.4\text{ Hz}$ 、2H)、3.91 (s、3H)、4.02 (s、3H)、7.05–7.09 (m、1H)、7.20 (t、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.25–7.27 (m、1H)。

LC/MS (ESI) : $m/z = 355$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 、RT=2.41 min、LC/MS測定条件A

工程4 化合物33の合成

化合物32 (180 mg、0.509 mmol) に酢酸 (0.497 mL) および濃塩酸 (0.424 mL) を加え、 110°C で1時間攪拌した。その後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物33 (71.5 mg、0.219 mmol、収率43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (s、6H)、1.75 (t、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、2H)、2.49 (t、 $J=5.1\text{ Hz}$ 、2H)、7.08–7.11 (m、1H)、7.18 (t、 $J=6.6\text{ Hz}$ 、1H)、7.26–7.29 (m、1H)、9.18 (s、1H)、10.53 (s、1H)。

LC/MS (ESI) : $m/z = 327$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 1.74$ min
、LC/MS測定条件A

工程5 化合物34の合成

化合物33 (88.9 mg、0.272 mmol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、5-クロロピリジン-3-ボロン酸 (107 mg、0.680 mmol)、酢酸銅(II) (74.1 mg、0.408 mmol)、ピリジン (0.55 mL、6.8 mmol) およびトリエチルアミン (0.377 mL、2.72 mmol) を混合した溶液を常温で終夜撹拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニア水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物34 (76.3 mg、0.174 mmol、収率64%) を得た。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26 (s, 6H)、1.81 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)、2.57 (t, $J=4.8$ Hz, 2H)、7.10–7.14 (m, 1H)、7.18 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J=1.5$ 、6.6 Hz, 1H)、7.68 (t, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.46 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.60 (d, $J=1.5$ Hz, 1H) .

LC/MS (ESI) : $m/z = 438$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 2.13$ min
、LC/MS測定条件A

工程6 化合物1-306の合成

化合物34 (81.3 mg、0.185 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (33.3 mg、0.241 mmol) および2-ブromoアセトニトリル (14.8 μ L、0.223 mmol) を加え、常温で終夜撹拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し

、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を減圧乾燥し、化合物 I-306 (54.4 mg、0.114 mmol、収率61%) を得た。

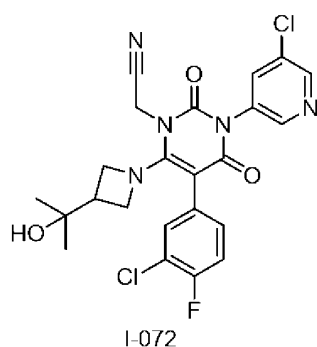
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 6H)、1.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H)、5.10 (s, 2H)、7.12–7.15 (m, 1H)、7.21–7.26 (m, 1H)、7.32–7.33 (m, 1H)、7.68 (t, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.45 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)、8.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H)。

LC/MS (ESI): $m/z=477$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $\text{RT}=2.23$ min、LC/MS測定条件A

実施例 8

[0086] 化合物 (I-072) の合成

[化39]



化合物 (I-077) の合成法に従い、化合物 (I-055) (20 mg、0.047 mmol) から化合物 (I-072) (15 mg、0.030 mmol、収率63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (6H, s), 2.48–2.55 (1H, m), 3.89–3.97 (4H, m), 4.77 (2H, s), 7.12–7.18 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=7.0, 2.0$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=2.3$ Hz)。

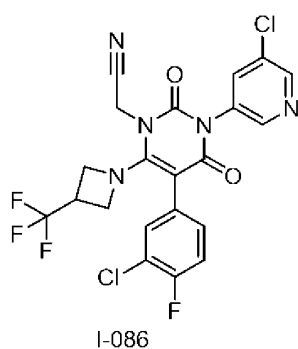
LC/MS (ESI): $m/z=504$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $\text{RT}=1.94$ min

、LC/MS測定条件A

実施例 9

[0087] 化合物 (I-086) の合成

[化40]



化合物 (I-077) の合成法に従い、化合物 (I-055) (20 mg、0.047 mmol) から化合物 (I-086) (14 mg、0.027 mmol、収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.20–3.22 (1H, m), 3.91–4.19 (4H, m), 4.76 (2H, s), 7.16–7.21 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=6.9, 2.0\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

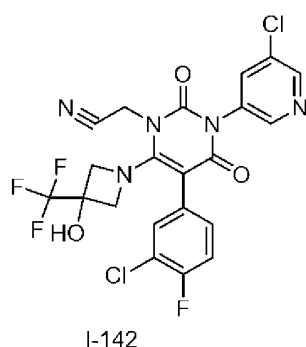
LC/MS (ESI): $m/z=514$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.25 min

、LC/MS測定条件A

実施例 10

[0088] 化合物 (I-142) の合成

[化41]



化合物（I-077）の合成法に従い、化合物（I-055）（20mg、0.047mmol）から化合物（I-142）（15mg、0.028mmol、収率60%）を得た。

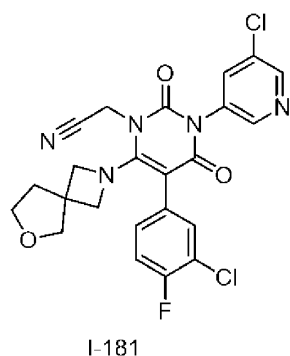
NMR (CDCl₃) δ : 3.57 (1H, brs), 3.88–3.98 (2H, m), 4.12–4.21 (2H, m), 4.76 (2H, s), 7.14–7.24 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=6.8, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, t, $J=2.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

LC/MS (ESI): $m/z=530$ [M+H]⁺、RT=1.89min、LC/MS測定条件D

実施例 11

[0089] 化合物（I-181）の合成

[化42]



化合物 (I-077) の合成法に従い、化合物 (I-055) (100 mg、0.235 mmol) から化合物 (I-181) (91 mg、0.181 mmol、収率 77%) を得た。

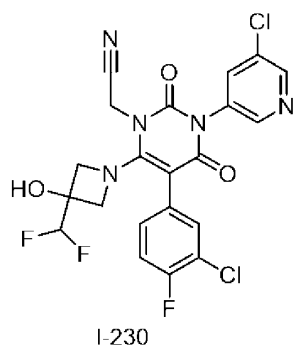
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.78–3.84 (4H, m), 3.92 (4H, s), 4.75 (2H, br s), 7.17 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

LC/MS (ESI): $m/z=502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.04 min、LC/MS測定条件A

実施例 12

[0090] 化合物 (I-230) の合成

[化43]



化合物 (I-077) の合成法に従い、化合物 (I-055) (45 mg、0.106 mmol) から化合物 (I-230) (40 mg、0.078 mmol、収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.73–3.84 (2H, m), 3.97–4.11 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.08 (1H, t, $J=55.3\text{ Hz}$), 6.68 (1H, s), 7.21–7.26 (1H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 8.01 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$).

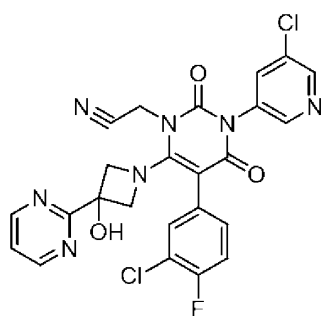
LC/MS (ESI) : $m/z = 512$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 1.75 \text{ min}$

、LC/MS測定条件D

実施例 13

[0091] 化合物 (1-232) の合成

[化44]



1-232

化合物 (1-077) の合成法に従い、化合物 (1-055) (25 mg、0.059 mmol) から化合物 (1-232) (17 mg、0.031 mmol、収率54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15–4.29 (2H, m), 4.34–4.48 (2H, m), 4.88 (2H, s), 5.39 (1H, s), 7.13 (1H, t, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.20–7.28 (1H, m), 7.38 (1H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 7.0, 2.1 \text{ Hz}$), 7.70 (1H, t, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 8.48 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 8.83 (2H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$).

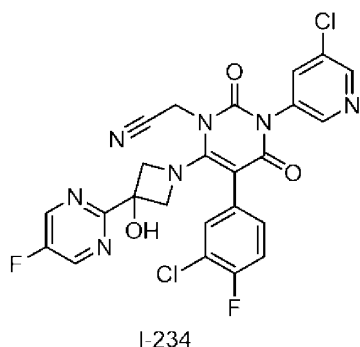
LC/MS (ESI) : $m/z = 540$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 1.67 \text{ min}$

、LC/MS測定条件D

実施例 14

[0092] 化合物 (1-234) の合成

[化45]



化合物（I-077）の合成法に従い、化合物（I-055）（94 mg、0.221 mmol）から化合物（I-234）（48 mg、0.086 mmol、収率39%）を得た。

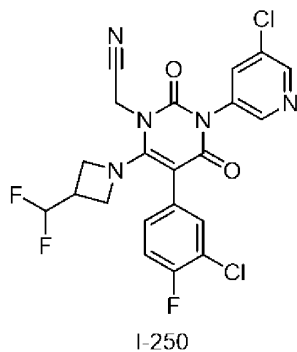
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.13–4.30 (2H, m), 4.30–4.50 (2H, m), 4.86 (2H, s), 5.07 (1H, s), 7.14 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.19–7.28 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=6.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.67–7.72 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.69 (2H, s).

LC/MS (ESI): $m/z=558$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1.93\text{ min}$
、LC/MS測定条件A

実施例 15

[0093] 化合物（I-250）の合成

[化46]



化合物 (1-077) の合成法に従い、化合物 (1-055) (50 mg、0.117 mmol) から化合物 (1-250) (23 mg、0.047 mmol、収率40%) を得た。

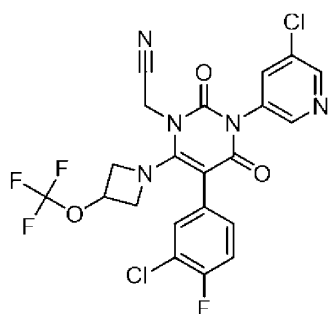
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91–3.07 (1H, m), 3.91–4.09 (4H, m), 4.76 (2H, s), 5.93 (1H, td, $J=55.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.18 (2H, dd, $J=6.1, 1.4\text{ Hz}$), 7.35–7.38 (1H, m) 7.67 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$).

LC/MS (ESI): $m/z=496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.20 min、LC/MS測定条件A

実施例 16

[0094] 化合物 (1-257) の合成

[化47]



1-257

化合物 (1-077) の合成法に従い、化合物 (1-055) (30 mg、0.070 mmol) から化合物 (1-257) (25 mg、0.047 mmol、収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97–4.10 (2H, m), 4.19–4.32 (2H, m), 4.77 (2H, s), 4.81–4.90 (1H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=6.9, 1.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.44 (

^1H , d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.62 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

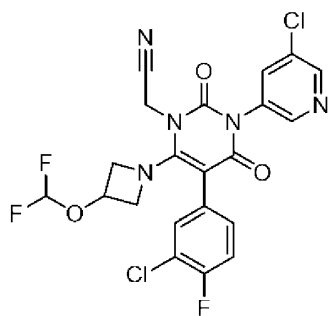
LC/MS (ESI) : $m/z=530$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $\text{RT}=2.33\text{ min}$

、LC/MS測定条件A

実施例 17

[0095] 化合物 (1-298) の合成

[化48]



1-298

化合物 (1-077) の合成法に従い、化合物 (1-055) (40mg、0.094mmol) から化合物 (1-298) (20mg、0.039mmol、収率42%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.94–4.01 (2H, m), 4.19–4.27 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.85–4.93 (1H, m), 6.23 (1H, t, $J=71.8\text{ Hz}$), 7.16–7.21 (2H, m), 7.34–7.38 (1H, m), 7.66 (1H, t, $J=2.3\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

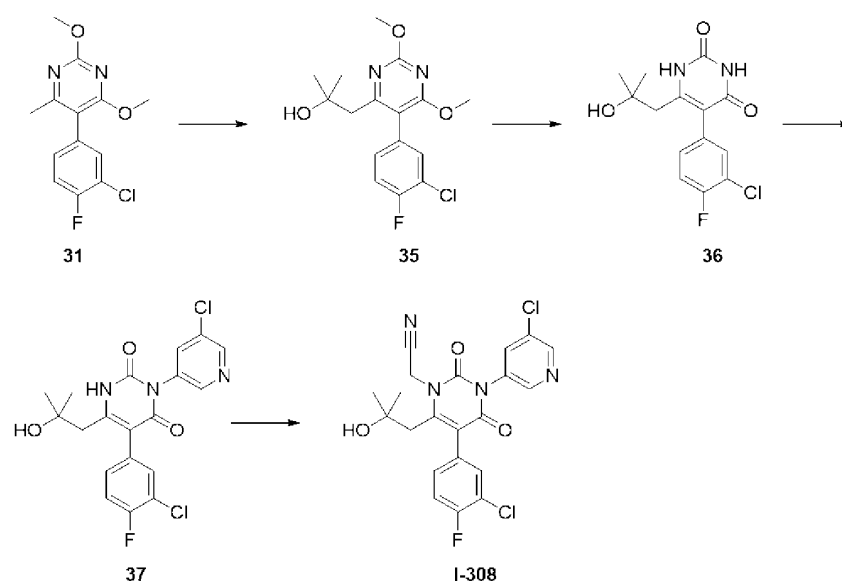
LC/MS (ESI) : $m/z=512$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $\text{RT}=2.17\text{ min}$

、LC/MS測定条件A

実施例 18

[0096] 化合物 (1-308) の合成

[化49]



工程 1 化合物 35 の合成

化合物 31 (300 mg、1.06 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、 -78°C で LDA (2 mol/L、0.796 mL、1.59 mmol) を加えて、同温で 35 分攪拌した。反応溶液にアセトン (0.094 mL、1.27 mmol) を加え、 -78°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、10% クエン酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 35 (362 mg、1.06 mmol、収率 100%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 341$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 、 $\text{RT} = 2.56 \text{ min}$ 、LC/MS 測定条件 A

[0097] 工程 2 化合物 36 の合成

化合物 35 (362 mg、1.06 mmol) の酢酸 (1.0 mL) 溶液に、濃塩酸 (0.885 μL 、10.6 mmol) を加え、 110°C で攪拌した。反応終了後、放冷し、水を加えて常温で 1 時間攪拌した。反応溶液をろ過し、化合物 36 (265 mg、0.847 mmol、収率 80%) を得た。

。

LC/MS (ESI) : $m/z = 313$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 1.87 \text{ min}$

、LC/MS測定条件A

[0098] 工程3 化合物37の合成

化合物36 (265 mg、0.847 mmol) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、(5-クロロピリジン-3-イル) ボロン酸 (333 mg、2.12 mmol)、酢酸銅 (I) (231 mg、1.27 mmol)、ピリジン (1.71 mL、21.2 mmol)、トリエチルアミン (1.17 mL、8.47 mmol) を加え、常温で終夜撹拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物37 (276 mg、0.649 mmol、収率77%) を得た。

LC/MS (ESI) : $m/z = 424$ $[M+H]^+$ 、 $RT = 2.21 \text{ min}$

、LC/MS測定条件A

[0099] 工程4 化合物(1-308)の合成

化合物37 (100 mg、0.236 mmol) のDMF (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (42.3 mg、0.306 mmol) および2-ブロモアセトニトリル (19 μL 、0.283 mmol) を加え、常温で1.5時間撹拌した。反応溶液に2-ブロモアセトニトリル (19 μL 、0.283 mmol) を追加し、常温で終夜撹拌した。さらに2-ブロモアセトニトリル (38 μL 、0.566 mmol) を加え、常温で2時間撹拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(1-308) (81 mg、0.175 mmol、収率74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04–1.38 (6H, m), 3.04 (2H, brs), 5.41 (2H, brs), 7.10–7.40 (3H

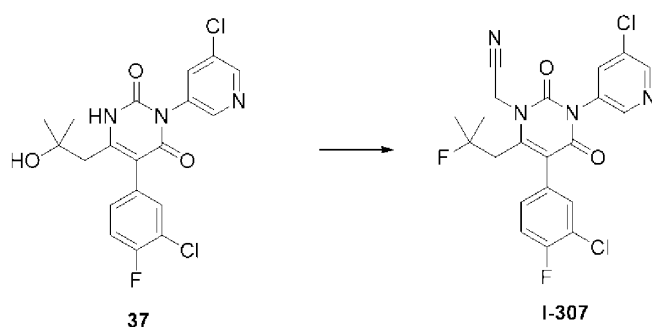
, m), 7.70 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

LC/MS (ESI): $m/z=463$ $[M+H]^+$, $RT=2.26$ min
、LC/MS測定条件A

実施例 19

[0100] 化合物 (I-307) の合成

[化50]



工程 1 化合物 (I-307) の合成

化合物 37 (10 mg、0.024 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に、DAST (3.1 μ L、0.024 mmol) を加え、常温で 15 分撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。別容器に準備した化合物 37 (20 mg、0.047 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液に、DAST (6.2 μ L、0.047 mmol) を加え、常温で 15 分撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応溶液を合わせ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物の DMF (0.5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (12.7 mg、0.091 mmol) および 2-ブromoアセトニトリル (5.6 μ L、0.084 mmol) を加え、常温で終夜撹拌した。反応終了後、10%クエン酸水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (I-307) (8.5 m

g、0.018 mmol、収率26%)を得た。

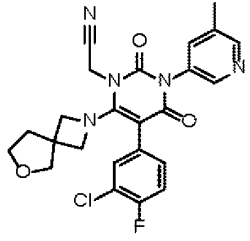
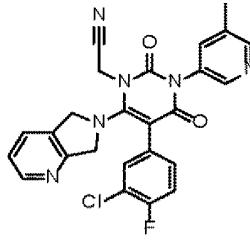
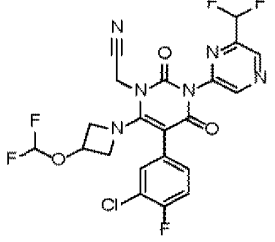
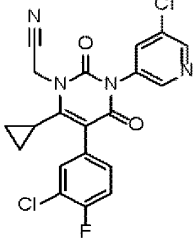
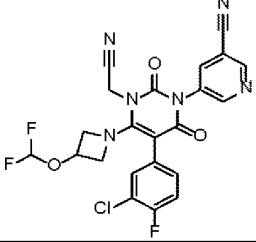
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23–1.44 (6H, m), 3.15 (2H, brs), 5.12 (2H, brs), 7.08–7.39 (3H, m), 7.70 (1H, t, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$).

LC/MS (ESI): $m/z=465$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、RT=2.42 min、LC/MS測定条件A

[0101] 上記一般的合成法および実施例に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成した。構造および物性 (LC/MSデータ、NMRスペクトル) を以下の表に示す。

[0102]

[表1]

構造式	化合物 番号	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
	I-045	A	1.51	482
	I-075	A	1.69	489
	I-358	D	1.97	529
	I-388	A	2.49	431
	I-437	A	2.19	503

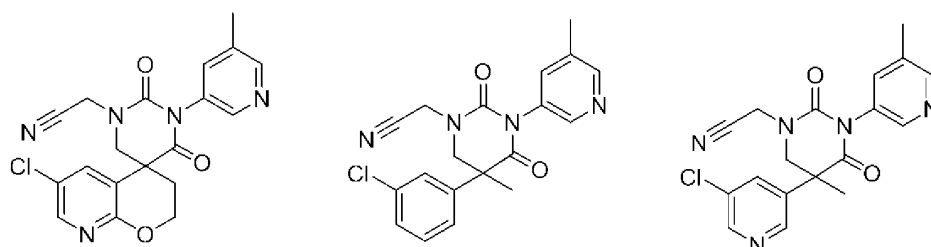
[0103]

[表2]

	NMR
I-045	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.38 (3H, s), 3.76-3.85 (4H, m), 3.91 (4H, s), 4.76 (2H, brs), 7.14-7.18 (2H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.47 (1H, s).
I-075	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.41 (3H, s), 4.52 (4H, brs), 5.02 (2H, s), 6.93-7.04 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 4.9 Hz), 7.45-7.48 (2H, m), 8.38 (1H, dd, J = 2.0 Hz), 8.47-8.53 (2H, m).
I-358	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.91-4.04 (2H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.82-4.94 (1H, m), 6.23 (1H, t, J = 71.8 Hz), 6.72 (1H, t, J = 54.5 Hz), 7.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.77 (1H, s), 8.99 (1H, s).
I-388	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.58-0.62 (2H, m), 1.05-1.09 (2H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 5.18 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 6.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.67 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz).
I-437	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.96-4.03 (2H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.86-4.93 (1H, m), 6.23 (1H, t, J = 71.8 Hz), 7.17-7.21 (2H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.93 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.9 Hz).

[0104] 以下の化合物も、上記と同様に合成できる。

[化51]



[0105] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

本発明に係る式(1)で示される化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害作用を有し、コロナウイルス3CLプロテアーゼを阻害するものであればよい。

具体的には、以下に記載する評価方法において、IC₅₀は50 μM以下が好ましく、より好ましくは、1 μM以下、さらにより好ましくは100 nM以下である。EC₅₀は10 μM以下が好ましく、より好ましくは、1 μM以下、さらにより好ましくは100 nM以下である。

[0106] 試験例1: human TMPRSS2、ACE2発現HEK293T細胞 (HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞)を用いたCytopathic effect (CPE) 抑制効果確認試験

<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、2～5倍段階希釈系列を

作製後、384 ウェルプレートに分注する。

・細胞およびSARS-CoV-2の希釈、分注

HEK293T/ACE2-TMPRSS2細胞（GCP-SL222、 5×10^3 cells/well）とSARS-CoV-2（200-600 TCID₅₀/well）を培地（MEM、2%FBS、ペニシリンーストレプトマイシン）で混合し、被験試料が入ったウェルに分注した後、CO₂インキュベーターで3日間培養する。

・CellTiter-Glo（登録商標）2.0の分注および発光シグナルの測定

3日間培養したプレートを室温に戻した後、CellTiter-Glo（登録商標）2.0を各ウェルに分注し、プレートミキサーで混和する。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル（Lum）を測定する。

<各測定項目値の算出>

・50% SARS-CoV-2 感染細胞死阻害濃度（EC₅₀）算出

xを化合物濃度の対数值、yを%Efficiencyとしたとき、以下のLogistic回帰式で阻害曲線を近似し、y=50（%）を代入したときのxの値をEC₅₀として算出する。

$$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{\text{Hill}}\}$$

$$\% \text{Efficacy} = \{(\text{Sample} - \text{virus control}) / (\text{cell control} - \text{virus control})\} * 100\%$$

cell control: the average of Lum of cell control wells

virus control: the average of Lum of virus control wells

min: y軸下限値、max: y軸上限値、X50: 変曲点のx座標、Hill: minとmaxの中間点でのカーブの傾き

[0107] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下に示す。

なお、EC₅₀値は、100 nM未満を「A」、100 nM以上1000 nM未満を「B」、1000 nM以上5000 nM未満を「C」とする。

[0108] （結果）

[表3]

化合物番号	EC50 [nM]	化合物番号	EC50 [nM]
I-060	19	I-230	5.36
I-072	5.21	I-232	6.46
I-077	1.66	I-234	6.6
I-086	3.31	I-250	3.31
I-142	3.35	I-257	2.98
I-205	5		

[0109] [表4]

化合物番号	EC50
I-042	A
I-045	A
I-055	B
I-075	A
I-181	A
I-298	A
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-358	A
I-388	A
I-437	A

[0110] 試験例2：SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼに対する阻害活性試験

<材料>

・市販のRecombinant SARS-CoV-2 3CL Protease

・市販の基質ペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-Met-Glu (Edans)-NH₂ (配列番号：1)

・Internal Standardペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13 C₆, 15 N)-Gln (配列番号：2)

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13 C₆, 15 N)-Glnは、文献 (Atherton, E.; Sheppard, R. C., "In S

olid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach”、IRL Press at Oxford University Press、1989.およびBioorg. Med. Chem.、5巻、9号、1997年、1883-1891頁、等)を参考に合成できる。以下に一例を示す。

Rinkアミド樹脂を用いて、Fmoc固相合成によって、H-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C6, 15N)-Glu(resin)-O α OtBu(Lys側鎖はBoc保護、Thr側鎖はtert-ブチル基で保護、Ser側鎖はtert-ブチル基で保護、GluのC末端OHはtert-ブチル基で保護されており、Glu側鎖のカルボンを樹脂に縮合)を合成する。N末端Dabcyl基の修飾は4-ジメチルアミノアゾベンゼン-4'-カルボン酸(Dabcyl-OH)をEDC/HOBTを用いて樹脂上で縮合する。最終脱保護、および樹脂からの切り出しはTFA/EDT=95:5で処理することで行う。その後、逆相HPLCによって精製する。

・RapidFire Cartridge C4 typeA

<操作手順>

・アッセイバッファの調製

本試験では、20mM Tris-HCl、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSAからなるアッセイバッファを使用する。

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、2~5倍段階希釈系列を作製後、384ウェルプレートに分注する。

・酵素と基質の添加、酵素反応

準備した化合物プレートに、8 μ Mの基質、及び6または0.6nMの酵素溶液を添加し、室温で3~5時間インキュベーションを行う。その後、反応停止液(0.067 μ M Internal Standard、0.1%ギ酸、10または25%アセトニトリル)を加え酵素反応を停止させる。

・ 反応産物の測定

反応完了したプレートはRapidFire System 360及び質量分析器 (Agilent、6550 iFunnel Q-TOF)、またはRapid Fire System 365及び質量分析器 (Agilent、6495C Triple Quadrupole) を用いて測定する。測定時の移動相としてA溶液 (75% イソプロパノール、15% アセトニトリル、5 mM ギ酸アンモニウム) とB溶液 (0.01% トリフルオロ酢酸、0.09% ギ酸) を用いる。

質量分析器によって検出された反応産物は、RapidFire Integratorまたは同等の解析が可能なプログラムを用いて算出しProduct area値とする。また、同時に検出されたInternal Standardも算出しInternal Standard area値とする。

<各測定項目値の算出>

・ P / I S の算出

前項目で得られたarea値を下記の式によって計算し、P / I Sを算出する。

$$P / I S = \text{Product area値} / \text{Internal Standard area値}$$

・ 50% SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ阻害濃度 (IC₅₀) 算出

xを化合物濃度の対数値、yを%Inhibitionとしたとき、以下のLogistic回帰式で阻害曲線を近似し、y=50 (%)を代入したときのxの値をIC₅₀として算出する。

$$y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{\text{Hill}}\}$$

$$\% \text{Inhibition} = \{1 - (\text{Sample} - \text{Control}(-)) / \text{Control}(+) - \text{Control}(-)\} * 100$$

Control(-) : the average of P/IS of enzyme inhibited condition wells

Control(+) : the average of P/IS of DMSO control wells

min : y軸下限値、max : y軸上限値、X50 : 変曲点のx座標、Hill : minとmaxの中間点でのカーブの傾き

[0111] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下に示す。

なお、 IC_{50} 値は、 $0.01 \mu M$ 未満を「A」、 $0.01 \mu M$ 以上 $0.1 \mu M$ 未満を「B」、 $0.1 \mu M$ 以上を「C」とする。

[0112] (結果)

[表5]

化合物番号	IC50 [μM]	化合物番号	IC50 [μM]
I-060	0.0047	I-230	0.00042
I-072	0.00066	I-232	0.00086
I-077	0.00036	I-234	0.0012
I-086	0.00070	I-250	0.00054
I-142	0.00046	I-257	0.00035
I-205	0.00076		

[0113] [表6]

化合物番号	IC50
I-042	A
I-045	A
I-055	B
I-075	A
I-181	A
I-298	A
I-306	A
I-307	A
I-308	A
I-358	A
I-388	A
I-437	A

[0114] 以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

本発明の化合物は、任意の従来の経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物として投与することができる。少なくとも1種の薬学的に許容される担体ま

たは希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることができ、滅菌されていてもよく、また、保存剤、安定化剤、緩衝化剤等を含有してもよい。

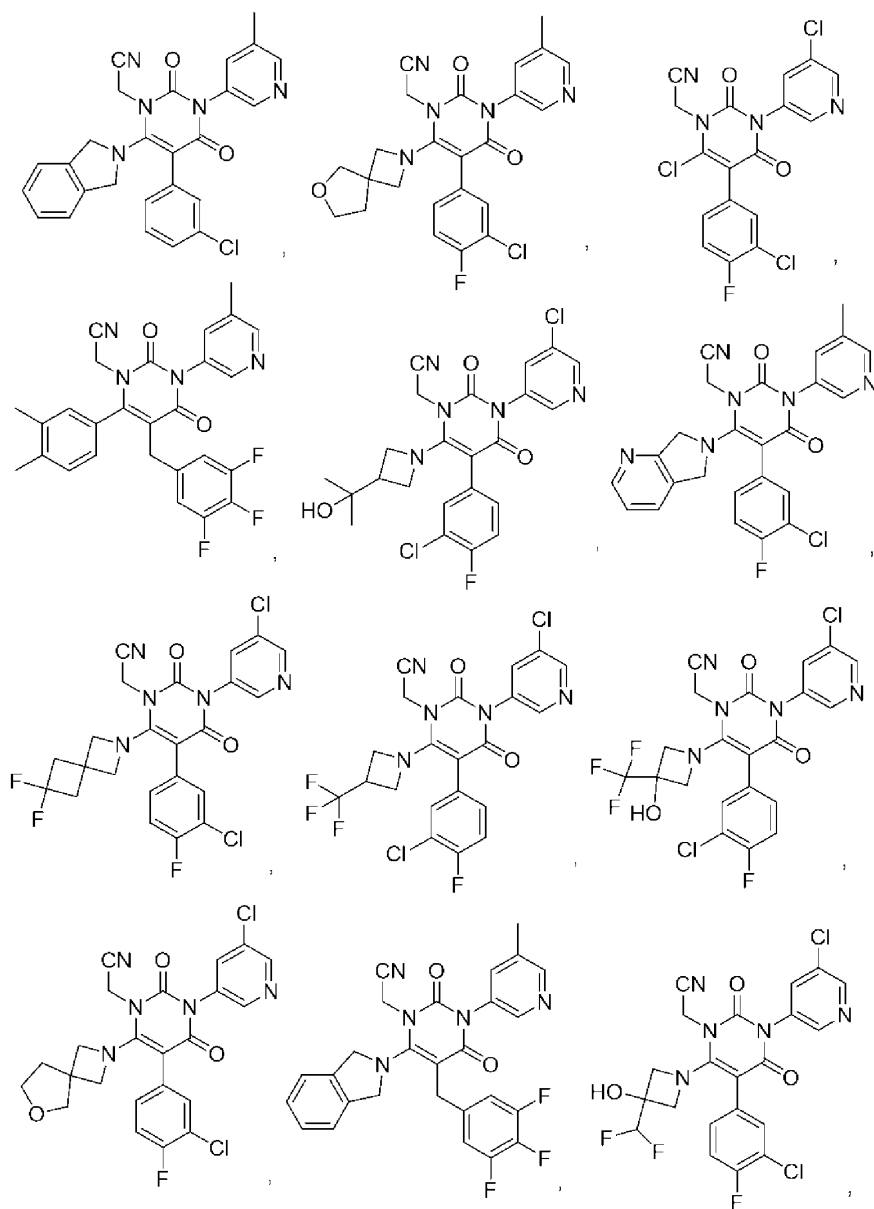
産業上の利用可能性

- [0115] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス 3CL プロテアーゼに対する阻害作用を有し、コロナウイルス 3CL プロテアーゼが関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用であると考えられる。

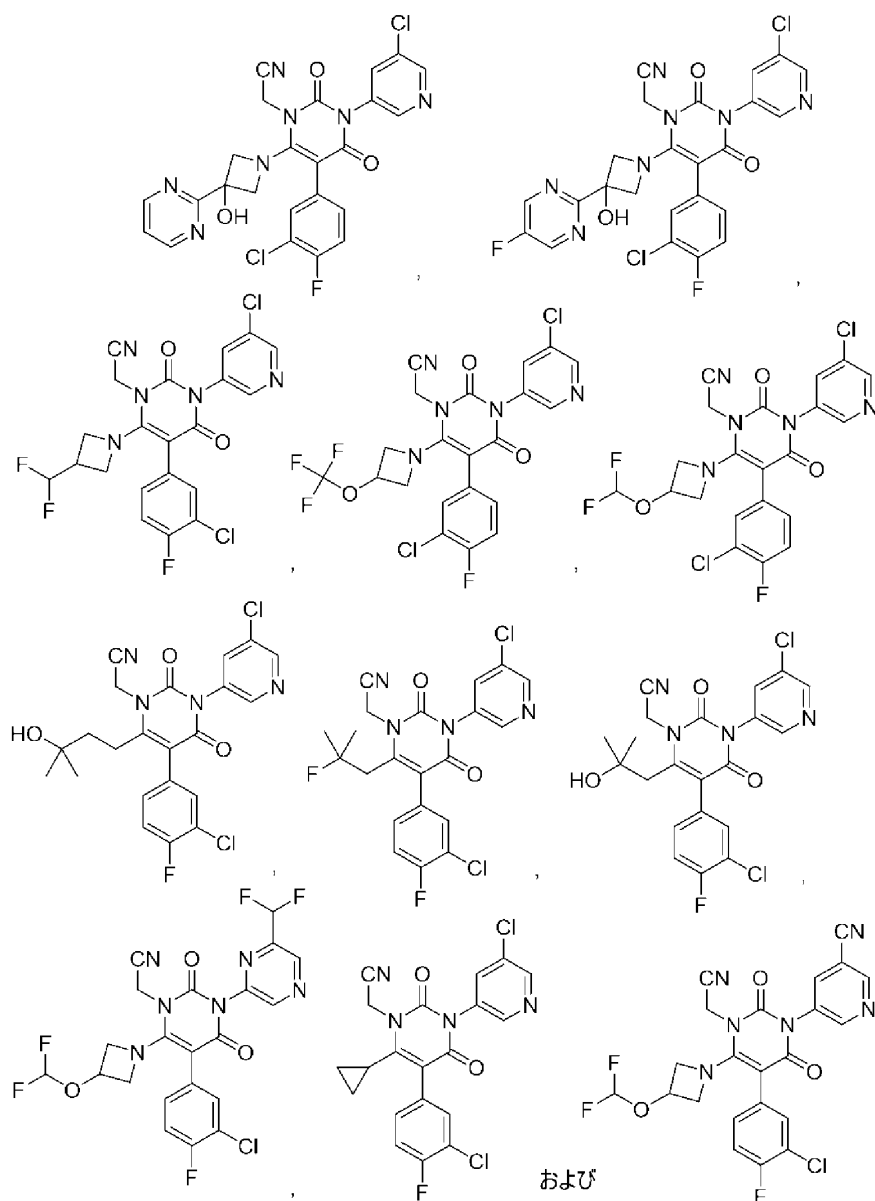
請求の範囲

〔請求項1〕 以下の化合物：

[化1]



[化2]



からなる群から選択される、化合物またはその製薬上許容される塩。

〔請求項2〕 請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、
医薬組成物。

【請求項3】 請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、
コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

- [請求項4] 請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、
コロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項5] コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータ
コロナウイルスである、請求項4記載のコロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項6] コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、請求項4記載の
コロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項7] 請求項1記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与する
ことを特徴とする、コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾
患の治療および／または予防方法。
- [請求項8] コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／
または予防に使用するための、請求項1記載の化合物またはその製薬
上許容される塩。