

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年3月30日(30.03.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/048151 A1

(51) 国際特許分類:

C07K 7/08 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01) C07K 19/00 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)

HOKKAIDO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0600808
北海道札幌市北区北8条西5丁目 Hokkaido (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/035043

(22) 国際出願日: 2022年9月21日(21.09.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

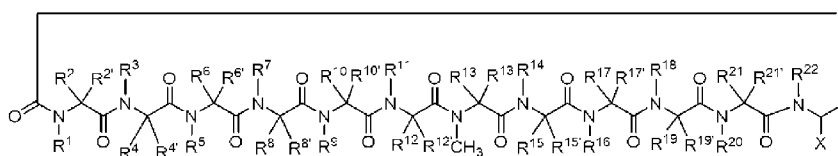
特願 2021-154151 2021年9月22日(22.09.2021) JP
特願 2022-001845 2022年1月7日(07.01.2022) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP). 国立大学法人北海道大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION

(72) 発明者: 川口 祥正(KAWAGUCHI Yoshimasa); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 上田 太一(UEDA Taichi); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 山田 徹(YAMADA Toru); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 楠本 善史(KUSUMOTO Yoshifumi); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐野 将之(SANO Masayuki); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐名木 孝央(SANAKI Takao); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE HAVING VIRUS PROLIFERATION INHIBITION ACTIVITY

(54) 発明の名称: ウイルス増殖阻害活性を有する環状ペプチド



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound having a corona virus proliferation inhibition activity, and/or a pharmaceutical composition containing the compound having a corona virus proliferation inhibition activity. A compound represented by (I) (in the formula, R¹ represents a hydrogen atom or the like, R² represents a group or the like represented by formula: -(CR^{2a}R^{2b})_t-Y², R^{2'} represents a hydrogen atom or the like, R³ represents a hydrogen atom or the like, R⁴ represents a substituted or unsubstituted alkyl, R^{4'} represents a hydrogen atom, R⁵ represents a hydrogen atom, R⁶ represents a group or the like represented by formula: -(CR^{6a}R^{6b})_t-Y⁶, R^{6'} represents a hydrogen atom or the like, R⁷ represents a hydrogen atom or the like, R⁸ represents a group represented by formula: -(CR^{8a}R^{8b})_t-Y⁸, R^{8'} represents a hydrogen atom, R⁹ represents a hydrogen atom or the like, R¹⁰ represents a substituted or unsubstituted alkyl or the like, R^{10'} represents a hydrogen atom or the like, R¹¹ represents a hydrogen atom or the like, R¹² represents a group or the like represented by formula: -(CR^{12a}R^{12b})_t-Y¹², R^{12'} represents a hydrogen atom or the like, R¹³ represents a substituted or unsubstituted alkyl, R^{13'} represents a hydrogen atom, R¹⁴ represents a hydrogen atom, R¹⁵ represents a substituted or unsubstituted alkyl or the like, R^{15'} represents a hydrogen atom or the like, R¹⁶ represents a hydrogen atom, R¹⁷ represents a group represented by formula: -(CR^{17a}R^{17b})_t-Y¹⁷, R^{17'} represents a hydrogen atom, R¹⁸ represents a hydrogen atom, R¹⁹ represents a substituted or unsubstituted alkyl, R^{19'} represents a hydrogen atom or the like, R²⁰ represents a hydrogen atom, R²¹ represents a group or the like represented by formula: -(CR^{21a}R^{21b})_t-Y²¹, R^{21'} represents a hydrogen atom, R²² represents a hydrogen atom or the like, -L- represents -S- or the like, and X represents a lipid-modifying residue), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 鳥羽 晋輔 (TOBA Shinsuke); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐々木 道仁(SASAKI Michihito); 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 国立大学法人北海道大学内 Hokkaido (JP).

(74) 代理人: 杉田 健一, 外 (SUGITA Ken-ichi et al.); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, 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.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(57) 要約: 本発明は、コロナウイルス増殖阻害活性を示す化合物、および／またはコロナウイルス増殖阻害活性を示す化合物を含有する医薬組成物を提供する。(式中、 R^1 は水素原子等であり、 R^2 は式: $-(C R^{2a} R^{2b}) t^2 - Y^2$ で示される基等であり、 R^2 は水素原子等であり、 R^3 は水素原子等であり、 R^4 は置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^{4'}$ は水素原子であり、 R^5 は水素原子であり、 R^6 は式: $-(C R^{6a} R^{6b}) t^6 - Y^6$ で示される基等であり、 $R^{6'}$ は水素原子等であり、 R^7 は水素原子等であり、 R^8 は式: $-(C R^{8a} R^{8b}) t^8 - Y^8$ で示される基であり、 $R^{8'}$ は水素原子であり、 R^9 は水素原子等であり、 R^{10} は置換もしくは非置換のアルキル等であり、 $R^{10'}$ は水素原子等であり、 R^{11} は水素原子等であり、 R^{12} は式: $-(C R^{12a} R^{12b}) t^{12} - Y^{12}$ で示される基等であり、 $R^{12'}$ は水素原子等であり、 R^{13} は置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^{13'}$ は水素原子であり、 R^{14} は水素原子であり、 R^{15} は置換もしくは非置換のアルキル等であり、 $R^{15'}$ は水素原子等であり、 R^{16} は水素原子であり、 R^{17} は式: $-(C R^{17a} R^{17b}) t^{17} - Y^{17}$ で示される基であり、 $R^{17'}$ は水素原子であり、 R^{18} は水素原子であり、 R^{19} は置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^{19'}$ は水素原子等であり、 R^{20} は水素原子であり、 R^{21} は式: $-(C R^{21a} R^{21b}) t^{21} - Y^{21}$ で示される基等であり、 $R^{21'}$ は水素原子であり、 R^{22} は水素原子等であり、 $-L-$ は $-S-$ 等であり、 X は脂肪修飾残基である)で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

明 細 書

発明の名称： ウイルス増殖阻害活性を有する環状ペプチド

技術分野

[0001] 本発明は、コロナウイルス増殖阻害活性を示す化合物、および／またはコロナウイルス増殖阻害活性を示す化合物を含有する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月に中国武漢で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。2021年9月10日時点で確認された感染者数は2.2億人以上、死者数は460万人以上に達する（非特許文献1）。SARS-CoV-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-CoV-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] COVID-19に対する治療薬として、既存薬のドラッグリポジショニングが検討されているが、明確な有効性は認められていない。また、ウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する静脈内注射薬レムデシビルが2020年5月7日に日本で緊急承認されたが、そ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。従って、COVID-19に対する治療薬の創製は急務である。

[0005] コロナウイルス表面に発現するスパイク(S)タンパク質は細胞へのウイルス侵入に必須な分子である。Sタンパク質はS1およびS2領域から構成され、S1領域は宿主細胞の表面に発現するangiotensin-converting enzyme 2(ACE2)との結合に必須な領域である。S2領域にはtransmembrane protease, serine 2(TMPRSS2)、furinおよびcathepsin等の宿主プロテアーゼによる切断部位が複数存在し、ウイルス膜と細胞膜との融合に必須な領域である。Sタンパク質は創薬ターゲット分子の1つとして注目されており、これまでに、Sタンパク質をターゲットとした複数の抗体医薬品が米国にて緊急使用許可(EUA)を取得している。

[0006] 2021年3月、PeptiAID社が新型コロナウイルス感染症治療薬として、特殊環状ペプチドであるPA-001の前臨床試験を開始すると発表したが、その化学構造式については公表されていない。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1: COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Eng

ineering at Johns Hopkins University (<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) (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

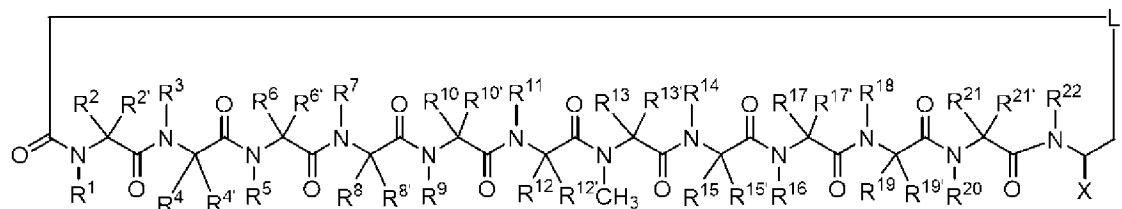
[0008] 本発明の目的は、コロナウイルス増殖阻害活性を有する化合物を提供することにある。好ましくは、本発明は、抗ウイルス作用、特にコロナウイルスの増殖阻害作用を有する環状ペプチド、および当該環状ペプチドを含有する医薬を提供する。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下に関する。

(1) 式(1)：

[化1]



(1)

(式中、

R^1 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；

R^2 は、水素原子、式： $-(CR^{2a}R^{2b})_t-Y^2$ で示される基、または、置換もしくは非置換のアルキルであり；

または、 R^1 および R^2 は、結合する窒素原子および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複素環を形成してもよく；

$R^{2'}$ 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；

R^3 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；

R^4 は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^{4'}$ は、水素原子であり；

R^5 は、水素原子であり；

R^6 は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{6a}R^{6b})t^{6-Y^6}$ で示される基であり；

$R^{6'}$ 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；

R^7 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；

R^8 は、式： $-(CR^{8a}R^{8b})t^{8-Y^8}$ で示される基であり；

$R^{8'}$ は、水素原子であり；

R^9 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；

R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{10a}R^{10b})t^{10-Y^{10}}$ で示される基であり；

$R^{10'}$ 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；

R^{11} 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；

R^{12} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{12a}R^{12b})t^{12-Y^{12}}$ で示される基であり；

$R^{12'}$ 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；

R^{13} は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^{13'}$ は、水素原子であり；

R^{14} は、水素原子であり；

R^{15} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{15a}R^{15b})t^{15-Y^{15}}$ で示される基であり；

$R^{15'}$ 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；

R^{16} は、水素原子であり；

R^{17} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{17a}R^{17b})$

) $t^{17}-Y^{17}$ で示される基であり；

$R^{17'}$ は、水素原子であり；

R^{18} は、水素原子であり；

R^{19} は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^{19'}$ 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；

R^{20} は、水素原子であり；

R^{21} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{21a}R^{21b})$

) $t^{21}-Y^{21}$ で示される基であり；

$R^{21'}$ は、水素原子であり；

R^{22} 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；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{21a} および R^{21b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、または、置換もしくは非置換のアルキルであり；

t^2 、 t^6 、 t^8 、 t^{10} 、 t^{12} 、 t^{15} 、 t^{17} および t^{21} は、それぞれ独立して、1～3の整数であり；

Y^2 、 Y^6 、 Y^8 、 Y^{10} 、 Y^{12} 、 Y^{15} 、 Y^{17} および Y^{21} は、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炭素環式基、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；

$-L-$ は、 $-S-$ または $-SO_2-$ であり；

X は、 $-C(=O)NH_2$ 、式： $-C(=O)NR^a(CR^bR^c)_p-C(=O)NH_2$ で示される基、または、脂肪修飾残基であり；

R^a 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；

R^b 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^c 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；

p は、1～3の整数である)で示される化合物、またはその製薬上許容さ

れる塩。

(2) 脂肪修飾残基が、 $-Z^a-Z^b$

(ここで、 Z^a は、1～200個の原子の鎖からなる基であり、該原子は炭素原子および酸素原子から選択され、ここで該鎖構成原子である炭素原子および酸素原子は、 $-C(=O)-NR^{a1}-$ で示される基および $-NR^{a1'}-C(=O)-$ で示される基から選択される1～20の基で置き換えられてもよく、および、該鎖構成原子の炭素原子は、水素原子で置換され、もしくは $-(CH_2)_uCO_2H$ 、 $-(CH_2)_u'C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_u''NH_2$ 、 $-(CH_2)_u'''OH$ 、 $-(CH_2)_u''''NHC(=O)R^d$ 、および、 $-(CH_2)_t^{23}-Y^{23}$ で示される基から選択される1～20の基で置換されていてもよく、

R^{a1} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、隣接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複素環を形成してもよく、

$R^{a1'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、隣接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複素環を形成してもよく、

u はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u'' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u''' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u'''' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

R^d はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルであり、

t^{23} はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

Y^{23} はそれぞれ独立して、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炭素環式基、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、

Z^b は、メチル、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイルまたはハ

ロアルキルである、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） R^1 が、水素原子、または、非置換アルキルである、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^2 が、水素原子、式： $-(CH_2)_{t^2}-Y^2$ （ここで、 t^2 は、１または２であり、 Y^2 は、置換基群 a（置換基群 a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される１以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは、非置換芳香族炭素環式基、非置換芳香族複素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基、または、置換基群 b（置換基群 b：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される１以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルであり、

$R^{2'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、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） R^1 および R^2 が、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成する、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。

（６） R^3 が、水素原子、または、非置換アルキルである、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^4 が、置換基群 c（置換基群 c：カルボキシ、ヒドロキシおよびカルバモイル）から選択される１以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルである、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） R^6 が、非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^6}-Y^6$ （ここで、 t^6 は、１または２であり、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される１以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり、

$R^{6'}$ が、水素原子である、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^7 が、水素原子、または、非置換アルキルである、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^8 が、式： $-(CH_2)_{t^8}-Y^8$ (ここで、 t^8 は、1 または 2 であり、 Y^8 は、置換基群 e (置換基群 e : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基である、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^9 が、水素原子、または、非置換アルキルである、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) R^{10} が、置換基群 f (置換基群 f : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{10}}-Y^{10}$ (ここで、 t^{10} は、1 または 2 であり、 Y^{10} は、置換基群 g (置換基群 g : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基であり、

$R^{10'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、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。

(13) R^{11} が、水素原子、または、非置換アルキルである、上記項目 (1) ~ (12) 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。

(14) R^{12} は、置換基群 h (置換基群 h : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{12}}-Y^{12}$ (ここで、 t^{12} は、1 または 2 であり、 Y^{12} は、置換基群 i (置換基群 i : ヒドロキシ、カ

ルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基) で示される基であり、

$R^{12'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルである、上記項目 (1) ~ (13) 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。

(15) R^{13} が、非置換アルキルである、上記項目 (1) ~ (14) 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。

(16) R^{15} が、置換基群 j (置換基群 j : カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式 : $-(CH_2)_{t^{15}}-Y^{15}$ (ここで、 t^{15} は、1 または 2 であり、 Y^{15} は、置換基群 k (置換基群 k : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基であり、

$R^{15'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、上記項目 (1) ~ (15) 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。

(17) R^{17} が、置換基群 l (置換基群 l : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式 : $-(CH_2)_{t^{17}}-Y^{17}$ (ここで、 t^{17} は、1 または 2 であり、 Y^{17} は、置換基群 m (置換基群 m : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基) で示される基である、上記項目 (1) ~ (16) 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。

(18) R^{19} が、置換基群 n (置換基群 n : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルであり、

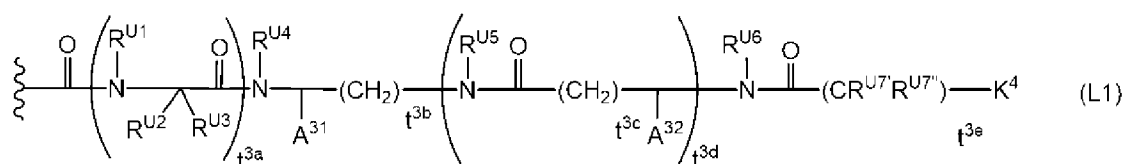
$R^{19'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、上記項目 (1) ~ (17) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(19) R^{21} が、置換基群o（置換基群o：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{21}}-Y^{21}$ （ここで、 t^{21} は、1または2であり、 Y^{21} は、置換基群p（置換基群p：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基）で示される基である、上記項目(1)～(18)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。

(20) R^{22} が、水素原子、または、非置換アルキルである、上記項目(1)～(19)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。

(21) Xが、 $-C(=O)NH_2$ 、または、式(L1)：

[化2]



(式中、

R^{U1} 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^{U2} 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；

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および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複素環を形成してもよく；

R^{U3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{U3a}R^{U3b})_{t^{U3}}-Y^{U3}$ （ここで、 R^{U3a} および R^{U3b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、または、置換もしくは非置換のアルキルであり； t^{U3} は、1～3の整数であり； Y^{U3} 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芳香族複素環式基、置換も

しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基)で示される基であり；

R^{U4} 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；

R^{U5} 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^{U6} 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；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{U7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{3a} は、0～8の整数であり；

t^{3b} は、1～6の整数であり；

t^{3c} は、1～6の整数であり；

t^{3d} は、1～6の整数であり；

t^{3e} は、1～20の整数であり；

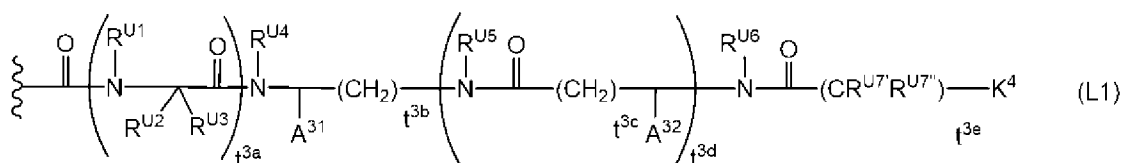
A^{31} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

A^{32} は、それぞれ独立して、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K^4 は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、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)で示される基である、上記項目(1)～(20)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。

(22) Xが、式(L1)：

[化3]



(式中、

R^{U1} は、それぞれ独立して、水素原子、または、非置換アルキルであり；

R^{U2} は、それぞれ独立して、水素原子であり；

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{U3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{U3}}-Y^{U3}$ （ここで、 t^{U3} は、1または2であり； Y^{U3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{U4} は、水素原子であり；

R^{U5} は、それぞれ独立して、水素原子であり；

R^{U6} は、水素原子であり；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

$R^{U7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

t^{3a} は、1～7の整数であり；

t^{3b} は、2～5の整数であり；

t^{3c} は、1～4の整数であり；

t^{3d} は、1～4の整数であり；

t^{3e} は、1～20の整数であり；

A^{31} は、カルバモイルであり；

A^{32} は、それぞれ独立して、カルボキシであり；

K^4 は、非置換アルキル）で示される基である、上記項目（1）～（21）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。

（23） $-L-$ が $-S-$ である、上記項目（1）～（22）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。

（24）上記項目（1）～（23）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。

(25) 上記項目(1)～(23)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用組成物。

(26) 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(25)記載のコロナウイルス増殖阻害用組成物。

(27) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(25)記載のコロナウイルス増殖阻害用組成物。

(28) 上記項目(1)～(23)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。

(29) 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(28)に記載の医薬組成物。

(30) 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(28)に記載の医薬組成物。

(31) 上記項目(1)～(23)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。

(32) 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(31)に記載の増殖阻害方法。

(33) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(31)に記載の増殖阻害方法。

(34) 上記項目(1)～(23)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。

(35) 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(34)に記載の予防および／または治療方法。

(36) 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(34)に記載の予防および／または治療方法。

(37) 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)～(23)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。

(38) 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(37)に記載の使用。

(39) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(37)に記載の使用。

(40) 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)～(23)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。

(41) 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(40)に記載の使用。

(42) 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(40)に記載の使用。

(43) 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)～(23)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。

(44) 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(43)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(45) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(43)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(46) 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)～(23)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。

(47) 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(46)に記載の化合物またはその製薬上許容

される塩。

(48) 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(46)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(47) SARS-CoV-2のウイルス増殖を阻害するために用いられる、上記項目(24)～(27)のいずれかに記載の医薬組成物。

(48) SARS-CoV-2による感染症の重症化抑制のために用いられる、上記項目(24)～(27)および(47)のいずれかに記載の医薬組成物。

(49) 吸入剤である、上記項目(24)～(27)および(47)～(48)のいずれかに記載の医薬組成物。

(50) SARS-CoV-2の細胞融合を阻害するために用いられる、上記項目(24)～(27)および(47)～(49)のいずれかに記載の医薬組成物。

発明の効果

[0010] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス増殖阻害活性を有し、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。好ましくは、SARS-CoV-2による感染症の治療剤および／または予防剤として有用である。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1はSARS-CoV-2 MA-P10感染マウス (2×10^2 TCID₅₀/50 μ Lを接種)について、媒体および本発明化合物1.5 mg/kg、0.5 mg/kg、0.15 mg/kgを感染24時間および36時間後に投与した際の、感染48時間後の肺内ウイルス力価を示す。縦軸は、肺内ウイルス力価(TCID₅₀/mL)を示す。横軸は、各投与群を示す。

[図2]図2はSARS-CoV-2 MA-P10感染マウス (2×10^2 TCID₅₀/50 μ Lを接種)について、媒体および本発明化合物1.5 mg/kg、0.5 mg/kgを感染24時間後(QD)もしくは感染24時間後および36時間後(BID)に投与した際の、感染10日後までの生存率を示す。縦軸は、生存率(%)を示す。横軸

は、感染後の日数を示す。

[図3] 図3はSARS-CoV-2 MA-P10感染マウス (2×10^2 TCID₅₀/50 μ Lを接種) について、媒体および本発明化合物 1.5 mg/kg、0.5 mg/kg を感染 24 時間後(QD)もしくは感染 24 時間後および 36 時間後(BID)に投与した際の、感染 10 日後までの体重変動を示す。縦軸は、感染当日の体重を 100 %とした場合の体重変動 (%) を示す。横軸は、感染後の日数を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 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、その複数形の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。

[0013] 「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。

[0014] 「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。

[0015] 「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、エテニル、*n*-プロペニル、等が挙げられる。

[0016] 「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。

[0017] 「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。

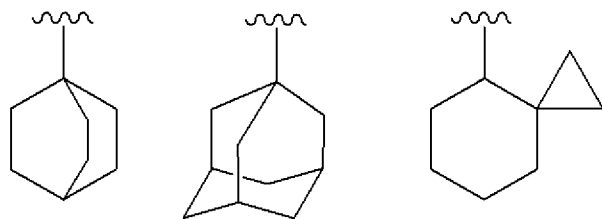
「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

[0018] 「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。

[0019] 「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4]



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。

[0020] 「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。

[0021] 「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、ベンゾフラニル、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。

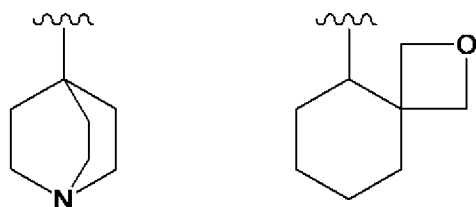
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0022] 「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。

[0023] 「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5]



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、チイラニル、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

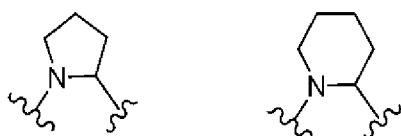
キセタニル、アゼチジニルが挙げられる。5員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキサチオラニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジオキサニル、ジオキソリル、チオラニル等が挙げられる。6員非芳香族複素環式基としては、例えば、ジオキサニル、チアニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリ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

[0024] 「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。

[0025] 「 R^1 および R^2 が、結合する窒素原子および炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」、「 R^{a1} が、隣接する炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」および「 $R^{a1'}$ が、隣接する炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化6]



[0026] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチル

シリル等が挙げられる。

[0027] 「脂肪修飾残基」とは、アミノ酸残基および／または化学修飾を施した有機残基を含む分子量 1 ～ 1000 を有する有機化合物の残基を意味する。当該アミノ酸残基は、天然アミノ酸および非天然アミノ酸が包含される。非天然アミノ酸は市販の非天然アミノ酸および天然アミノ酸から通常行われる方法によって合成できる非天然アミノ酸が包含される。

[0028] 本明細書中、「置換基群 α で置換されていてもよい」とは、「置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい」ことを意味する。置換基群 β 、 γ および γ' 等についても同様である。

[0029] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルケニルオキシ」、「置換アルキニルオキシ」、「置換アルキルカルボニルオキシ」、「置換アルケニルカルボニルオキシ」、「置換アルキニルカルボニルオキシ」、「置換アルキルカルボニル」、「置換アルケニルカルボニル」、「置換アルキニルカルボニル」、「置換アルキルオキシカルボニル」、「置換アルケニルオキシカルボニル」、「置換アルキニルオキシカルボニル」、「置換アルキルスルファニル」、「置換アルケニルスルファニル」、「置換アルキニルスルファニル」、「置換アルキルスルフィニル」、「置換アルケニルスルフィニル」、「置換アルキニルスルフィニル」、「置換アルキルスルホニル」、「置換アルケニルスルホニル」、「置換アルキニルスルホニル」等の置換基としては、次の置換基群 A が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群 A から選択される 1 以上の基と結合していてもよい。

置換基群 A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、ペンタフルオロチオ、トリアルキルシリル、

置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 α で置換され

ていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルホニル、置換基群 β で置換されていてもよいアミノ、置換基群 β で置換されていてもよいイミノ、置換基群 β で置換されていてもよいカルバモイルおよび置換基群 β で置換されていてもよいスルファモイル。

[0030] 置換基群 α ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、スルファニル、およびシアノ。

[0031] 置換基群 β ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 α

で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルホニルおよび置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルホニル。

[0032] 置換基群 γ ：置換基群 α 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニルおよびアルキニルカルボニル。

[0033] 置換基群 γ' ：置換基群 γ およびオキソ。

[0034] 「置換芳香族炭素環式基」および「置換芳香族複素環式基」の「芳香族炭素環」および「芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Bが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Bから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群B：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、ペンタフルオロチオ、トリアルキルシリル、

置換基群 α で置換されていてもよいアルキル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルカルボニルオキシ、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアル

ケニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 α で置換されていてもよいアルキニルスルホニル、置換基群 β で置換されていてもよいアミノ、置換基群 β で置換されていてもよいイミノ、置換基群 β で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 β で置換されていてもよいスルファモイル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭

素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシアルキル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 γ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニル

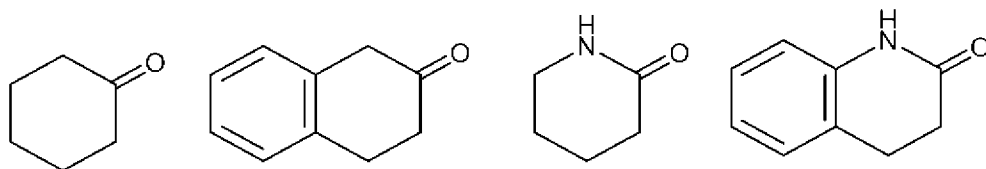
ルおよび置換基群 γ' で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

- [0035] 「置換非芳香族炭素環式基」、「置換非芳香族複素環式基」、「 R^1 および R^2 が、結合する窒素原子および炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」、「 R^{a1} が、隣接する炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」および「 $R^{a1'}$ が、隣接する炭素原子と一緒に形成する非芳香族複素環」の「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Cが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Cから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群C：置換基群Bおよびオキソ。

- [0036] 「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」が「オキソ」で置換されている場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子が置換されている環を意味する。

[化7]



- [0037] 式(1)で示される化合物における、各記号の好ましい態様を以下に示す。式(1)で示される化合物としては、以下に示される具体例のすべての組み合わせの態様が例示される。

なお、式(1)で示される化合物において、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 $R^{8'}$ 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 R^{16} 、 $R^{17'}$ 、 R^{18} 、 R^{20} および $R^{21'}$ は水素原子である。

- [0038] R^1 は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、A-1とする）。

R^1 は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、A-2とする）。

R^1 は、水素原子が挙げられる（以下、A-3とする）。

- [0039] R^2 は、水素原子、式： $-(CR^{2a}R^{2b})_{t^2}-Y^2$ （ここで、各記号は上記項目(1)と同義）で示される基、または、置換もしくは非置換のアルキ

ルが挙げられる（以下、B-1とする）。

R^2 は、水素原子、式： $-(CH_2)_{t^2}-Y^2$ （ここで、 t^2 は、1または2であり、 Y^2 は、置換基群a（置換基群a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換芳香族複素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基、または、置換基群b（置換基群b：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、B-2とする）。

R^2 は、水素原子、式： $-(CH_2)-Y^2$ （ここで、 Y^2 は、置換基群a（置換基群a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換芳香族複素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基、または、置換基群b（置換基群b：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、B-3とする）。

R^2 は、式： $-(CH_2)-Y^2$ （ここで、 Y^2 は、置換基群a（置換基群a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換芳香族複素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、B-4とする）。

R^2 は、置換基群b（置換基群b：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、B-5とする）。

R^2 は、式： $-(CH_2)-Y^2$ （ここで、 Y^2 は、置換基群a（置換基群a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基）で示

される基が挙げられる（以下、B-6とする）。

R^2 は、式： $-(CH_2)-Y^2$ （ここで、 Y^2 は、非置換芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、B-7とする）。

[0040] $R^{2'}$ は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、C-1とする）。

$R^{2'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、C-2とする）。

$R^{2'}$ は、水素原子が挙げられる（以下、C-3とする）。

$R^{2'}$ は、非置換アルキルが挙げられる（以下、C-4とする）。

[0041] R^1 および R^2 は、結合する窒素原子および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複素環を形成する（以下、D-1とする）。

R^1 および R^2 は、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、D-2とする）。

R^1 および R^2 は、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の5員非芳香族複素環を形成する（以下、D-3とする）。

R^1 および R^2 は、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換の5員非芳香族複素環を形成する（以下、D-4とする）。

[0042] R^3 は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、E-1とする）。

R^3 は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、E-2とする）。

R^3 は、水素原子が挙げられる（以下、E-3とする）。

R^3 は、非置換アルキルが挙げられる（以下、E-4とする）。

[0043] R^4 は、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、F-1とする）。

R^4 は、置換基群c（置換基群c：カルボキシ、ヒドロキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、F-2とする）。

R^4 は、置換基群 c（置換基群 c：カルボキシ、ヒドロキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる（以下、F-3 とする）。

R^4 は、非置換アルキルが挙げられる（以下、F-4 とする）。

[0044] R^6 は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{6a}R^{6b})_{t^6}-Y^6$ （ここで、各記号は上記項目（1）と同義）で示される基が挙げられる（以下、G-1 とする）。

R^6 は、非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^6}-Y^6$ （ここで、 t^6 は、1 または 2 であり、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-2 とする）。

R^6 は、非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^6$ （ここで、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-3 とする）。

R^6 は、非置換アルキルが挙げられる（以下、G-4 とする）。

R^6 は、式： $-(CH_2)-Y^6$ （ここで、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-5 とする）。

R^6 は、式： $-(CH_2)-Y^6$ （ここで、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-6 とする）。

R^6 は、式： $-(CH_2)-Y^6$ （ここで、 Y^6 は、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-7とする）。

R^6 は、式： $-(CH_2)-Y^6$ （ここで、 Y^6 は、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、G-8とする）。

[0045] $R^{6'}$ は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、H-1とする）。

$R^{6'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、H-2とする）。

$R^{6'}$ は、水素原子が挙げられる（以下、H-3とする）。

$R^{6'}$ は、非置換アルキルが挙げられる（以下、H-4とする）。

[0046] R^7 は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、I-1とする）。

R^7 は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、I-2とする）。

R^7 は、水素原子が挙げられる（以下、I-3とする）。

R^7 は、非置換アルキルが挙げられる（以下、I-4とする）。

[0047] R^8 は、式： $-(CR^{8a}R^{8b})t^8-Y^8$ （ここで、各記号は上記項目（1）と同義）で示される基が挙げられる（以下、J-1とする）。

R^8 は、式： $-(CH_2)t^8-Y^8$ （ここで、 t^8 は、1または2であり、 Y^8 は、置換基群e（置換基群e：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、J-2とする）。

R^8 は、式： $-(CH_2)-Y^8$ （ここで、 Y^8 は、置換基群e（置換基群e：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、J-3とする）。

R^8 は、式： $-(CH_2)-Y^8$ （ここで、 Y^8 は、置換基群 e（置換基群 e：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、J-4 とする）。

R^8 は、式： $-(CH_2)-Y^8$ （ここで、 Y^8 は、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、J-5 とする）。

R^8 は、式： $-(CH_2)-Y^8$ （ここで、 Y^8 は、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、J-6 とする）。

[0048] R^9 は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、K-1 とする）。

R^9 は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、K-2 とする）。

R^9 は、水素原子が挙げられる（以下、K-3 とする）。

R^9 は、非置換アルキルが挙げられる（以下、K-4 とする）。

[0049] R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{10a}R^{10b})t^{10}-Y^{10}$ （ここで、各記号は上記項目（1）と同義）で示される基が挙げられる（以下、L-1 とする）。

R^{10} は、置換基群 f（置換基群 f：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)t^{10}-Y^{10}$ （ここで、 t^{10} は、1 または 2 であり、 Y^{10} は、置換基群 g（置換基群 g：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、L-2 とする）。

R^{10} は、置換基群 f（置換基群 f：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^{10}$ （ここで、 Y^{10} は、置換基群 g

(置換基群 g : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基が挙げられる (以下、L-3 とする)。

R¹⁰は、置換基群 f (置換基群 f : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる (以下、L-4 とする)。

R¹⁰は、式 : $-(CH_2)-Y^{10}$ (ここで、Y¹⁰は、置換基群 g (置換基群 g : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基が挙げられる (以下、L-5 とする)。

R¹⁰は、置換基群 f (置換基群 f : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる (以下、L-6 とする)。

R¹⁰は、非置換アルキルが挙げられる (以下、L-7 とする)。

R¹⁰は、式 : $-(CH_2)-Y^{10}$ (ここで、Y¹⁰は、置換基群 g (置換基群 g : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる (以下、L-8 とする)。

R¹⁰は、式 : $-(CH_2)-Y^{10}$ (ここで、Y¹⁰は、非置換非芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる (以下、L-9 とする)。

R¹⁰は、式 : $-(CH_2)-Y^{10}$ (ここで、Y¹⁰は、非置換芳香族複素環式基) で示される基が挙げられる (以下、L-10 とする)。

[0050] R^{10'} は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる (以下、M-1 とする)。

R^{10'} は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる (以下、M-2 とする)。

$R^{10'}$ は、水素原子が挙げられる ($M-3$ とする)。

$R^{10'}$ は、非置換アルキルが挙げられる (以下、 $M-4$ とする)。

[0051] R^{11} は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる (以下、 $N-1$ とする)。

R^{11} は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる (以下、 $N-2$ とする)。

R^{11} は、水素原子が挙げられる (以下、 $N-3$ とする)。

R^{11} は、非置換アルキルが挙げられる (以下、 $N-4$ とする)。

[0052] R^{12} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{12a}R^{12b})t^{12}-Y^{12}$ (ここで、各記号は上記項目 (1) と同義) で示される基が挙げられる (以下、 $O-1$ とする)。

R^{12} は、置換基群 h (置換基群 h : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)t^{12}-Y^{12}$ (ここで、 t^{12} は、1 または 2 であり、 Y^{12} は、置換基群 i (置換基群 i : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる (以下、 $O-2$ とする)。

R^{12} は、置換基群 h (置換基群 h : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^{12}$ (ここで、 Y^{12} は、置換基群 i (置換基群 i : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる (以下、 $O-3$ とする)。

R^{12} は、置換基群 h (置換基群 h : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる (以下、 $O-4$ とする)。

R^{12} は、式： $-(CH_2)-Y^{12}$ （ここで、 Y^{12} は、置換基群 i （置換基群 i ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、O-5 とする）。

R^{12} は、置換基群 h （置換基群 h ：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる（以下、O-6 とする）。

R^{12} は、非置換アルキルが挙げられる（以下、O-7 とする）。

R^{12} は、式： $-(CH_2)-Y^{12}$ （ここで、 Y^{12} は、置換基群 i （置換基群 i ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、O-8 とする）。

R^{12} は、式： $-(CH_2)-Y^{12}$ （ここで、 Y^{12} は、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、O-9 とする）。

[0053] $R^{12'}$ は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、P-1 とする）。

$R^{12'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、P-2 とする）。

$R^{12'}$ は、水素原子が挙げられる（以下、P-3 とする）。

$R^{12'}$ は、非置換アルキルが挙げられる（以下、P-4 とする）。

[0054] R^{13} は、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、Q-1 とする）。

R^{13} は、非置換アルキルが挙げられる（以下、Q-2 とする）。

[0055] R^{15} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{15a}R^{15b})_t-Y^{15}$ （ここで、各記号は上記項目（1）と同義）で示される基が挙げられる（以下、R-1 とする）。

R^{15} は、置換基群 j （置換基群 j ：カルボキシ、カルバモイル、アミノお

よびグアニジノ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{15}}-Y^{15}$ (ここで、 t^{15} は、1または2であり、 Y^{15} は、置換基群k (置換基群k：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル)から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基)で示される基が挙げられる (以下、R-2とする)。

R^{15} は、置換基群j (置換基群j：カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^{15}$ (ここで、 Y^{15} は、置換基群k (置換基群k：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル)から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基)で示される基が挙げられる (以下、R-3とする)。

R^{15} は、置換基群j (置換基群j：カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる (以下、R-4とする)。

R^{15} は、式： $-(CH_2)-Y^{15}$ (ここで、 Y^{15} は、置換基群k (置換基群k：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル)から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基)で示される基が挙げられる (以下、R-5とする)。

R^{15} は、置換基群j (置換基群j：カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる (以下、R-6とする)。

R^{15} は、非置換アルキルが挙げられる (以下、R-7とする)。

R^{15} は、式： $-(CH_2)-Y^{15}$ (ここで、 Y^{15} は、置換基群k (置換基群k：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル)から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基)で示される基が挙げられる (以下、R-8とする)。

R^{15} は、式： $-(CH_2)-Y^{15}$ (ここで、 Y^{15} は、非置換芳香族複素環

式基)で示される基が挙げられる(以下、R-9とする)。

[0056] $R^{15'}$ は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる(以下、S-1とする)。

$R^{15'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる(以下、S-2とする)。

$R^{15'}$ は、水素原子が挙げられる(以下、S-3とする)。

$R^{15'}$ は、非置換アルキルが挙げられる(以下、S-4とする)。

[0057] R^{17} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{17a}R^{17b})_{t^{17}}-Y^{17}$ で示される基が挙げられる(以下、T-1とする)。

R^{17} は、置換基群 I (置換基群 I : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{17}}-Y^{17}$ (ここで、 t^{17} は、1 または 2 であり、 Y^{17} は、置換基群 m (置換基群 m : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる(以下、T-2とする)。

R^{17} は、置換基群 I (置換基群 I : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^{17}$ (ここで、 Y^{17} は、置換基群 m (置換基群 m : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる(以下、T-3とする)。

R^{17} は、置換基群 I (置換基群 I : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる(以下、T-4とする)。

R^{17} は、式： $-(CH_2)-Y^{17}$ (ここで、 Y^{17} は、置換基群 m (置換基群 m : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる(以下、T-5とする)。

R¹⁷は、置換基群 l（置換基群 l：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる（以下、T-6 とする）。

R¹⁷は、非置換アルキルが挙げられる（以下、T-7 とする）。

[0058] R¹⁹は、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、U-1 とする）。

R¹⁹は、置換基群 n（置換基群 n：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、U-2 とする）。

R¹⁹は、置換基群 n（置換基群 n：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる（以下、U-3 とする）。

R¹⁹は、非置換アルキルが挙げられる（以下、U-4 とする）。

[0059] R^{19'} は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、V-1 とする）。

R^{19'} は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、V-2 とする）。

R^{19'} は、水素原子が挙げられる（以下、V-3 とする）。

R^{19'} は、非置換アルキルが挙げられる（以下、V-4 とする）。

[0060] R²¹は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(C R^{21a} R^{21b})_{t^{21}}-Y^{21}$ で示される基が挙げられる（以下、W-1 とする）。

R²¹は、置換基群 o（置換基群 o：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{21}}-Y^{21}$ （ここで、 t^{21} は、1 または 2 であり、 Y^{21} は、置換基群 p（置換基群 p：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、W-2 とする）。

R²¹は、置換基群 o（置換基群 o：カルボキシ、カルバモイルおよびヒド

ロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)-Y^{21}$ (ここで、 Y^{21} は、置換基群 p (置換基群 p：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基) で示される基が挙げられる (以下、W-3 とする)。

R²¹は、置換基群○（置換基群○：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルが挙げられる（以下、W-4とする）。

R²¹は、式： $-(CH_2)-Y^{21}$ （ここで、Y²¹は、置換基群p（置換基群p：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基）で示される基が挙げられる（以下、W-5とする）。

R²¹は、置換基群○（置換基群○：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルが挙げられる（以下、W-6とする）。

R²¹は、非置換アルキルが挙げられる（以下、W-7とする）。

[0061] R^{22} は、水素原子、または、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、 $X-1$ とする）。

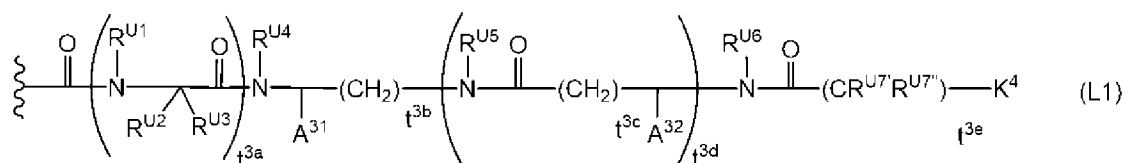
R^{22} は、水素原子、または、非置換アルキルが挙げられる（以下、 $X-2$ とする）。

R^{22} は、水素原子が挙げられる（以下、 $X-3$ とする）。

R²²は、非置換アルキルが挙げられる（以下、X-4とする）。

[0062] Xは、 $-C(=O)NH_2$ 、または、式(L1)：

[化8]



(式中、

R^{U1} 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^{U2} 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；

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および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複素環を形成してもよく；

R^{U3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{U3a}R^{U3b})_{t^{U3}}-Y^{U3}$ （ここで、 R^{U3a} および R^{U3b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、または、置換もしくは非置換のアルキルであり； t^{U3} は、1～3の整数であり； Y^{U3} 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芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{U4} 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；

R^{U5} 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^{U6} 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；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{U7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{3a} は、0～8の整数であり；

t^{3b} は、1～6の整数であり；

t^{3c} は、1～6の整数であり；

t^{3d} は、1～6の整数であり；

t^{3e} は、1～20の整数であり；

A^{31} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

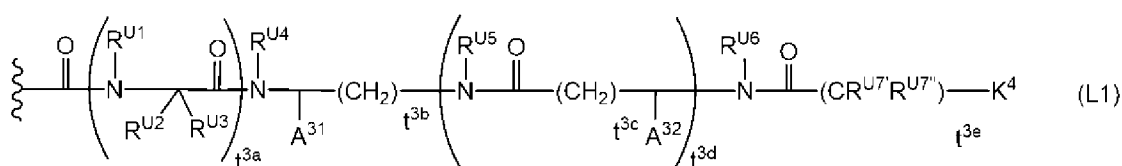
A^{32} は、それぞれ独立して、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K^4 は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、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）で示される基が挙げられる（以下、 $Y-1$ とする）。

[0063] X は、 $-C(=O)NH_2$ が挙げられる（以下、 $Y-2$ とする）。

[0064] X は、式（L1）：

[化9]



（式中、

R^{U1} は、それぞれ独立して、水素原子、または、非置換アルキルであり；

R^{U2} は、それぞれ独立して、水素原子であり；

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{U3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_t^{U3}-Y^{U3}$ （ここで、 t^{U3} は、1または2であり； Y^{U3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{U4} は、水素原子であり；

R^{U5} は、それぞれ独立して、水素原子であり；

R^{U6} は、水素原子であり；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

$R^{U7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

t^{3a} は、 $1 \sim 7$ の整数であり；

t^{3b} は、 $2 \sim 5$ の整数であり：

t^{3c} は、 $1 \sim 4$ の整数であり：

t^{3d} は、 $1 \sim 4$ の整数であり：

t^{3e} は、 $1 \sim 20$ の整数であり：

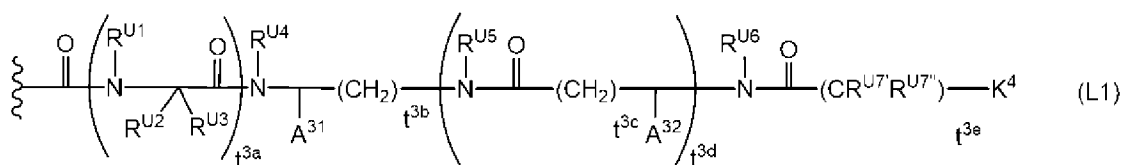
A³¹は、カルバモイルまたはカルボキシであり；

A³²は、それぞれ独立して、カルボキシであり；

K⁴は、非置換アルキルまたはカルボキシ)で示される基が挙げられる(以下、Y-3とする)。

[0065] Xは、式(L1)：

[化10]



(式中、

R^{U1}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^{U2}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；

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{U3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_t^{U3}-Y^{U3}$ （ここで、 t^{U3} は、1または2であり； Y^{U3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳

香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基)で示される基であり；

R^{U4}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：

R^{U5}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^{U6}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；

$R^{U'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{3a} は、 $0 \sim 8$ の整数であり：

t^{3b} は、 $1 \sim 6$ の整数であり：

t^{3c} は、 $1 \sim 6$ の整数であり：

t^{3d} は、1～6の整数であり；

t^{3e} は、 $1 \sim 20$ の整数であり：

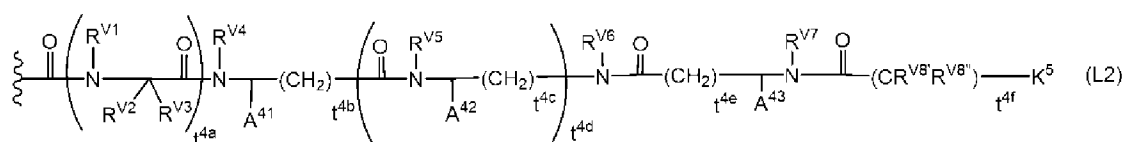
A³¹は、カルバモイル、または、カルボキシであり：

A³²は、それぞれ独立して、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K⁴は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、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）で示される基が挙げられる（以下、Y-4とする）。

[0066] Xは、式(L2)：

[化11]



(式中、

R^{v1}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^{V2} 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；

または、 R^{V1} および R^{V2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{V3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{V3}}-Y^{V3}$ （ここで、 t^{V3} は、1 または 2 であり； Y^{V3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{V4} 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^{V5} 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^{V6} 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^{V7} 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；

$R^{V8'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{V8''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{4a} は、0～4 の整数であり；

t^{4b} は、1～6 の整数であり；

t^{4c} は、1～6 の整数であり；

t^{4d} は、0～10 の整数であり；

t^{4e} は、1～6 の整数であり；

t^{4f} は、1～20の整数であり；

A^{41} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

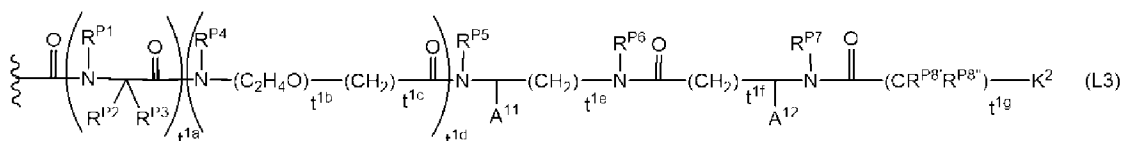
A^{42} は、それぞれ独立して、カルバモイル、または、カルボキシであり；

A^{43} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K^5 は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、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）で示される基が挙げられる（以下、 $Y-5$ とする）。

[0067] X は、式（L3）：

[化12]



R^{P1} 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^{P2} 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；

または、 R^{P1} および R^{P2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒に、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{P3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{P3}}-Y^{P3}$ （ここで、 t^{P3} は、1または2であり； Y^{P3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{P4} 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^{P5} 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^{P6} 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^{P7} 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；

$R^{P8'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{P8''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{1a} は、0～4の整数であり；

t^{1b} は、1～20の整数であり；

t^{1c} は、1～4の整数であり；

t^{1d} は、1～3の整数であり；

t^{1e} は、1～6の整数であり；

t^{1f} は、1～4の整数であり；

t^{1g} は、1～20の整数であり；

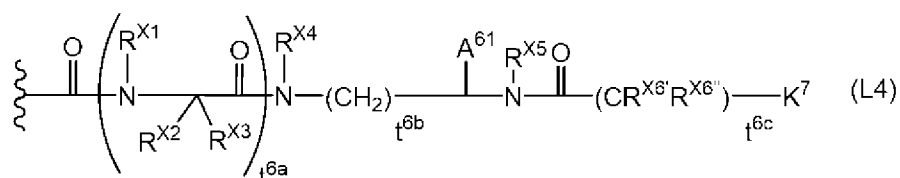
A^{11} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

A^{12} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K^2 は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、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）で示される基が挙げられる（以下、Y-6とする）。

[0068] Xは、式（L4）：

[化13]



(式中、

R^{x1} 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^{x2} 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；

または、 R^{x1} および R^{x2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{x3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 q （置換基群 q ：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{x3}}-Y^{x3}$ （ここで、 t^{x3} は、1または2であり； Y^{x3} は、置換基群 r （置換基群 r ：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{x4} 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^{x5} 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；

$R^{x6'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{x6''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{6a} は、0～4の整数であり；

t^{6b} は、1～6の整数であり；

t^{6c} は、1～20の整数であり；

A^{61} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

K^7 は、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、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の芳香

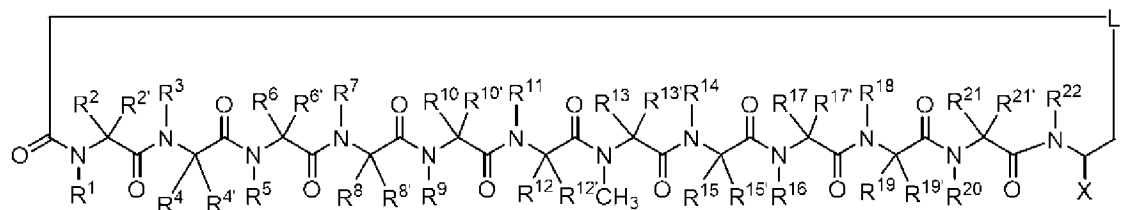
族炭素環式基、または、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基）で示される基が挙げられる（以下、Y-7とする）。

[0069] -L-は、-S-または-SO₂-が挙げられる（以下、Z-1とする）。

-L-は、-S-が挙げられる（以下、Z-2とする）。

[0070] 式（I）：

[化14]



R^{11} は、 $(N-3)$ であり；
 R^{12} は、 $(O-8)$ であり；
 $R^{12'}$ は、 $(P-3)$ であり；
 R^{13} は、 $(Q-2)$ であり；
 R^{15} は、 $(R-6)$ であり；
 $R^{15'}$ は、 $(S-3)$ であり；
 R^{17} は、 $(T-5)$ であり；
 R^{19} は、 $(U-4)$ であり；
 $R^{19'}$ は、 $(V-3)$ であり；
 R^{21} は、 $(W-5)$ であり；
 R^{22} は、 $(X-3)$ であり；
 X は、 $(Y-4)$ であり；
 $-L-$ は、 $(Z-2)$ である。

[0072] 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。

[0073] 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り、式(1)で示される化合物の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。

[0074] 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。

[0075] 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。

[0076] 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よい。

[0077] 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。

[0078] 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ト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、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{C}$

$\text{OO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m}-\text{NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 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- 、 CH_2FSO_3- 、 C
 $\text{F}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p}-\text{CH}_3\text{O}-\text{PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p}-\text{CH}_3\text{Ph}$
 SO_3- が挙げられる。

[0079] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス増殖阻害活性を有するため、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。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。

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 ($\beta\text{-coronavirus lineage A}$)、ベータコロナウイルスB系統 ($\beta\text{-coronavirus lineage B}$)

、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 B) 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。

なお、ウイルスは増殖や感染を繰り返す中で変異することが一般的に知られている。上記コロナウイルスには、本発明に係る化合物が、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を発揮することができる株である限り、当該分野で公知の変異株のみならず、今後出現する変異株も含まれる。SARS-CoV-2の公知の変異株としては、例えば、本明細書の実施例で使用した変異株が挙げられる。

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。

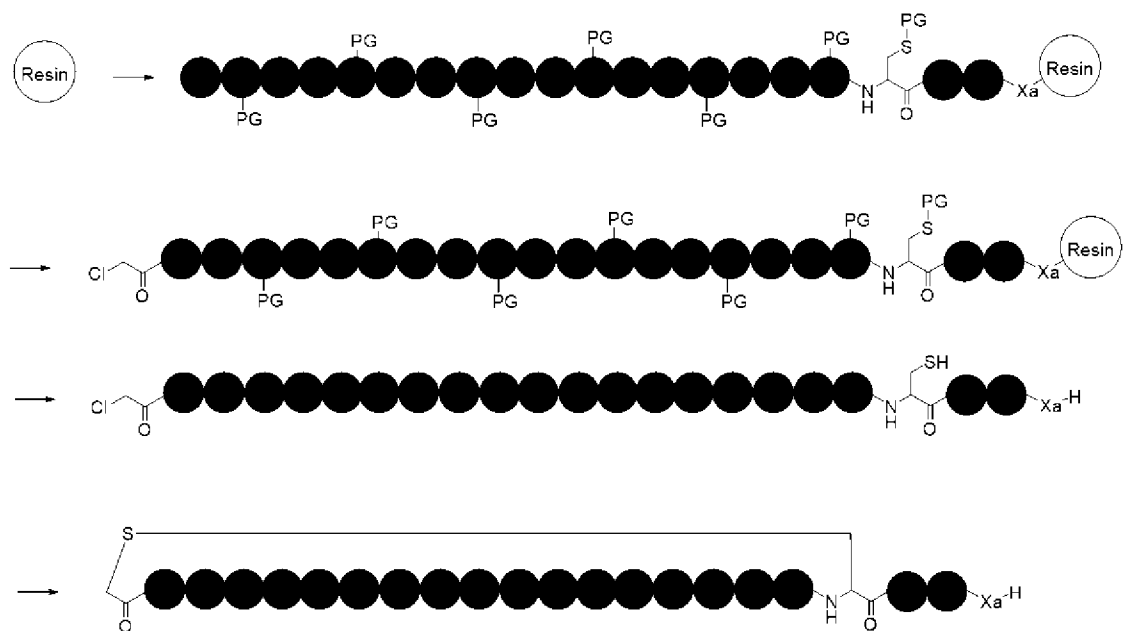
コロナウイルス感染症としては、特に好ましくは、新型コロナウイルス感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）が挙げられる。

[0080]（本発明の化合物の製造法）

本発明に係る式（１）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、通常の有機化学およびペプチド合成の実験で行う処理を行えばよい。

（一般合成法１）

[化15]



（式中、R e s i nは樹脂であり、－X a－は－O－、－NH－等であり、P Gは保護基であり、

[化16]

●

はアミノ酸等のビルディングブロックである。）

F m o c 基を α アミノ基の保護基として用いるペプチド固相合成法（F m o c 法）を基礎として、上記ルートで合成を行うことができる。すなわち、

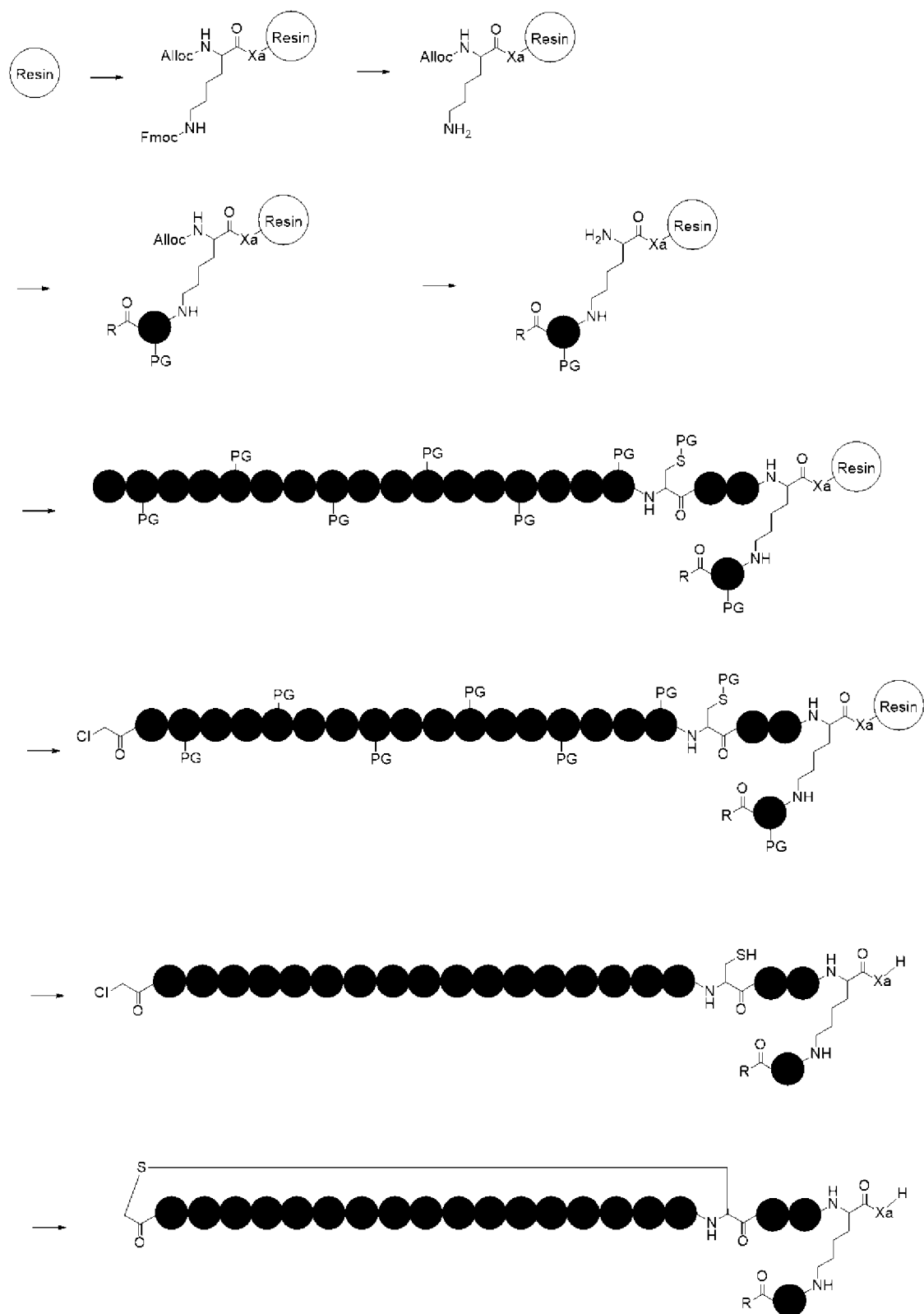
- 1）ペプチド合成用樹脂に F m o c 法によりペプチドを鎖伸させる工程、
- 2）N末端をクロロアセチル化する工程、

3) 側鎖官能基の脱保護と同時に樹脂からペプチド鎖を切り出す工程、
4) クロロアセチル基とチオール基を反応させ環化する工程、
の4段階の工程で合成することができる。

例えば、WO2020110011A1、WO2014151634A1
等に記載の方法を用いて、合成することができる。

[0081] (一般合成法2)

[化17]



(式中、Resinは樹脂であり、-Xa-は-O-、-NH-等であり、R-C(=O)-は脂肪族アシル基の修飾基(例えば、パルミトイル基、ミ

リストイル基等)であり、PGは保護基であり、

[化18]



はアミノ酸等のビルディングブロックである。)

Fmoc基を α アミノ基の保護基として用いるペプチド固相合成法(Fmoc法)を基礎として、上記ルートで合成を行うことができる。すなわち、

1) Alloc-Lys(Fmoc)-OHをペプチド合成用樹脂に担持する工程、

2) 脱Fmoc化する工程、

3) 脱保護されたアミノ基からの側鎖伸長させる工程、

4) 脱Alloc化する工程、

5) 脱保護されたアミノ基からFmoc法によりペプチドを鎖伸させる工程、

6) N末端をクロロアセチル化する工程、

7) 側鎖官能基の脱保護と同時に樹脂からペプチド鎖を切り出す工程、

8) クロロアセチル基とチオール基を反応させ環化する工程、

の8段階の工程で合成した。

例えば、WO2016077518A1等に記載の方法を用いて、合成することができる。

[0082] 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 (f u 値) が高い。
- i) 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 (H S) またはヒト血清アルブミン (H S A) 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。

コロナウイルス増殖阻害剤としては、例えば後述の中和活性評価試験 (試験例 1) において、例えば EC_{50} が $10 \mu M$ 以下、好ましくは $1 \mu M$ 以下、より好ましくは $100 nM$ 以下である態様が挙げられる。

[0083] 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。

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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）若しくは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。

[0087] 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0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/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0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～5mg/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。

[0088] 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。

[0089] 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

[0090] 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。

[0091] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

A l l o c : アリルオキシカルボニル

A r g : アルギニン

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

C y s : システイン

D C M : ジクロロメタン

D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D I C : N , N' - ジイソプロピルカルボジイミド

D O D T : 3 , 6 - ジオキサー 1 , 8 - オクタンジオール

F B S : ウシ胎児血清

F m o c : 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル

G l u : グルタミン酸

H A T U : 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート

I l e : イソロイシン

L y s : リシン

M T B E : メチル t e r t - ブチルエーテル

O x y m a : シアノ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル

P b f : 2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチルジヒドロベンゾフラン - 5 - スルホニル

P B S : リン酸緩衝液

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

Phe : フェニルアラニン

tBu : tert -ブチル

TFA : トリフルオロ酢酸

TIS : トリイソプロピルシラン

Trp : トリプトファン

Trt : トリチル

Tyr : チロシン

mM : mmol/L

μM : $\mu\text{mol/L}$

nM : nmol/L

[0092] (化合物の同定方法)

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。

(HPLC-MS 分析方法 A)

カラム : Kinetex EVO C18 ($2.6 \mu\text{m i.d.}$ $2.1 \times 50 \text{ mm}$) (Agilent)

流速 : 0.5 mL/分

UV 検出波長 : 220 nm

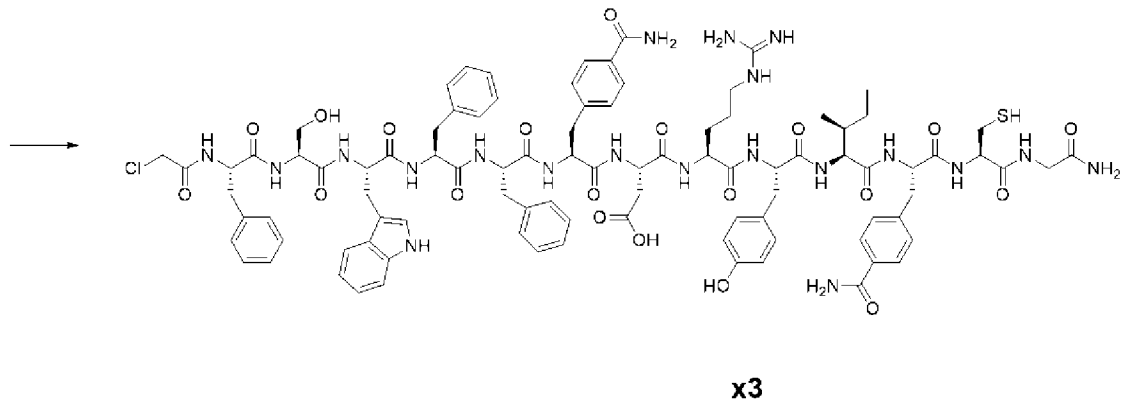
移動相 : [A] は 0.05% トリフルオロ酢酸含有水溶液、[B] は 0.05% トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント : 6 分間で $10\% - 95\%$ 溶媒 [B] のリニアグラジエント

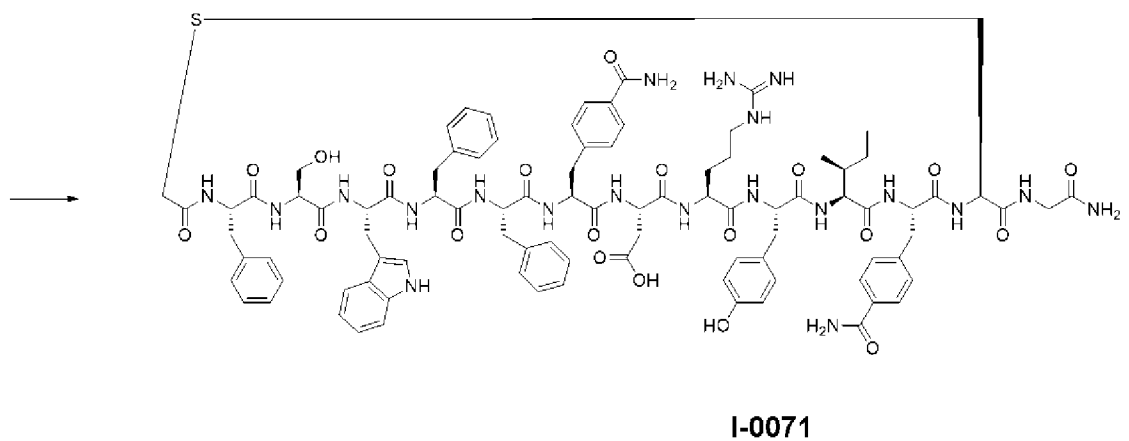
質量分析 : 「 $\text{ESI-MS}(+)$ 」は陽イオンモードで行われた電子噴射イオン化質量分析を意味し、検出された質量を「 m/z 」単位記号の後に報告する。正確な質量が 1000 よりも大きい化合物は、しばしば、二重荷電イオンまたは三重荷電イオンとして検出された。

[0093] (化合物の分取方法)

[化21]



[化22]



環状ペプチド（I-0071）の合成は一般合成法1をもとに、上記合成スキームに従い、下記の手順により合成した。

[0095] 第1工程：Rink Amide Protide樹脂（CEM、277mg、0.18mmol/g、0.05mmol）を用いて、ペプチド鎖伸長反応をBiotage社自動ペプチド合成装置Syro 1（TM）を用い実施した。樹脂（0.05mmol相当）を反応用ベッセルに加え、DMF中で、以下の1）から6）に従って順次アミノ酸を連結し、ペプチド中間体樹脂x1を得た。

1) Arg : Fmoc-Arg(Pbf)-OH 4当量、HATU 4当量、DIPEA 8当量を樹脂に加え、75℃で20分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

2) Cys : Fmoc-Cys(Trt)-OH 4当量、HATU 4

当量、D I P E A 8当量を樹脂に加え、室温で40分間反応させた。

3) T r p : F m o c - T r p (B o c) - O H 4当量、H A T U 4当量、D I P E A 8当量を樹脂に加え、75℃で20分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

4) I l e : F m o c - I l e - O H 4当量、H A T U 4当量、D I P E A 8当量を樹脂に加え、75℃で20分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

5) その他のアミノ酸 : F m o c 保護アミノ酸 4当量、H A T U 4当量、D I P E A 8当量を樹脂に加え、75℃で20分間反応させた。

6) F m o c 基の脱保護は、20%ピペリジンDMF溶液を樹脂に加え、室温で3分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、室温で10分間反応させた。

[0096] 第2工程：引き続き自動ペプチド合成装置 S y r o 1 (B i o t a g e 社) を用い、得られた樹脂 (x 1、0.05mmol 相当) に対し、2-クロロ酢酸 4当量、H A T U 4当量、D I P E A 4当量を樹脂に加え、室温で40分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。樹脂をDMFで洗浄後、反応ベッセルから取り出し、MeOH、MTBEで順次さらに洗浄後、真空ポンプで減圧乾燥することで、乾燥させたペプチド中間体樹脂 x 2を得た。

[0097] 第3工程：得られた中間体樹脂 (x 2、0.05mmol 相当) をフィルター付きチューブ容器に移し、TFA/TIS/DODT/水 (体積比で92.5 : 2.5 : 2.5 : 2.5) を4ml加えて、室温で1.5時間反応させた。樹脂をろ過により除去した後、ろ液をMTBE/ヘキサン (体積比で1 : 1) 40mlに加え、切断された粗ペプチドを遠心操作により沈殿させた。上清を除去後、さらにMTBEで2回沈殿を洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥させることで、粗ペプチド中間体 x 3を85mg得た。

[0098] 第4工程：上記で得られた粗ペプチド残渣 x 3をDMSO (10ml) に溶解し、トリエチルアミン0.25mlを加えて室温で18時間反応させた。

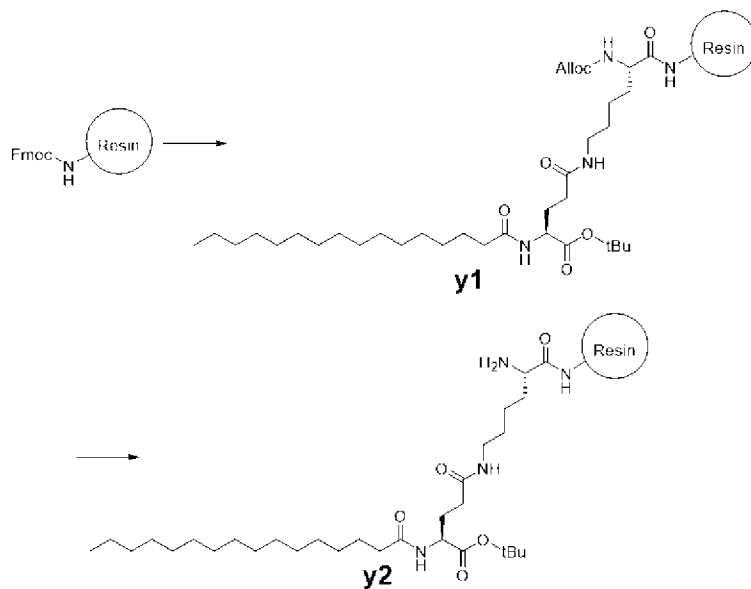
環化反応の進行を確認後、反応液を遠心濃縮機で濃縮し、粗環状ペプチド残渣を得た。

[0099] 第5工程：上記で得られた粗ペプチド残渣（0.025 mmol 相当）を DMSO（0.85 ml）／アセトニトリル（0.25 ml）／水（0.25 ml）で希釈後、ディスクフィルターで濾過し、HPLCメソッド1で精製した。目的物のフラクションを凍結乾燥することで、精製された環状ペプチド（1-0071）（7.1 mg）を得た。HPLC-MS（分析方法A、保持時間：2.24分、測定値：ESI-MS（+） $m/z = 1859.4$ （M+H）、計算値：1859.8（M+H））。

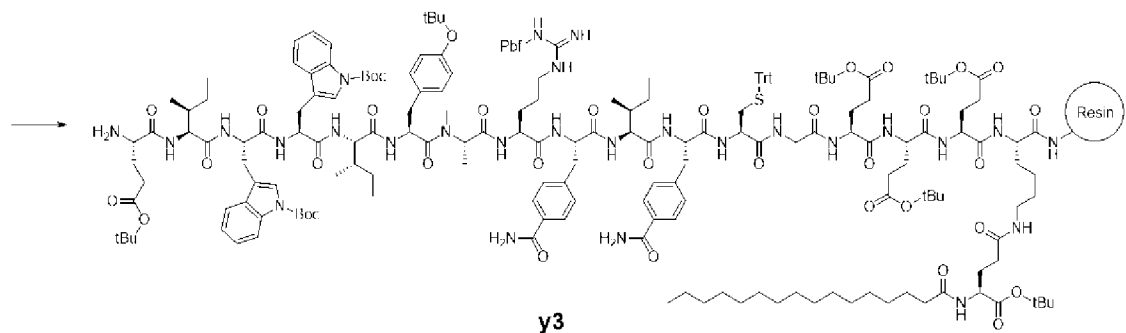
実施例 2

[0100] 環状ペプチド（1-0042）の合成

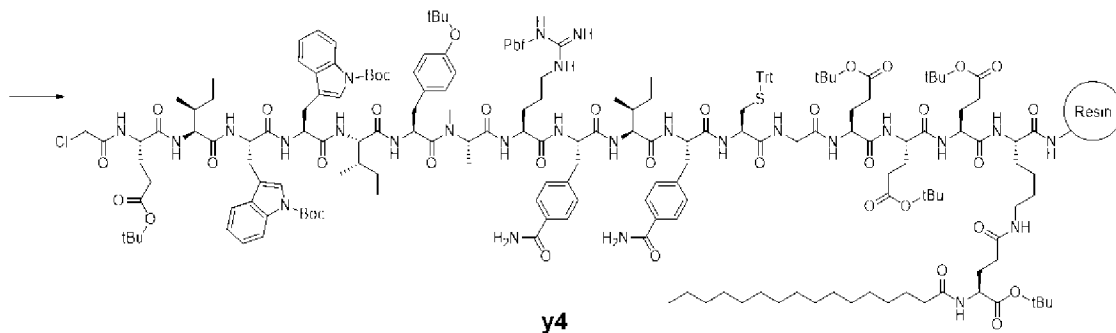
[化23]



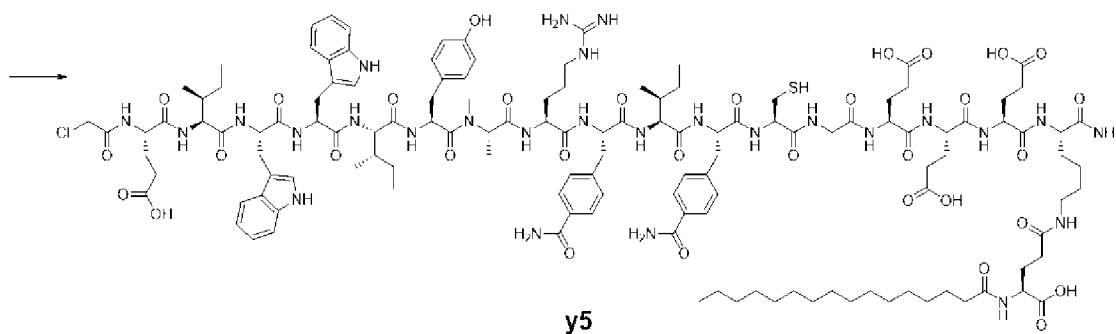
[化24]



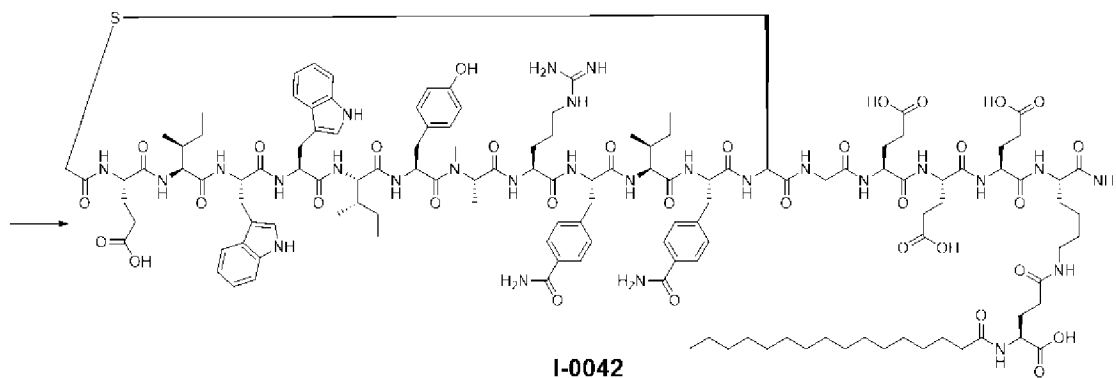
[化25]



[化26]



[化27]



環状ペプチド（1-0042）の合成は一般合成法2をもとに、上記合成スキームに従い、下記の手順により合成した。

[0101] 第1工程：ペプチド伸長反応は、CEM社自動ペプチド合成装置Liberty Blue (TM) を用い実施した。Fmoc-HN-SAL-HBMA樹脂 (GLbiochem、2.85g、0.70mmol/g、2mmol) を反応用ベッセルに加え、DMF中で、以下の1) から4) に従って順次アミノ酸を連結した。得られた樹脂を反応ベッセルから取り出し、DMF

(30 ml)、MeOH (30 ml)、MTBE (30 ml) で洗浄後、真空ポンプで減圧乾燥させた。この操作を6回行い、乾燥させたペプチド中間体樹脂 (12 mmol 相当) y 1 を得た。

1) Alloc-Lys (Fmoc)-OH を2当量、DIC、Oxyma をそれぞれ3当量加え、90℃で4分間反応させた。

2) Fmoc-Glu (OH)-O、DIC、Oxyma をそれぞれ3当量加え、90℃で4分間反応させた。

3) パルミチン酸、DIC、Oxyma をそれぞれ3当量加え、90℃で4分間反応させた。

4) Fmoc 基の脱保護は、20%ピペリジンDMF溶液で行った。

[0102] 第2工程：得られた中間体樹脂 (y 1、12 mmol 相当) に対し、DCM 500 ml、Pd (PPh₃)₄ (3.47 g、3 mmol)、phenylsilane (6.49 g、60 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。溶液を排出した後、DMF、MeOH、MTBE で洗浄後、真空ポンプで減圧乾燥させ、ペプチド中間体樹脂 y 2 を21.1 g 得た。

[0103] 第3工程：中間体樹脂 y 2 を用いペプチド鎖伸長反応を行った。CEM社自動ペプチド合成装置 Liberty PRIME (TM) の反応用ベッセルに0.05 mmol 相当の中間体樹脂 y 2 を加え、DMF 中で、以下の1) から5) に従って順次アミノ酸を連結し、ペプチド中間体樹脂 y 3 を得た。

1) Arg : Fmoc-Arg (Pbf)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、60℃で10分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

2) 11残基目のTyr : Fmoc-Tyr (tBu)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

3) 13残基目のTrp : Fmoc-Trp (Boc)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反

応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

4) その他のアミノ酸：Fmoc保護アミノ酸 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。

5) Fmoc基の脱保護は、25%ピロリジンDMF溶液を樹脂に加え、110℃で40秒間反応させた。

[0104] 第4工程：引き続き自動ペプチド合成装置 Liberty PRIME (CEM社)を用い、得られた樹脂(y3、0.05mmol相当)に対し、2-クロロ酢酸 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、90℃で2分間反応させた。樹脂をDMFで洗浄後、反応ベッセルから取り出し、MeOH、MTBEで順次さらに洗浄後、真空ポンプで減圧乾燥することで、乾燥させたペプチド中間体樹脂y4を得た。

[0105] 第5工程：得られた中間体樹脂(y4、0.05mmol相当)をフィルター付きチューブ容器に移し、TFA/TIS/DODT/水(体積比で92.5:2.5:2.5:2.5)を4ml加えて、室温で1.5時間反応させた。樹脂をろ過により除去した後、ろ液をMTBE/ヘキサン(体積比で1:1)40mlに加え、切断された粗ペプチドを遠心操作により沈殿させた。上清を除去後、さらにMTBEで2回沈殿を洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥させることで、粗ペプチド中間体y5を111mg得た。

[0106] 第6工程：上記で得られた粗ペプチド残渣y5をDMSO(10ml)に溶解し、トリエチルアミン0.25mlを加えて室温で18時間反応させた。環化反応の進行を確認後、反応液を遠心濃縮機で濃縮し、粗環状ペプチド残渣を得た。

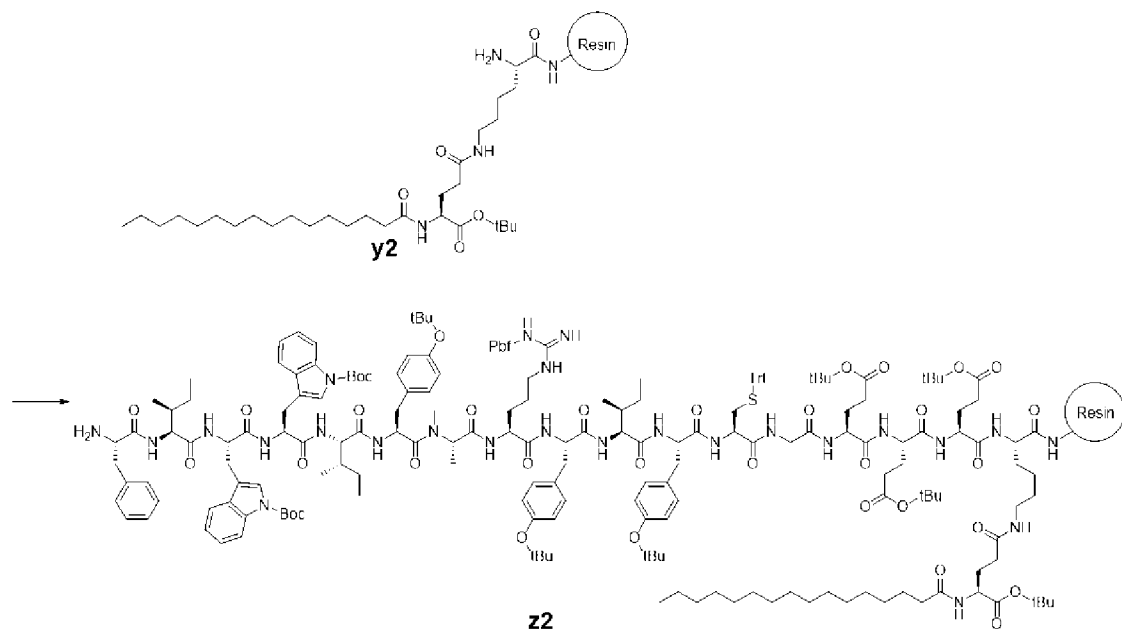
[0107] 第7工程：上記で得られた粗ペプチド残渣(0.025mmol相当)をDMSO(0.85ml)/アセトニトリル(0.25ml)/水(0.25ml)で希釈後、ディスクフィルターで濾過し、HPLCメソッド1で精製した。目的物のフラクションを凍結乾燥することで、精製されたペプチド(1-0042)(12.2mg)を得た。HPLC-MS(分析方法A、保

持時間：3.27分、測定値：ESI-MS (+) $m/z = 2726.7$ (M+H)
、計算値：2725.4 (M+H)。

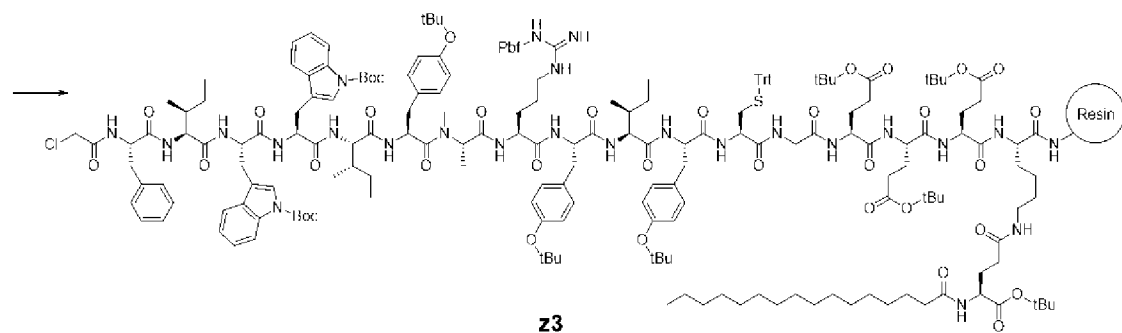
実施例 3

[0108] 環状ペプチド (1-0037) の合成

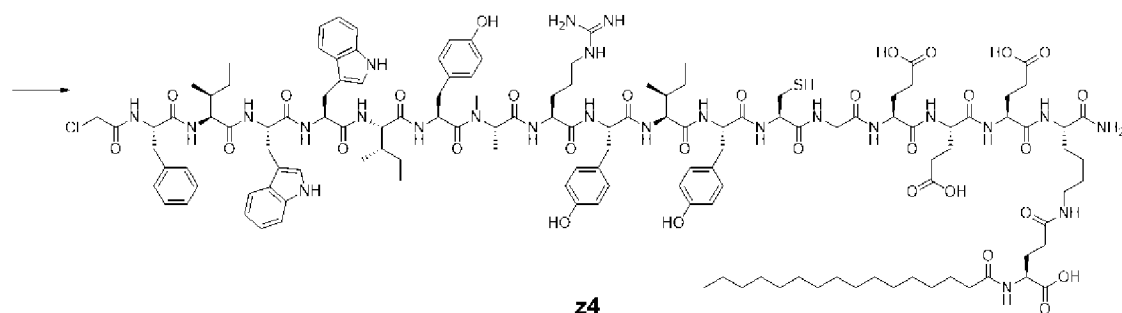
[化28]



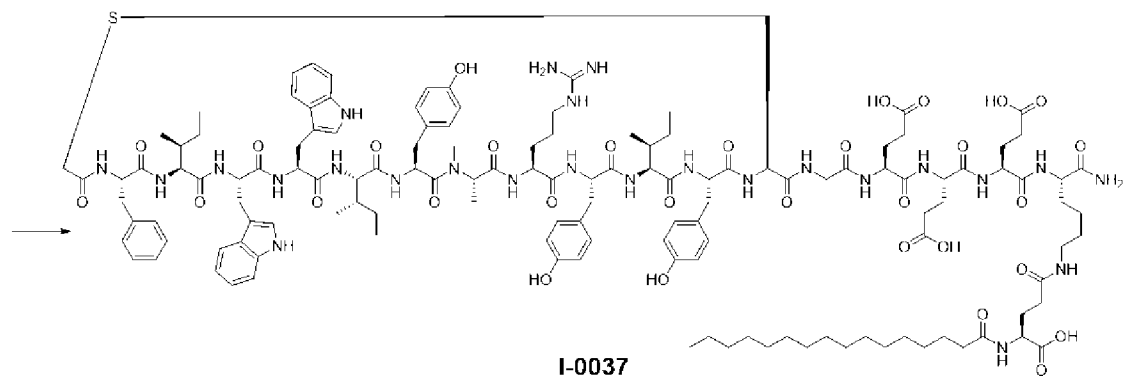
[化29]



[化30]



[化31]



環状ペプチド（I-0037）の合成は一般合成法2をもとに、上記合成スキームに従い、下記の手順により合成した。

[0109] 第1工程：環状ペプチド（I-0042）の合成と同様の手法により得た中間体樹脂y2を用いペプチド鎖伸長反応を行った。CEM社自動ペプチド合成装置 Liberty PRIME (TM) の反応用ベッセルに0.05 mmol相当の中間体樹脂y2を加え、DMF中で、以下の1)から6)に従って順次アミノ酸を連結し、ペプチド中間体樹脂z2を得た。

1) Arg: Fmoc-Arg(Pbf)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、60℃で10分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

2) Phe: Fmoc-Phe-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

3) 11残基目のTyr: Fmoc-Tyr(tBu)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

4) 13残基目のTrp: Fmoc-Trp(Boc)-OH 5当量、DIC 10当量、Oxyma 5当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。反応液を留去した後、再度同じ試薬を添加し、同じ条件で反応させた。

5) その他のアミノ酸 : Fmoc 保護アミノ酸 5 当量、DIC 10 当量、Oxyma 5 当量を樹脂に加え、105℃で1分間反応させた。

6) Fmoc 基の脱保護は、25%ピロリジンDMF溶液を樹脂に加え、110℃で40秒間反応させた。

[0110] 第2工程 : 引き続き自動ペプチド合成装置 Liberty PRIME (CEM社) を用い、得られた樹脂 (0.05 mmol 相当) に対し、2-クロロ酢酸 5 当量、DIC 10 当量、Oxyma 5 当量を樹脂に加え、90℃で2分間反応させた。樹脂をDMFで洗浄後、反応ベッセルから取り出し、MeOH、MTBEで順次さらに洗浄後、真空ポンプで減圧乾燥することで、乾燥させたペプチド中間体樹脂を得た。

[0111] 第3工程 : 得られた中間体樹脂 (0.05 mmol 相当) をフィルター付きチューブ容器に移し、TFA/TIS/DODT/水 (体積比で92.5 : 2.5 : 2.5 : 2.5) を4ml加えて、室温で1.5時間反応させた。樹脂をろ過により除去した後、ろ液をMTBE/ヘキサン (体積比で1 : 1) 40mlに加え、切断された粗ペプチドを遠心操作により沈殿させた。上清を除去後、さらにMTBEで2回沈殿を洗浄し、真空ポンプで減圧乾燥させることで、粗ペプチド中間体xを98mg得た。

[0112] 第4工程 : 上記で得られた粗ペプチド残渣をDMSO (10ml) に溶解し、トリエチルアミン0.25mlを加えて室温で18時間反応させた。環化反応の進行を確認後、反応液を遠心濃縮機で濃縮し、粗環状ペプチド残渣を得た。

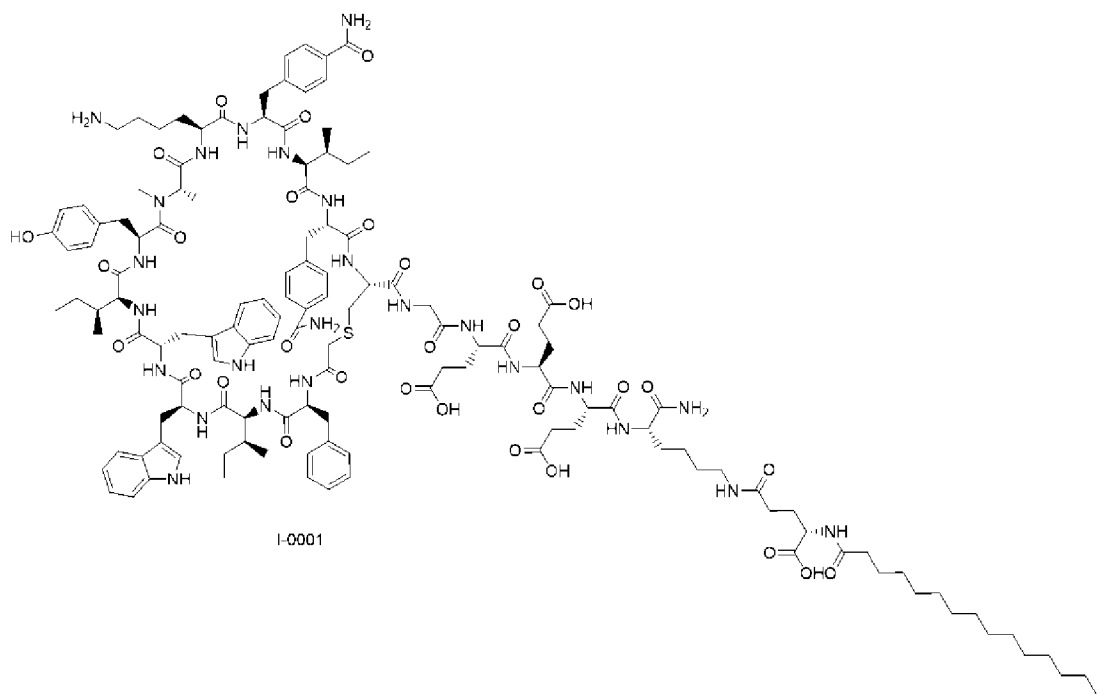
[0113] 第5工程 : 上記で得られた粗ペプチド残渣 (0.025 mmol 相当) をDMSO (0.85ml) / アセトニトリル (0.25ml) / 水 (0.25ml) で希釈後、ディスクフィルターで濾過し、HPLCメソッド1で精製した。目的物のフラクションを凍結乾燥することで、精製されたペプチド (I-0037) (10.9mg) を得た。HPLC-MS (分析方法A、保持時間 : 3.63分、測定値 : ESI-MS (+) m/z = 2690.3 (M+H)、計算値 : 2689.4 (M+H)) 。

[0114] 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）を以下に示す。

なお、構造式中、「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。

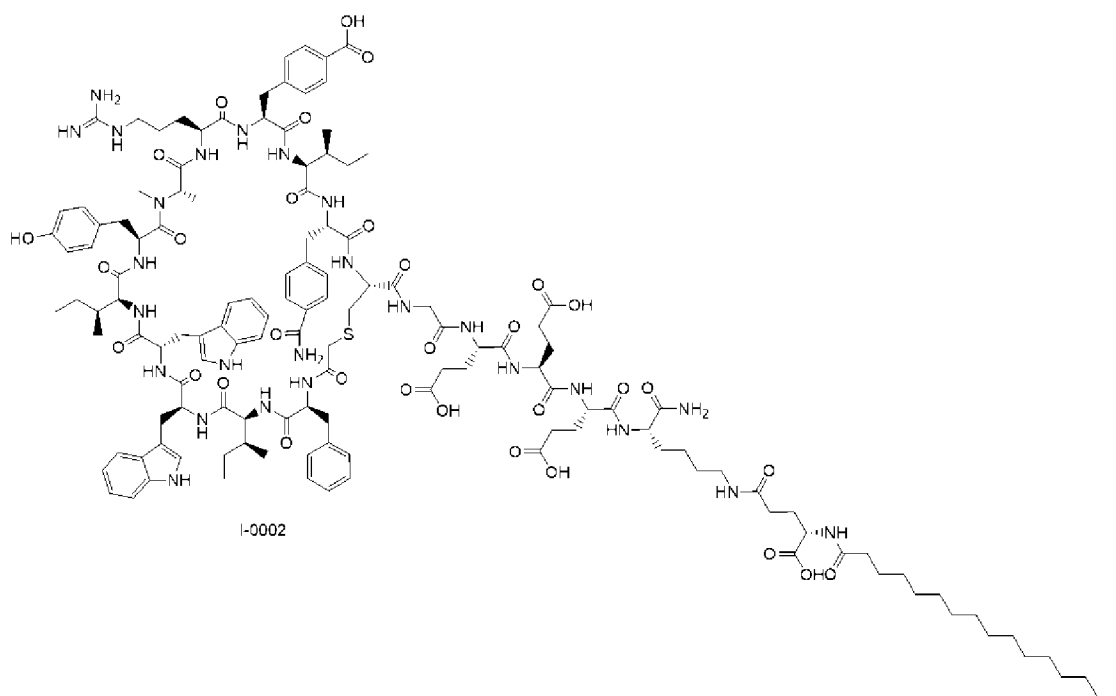
[0115] 環状ペプチド (1-0001) :

[化32]



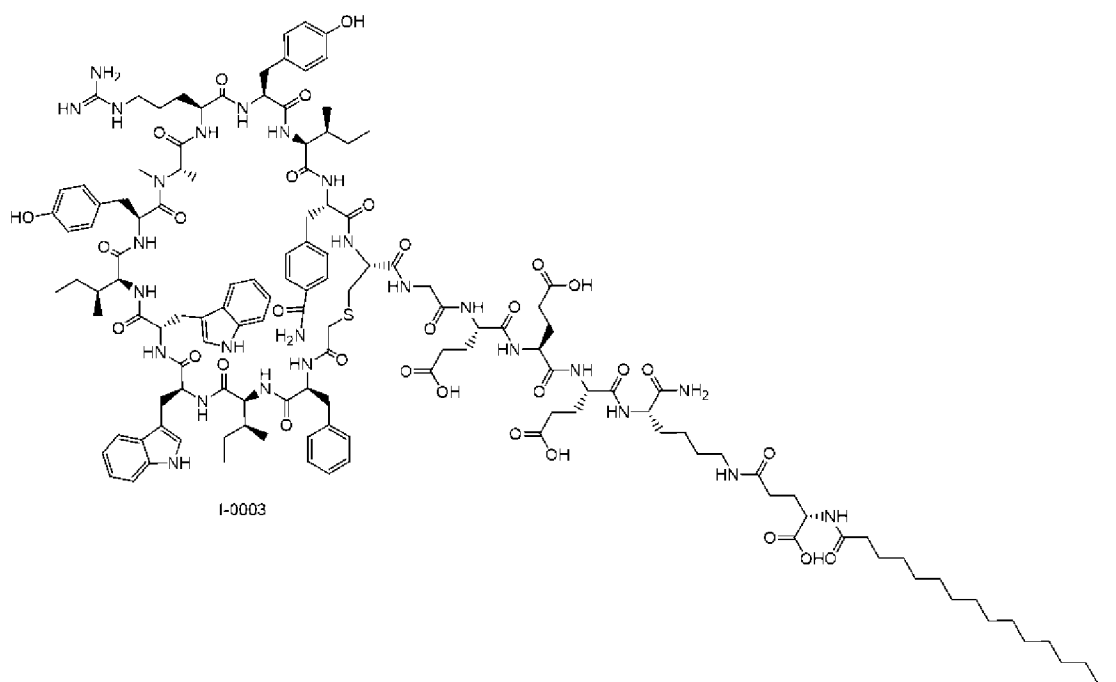
[0116] 環状ペプチド (1-0002) :

[化33]



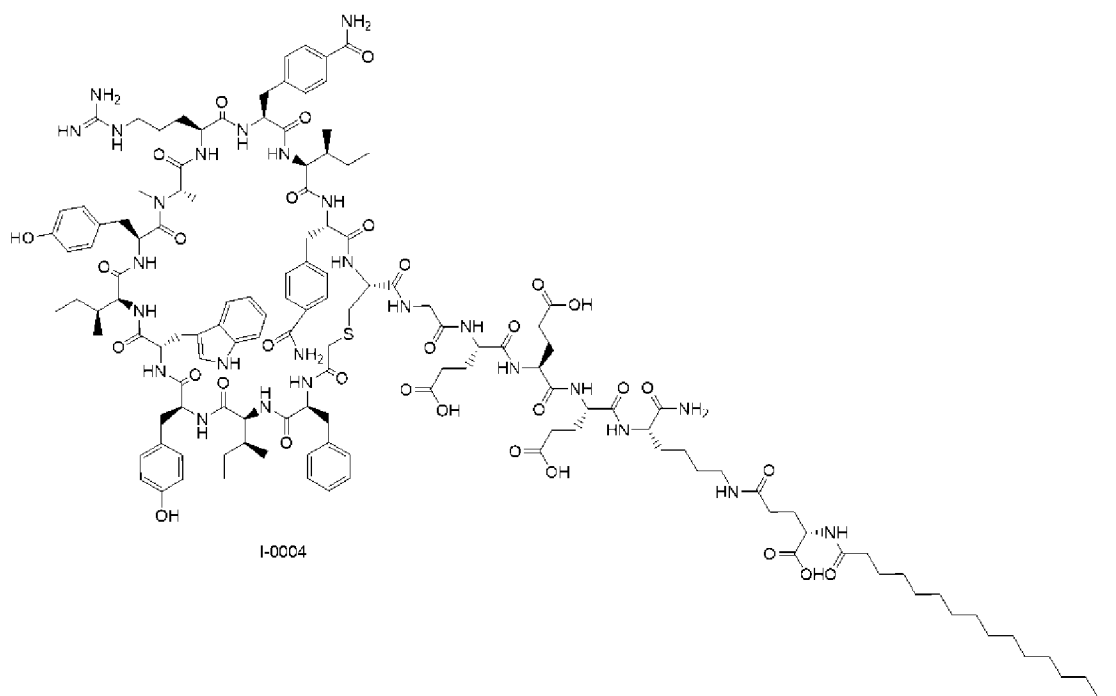
[0117] 環状ペプチド（I-0003）：

[化34]



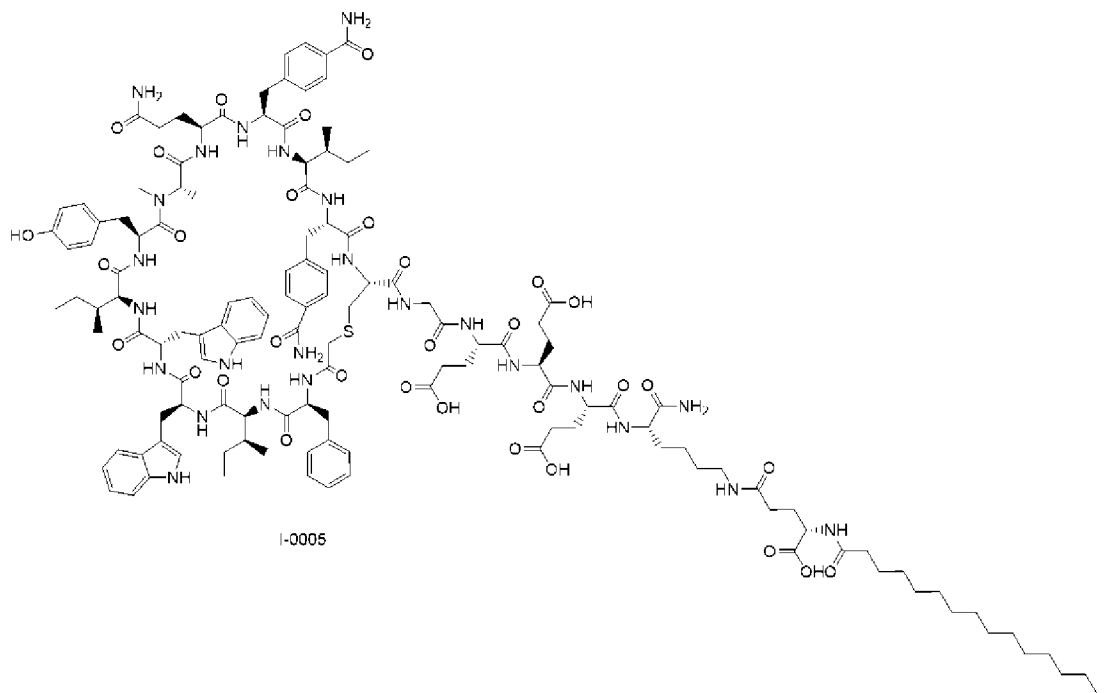
[0118] 環状ペプチド（I-0004）：

[化35]



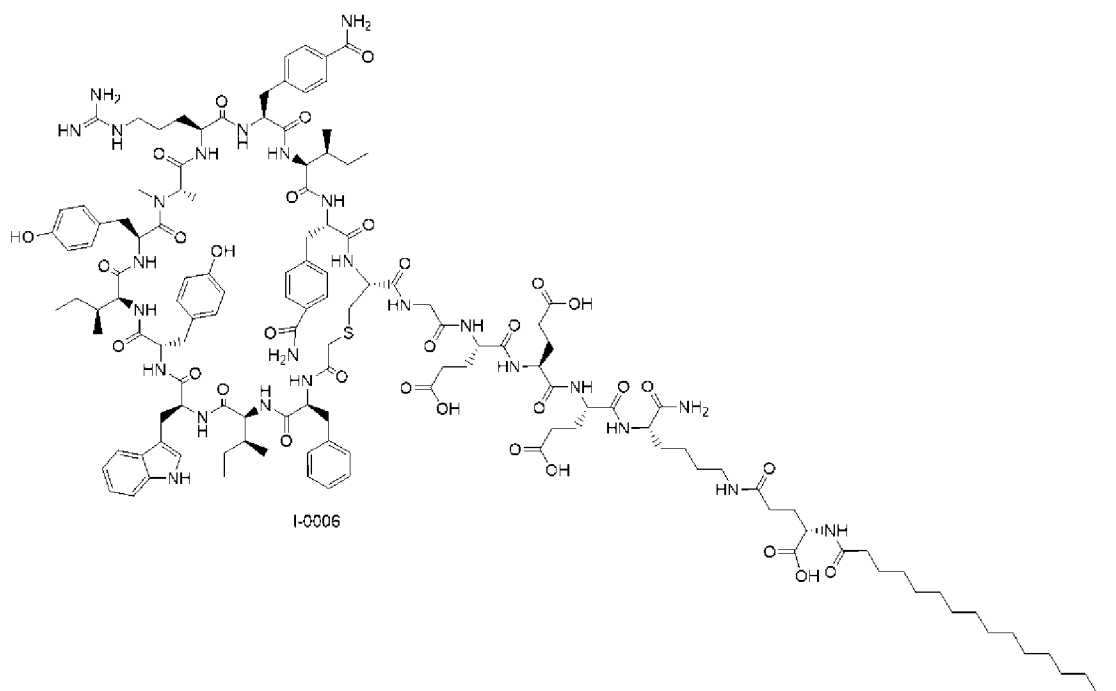
[0119] 環状ペプチド（I-0005）：

[化36]



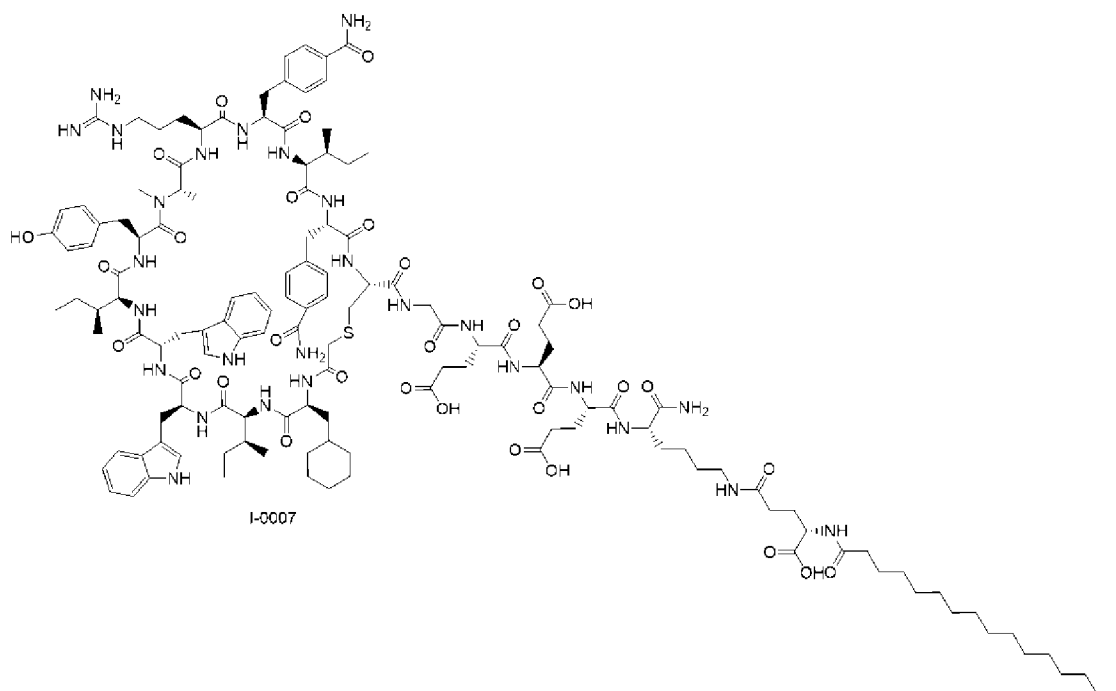
[0120] 環状ペプチド（I-0006）：

[化37]



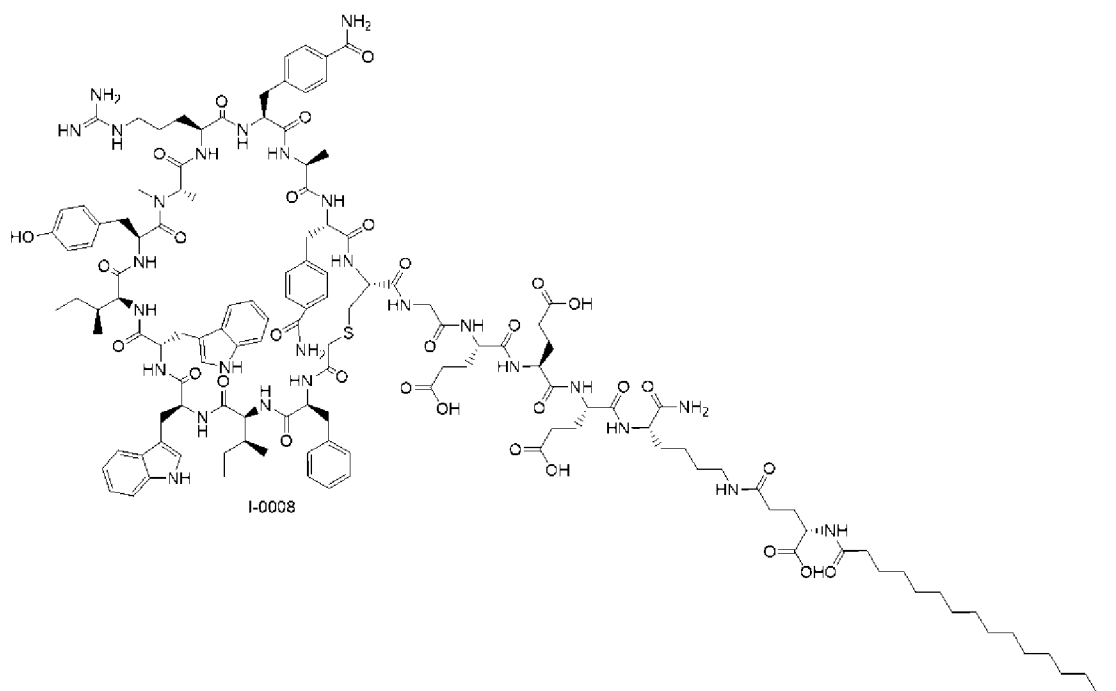
[0121] 環状ペプチド (1-0007) :

[化38]



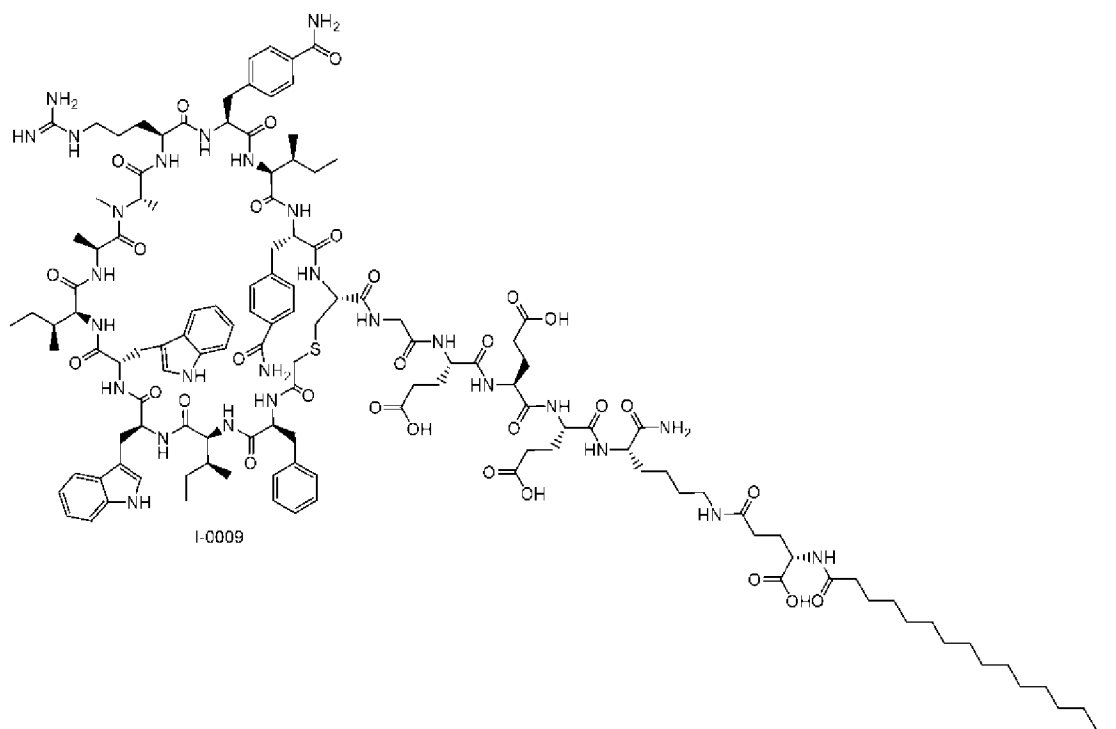
[0122] 環状ペプチド (1-0008) :

[化39]



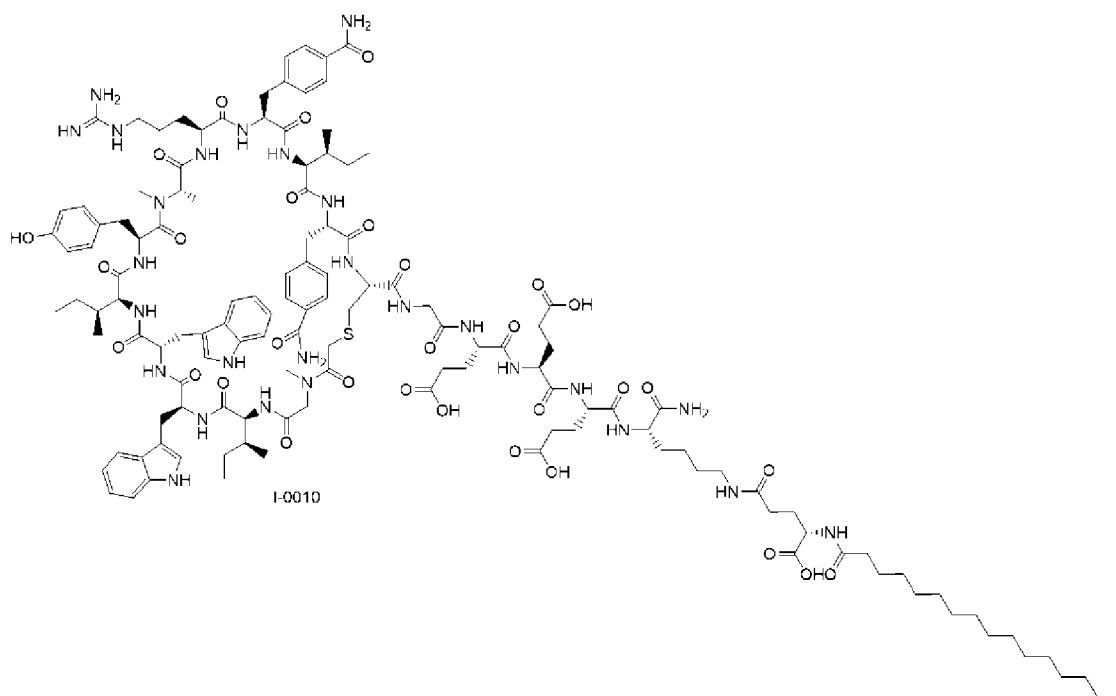
[0123] 環状ペプチド（I-0009）：

[化40]



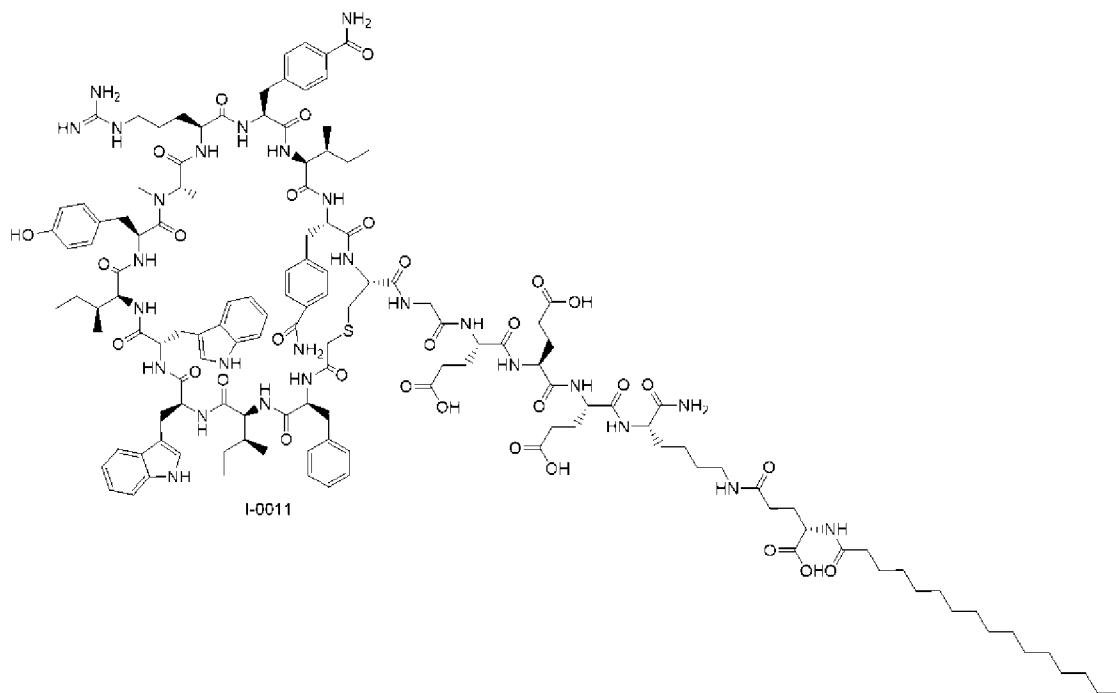
[0124] 環状ペプチド（I-0010）：

[化41]



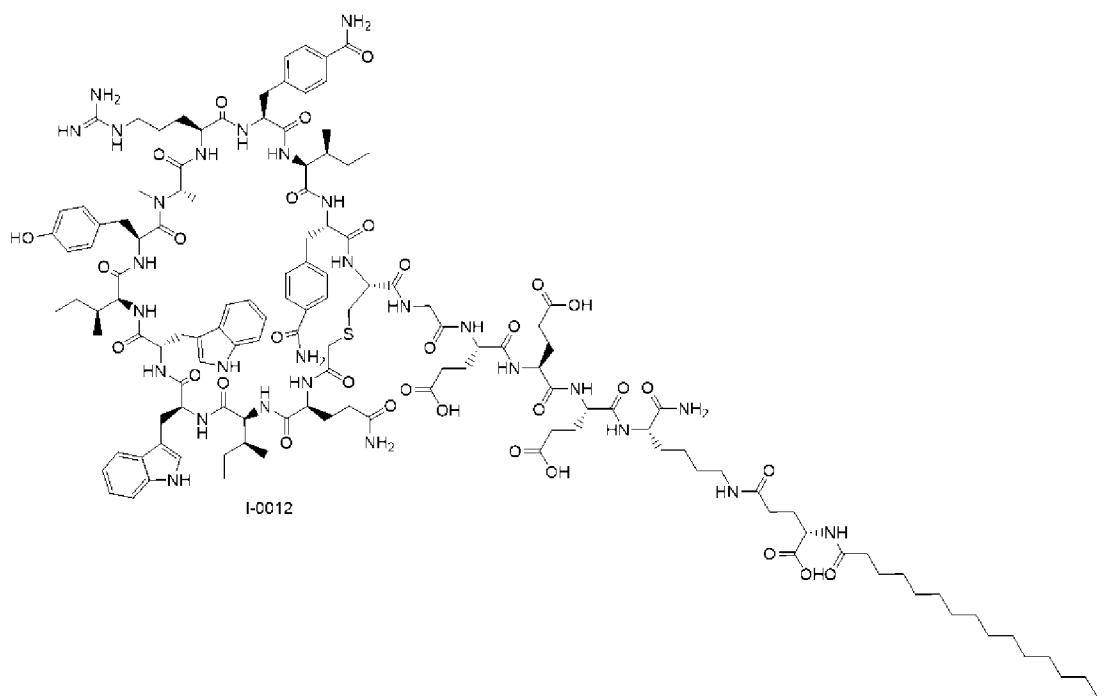
[0125] 環状ペプチド（I-0011）：

[化42]



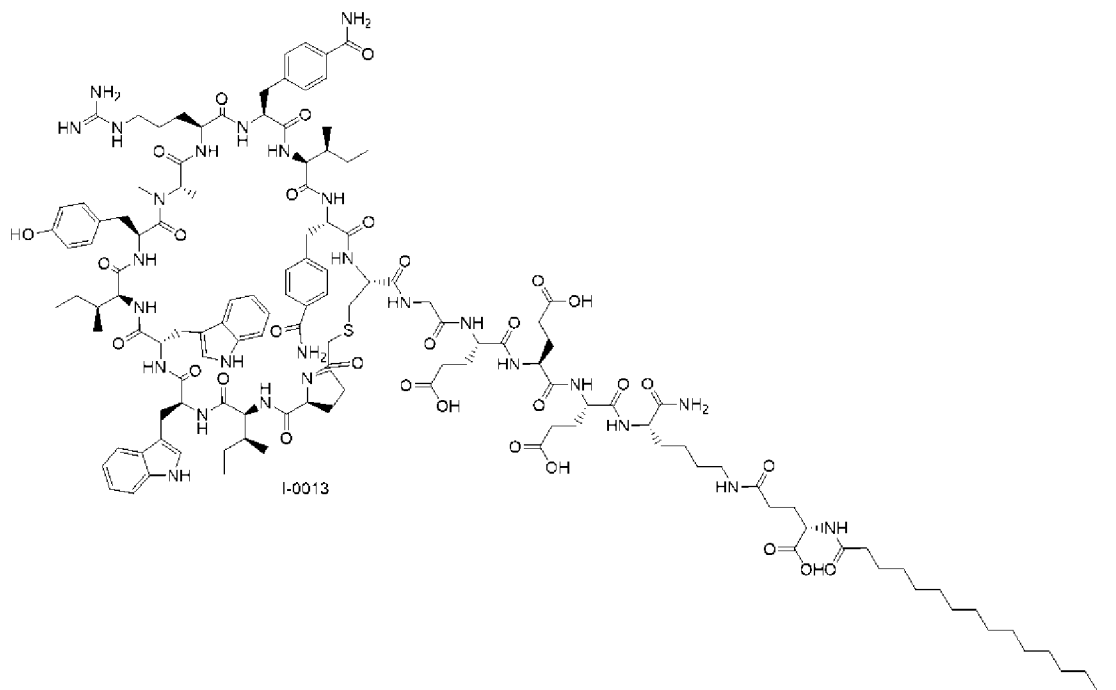
[0126] 環状ペプチド（I-0012）：

[化43]



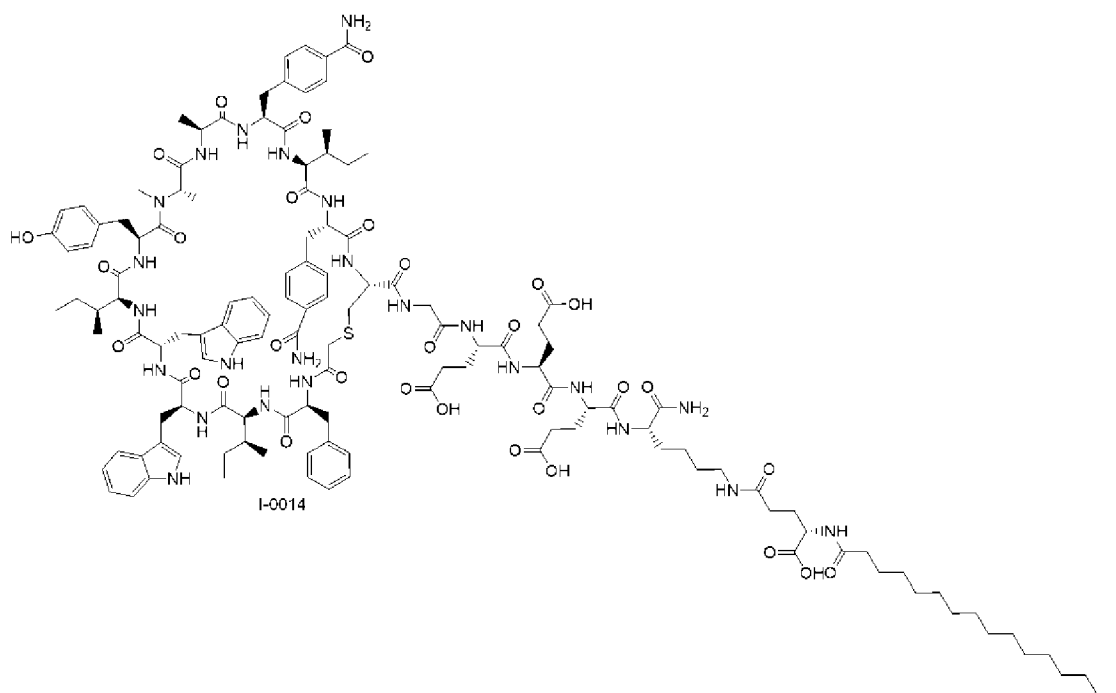
[0127] 環状ペプチド（I-0013）：

[化44]



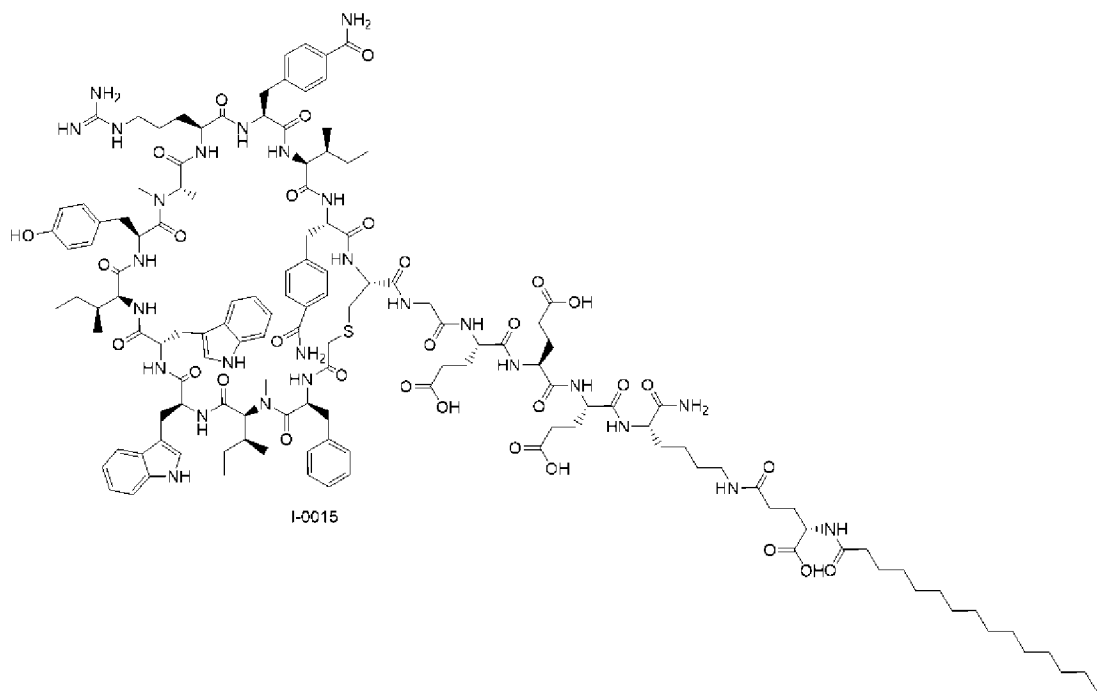
[0128] 環状ペプチド（I-0014）：

[化45]



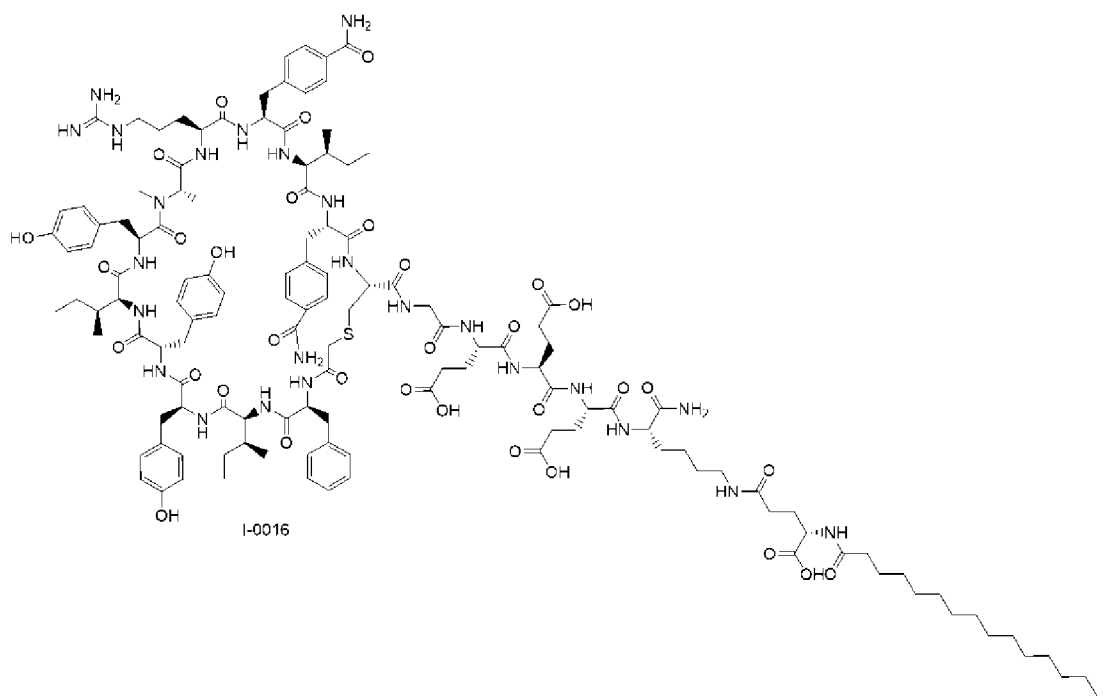
[0129] 環状ペプチド（I-0015）：

[化46]



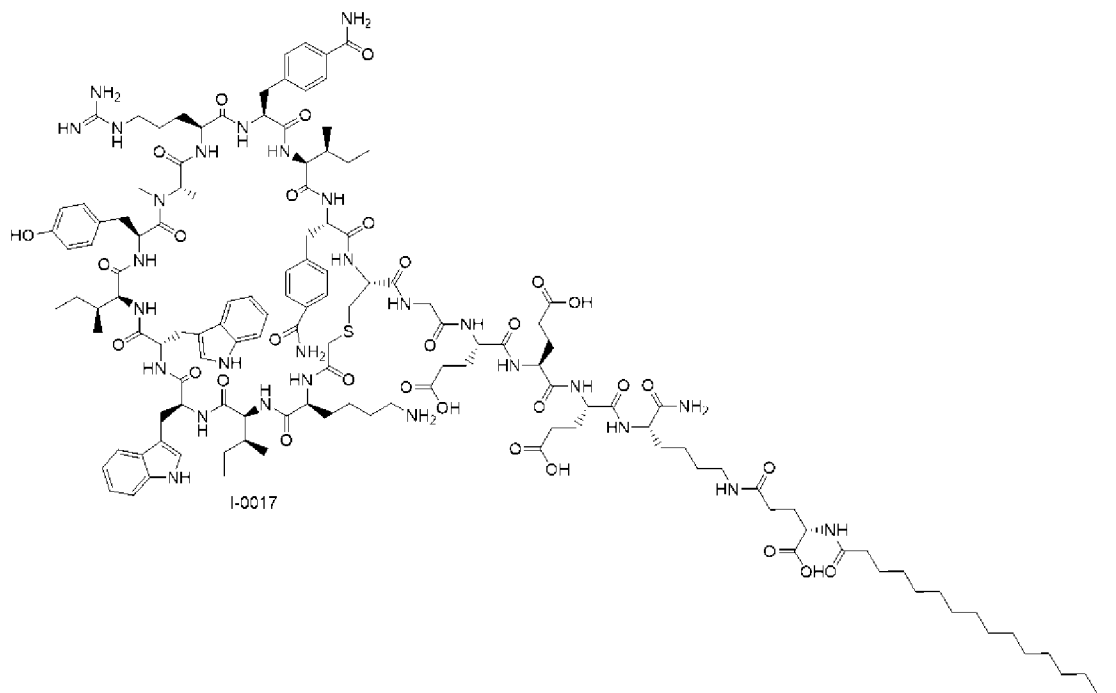
[0130] 環状ペプチド（I-0016）：

[化47]



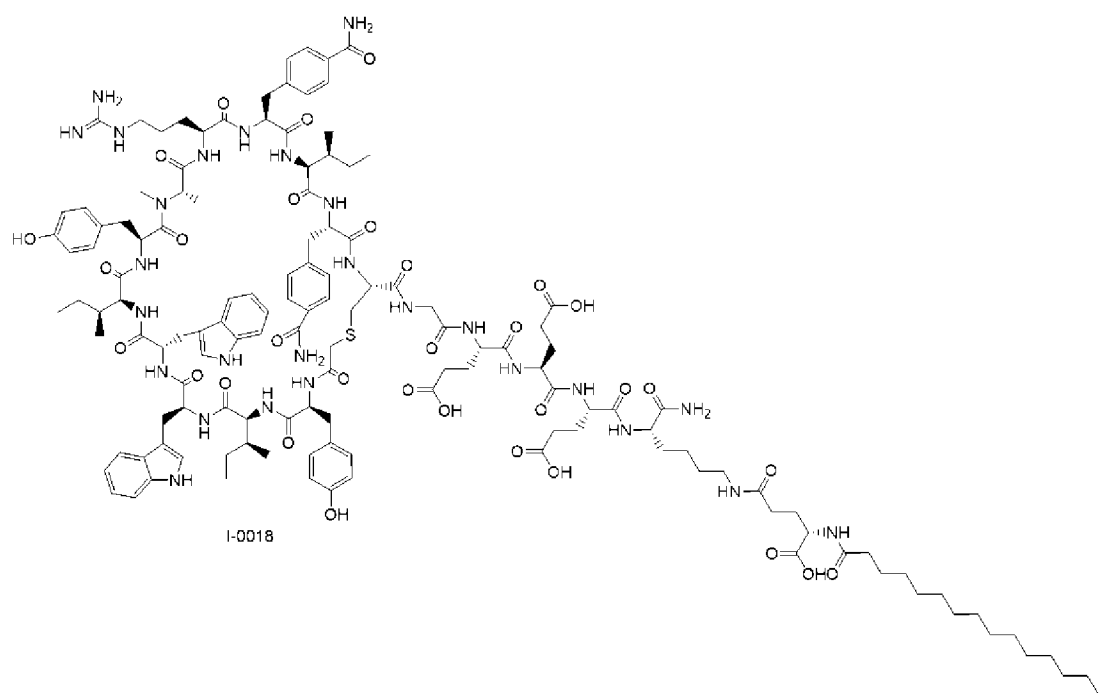
[0131] 環状ペプチド (1-0017) :

[化48]



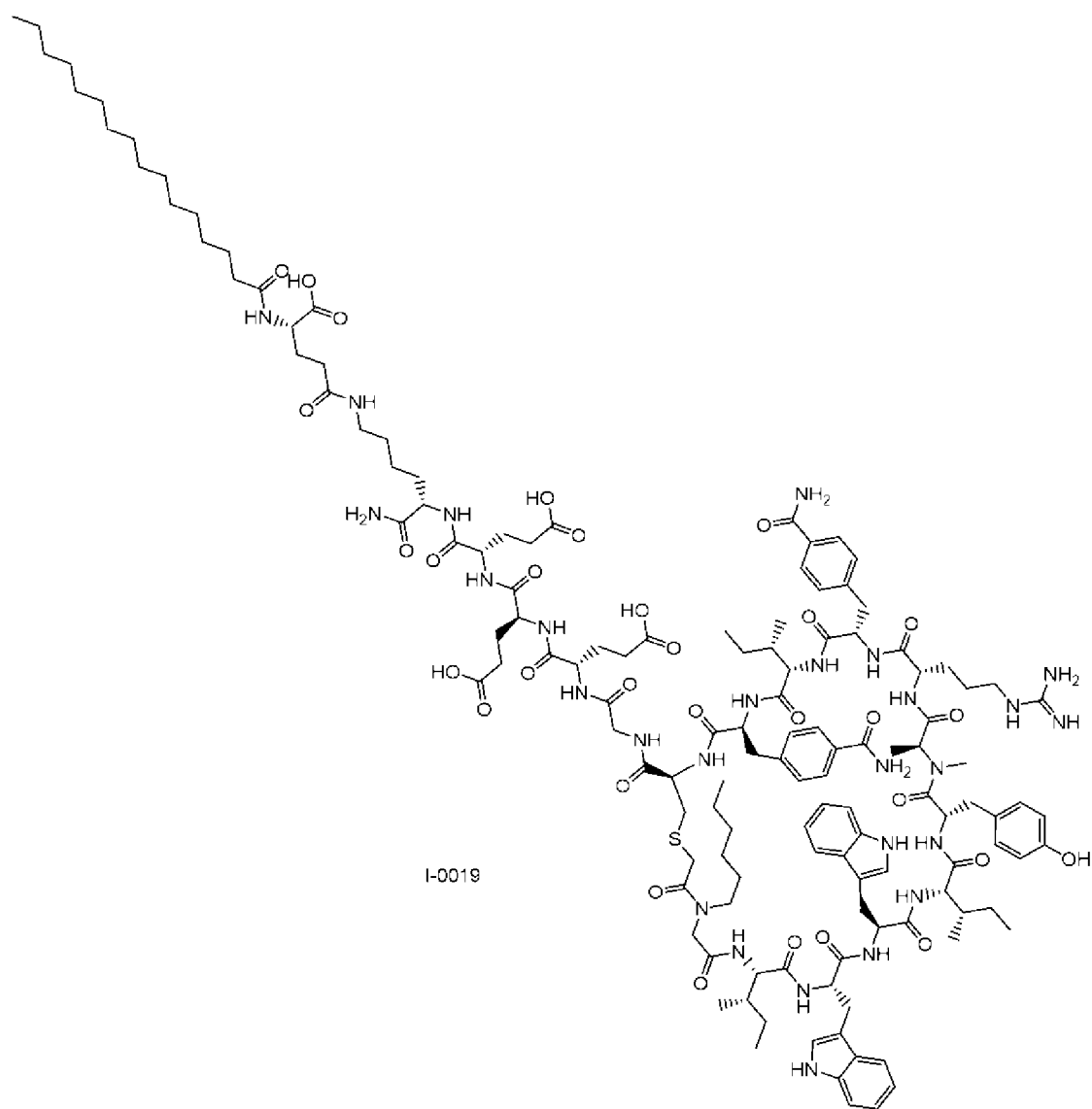
[0132] 環状ペプチド (1-0018) :

[化49]



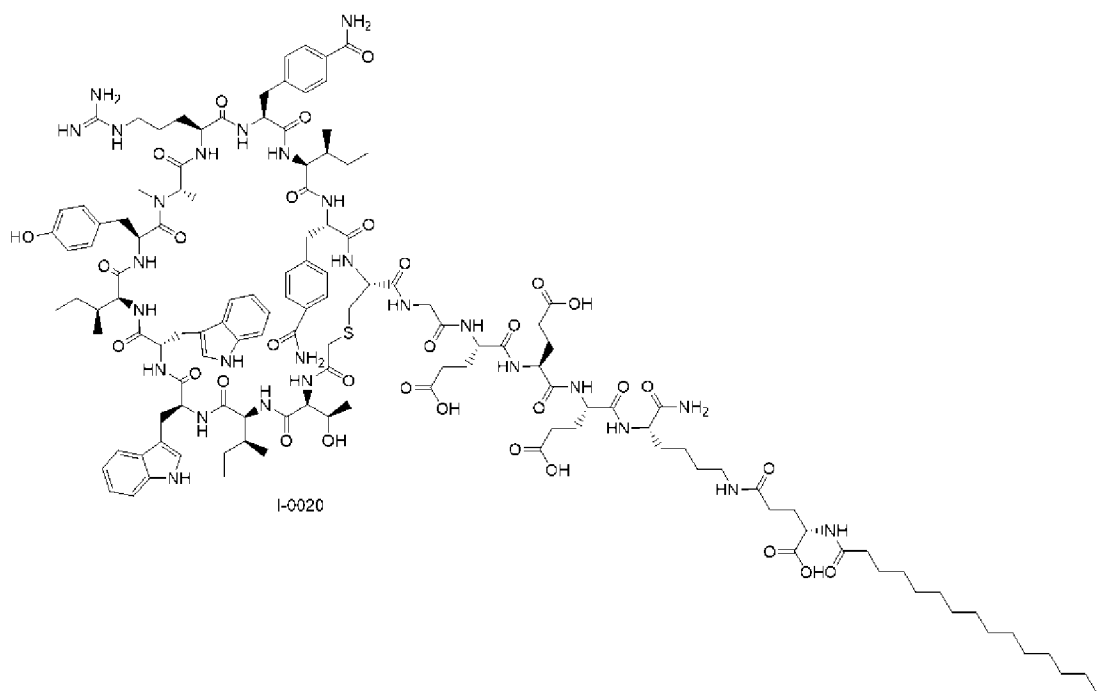
[0133] 環状ペプチド（I-0019）：

[化50]



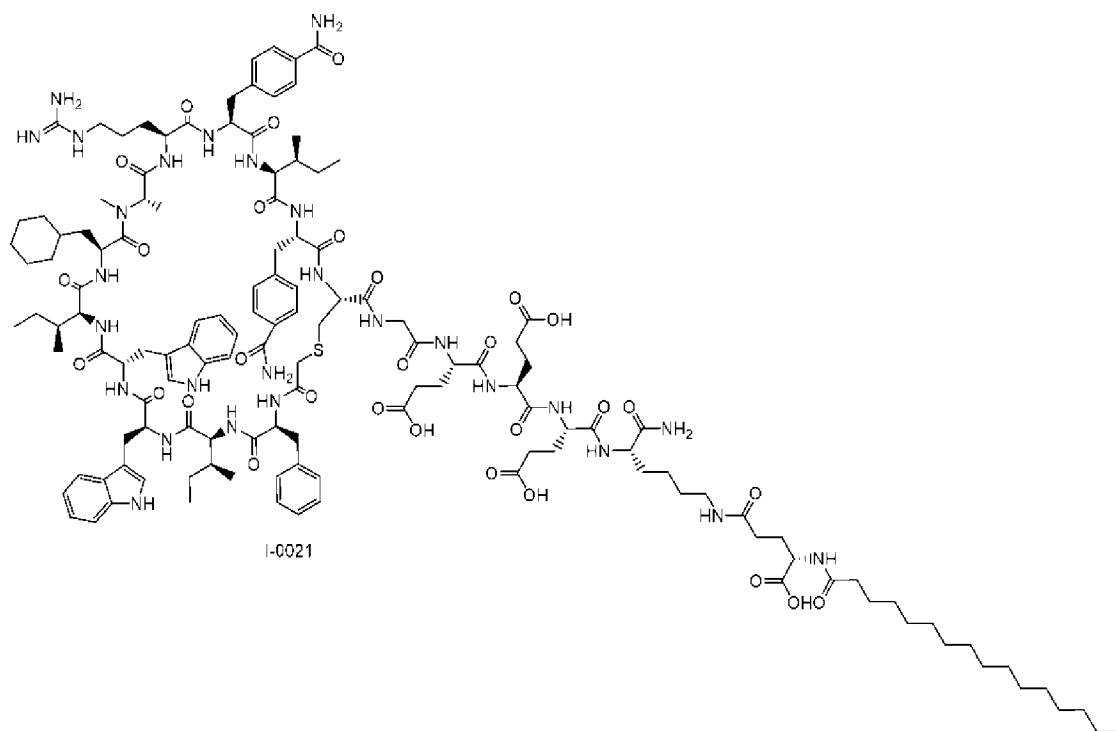
[0134] 環状ペプチド（I-0020）：

[化51]



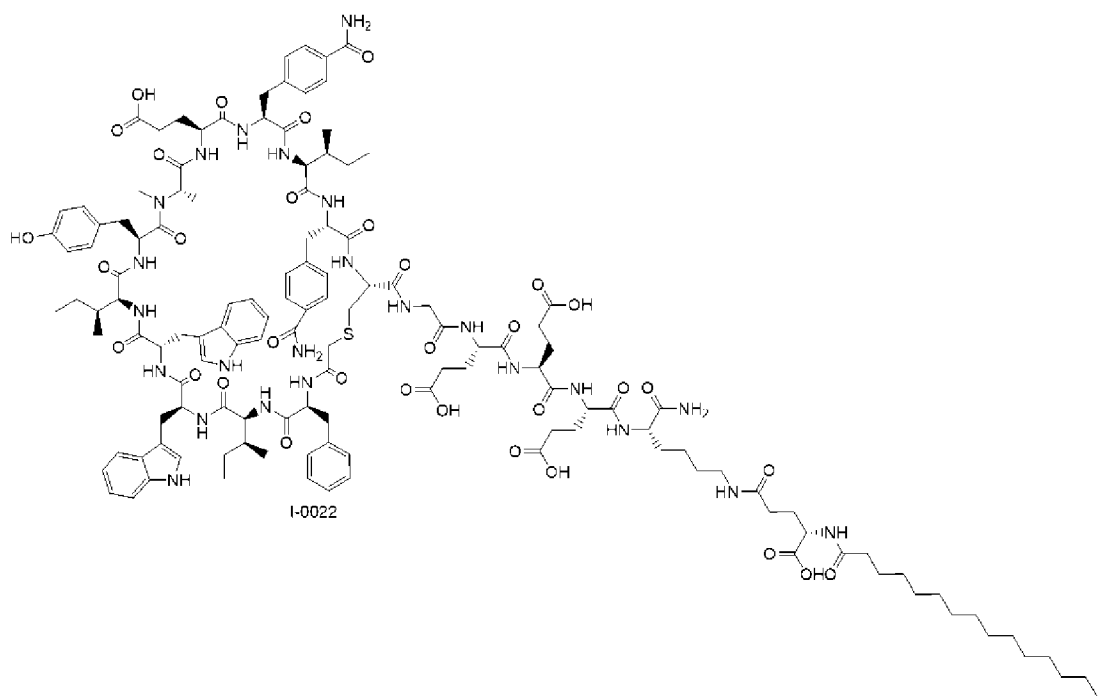
[0135] 環状ペプチド（I-0021）：

[化52]



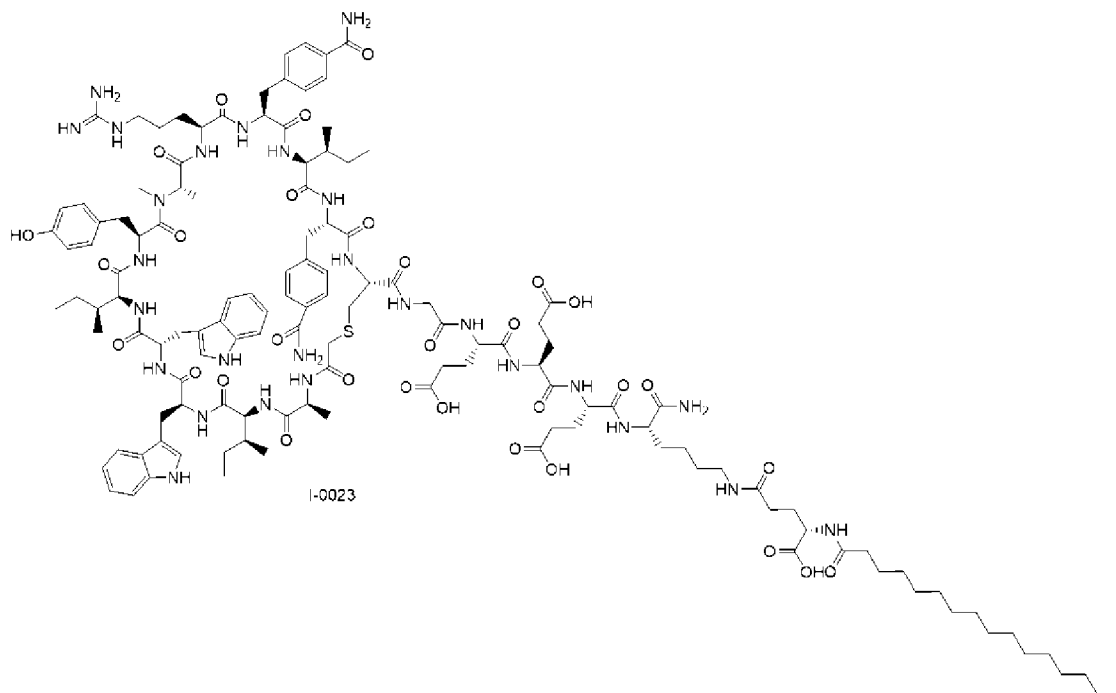
[0136] 環状ペプチド（I-0022）：

[化53]



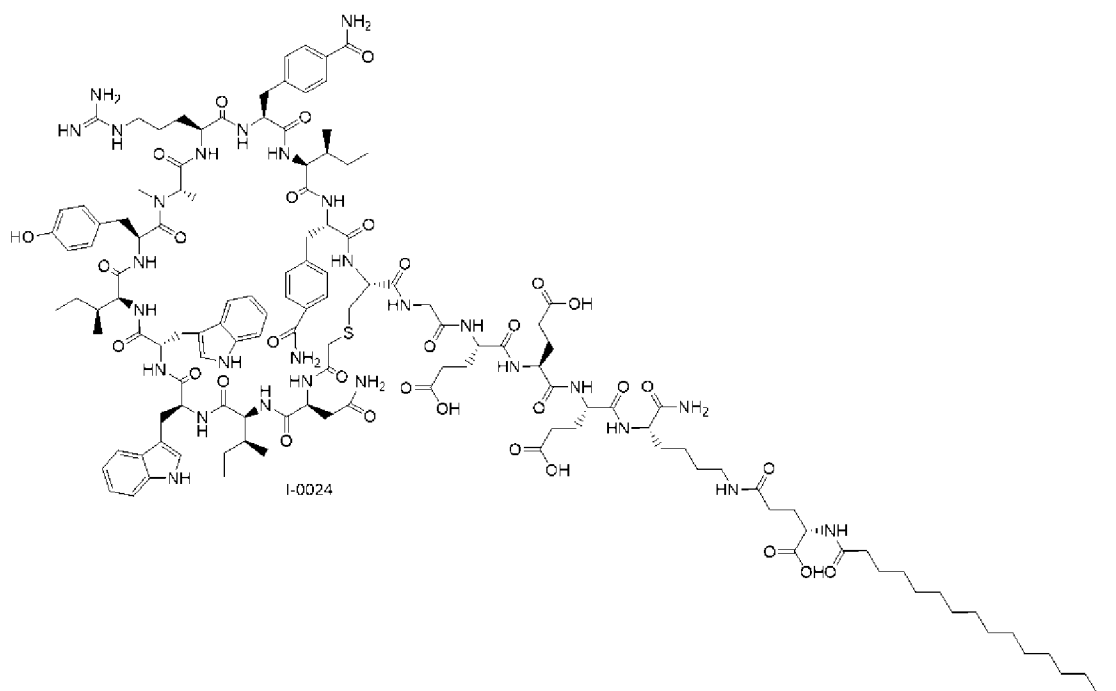
[0137] 環状ペプチド（I-0023）：

[化54]



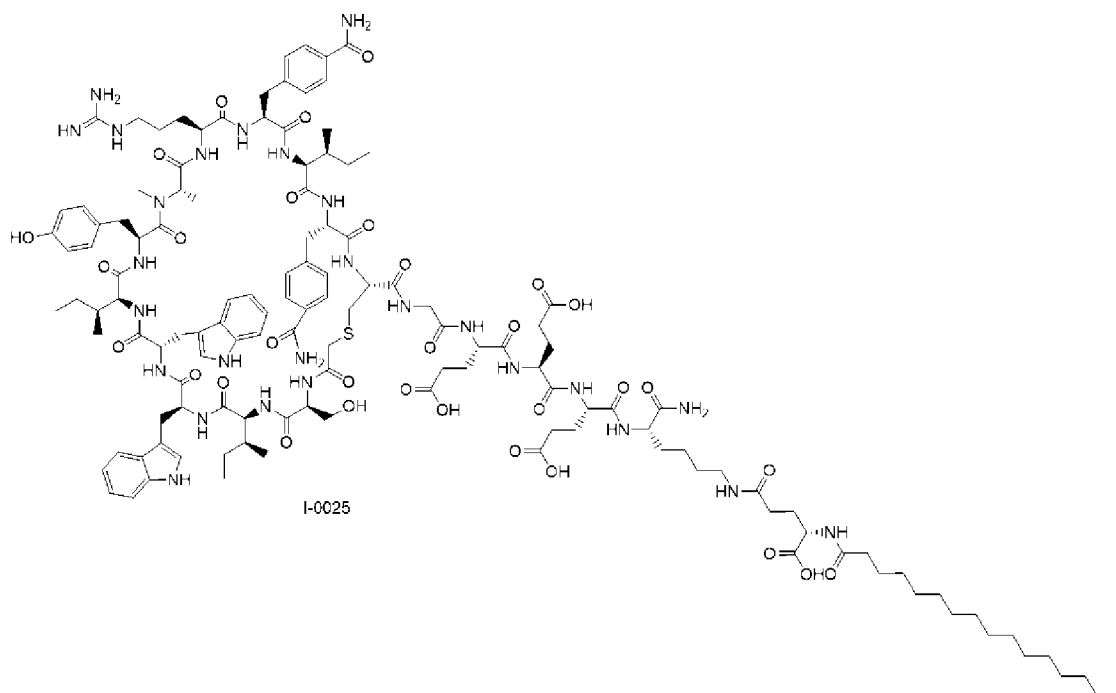
[0138] 環状ペプチド（I-0024）：

[化55]



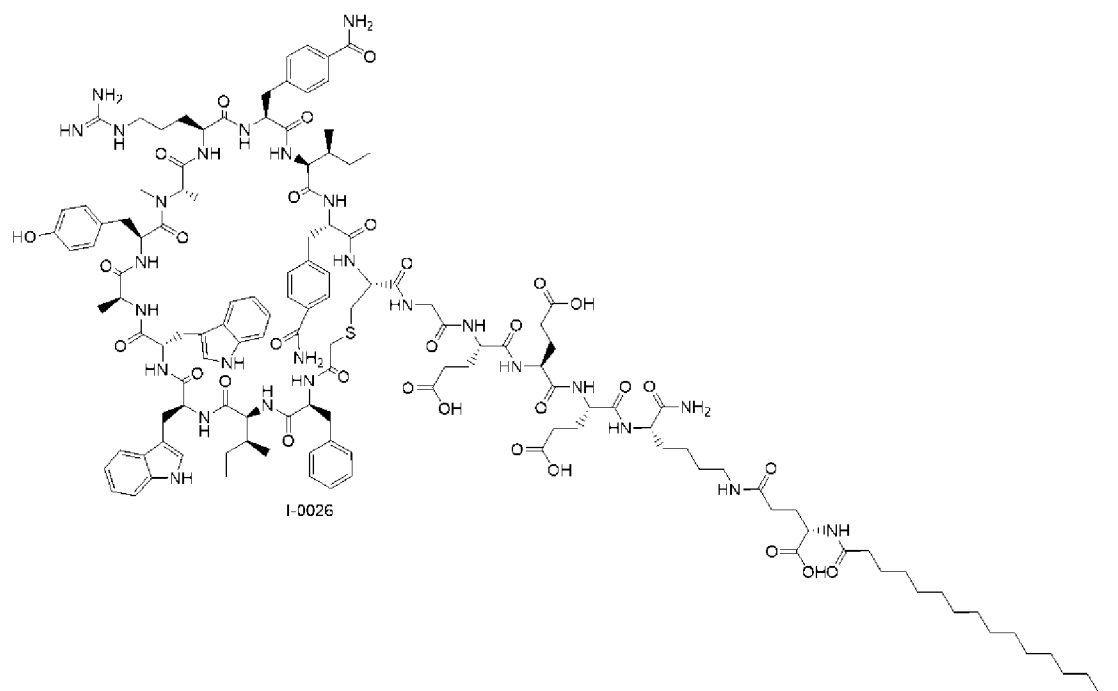
[0139] 環状ペプチド（I-0025）：

[化56]



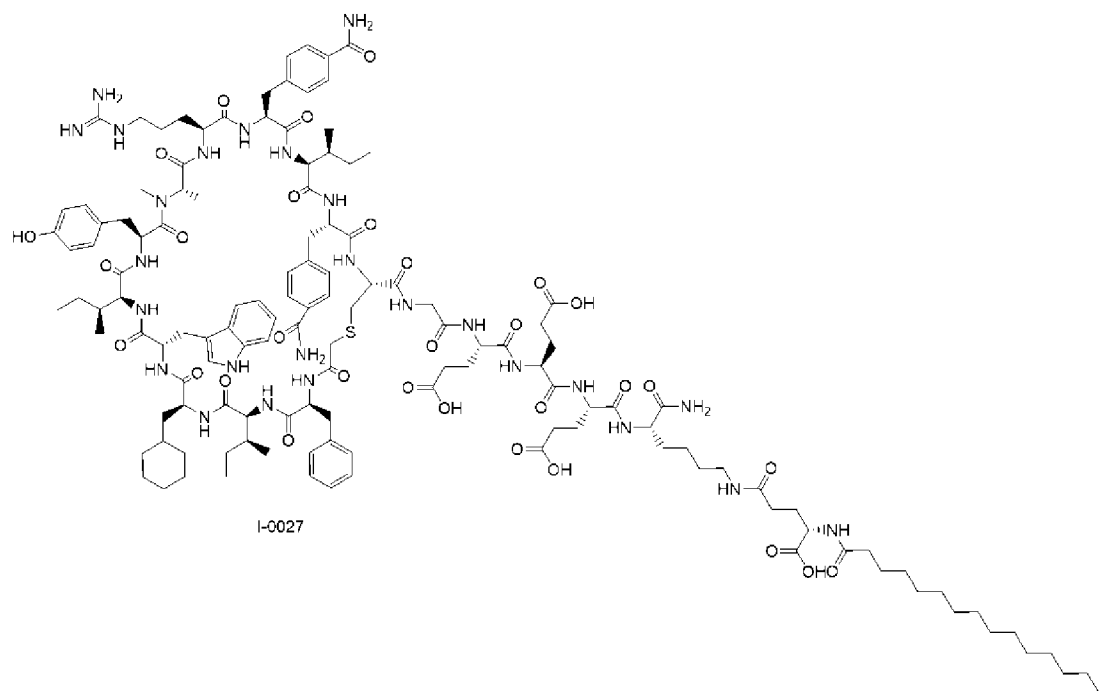
[0140] 環状ペプチド（I-0026）：

[化57]



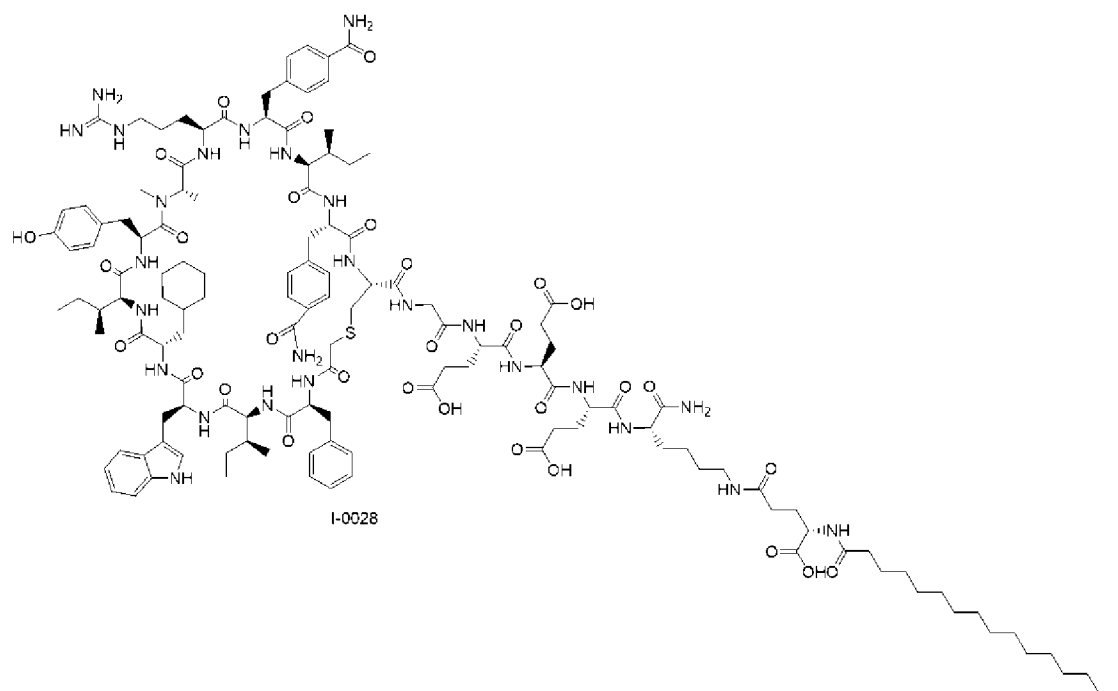
[0141] 環状ペプチド（I-0027）：

[化58]



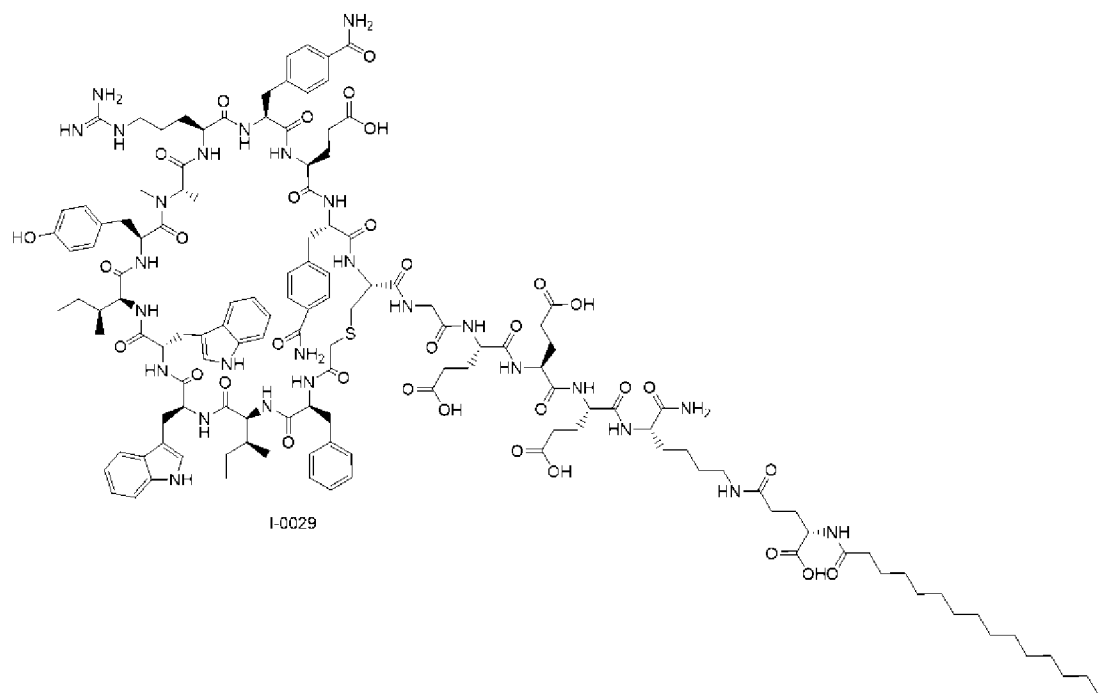
[0142] 環状ペプチド（I-0028）：

[化59]



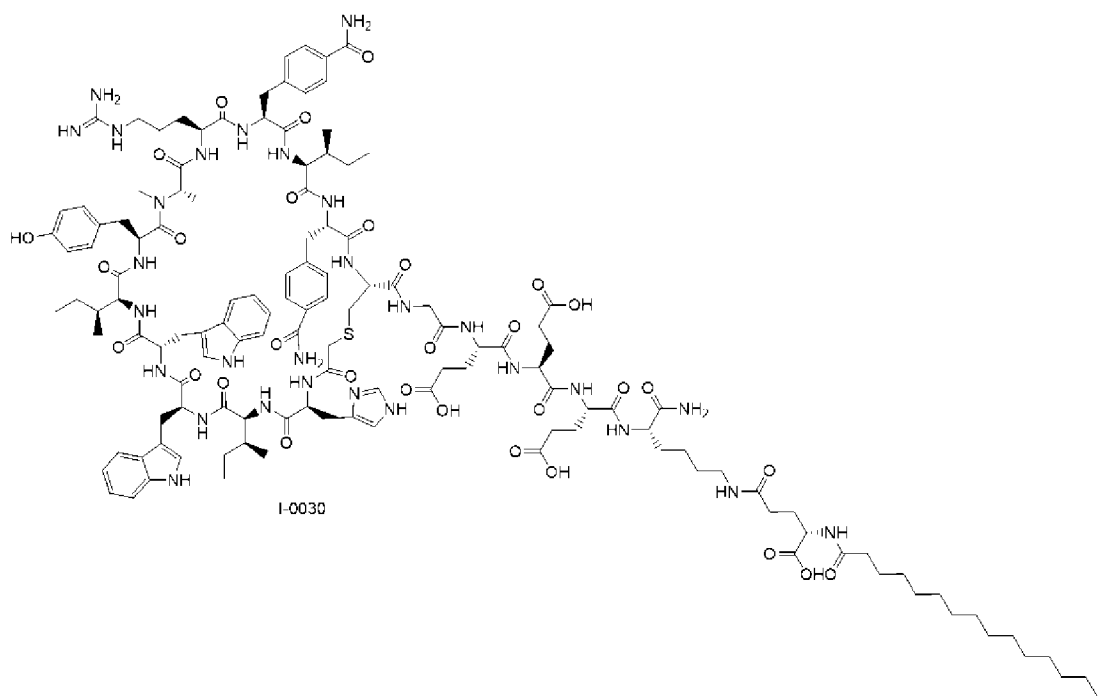
[0143] 環状ペプチド（I-0029）：

[化60]



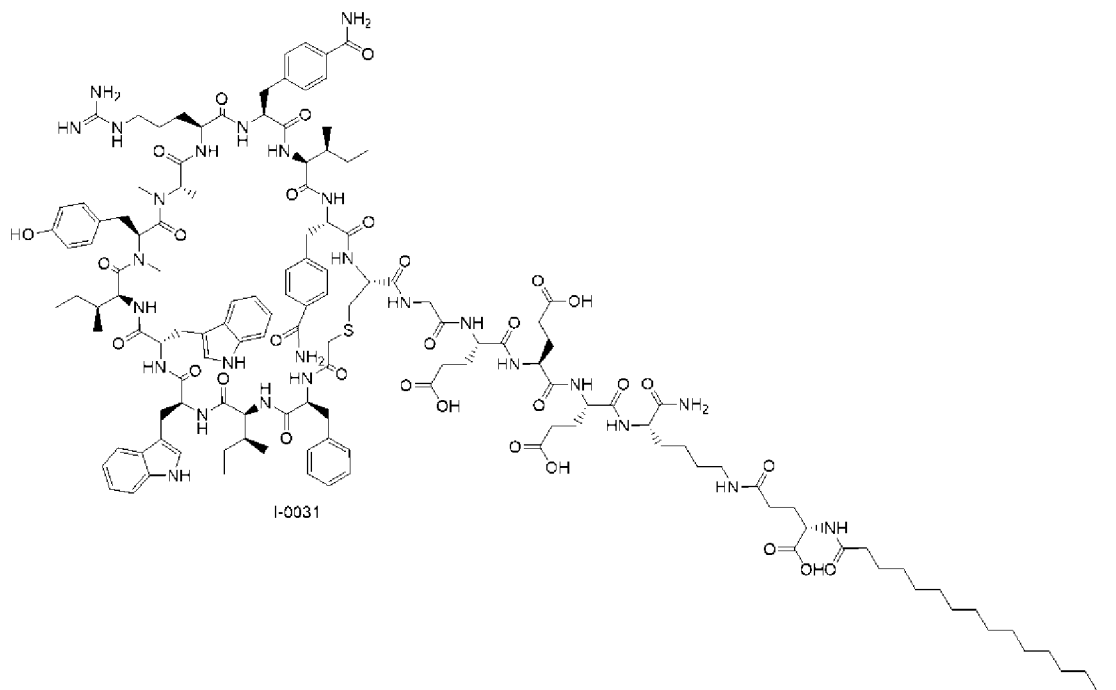
[0144] 環状ペプチド（I-0030）：

[化61]



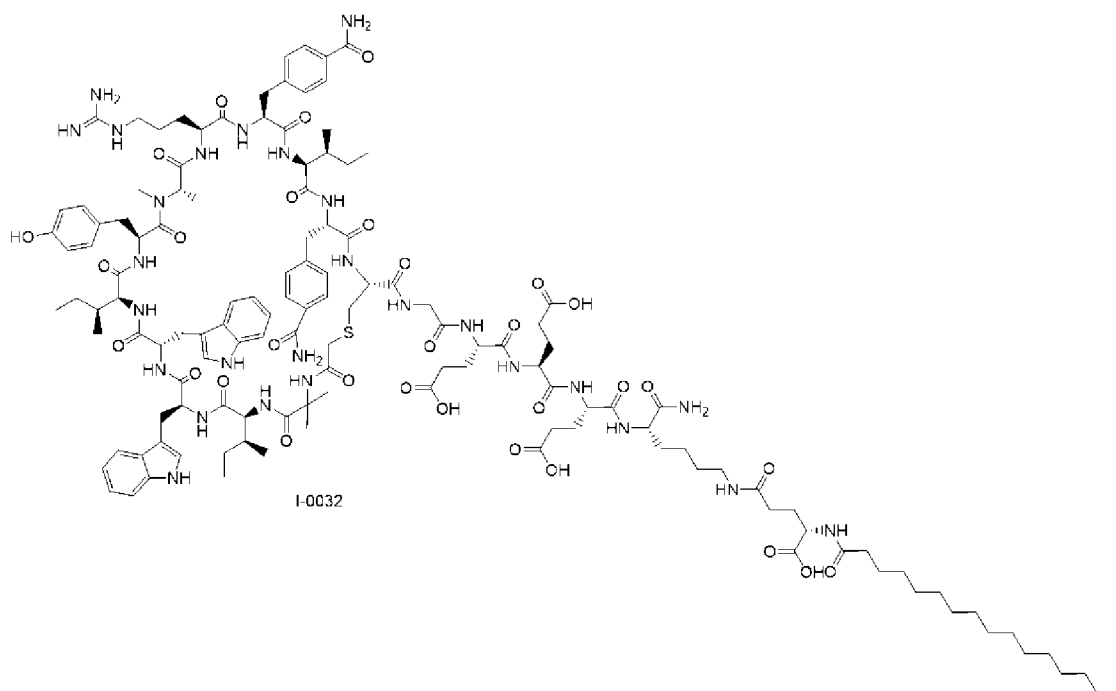
[0145] 環状ペプチド（I-0031）：

[化62]



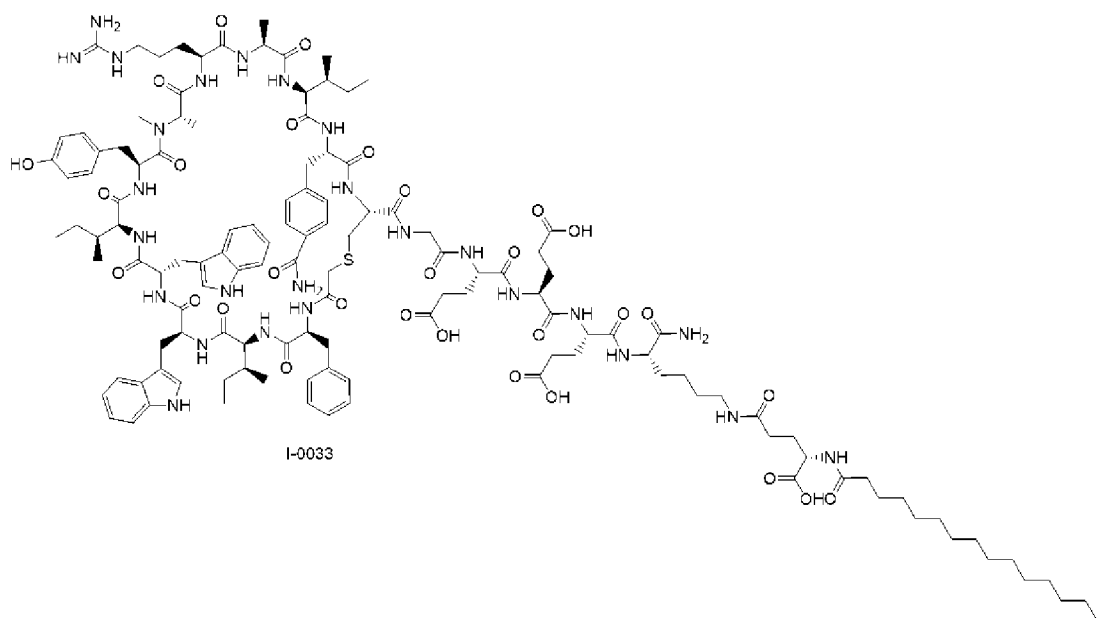
[0146] 環状ペプチド（I-0032）：

[化63]



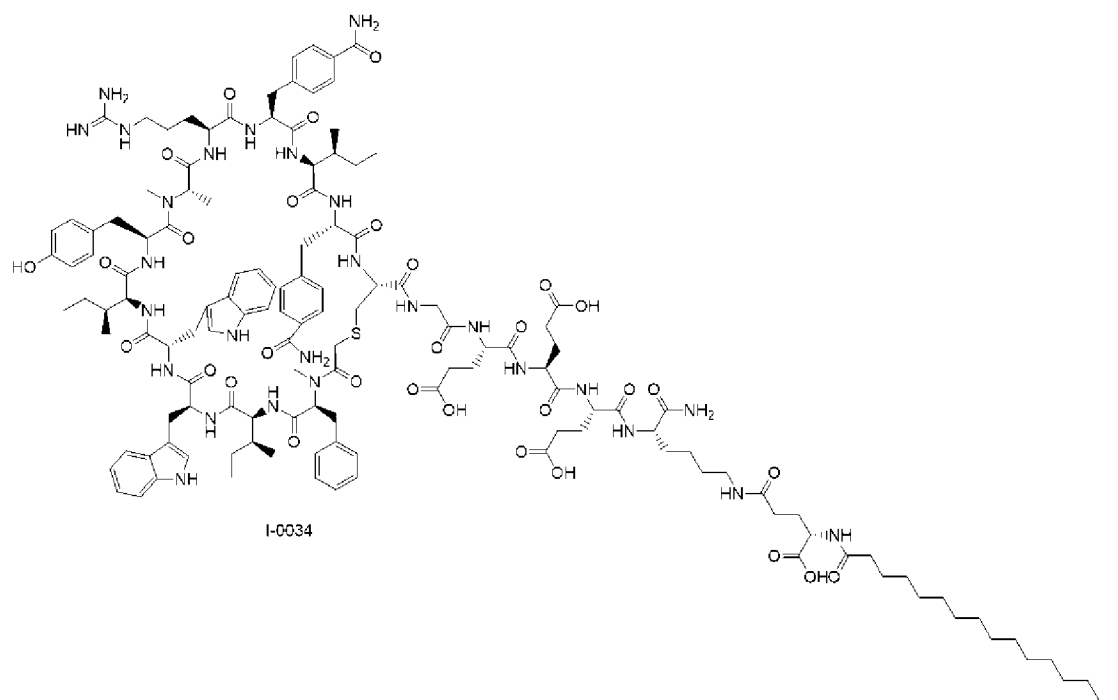
[0147] 環状ペプチド（I-0033）：

[化64]



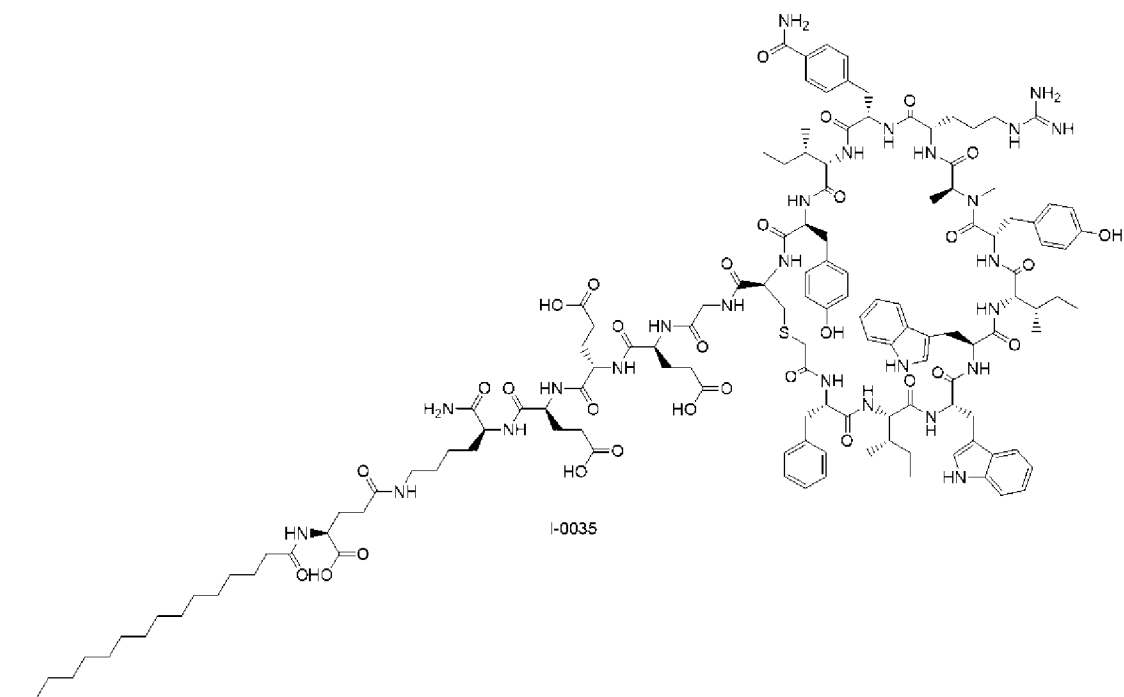
[0148] 環状ペプチド（I-0034）：

[化65]



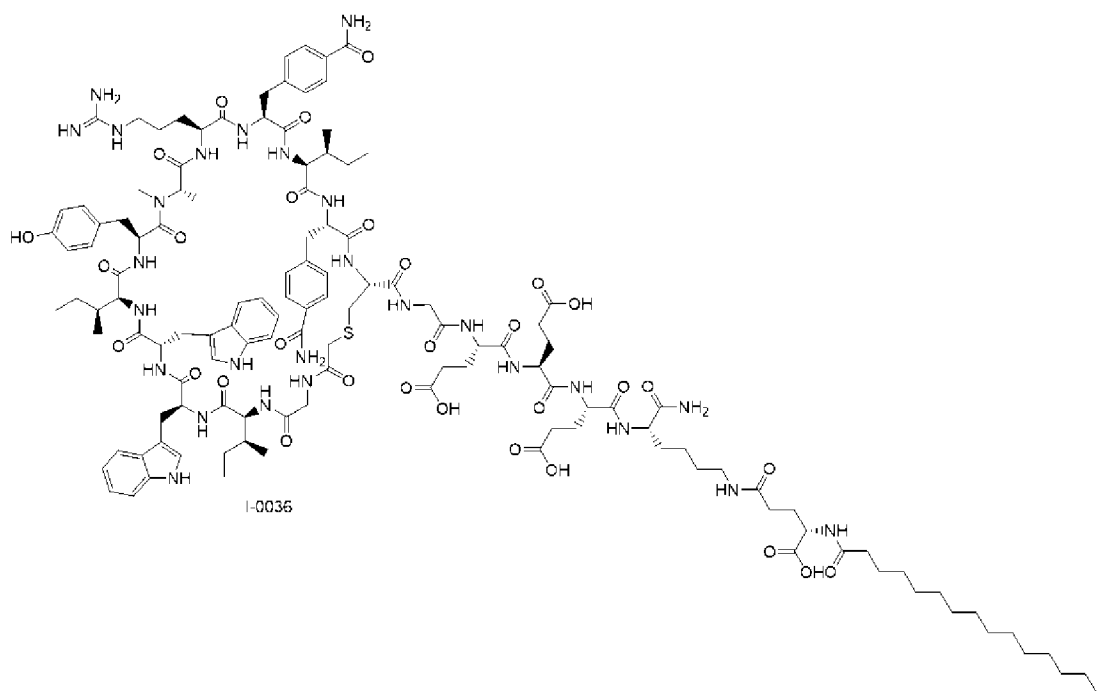
[0149] 環状ペプチド（I-0035）：

[化66]



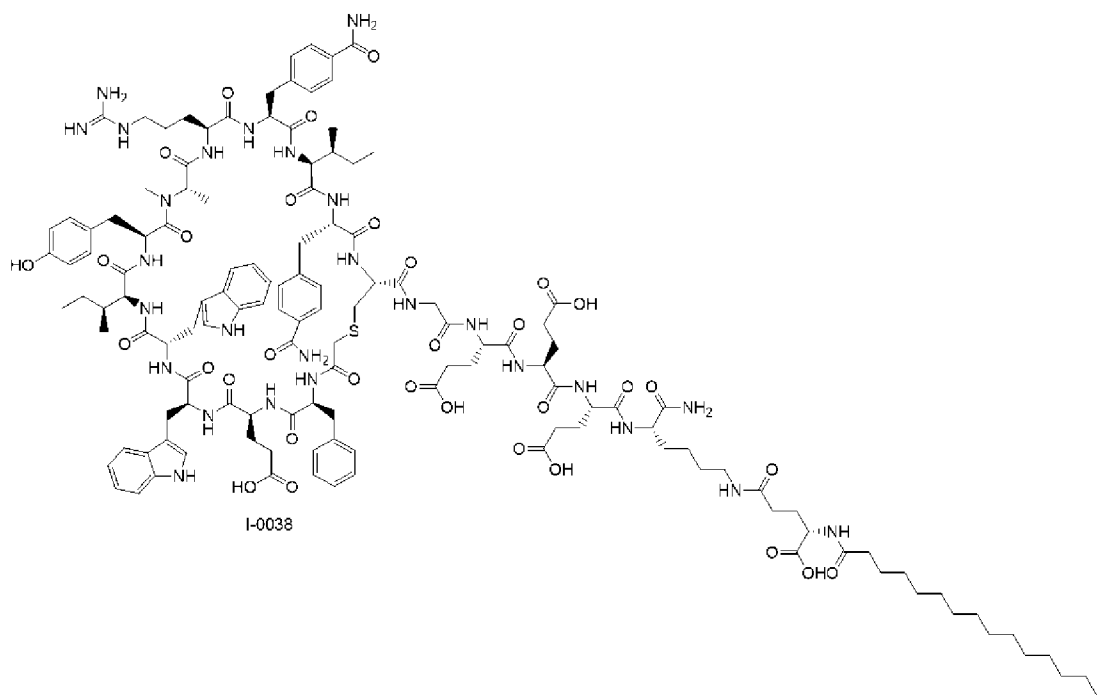
[0150] 環状ペプチド（I-0036）：

[化67]



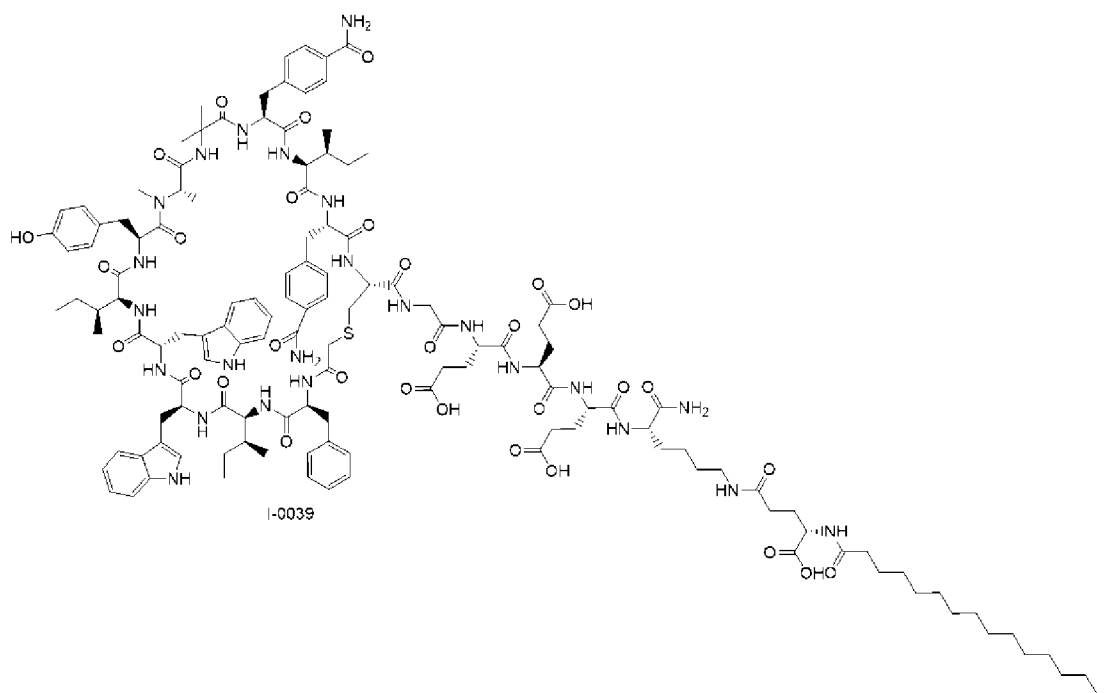
[0151] 環状ペプチド（I-0038）：

[化68]



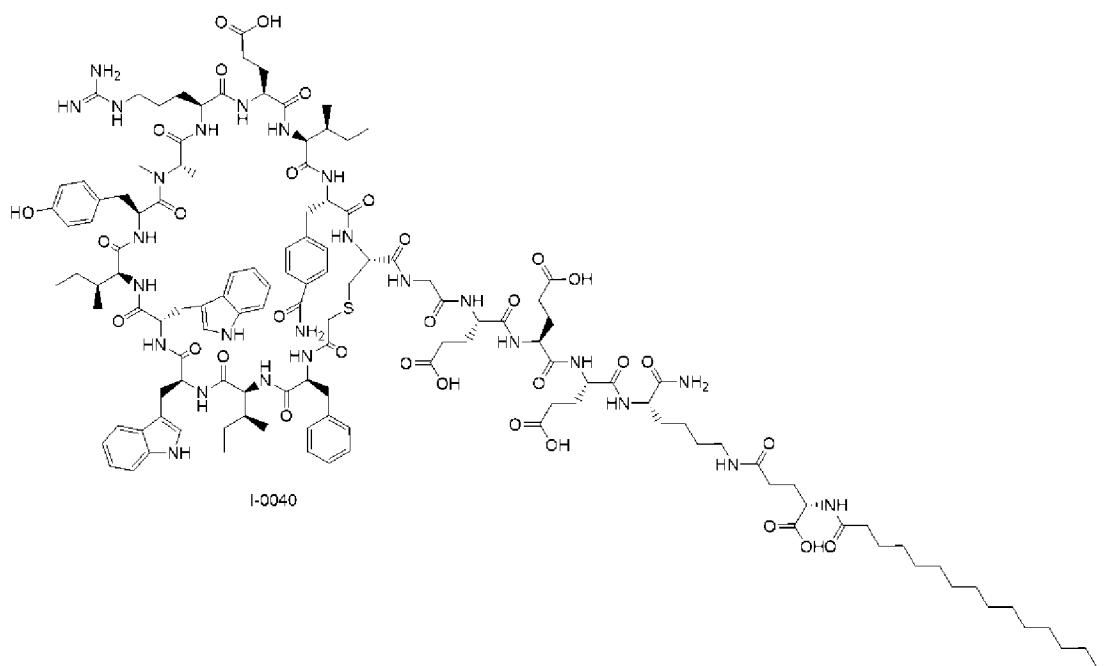
[0152] 環状ペプチド（I-0039）：

[化69]



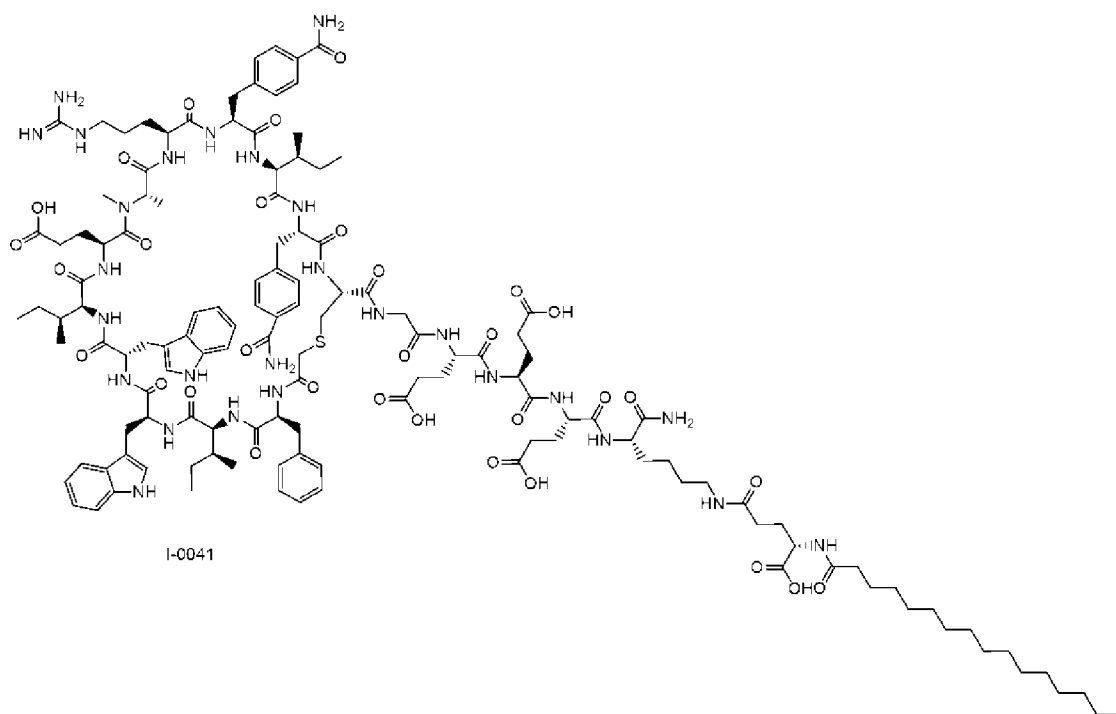
[0153] 環状ペプチド（I-0040）：

[化70]



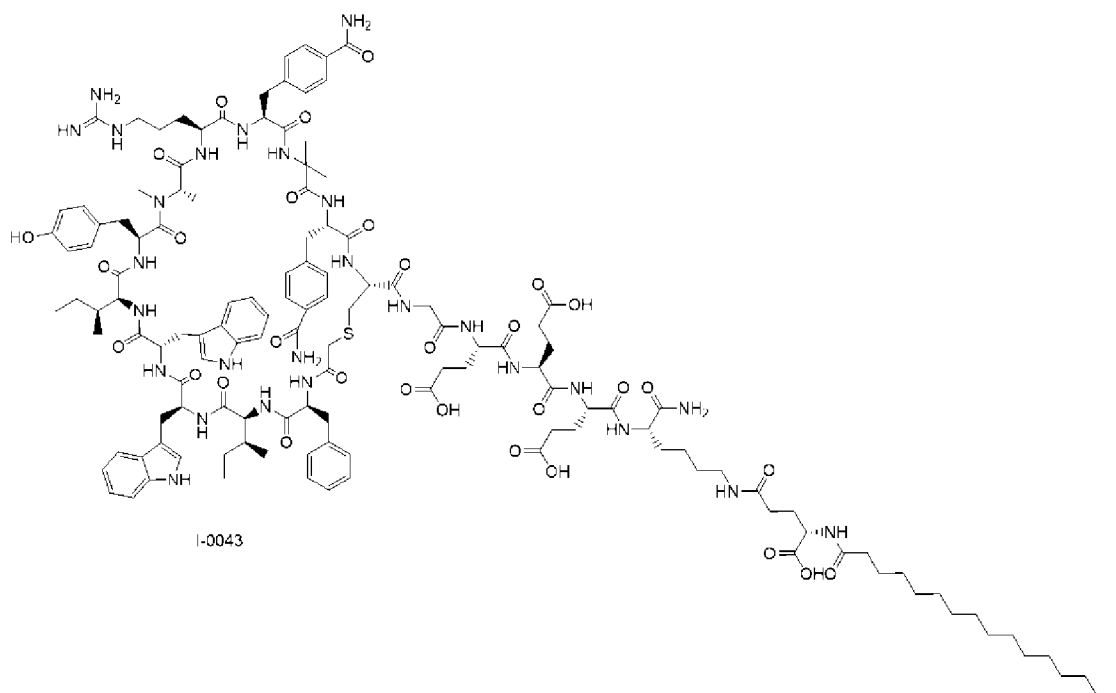
[0154] 環状ペプチド（I-0041）：

[化71]



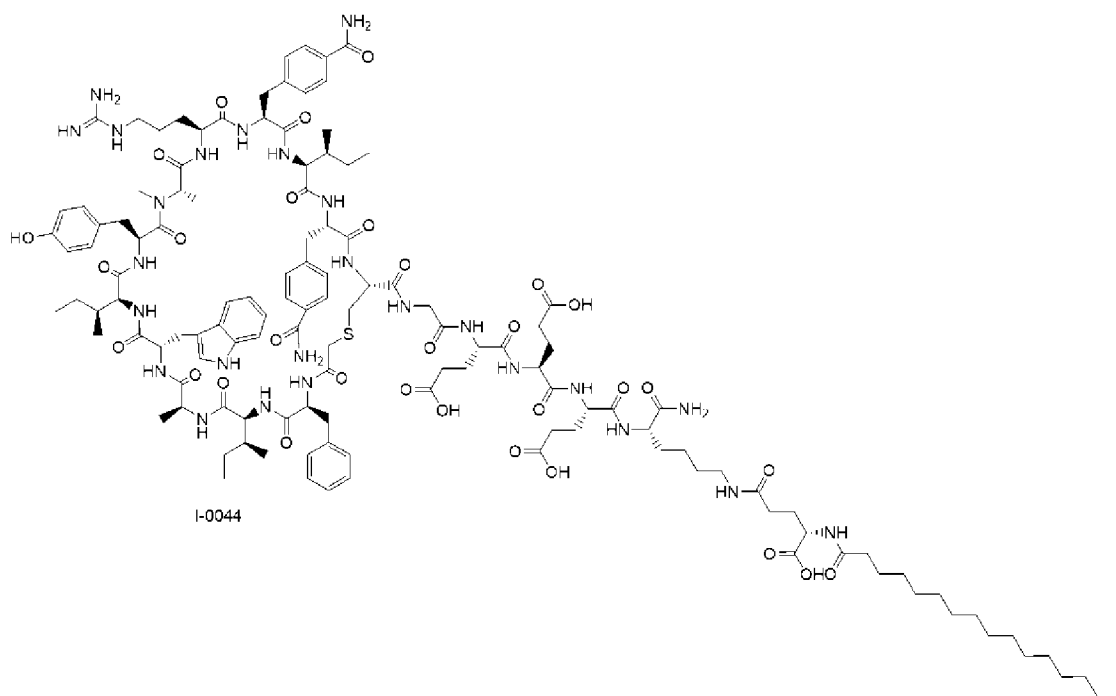
[0155] 環状ペプチド（I-0043）：

[化72]



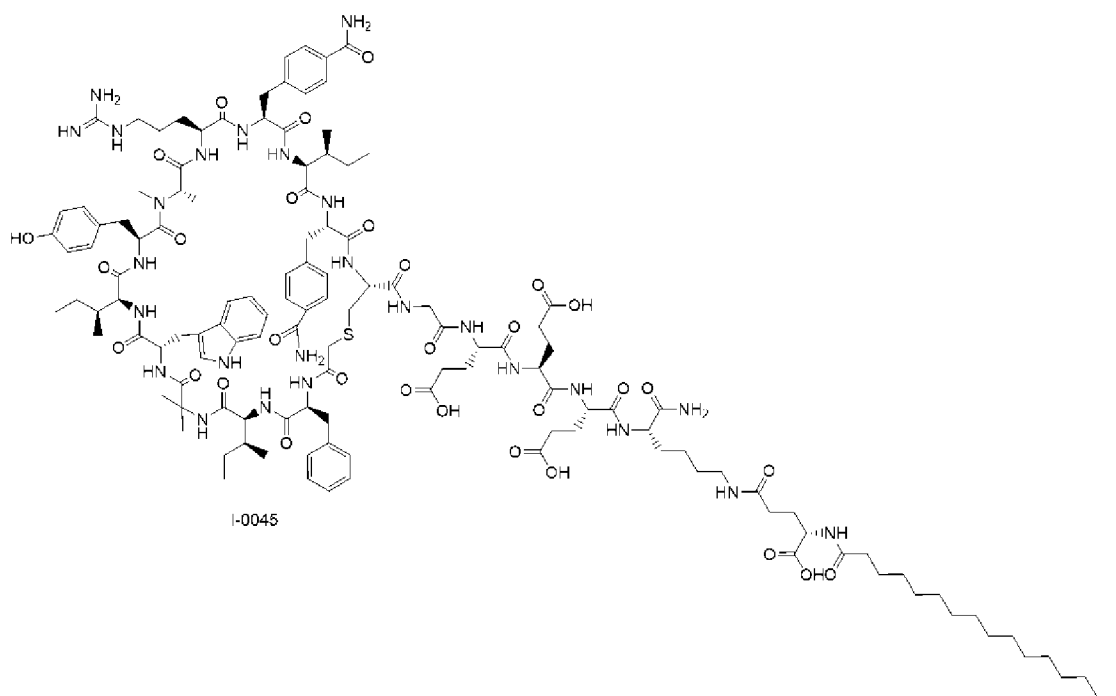
[0156] 環状ペプチド（I-0044）：

[化73]



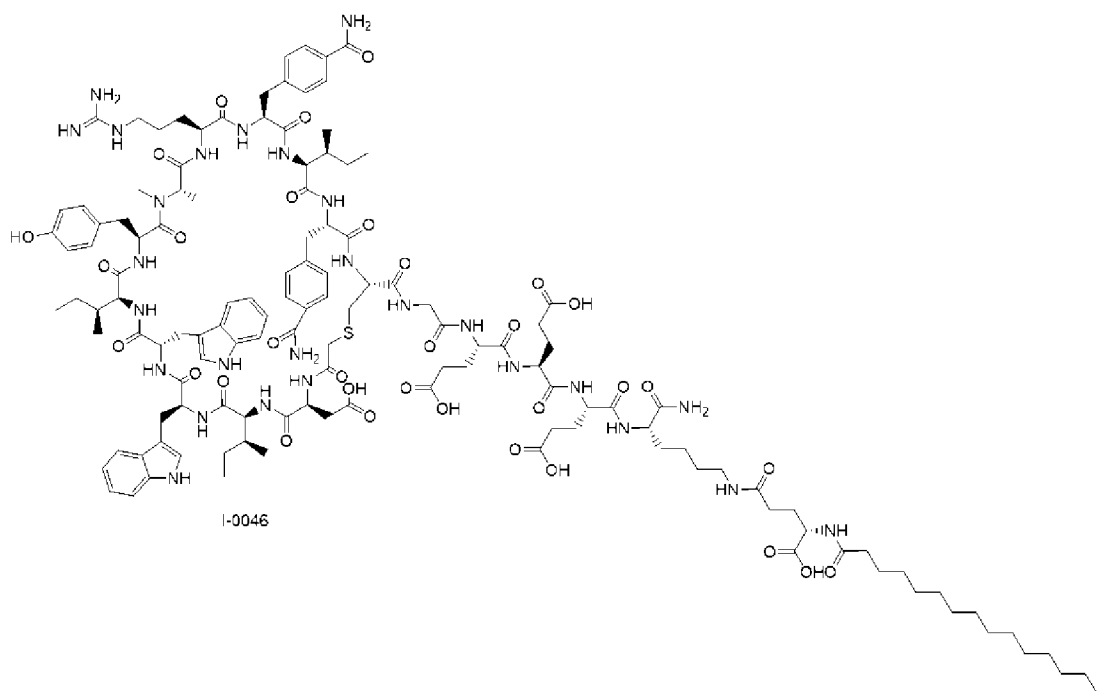
[0157] 環状ペプチド（I-0045）：

[化74]



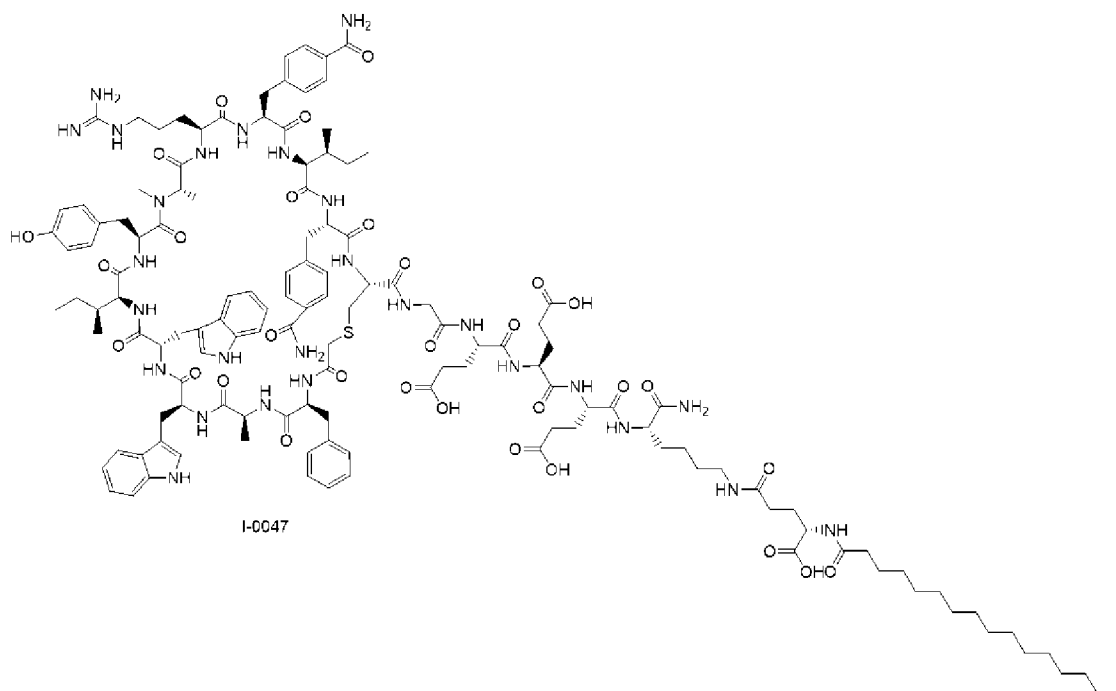
[0158] 環状ペプチド（I-0046）：

[化75]



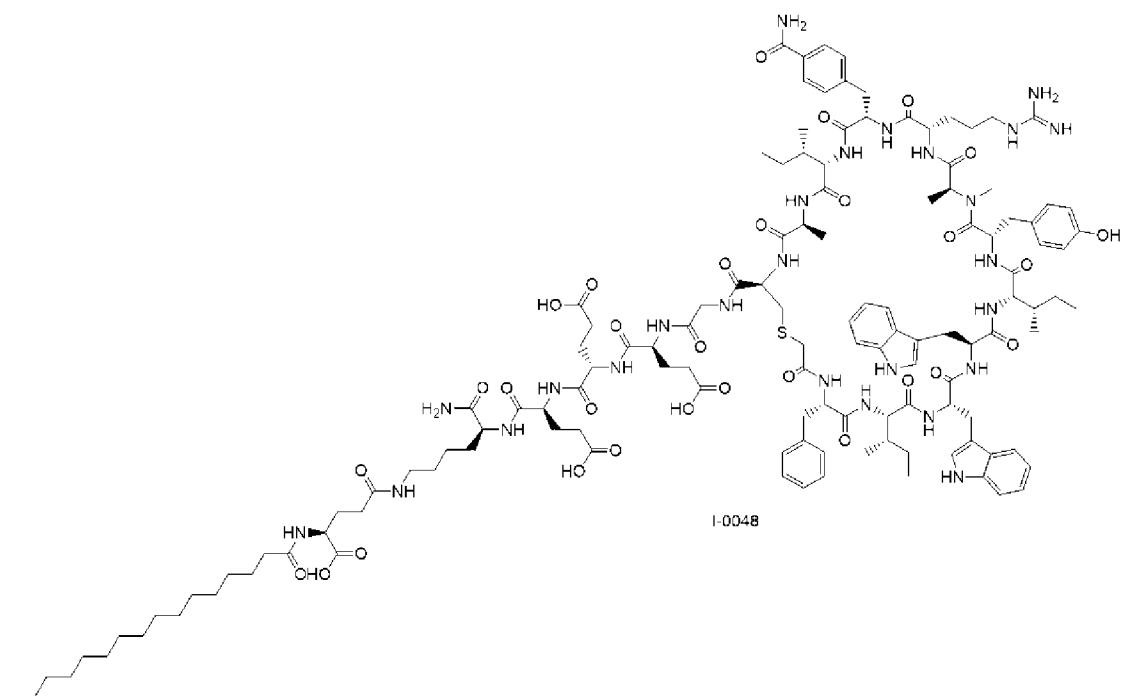
[0159] 環状ペプチド（I-0047）：

[化76]



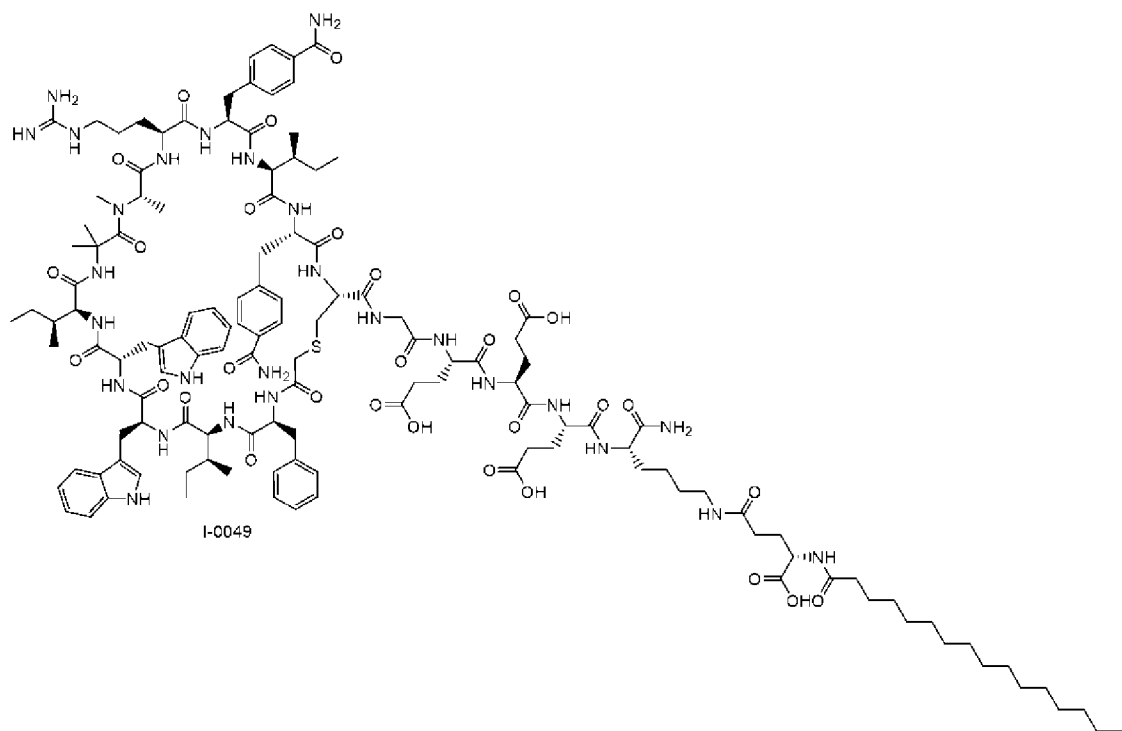
[0160] 環状ペプチド（I-0048）：

[化77]



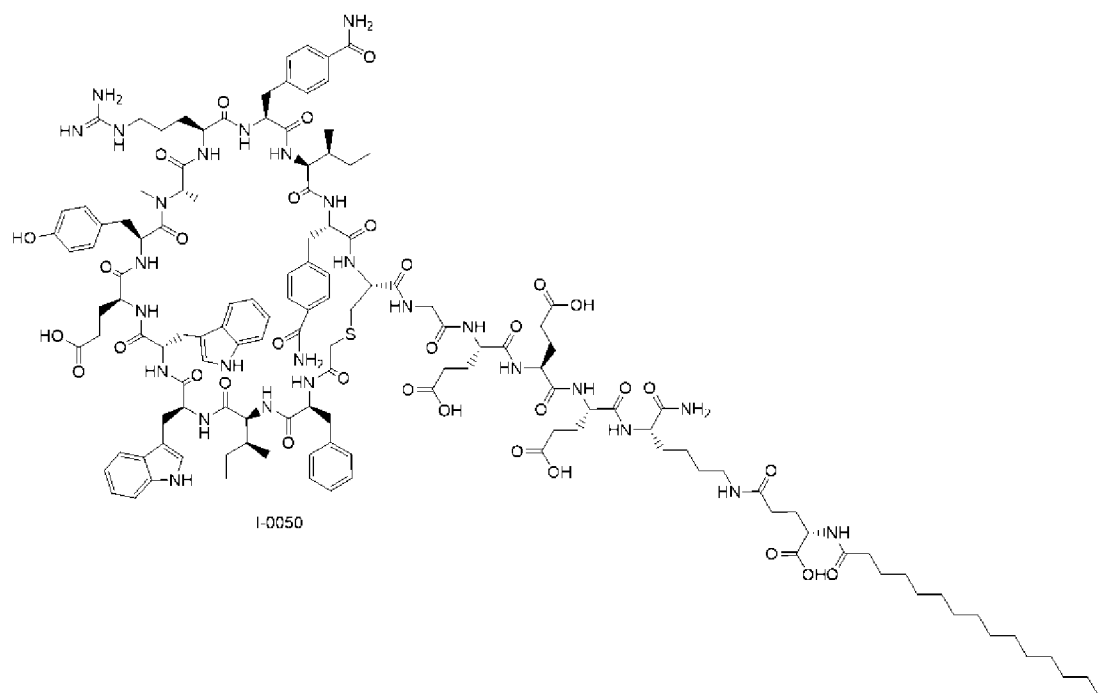
[0161] 環状ペプチド（I-0049）：

[化78]



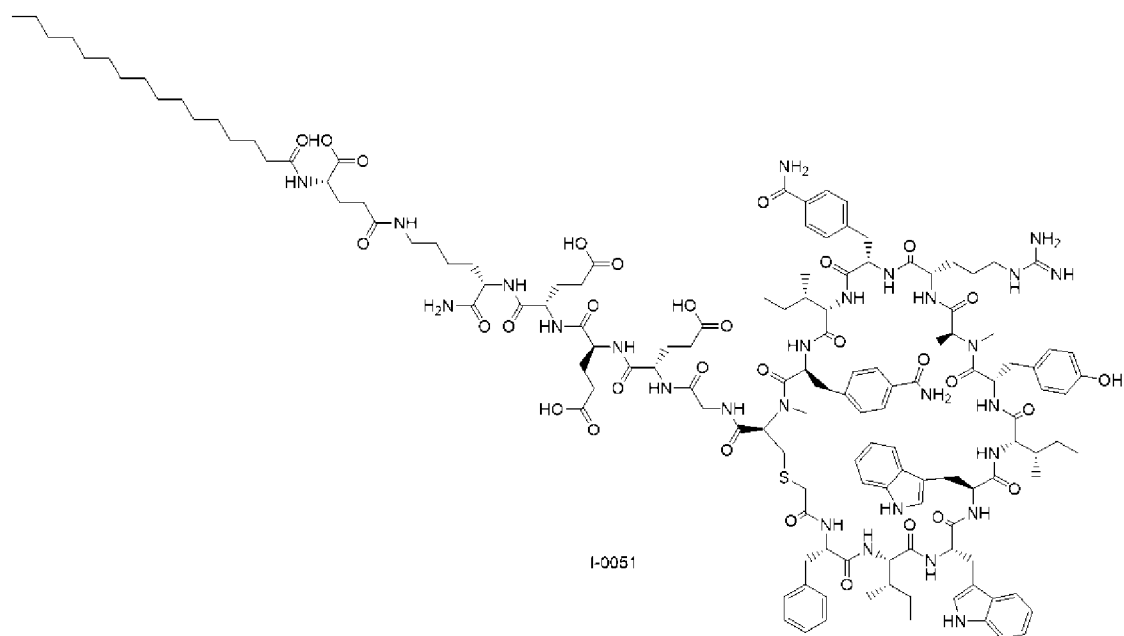
[0162] 環状ペプチド（I-0050）：

[化79]



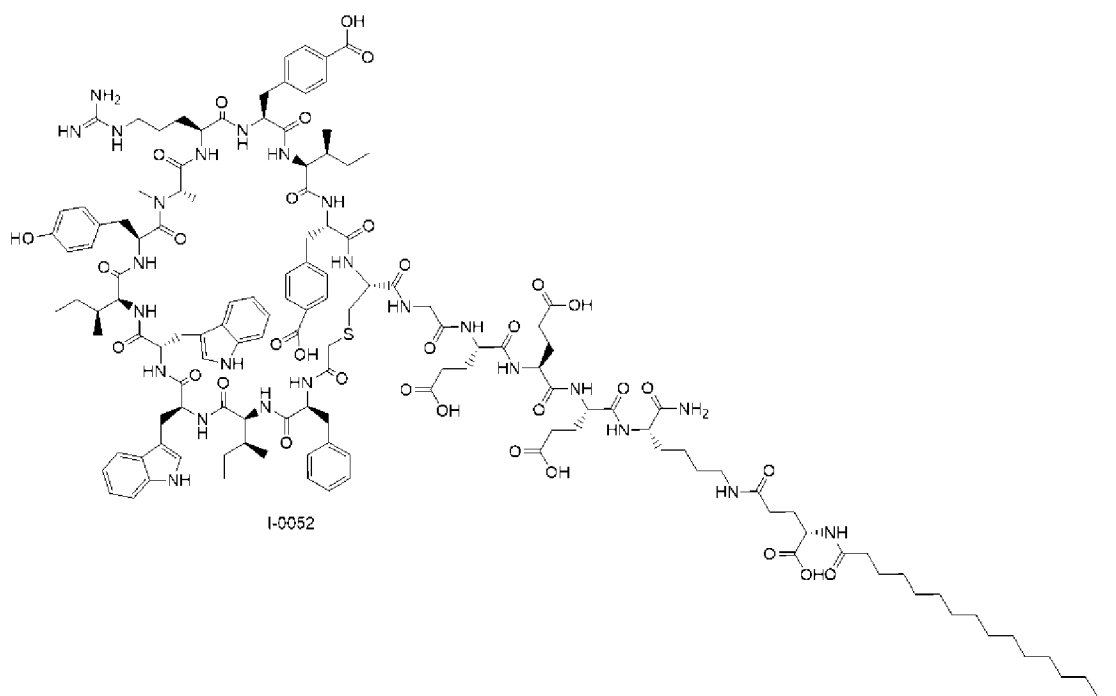
[0163] 環状ペプチド（I-0051）：

[化80]



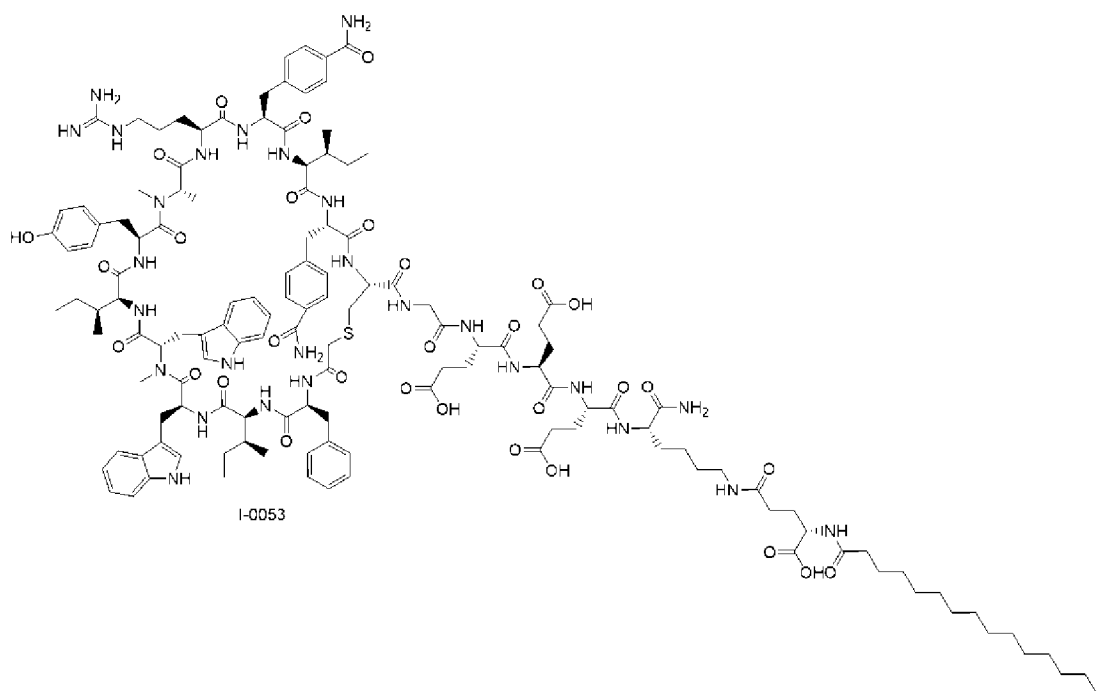
[0164] 環状ペプチド（I-0052）：

[化81]



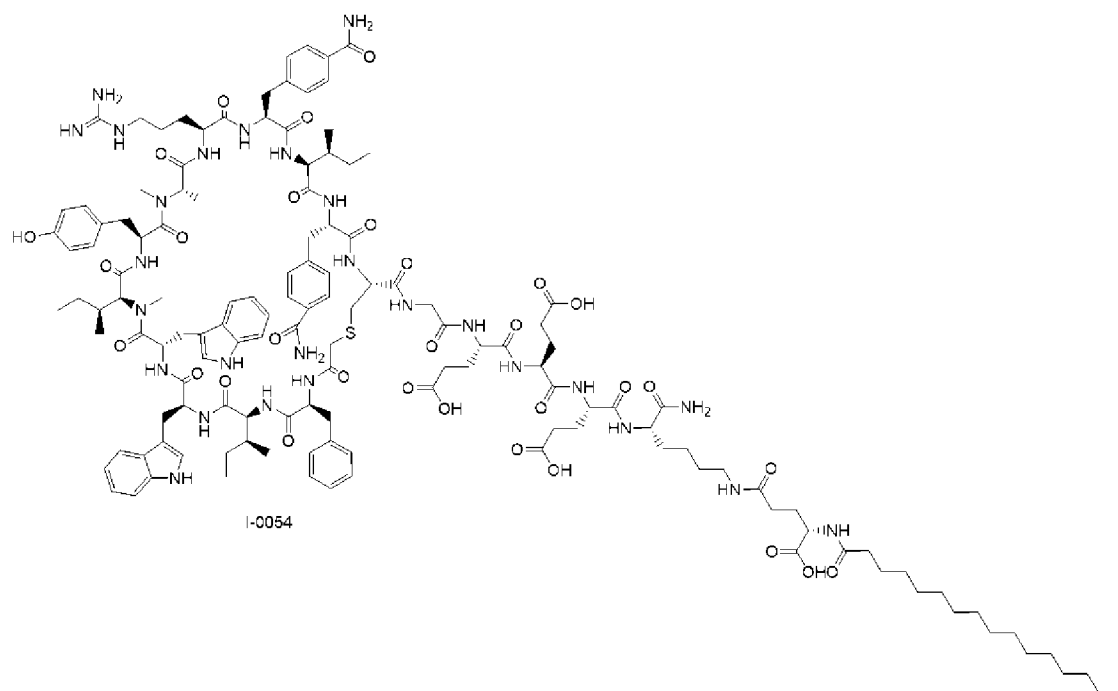
[0165] 環状ペプチド（I-0053）：

[化82]



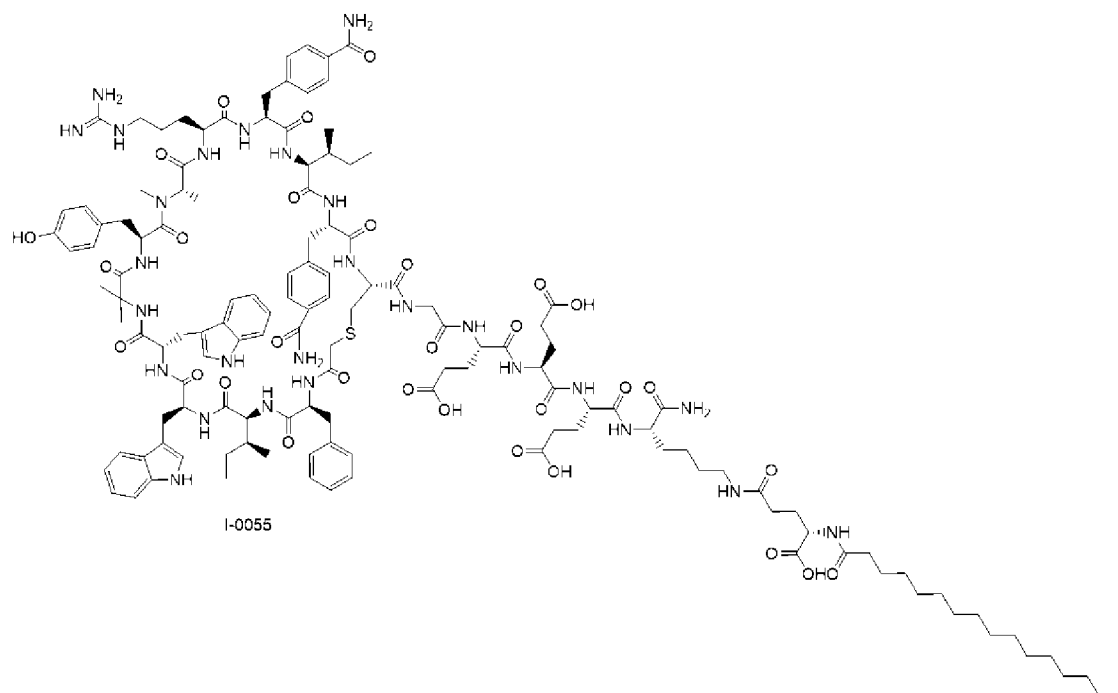
[0166] 環状ペプチド（I-0054）：

[化83]



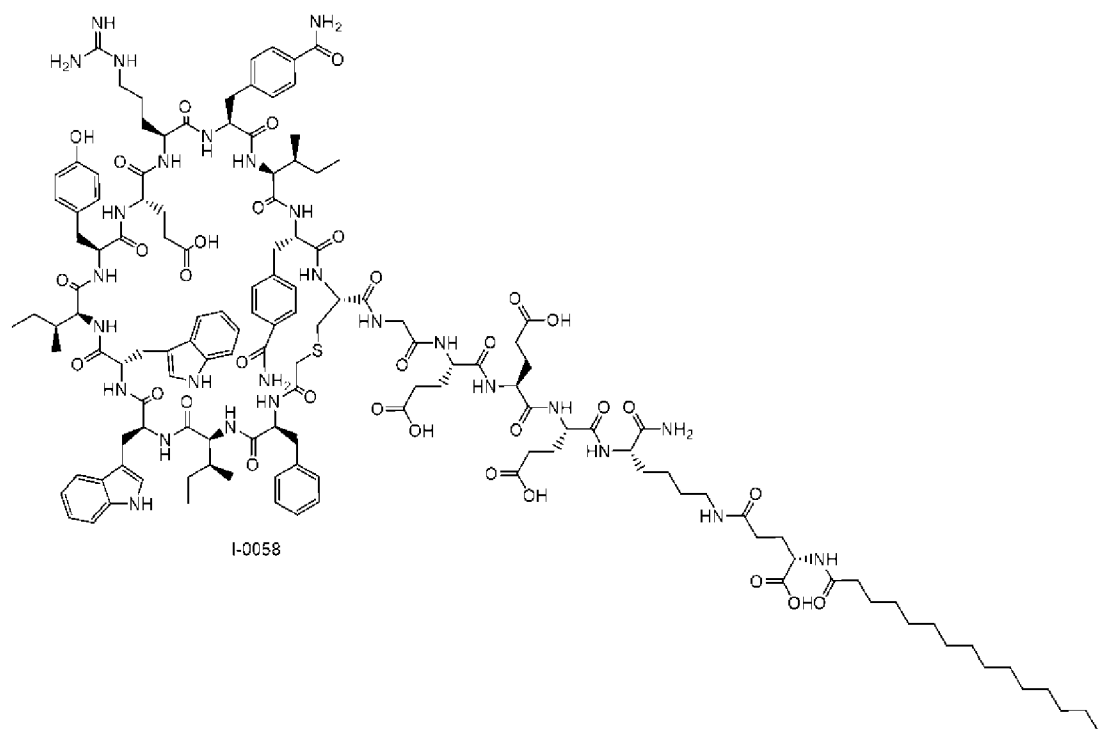
[0167] 環状ペプチド（I-0055）：

[化84]



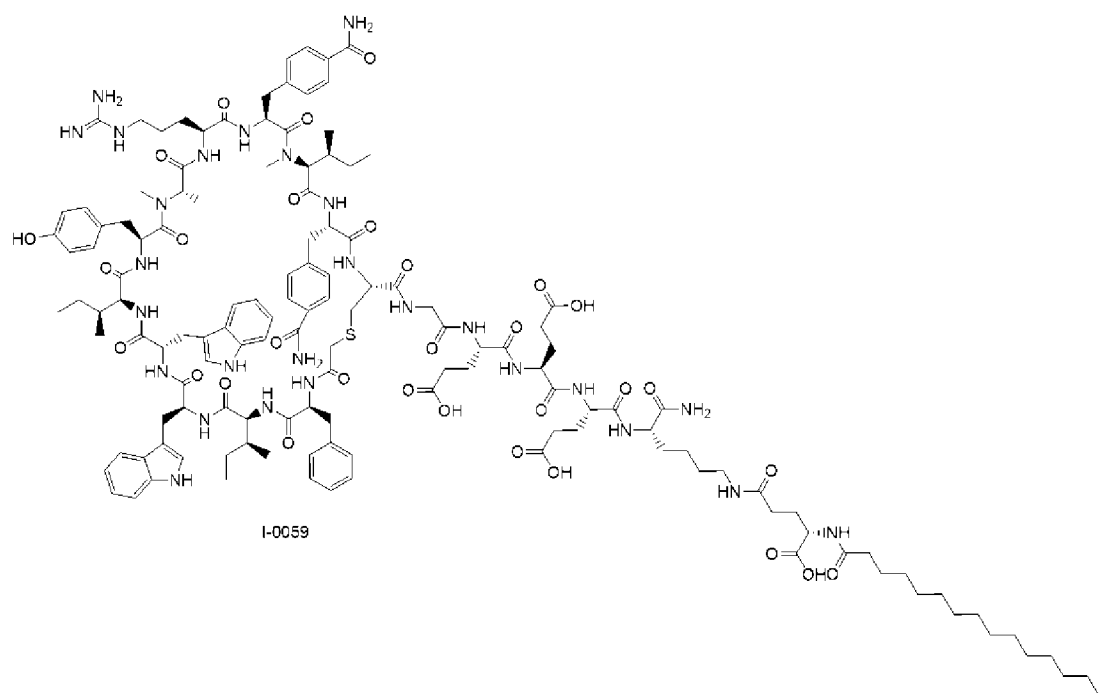
[0168] 環状ペプチド（I-0056）：

[化87]



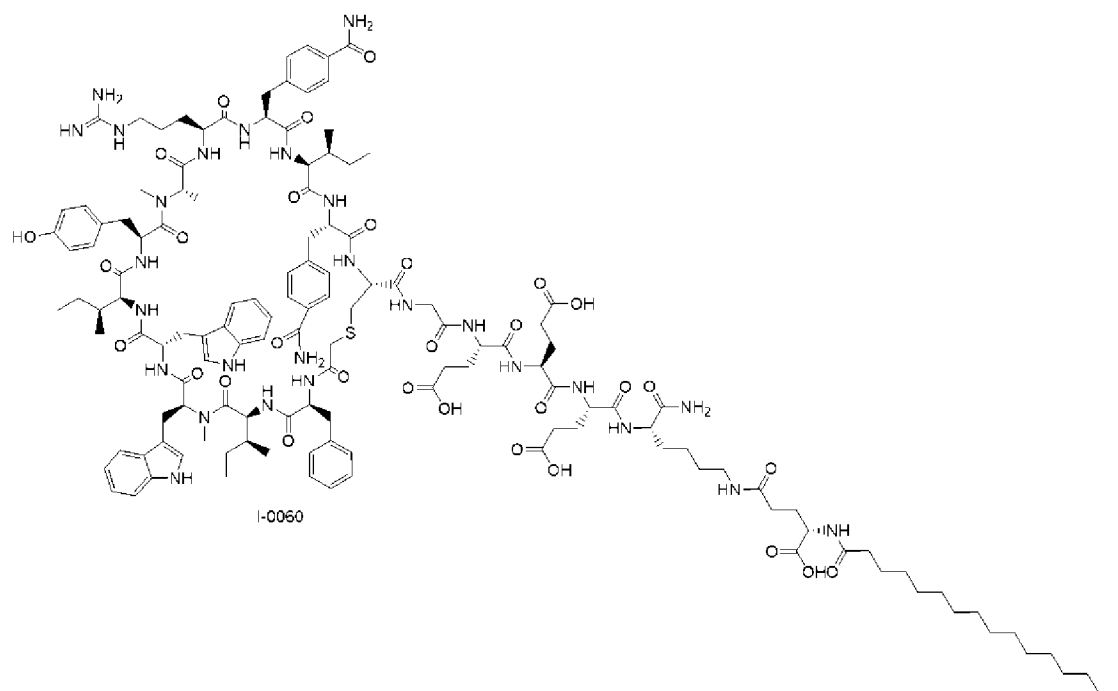
[0171] 環状ペプチド（I-0059）：

[化88]



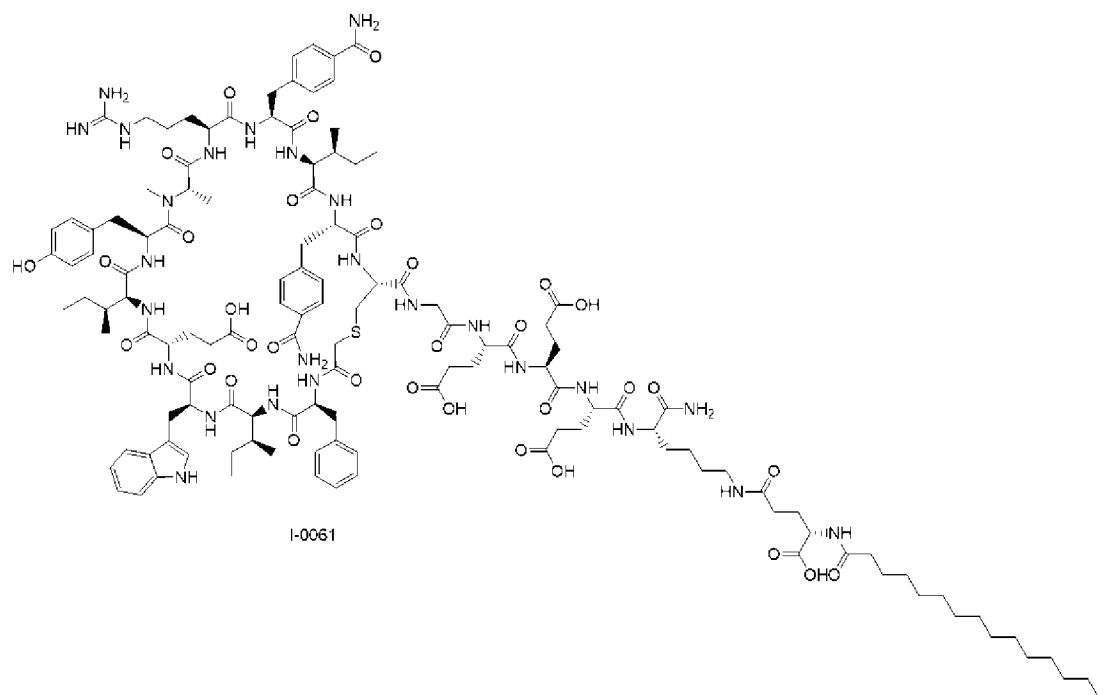
[0172] 環状ペプチド（I-0060）：

[化89]



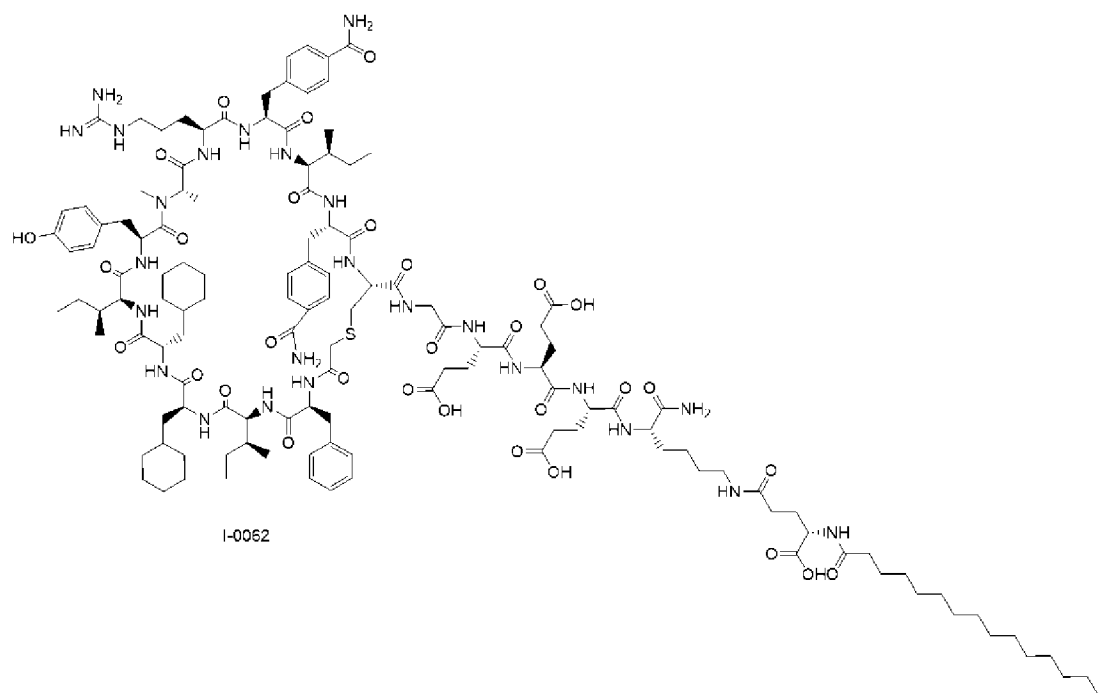
[0173] 環状ペプチド（I-0061）：

[化90]



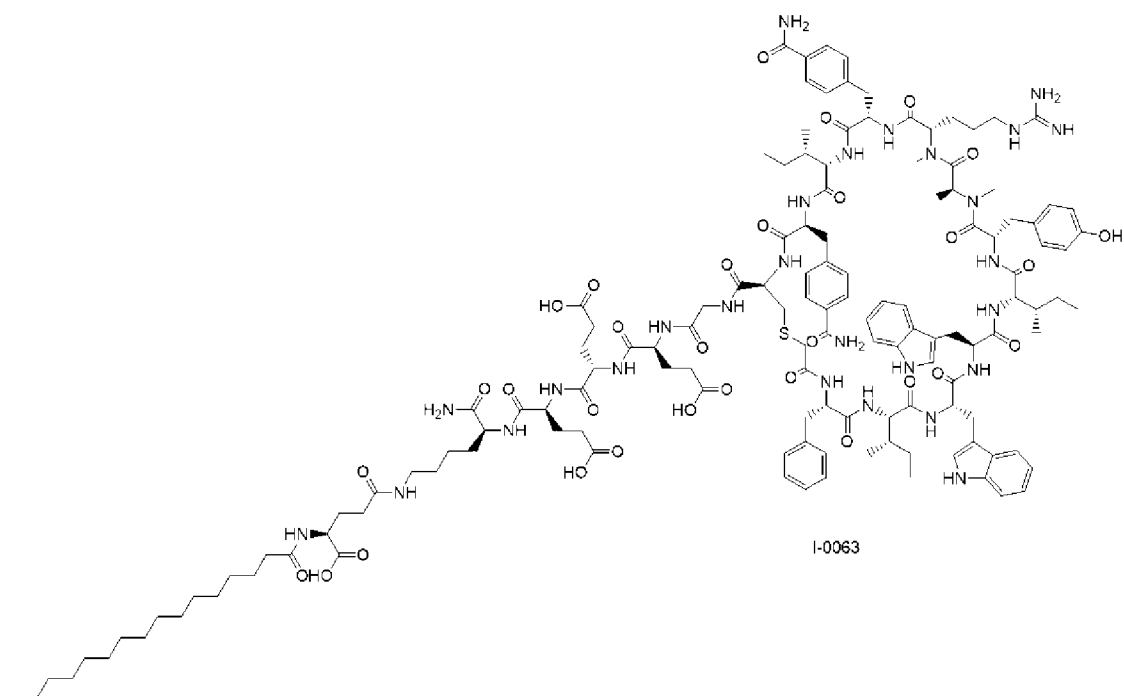
[0174] 環状ペプチド（I-0062）：

[化91]



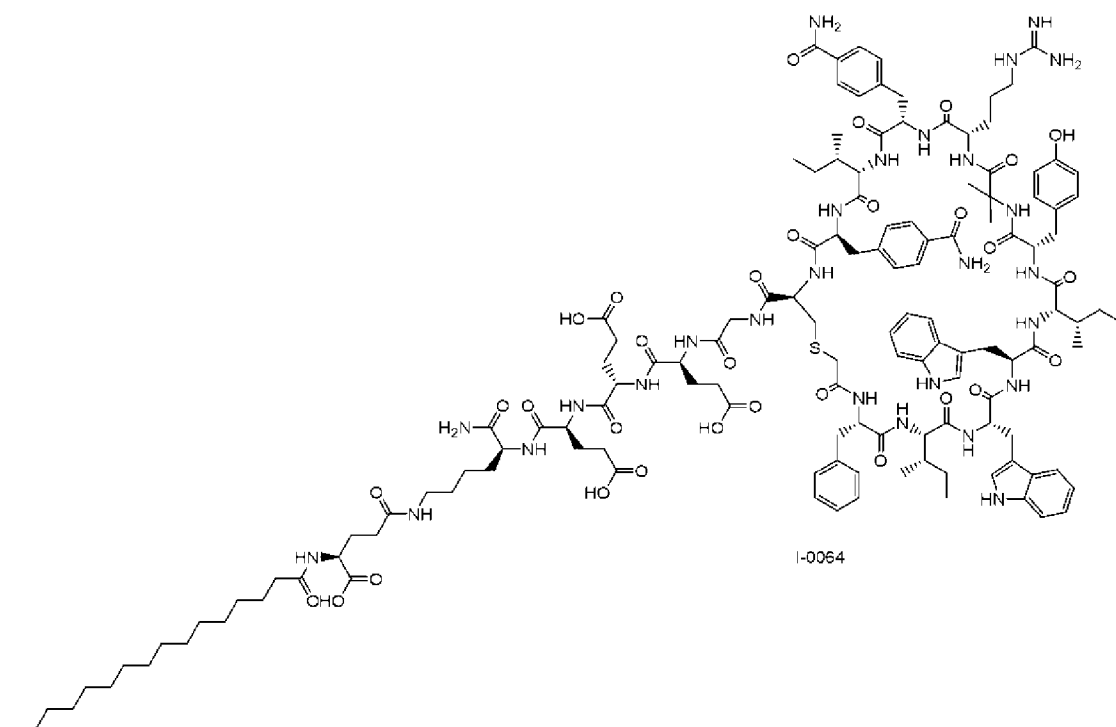
[0175] 環状ペプチド（I-0063）：

[化92]



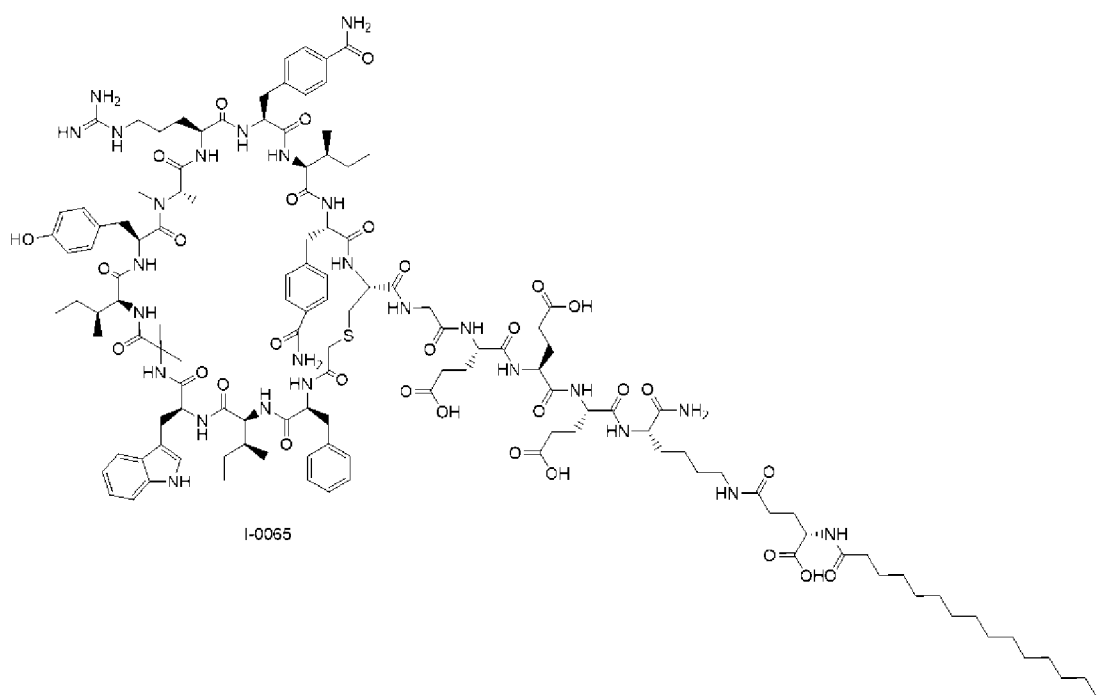
[0176] 環状ペプチド（I-0064）：

[化93]



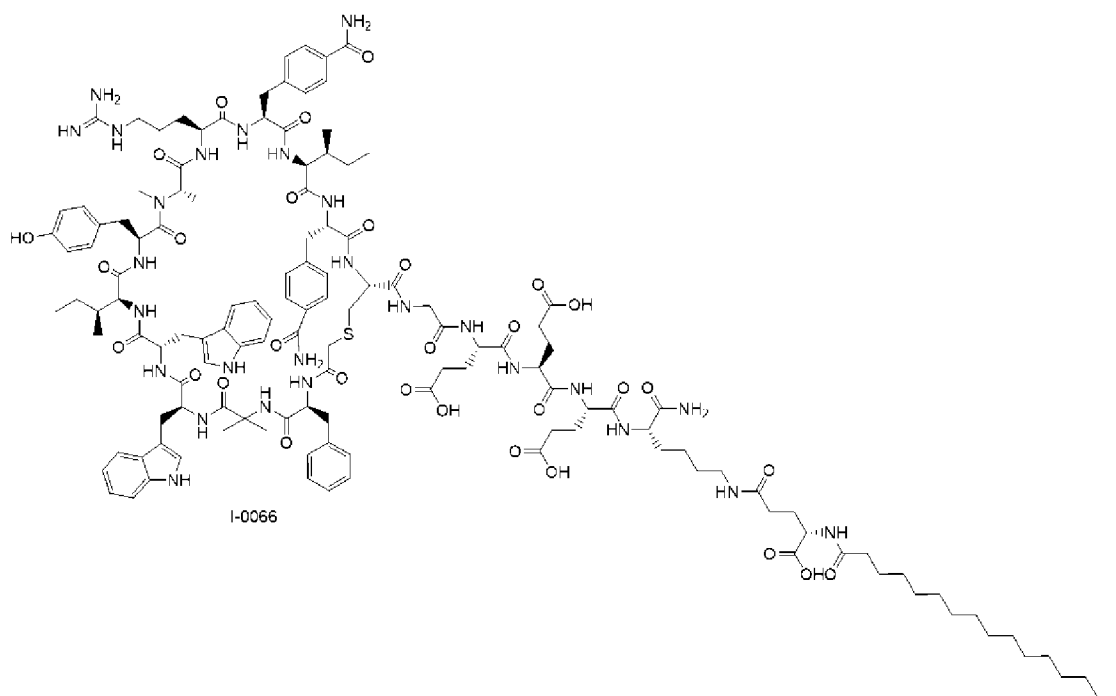
[0177] 環状ペプチド (1-0065) :

[化94]



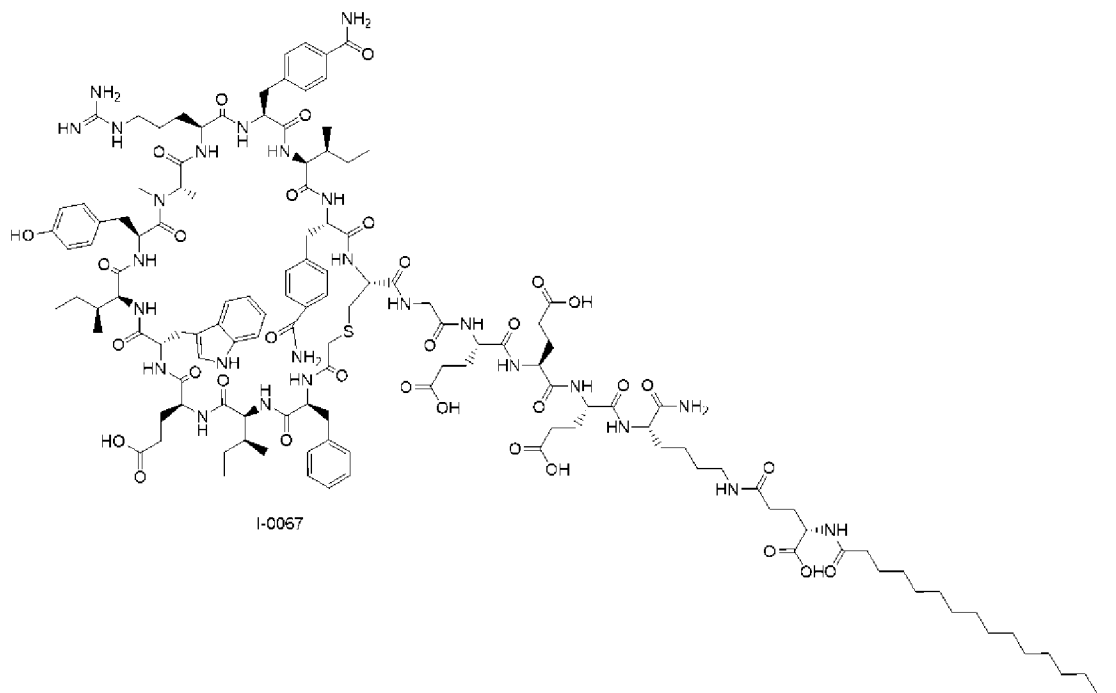
[0178] 環状ペプチド (1-0066) :

[化95]



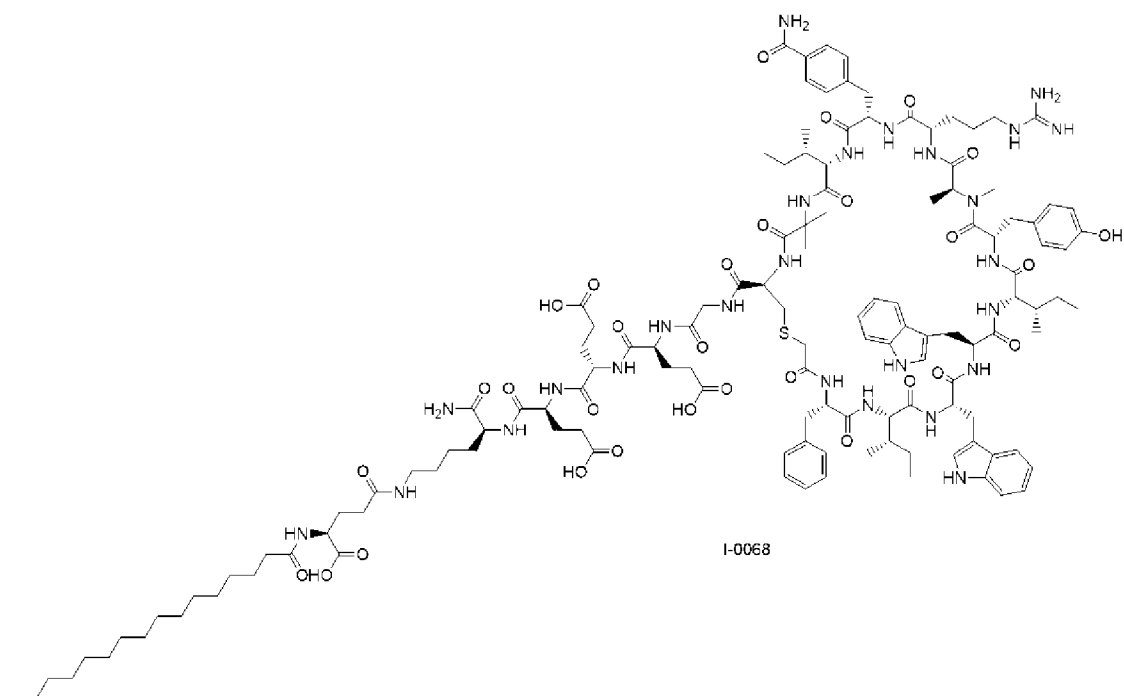
[0179] 環状ペプチド（I-0067）：

[化96]



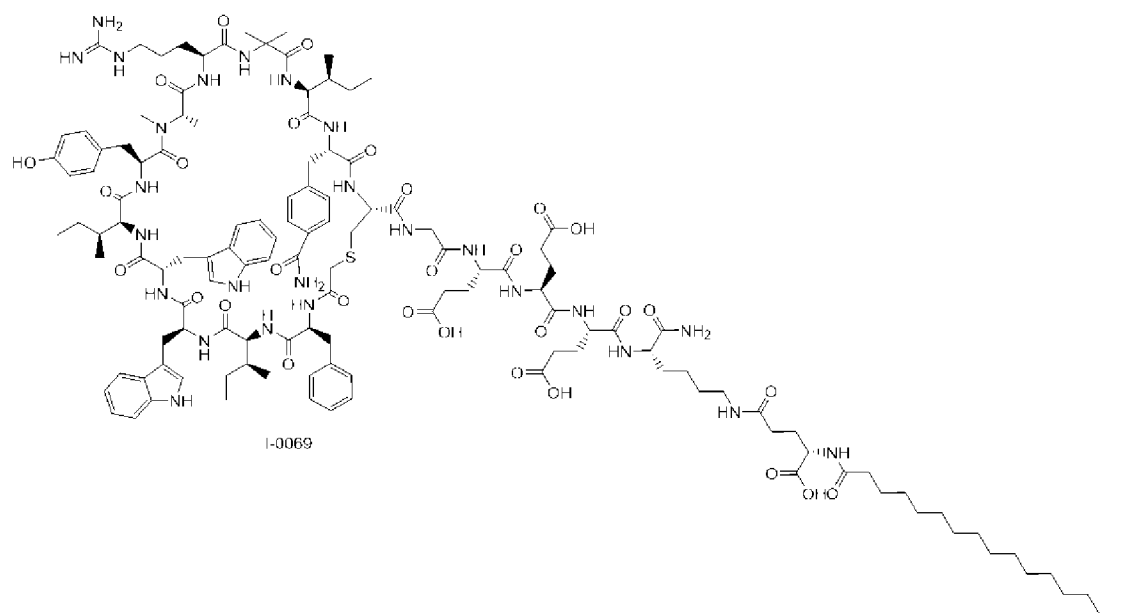
[0180] 環状ペプチド（I-0068）：

[化97]



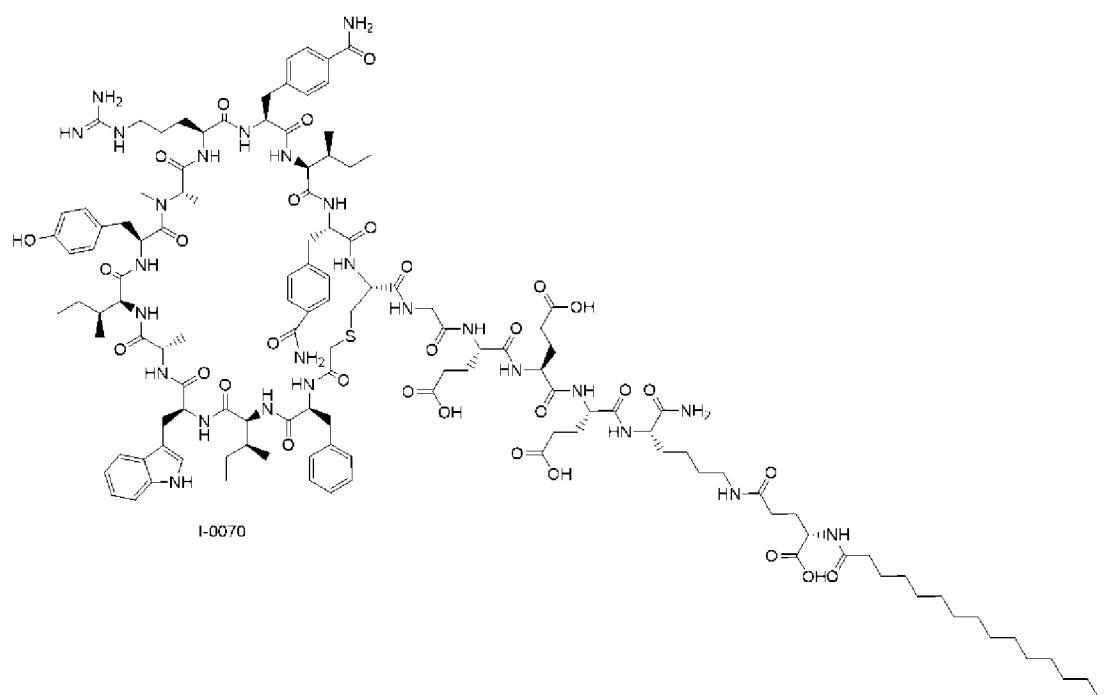
[0181] 環状ペプチド（I-0069）：

[化98]



[0182] 環状ペプチド（I-0070）：

[化99]



[0183]

[表1]

化合物 番号	保持時間 (分)	m/z (M+2H)	化合物 番号	保持時間 (分)	m/z (M+2H)	化合物 番号	保持時間 (分)	m/z (M+2H)
I-0001	3.595	1356.3	I-0025	3.593	1358.7	I-0051	3.552	1379.5
I-0002	3.587	1372.5	I-0026	3.537	1373.2	I-0052	3.813	1320.4
I-0003	3.588	1359.4	I-0027	2.965	1368	I-0053	3.48	1358.8
I-0004	3.346	1361.3	I-0028	3.296	1342.7	I-0054	3.674	1379.7
I-0005	3.866	1358.6	I-0029	3.467	1380.5	I-0055	3.517	1358.6
I-0006	3.429	1361.1	I-0030	3.413	1341.7	I-0056	3.289	1349.7
I-0007	3.663	1375.7	I-0031	3.563	1379.7	I-0057	4.221	1337.1
I-0008	3.338	1334.7	I-0032	3.527	1373.3	I-0058	3.547	1394.7
I-0009	3.481	1326.6	I-0033	3.38	1380.7	I-0059	3.611	1379.7
I-0010	3.418	1380.6	I-0034	3.604	1379.5	I-0060	3.537	1333.6
I-0011	3.503	1372.5	I-0035	3.546	1359.1	I-0061	3.598	1342
I-0012	3.24	1363.3	I-0036	3.313	1327.6	I-0062	3.678	1339.7
I-0013	3.278	1344	I-0038	3.402	1380.7	I-0063	3.659	1379.7
I-0014	3.421	1347.6	I-0039	3.695	1379.7	I-0064	3.593	1379.7
I-0015	3.504	1341.9	I-0040	3.654	1313.3	I-0065	3.478	1322.6
I-0016	2.936	1363.2	I-0041	3.409	1355.6	I-0066	3.567	1373.8
I-0017	3.462	1351.6	I-0043	3.633	1358.7	I-0067	3.903	1359
I-0018	3.403	1344.2	I-0044	3.34	1315.2	I-0068	3.712	1319.9
I-0019	3.693	1369.8	I-0045	3.519	1322.2	I-0069	3.592	1379.5
I-0020	3.323	1349.7	I-0046	3.298	1356.5	I-0070	3.444	1315
I-0021	3.831	1367.6	I-0047	3.441	1351.7			
I-0022	4	1330.2	I-0048	3.549	1313.1			
I-0023	3.502	1351.7	I-0049	3.547	1356.4			
I-0024	3.286	1356.3	I-0050	3.337	1334.6			

[0184] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。本発明化合物は、本質的に下記試験例のとおり試験することができる。

[0185] 試験例1：human ACE2およびTMPRSS2発現293T細胞（293T-AT細胞）を用いた中和活性評価試験

<材料>

・2% FBS in MEM

1000mLのMinimum Essential Mediumに8.5% NaHCO₃を10mL、FBSを20mL、L-Glutamineを10mL加えて調製した。

・293T-AT細胞

2% FBS in MEMにて適当細胞数 (1.5×10^5 cells/mL) に調製した。

- ・プレートリーダー (サーモフィッシャー社、パーキンエルマー社、等)

- ・MTT液

3-(4,5-dimethyl-2-thiazol)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (メルク) を $5 \mu\text{g/mL}$ になるようにPBSで溶解後、 $0.45 \mu\text{m}$ あるいは $0.22 \mu\text{m}$ フィルターでろ過した。

- ・細胞溶解液 (ウイルス不活化液)

500 mL イソプロパノールに50 mLのTriton X、4 mLの塩酸 (12 mol/L) を入れて調製した。

- ・Dimethyl sulfoxide (DMSO)

- ・CellTiter-Glo (登録商標) 2.0

[0186] <操作手順>

- ・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOあるいは培養液 (2% FBS in MEM) で適度な濃度に希釈し、96 wellプレート ($50 \mu\text{L/well}$) に2~5倍段階希釈系列を作製した。

- ・SARS-CoV-2の希釈、分注

予め、SARS-CoV-2を培養液 (2% FBS in MEM) で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに $50 \mu\text{L/well}$ ずつ分注し、室温で1時間放置した。30分毎にプレートミキサーで混和した。

- ・細胞の希釈、分注

適当細胞数に調製した細胞を、被験試料およびウイルスが入った96 wellプレートに $100 \mu\text{L/well}$ ずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO₂ インキュベーターで2~3日間培養した。

- ・MTT液、細胞溶解液の分注

2～3日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。MTT液を各wellに30 μ Lずつ分注し、CO₂インキュベーターで4～6時間培養した。プレートから細胞を吸わないように上清を150 μ Lずつ除いた。細胞溶解液（ウイルス不活化液）を各wellに150 μ Lずつ分注した。乾燥しないようにプレートをラップで包み、室温で1晩放置した。プレートミキサーにて混和した。

・吸光度の測定

混和した96 wellプレートを、プレートリーダーで570 nm / 630 nmの2波長で吸光度（OD）を測定した。

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

2～3日間培養した96 wellプレートを室温に戻した後、Cell Titer - 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した。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル（Lum）を測定した。

[0187] <各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきTIBCO Spotfire、Microsoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

[0188] ・50% SARS-CoV-2 感染細胞死阻害濃度（EC₅₀）算出（TIBCO Spotfire）

xを化合物濃度の対数値、yを% Efficacy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として算出した。

[0189] $y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{\text{Hill}}\}$

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

(MTT法)

cell control: the average of ODs of cell control wells

virus control: the average of ODs of virus control wells

(Cell Titer-Glo)

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の間
間点でのカーブの傾き

[0190] (Excel)

EC₅₀は、吸光度と薬剤濃度曲線上の50%OD値を挟む2点A-High (High OD, High conc.) とB-Low (Low OD, Low conc.) から計算した。

$$EC_{50} = 10^Z$$

$$Z = (50\% \text{ OD} - \text{Low OD}) / (\text{High OD} - \text{Low OD}) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{Low conc.})$$

OD; 吸光度、conc.; 薬剤濃度

$$50\% \text{ OD} = \{\text{OD}(\text{cell control}) - \text{OD}(\text{virus control})\} \times 0.5 + \text{OD}(\text{virus control})$$

OD (cell control): the average of ODs of cell control wells

OD (virus control): the average of ODs of virus control wells

[0191] MTT法により測定した被験物質のEC₅₀値を以下の表に示す。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、0.1 μM未満を「A」、0.1 μM以上1 μM未満を「B」、1 μM以上20 μM未満を「C」とする。

[0192]

[表2]

化合物番号	EC50(μ M)	化合物番号	EC50(μ M)
I-0001	0.029	I-0029	0.03
I-0003	0.0048	I-0031	0.035
I-0004	0.0068	I-0035	0.046
I-0005	0.007	I-0037	0.078
I-0006	0.007	I-0038	0.078
I-0008	0.0094	I-0040	0.036
I-0009	0.0094	I-0042	0.12
I-0011	0.003	I-0049	0.028
I-0012	0.01	I-0053	0.0034
I-0017	0.025	I-0064	0.015
I-0023	0.0088	I-0067	0.021
I-0028	0.025	I-0071	0.096

[0193] [表3]

化合物番号	EC50(μ M)	化合物番号	EC50(μ M)	化合物番号	EC50(μ M)
I-0002	C	I-0030	A	I-0054	B
I-0007	A	I-0032	C	I-0055	B
I-0010	B	I-0033	A	I-0056	A
I-0013	C	I-0034	A	I-0057	A
I-0014	A	I-0036	A	I-0058	C
I-0015	B	I-0039	C	I-0059	C
I-0016	A	I-0041	B	I-0060	B
I-0018	C	I-0043	B	I-0061	A
I-0019	A	I-0044	B	I-0062	C
I-0020	A	I-0045	B	I-0063	C
I-0021	A	I-0046	B	I-0065	C
I-0022	A	I-0047	B	I-0066	B
I-0024	A	I-0048	B	I-0068	C
I-0025	C	I-0050	A	I-0069	B
I-0026	A	I-0051	B	I-0070	C
I-0027	A	I-0052	C		

[0194] 試験例2：human TMPRSS2発現Vero E6細胞（Vero

E6-T細胞）を用いた中和活性評価試験

<材料>

- ・ 2% FBS in MEM

1000mLのMinimum Essential Mediumに8.5% NaHCO_3 を10mL、FBSを20mL、L-Glutamineを10mL加えて調製した。

- ・ Vero E6-T細胞

2% FBS in MEMにて適当細胞数 ($1.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$) に調製した。

- ・ プレートリーダー (サーモフィッシャー社、パーキンエルマー社、等)

- ・ MTT液

3-(4,5-dimethyl-2-thiazol)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (メルク) を $5 \mu\text{g/mL}$ になるようにPBSで溶解後、 $0.45 \mu\text{m}$ あるいは $0.22 \mu\text{m}$ フィルターでろ過した。

- ・ 細胞溶解液 (ウイルス不活化液)

500mLイソプロパノールに50mLのTriton X、4mLの塩酸 (12 mol/L) を入れて調製した。

- ・ Dimethyl sulfoxide (DMSO)

- ・ CellTiter-Glo (登録商標) 2.0

[0195] <操作手順>

- ・ 被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOあるいは培養液 (2% FBS in MEM) で適度な濃度に希釈し、96 wellプレート ($50 \mu\text{L/well}$) に2~5倍段階希釈系列を作製した。

- ・ SARS-CoV-2の希釈、分注

予め、SARS-CoV-2を培養液 (2% FBS in MEM) で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った96 wellプレートに $50 \mu\text{L/well}$ ずつ分注し、室温で1時間放置した。30分毎にプレートミキサーで混和した。

・細胞の希釈、分注

適当細胞数に調製した細胞を、被験試料およびウイルスが入った96 wellプレートに100 μ L/wellずつ分注した。プレートミキサーで混和し、CO₂インキュベーターで3日間培養した。

・MTT液、細胞溶解液の分注

2～4日間培養した96 wellプレートを肉眼、顕微鏡下で観察し、細胞の形態・結晶の有無等を確認した。MTT液を各wellに30 μ Lずつ分注し、CO₂インキュベーターで4～6時間培養した。プレートから細胞を吸わないように上清を150 μ Lずつ除いた。細胞溶解液（ウイルス不活化液）を各wellに150 μ Lずつ分注した。乾燥しないようにプレートをラップで包み、室温で1晩放置した。プレートミキサーにて混和した。

・吸光度の測定（96 wellプレート）

混和した96 wellプレートを、プレートリーダーで570 nm/630 nmの2波長で吸光度（OD）を測定した。

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

2～4日間培養した96 wellプレートを室温に戻した後、Cell Titer-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した。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル（Lum）を測定した。

[0196] <各測定項目値の算出>

次の様な計算式に基づきTIBCO Spotfire、Microsoft Excelまたは同等の計算処理能力を有するプログラムを使用し算出した。

[0197] ・50% SARS-CoV-2 感染細胞死阻害濃度（EC₅₀）算出（TIBCO Spotfire）

xを化合物濃度の対数値、yを% Efficacy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 EC_{50} として算出した。

[0198] $y = \min + (\max - \min) / \{1 + (X50/x)^{Hill}\}$

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

(MTT法)

cell control: the average of ODs of cell control wells

virus control: the average of ODs of virus control wells

(Cell Titer-Glo)

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の間
間点でのカーブの傾き

[0199] (Excel)

EC_{50} は、吸光度と薬剤濃度曲線上の50%OD値を挟む2点A-High (High OD, High conc.) とB-Low (Low OD, Low conc.) から計算した。

$EC_{50} = 10^Z$

$Z = (50\% \text{ OD} - \text{Low OD}) / (\text{High OD} - \text{Low OD}) \times \{\log(\text{High conc.}) - \log(\text{Low conc.})\} + \log(\text{Low conc.})$

OD; 吸光度、conc.; 薬剤濃度

$50\% \text{ OD} = \{\text{OD}(\text{cell control}) - \text{OD}(\text{virus control})\} \times 0.5 + \text{OD}(\text{virus control})$

OD (cell control): the average of ODs of cell control wells

OD (virus control): the average of ODs of virus control wells

[0200] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。本発明化合物(1-0011)の結果を以下に示す。

[表4]

ウイルス株	EC50 (nM)
WT (WK-521)	4.2
MA-P10 (WK-521)	4.3
α (QK002)	8.5
β (TY8-612)	2.2
γ (TY7-501)	6.4
δ (TY11-927-P1)	7.8
λ (TY33-456)	5.5
θ (TY28-444)	2.9
κ (TY11-330-P1)	<1.6
μ (TY26-717)	2.7
$\circ$ (TY38-871)	3.2
$\circ$ (TY38-873)	6.4
$\circ$ (TY40-385)	16.2

[0201] 試験例3：SARS-CoV-2感染マウスモデルを用いた薬効評価（ウイルス増殖抑制効果の確認）

（1）ウイルス株

SARS-CoV-2 MA-P10（JPN/TY/WK-521株を元とし、マウス肺で10継代したもの）

（2）実験動物

BALB/cマウス、雌性、5週齢

（3）評価方法

SARS-CoV-2 MA-P10を 2×10^2 TCID₅₀/50 μ LとなるようにPBS(-)で希釈し、調製したウイルス液を50 μ Lずつマウスに経鼻接種した。感染24時間後および36時間後に、本発明化合物を50 μ Lずつマウスに経鼻投与し、感染48時間後の肺内ウイルス力価を測定した。

（結果）

本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

媒体であるPBS(-)を投与した群では、投与翌日の肺内ウイルス力価は 2.6×10^7 TCID₅₀/mL程度であった。一方で、本発明化合物（I-O-O-I-I）を投与した場合は投与用量依存的な肺内ウイルス力価減少がみられ、1.5 mg/kg、0.5

mg/kg、0.15 mg/kg投与群においてそれぞれ媒体投与群と比較して約 $5.8 \log_{10}$ 、 $5.1 \log_{10}$ 、 $2.6 \log_{10}$ の肺内ウイルス力価減少がみられた。このことから本発明化合物投与群では、媒体投与群に比べて肺内ウイルス力価を減少させることが示された（図1）。

[0202] 試験例4：SARS-CoV-2感染マウスモデルを用いた薬効評価（致死抑制効果の確認）

（1）ウイルス株

SARS-CoV-2 MA-P10（JPN/TY/WK-521株を元とし、マウス肺で10継代したもの）

（2）実験動物

BALB/cマウス、雌性、30-50週齢

（3）評価方法

SARS-CoV-2 MA-P10を 2×10^2 TCID₅₀/50 μ LとなるようにPBS(-)で希釈し、調製したウイルス液を50 μ Lずつマウスに経鼻接種した。感染24時間後(QD)もしくは感染24時間後および36時間後(BID)に、本発明化合物を50 μ Lずつマウスに経鼻投与した。感染10日後までの生存率および体重変動を測定した。

（結果）

本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

媒体であるPBS(-)を投与した群では、感染6日後の時点で全個体が死亡し、感染10日後の生存率は0%であった。一方で、本発明化合物（I-O-O-I-I）を投与した場合、0.5 mg/kgおよび1.5 mg/kgをそれぞれQDまたはBIDで単日投与したいずれの群においても、感染10日後の生存率は100%であった。このことから本発明化合物投与群では、媒体投与群に対して生存率が改善した（図2）。また媒体投与群では、感染5日後の時点で初期体重に比べて20%以上の体重減少がみられた。一方で、本発明化合物を投与した場合、初期体重に比べて15%程度までの体重減少でとどまり、その後体重の回復傾向がみられた。このことから本発明化合物投与群では、媒体投与群に比べて、感染に伴う体重減少の抑制効果がみられた（図3）。

若齢マウスと比較すると、加齢マウスでは、感染源から身体を防御し、そ

れらを排除する正常な免疫応答が低下しており、ウイルス感染により致死に至ることが想定される。しかしながら、上記に示す通り、加齢マウスを用いたSARS-CoV-2感染マウスモデルにおいて、本発明化合物（I-0011）の投与により、感染10日後のマウスの生存率は100%を示した。加齢マウスを用いた非臨床試験は、基礎疾患を有するハイリスク患者が重症化に至る過程を模した非臨床評価系の一つとして位置づけられるため、重症化リスクの高い患者に対する治療オプションとして、本発明化合物（I-0011）の有用性を支持する。

また、上記試験結果は、本発明化合物投与群においてウイルス感染による重症化が抑制されたことを示唆しており、本発明化合物（I-0011）のSARS-CoV-2に対する抗ウイルス効果のみならず、SARS-CoV-2による感染症の重症化抑制用医薬としての有用性を支持する。

[0203] 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

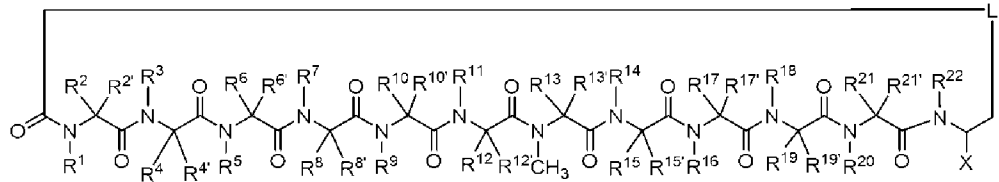
[0204] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス増殖阻害活性を有し、コロナウイ

ルス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] 式 (I) :

[化1]



(I)

(式中、

R¹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；

R²は、水素原子、式： $-(CR^{2a}R^{2b})_t-Y^2$ で示される基、または、置換もしくは非置換のアルキルであり；

または、R¹およびR²は、結合する窒素原子および炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R^{2'}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；

R³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；

R⁴は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

R^{4'}は、水素原子であり；

R⁵は、水素原子であり；

R⁶は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{6a}R^{6b})_t-Y^6$ で示される基であり；

R^{6'}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；

R⁷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；

R⁸は、式： $-(CR^{8a}R^{8b})_t-Y^8$ で示される基であり；

$R^{8'}$ は、水素原子であり；

R^9 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；

R^{10} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(C R^{10a} R^{10b}) t^{10} - Y^{10}$ で示される基であり；

$R^{10'}$ 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；

R^{11} 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；

R^{12} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(C R^{12a} R^{12b}) t^{12} - Y^{12}$ で示される基であり；

$R^{12'}$ 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；

R^{13} は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^{13'}$ は、水素原子であり；

R^{14} は、水素原子であり；

R^{15} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(C R^{15a} R^{15b}) t^{15} - Y^{15}$ で示される基であり；

$R^{15'}$ 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；

R^{16} は、水素原子であり；

R^{17} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(C R^{17a} R^{17b}) t^{17} - Y^{17}$ で示される基であり；

$R^{17'}$ は、水素原子であり；

R^{18} は、水素原子であり；

R^{19} は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^{19'}$ 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；

R^{20} は、水素原子であり；

R^{21} は、置換もしくは非置換のアルキル、または、式： $-(CR^{21a}R^{21b})_t^{21}-Y^{21}$ で示される基であり；

$R^{21'}$ は、水素原子であり；

R^{22} 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；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{21a} および R^{21b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、または、置換もしくは非置換のアルキルであり；

t^2 、 t^6 、 t^8 、 t^{10} 、 t^{12} 、 t^{15} 、 t^{17} および t^{21} は、それぞれ独立して、1～3の整数であり；

Y^2 、 Y^6 、 Y^8 、 Y^{10} 、 Y^{12} 、 Y^{15} 、 Y^{17} および Y^{21} は、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炭素環式基、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；

$-L-$ は、 $-S-$ または $-SO_2-$ であり；

X は、 $-C(=O)NH_2$ 、式： $-C(=O)NR^a(CR^bR^c)_p-C(=O)NH_2$ で示される基、または、脂肪修飾残基であり；

R^a 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；

R^b 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^c 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；

p は、1～3の整数である）で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] 脂肪修飾残基が、 $-Z^a-Z^b$

(ここで、 Z^a は、1～200個の原子の鎖からなる基であり、該原子は炭素原子および酸素原子から選択され、ここで該鎖構成原子である炭素原子および酸素原子は、 $-C(=O)-NR^{a1}-$ で示される基および $-NR^{a1'}-C(=O)-$ で示される基から選択される1～20の基で置き換えられてもよく、および、該鎖構成原子の炭素原子は、水素原子で置換され、もしくは $-(CH_2)_uCO_2H$ 、 $-(CH_2)_u'C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_u''NH_2$ 、 $-(CH_2)_u'''OH$ 、 $-(CH_2)_u''''NHC(=O)R^d$ 、および、 $-(CH_2)_t^{23}-Y^{23}$ で示される基から選択される1～20の基で置換されていてもよく、

R^{a1} はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、隣接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複素環を形成してもよく、

$R^{a1'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、隣接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複素環を形成してもよく、

u はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u'' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u''' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

u'''' はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

R^d はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキルであり、

t^{23} はそれぞれ独立して、0～5の整数であり、

Y^{23} はそれぞれ独立して、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炭素環式基、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、

Z^b は、メチル、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル

またはハロアルキルである、請求項 1 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] R^1 が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項4] R^2 が、水素原子、式： $-(CH_2)_{t^2}-Y^2$ （ここで、 t^2 は、1 または 2 であり、 Y^2 は、置換基群 a（置換基群 a：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは、非置換芳香族炭素環式基、非置換芳香族複素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基、または、置換基群 b（置換基群 b：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルであり、

$R^{2'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項5] R^1 および R^2 が、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成する、請求項 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。

[請求項6] R^3 が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項7] R^4 が、置換基群 c（置換基群 c：カルボキシ、ヒドロキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項8] R^6 が、非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^6}-Y^6$ （ここで、 t^6 は、1 または 2 であり、 Y^6 は、置換基群 d（置換基群 d：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式

基)で示される基であり、

$R^{6'}$ が、水素原子である、請求項 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。

[請求項9] R^7 が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項10] R^8 が、式： $-(CH_2)_{t^8}-Y^8$ (ここで、 t^8 は、1 または 2 であり、 Y^8 は、置換基群 e (置換基群 e : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基である、請求項 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。

[請求項11] R^9 が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項12] R^{10} が、置換基群 f (置換基群 f : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{10}}-Y^{10}$ (ここで、 t^{10} は、1 または 2 であり、 Y^{10} は、置換基群 g (置換基群 g : ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、非置換非芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基) で示される基であり、

$R^{10'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 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。

[請求項13] R^{11} が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 1～12 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。

[請求項14] R^{12} は、置換基群 h (置換基群 h : カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキ

ルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{12}}-Y^{12}$ （ここで、 t^{12} は、1または2であり、 Y^{12} は、置換基群 i（置換基群 i：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換芳香族炭素環式基、または、非置換非芳香族炭素環式基）で示される基であり、

$R^{12'}$ は、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項1～13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。

[請求項15] R^{13} が、非置換アルキルである、請求項1～14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。

[請求項16] R^{15} が、置換基群 j（置換基群 j：カルボキシ、カルバモイル、アミノおよびグアニジノ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{15}}-Y^{15}$ （ここで、 t^{15} は、1または2であり、 Y^{15} は、置換基群 k（置換基群 k：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基）で示される基であり、

$R^{15'}$ が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項1～15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。

[請求項17] R^{17} が、置換基群 l（置換基群 l：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{17}}-Y^{17}$ （ここで、 t^{17} は、1または2であり、 Y^{17} は、置換基群 m（置換基群 m：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基）で示される基である、請求項1～16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。

[請求項18] R^{19} が、置換基群 n（置換基群 n：カルボキシ、カルバモイルお

よびヒドロキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキルであり、

R^{19'} が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項 1 ～ 17 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。

[請求項19]

R²¹が、置換基群o（置換基群o：カルボキシ、カルバモイルおよびヒドロキシ）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換アルキル、または、式： $-(CH_2)_{t^{21}}-Y^{21}$ （ここで、 t^{21} は、1または2であり、 Y^{21} は、置換基群p（置換基群p：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基）で示される基である、請求項1～18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。

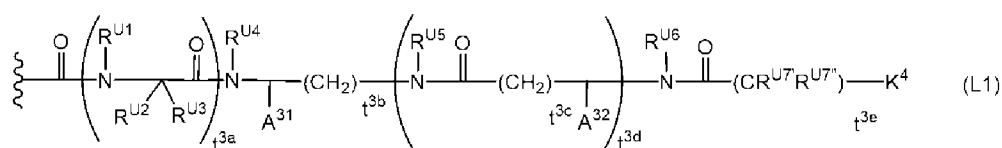
[請求項20]

R²²が、水素原子、または、非置換アルキルである、請求項1～19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。

[請求項21]

Xが、 $-C(=O)NH_2$ 、または、式(L1)：

[化2]



(式中、

R^{U1}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^{U2}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：

または、 R^{U1} および R^{U2} は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および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複素環を形成してもよく；

R^{U^3} は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のア

ルキル、または、式： $-(C R^{U3a} R^{U3b}) t^{U3} - Y^{U3}$ （ここで、 R^{U3a} および R^{U3b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、または、置換もしくは非置換のアルキルであり； t^{U3} は、1～3の整数であり； Y^{U3} 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芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、または、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基）で示される基であり；

R^{U4} 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；

R^{U5} 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^{U6} 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；

$R^{U7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

$R^{U7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または、ハロゲンであり；

t^{3a} は、0～8の整数であり；

t^{3b} は、1～6の整数であり；

t^{3c} は、1～6の整数であり；

t^{3d} は、1～6の整数であり；

t^{3e} は、1～20の整数であり；

A^{31} は、カルバモイル、または、カルボキシであり；

A^{32} は、それぞれ独立して、カルバモイル、または、カルボキシであり；

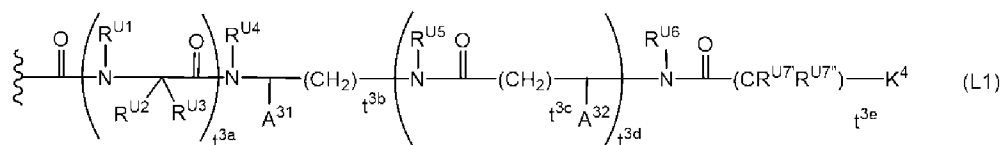
K^4 は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、カルバモイル、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、または、置換もしくは非置換の芳香族

複素環式基)で示される基である、請求項1～20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。

[請求項22]

Xが、式(L1)：

[化3]



(式中、

$\text{R}^{\text{U}1}$ は、それぞれ独立して、水素原子、または、非置換アルキルであり；

$\text{R}^{\text{U}2}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

または、 $\text{R}^{\text{U}1}$ および $\text{R}^{\text{U}2}$ は、それぞれ独立して、結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、非置換非芳香族複素環を形成してもよく；

$\text{R}^{\text{U}3}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群q(置換基群q：ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、グアニジノ、アセトアミド、スルファニルおよびメチルスルファニル)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキル、または、式： $-(\text{CH}_2)_{\text{t}^{\text{U}3}}-\text{Y}^{\text{U}3}$ (ここで、 $\text{t}^{\text{U}3}$ は、1または2であり； $\text{Y}^{\text{U}3}$ は、置換基群r(置換基群r：ヒドロキシ、カルボキシおよびカルバモイル)から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基、または、非置換芳香族複素環式基)で示される基であり；

$\text{R}^{\text{U}4}$ は、水素原子であり；

$\text{R}^{\text{U}5}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

$\text{R}^{\text{U}6}$ は、水素原子であり；

$\text{R}^{\text{U}7'}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

$\text{R}^{\text{U}7''}$ は、それぞれ独立して、水素原子であり；

t^{3a} は、1～7の整数であり；

t^{3b} は、2～5の整数であり；

t^{3c} は、1～4の整数であり；

t^{3d} は、1～4の整数であり；

t^{3e} は、1～20の整数であり；

A^{31} は、カルバモイルであり；

A^{32} は、それぞれ独立して、カルボキシであり；

K^4 は、非置換アルキル）で示される基である、請求項1～21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。

[請求項23] $-L-$ が $-S-$ である、請求項1～22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。

[請求項24] 請求項1～23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。

[請求項25] 請求項1～23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用医薬組成物。

[請求項26] 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25記載のコロナウイルス増殖阻害用医薬組成物。

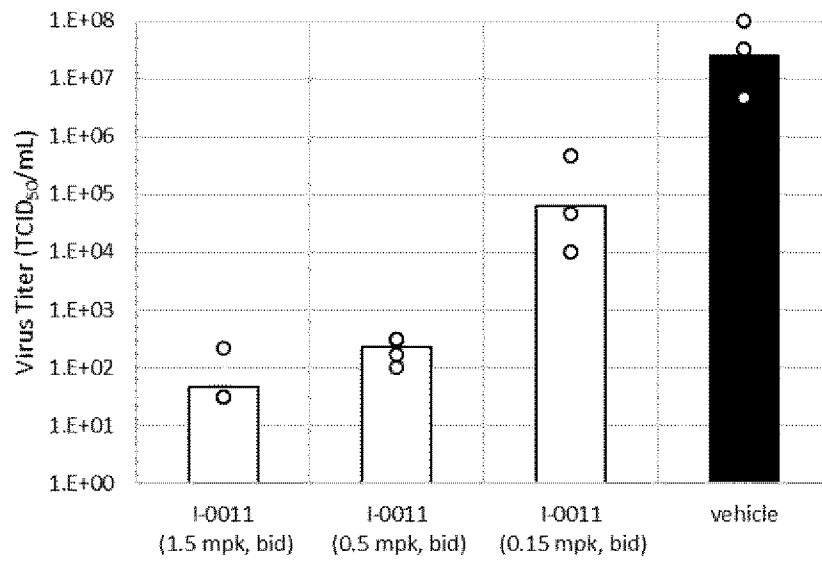
[請求項27] コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、請求項25記載のコロナウイルス増殖阻害用医薬組成物。

[請求項28] SARS-CoV-2のウイルス増殖を阻害するために用いられる、請求項24～27のいずれかに記載の医薬組成物。

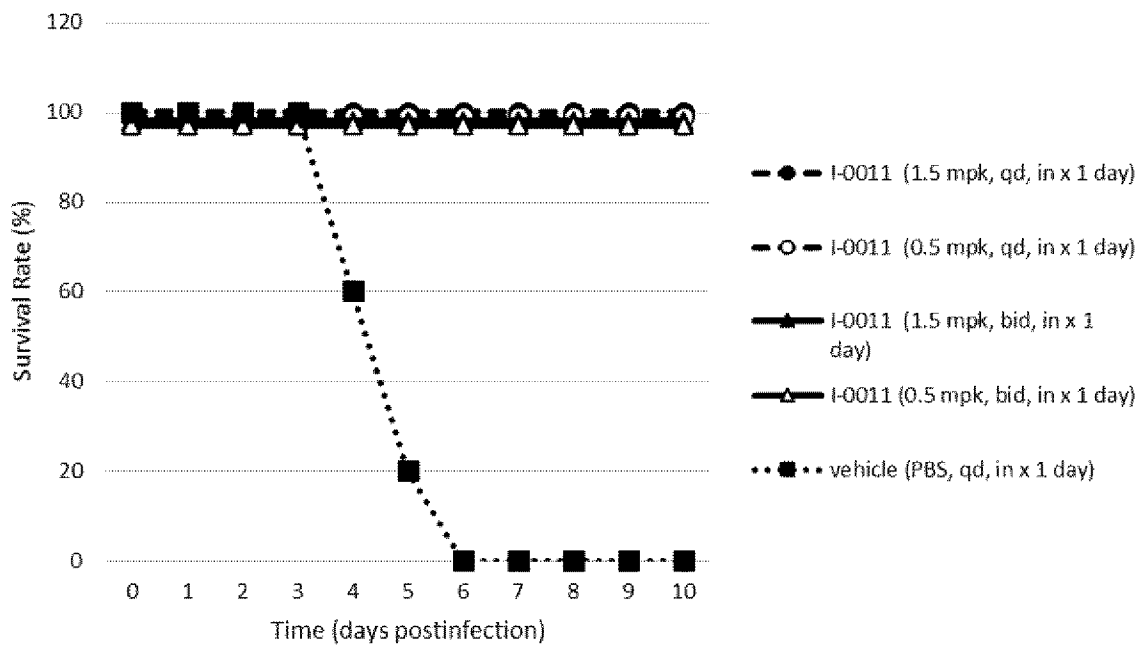
[請求項29] SARS-CoV-2による感染症の重症化抑制のために用いられる、請求項24～28のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項30] 吸入剤である、請求項24～29のいずれかに記載の医薬組成物。

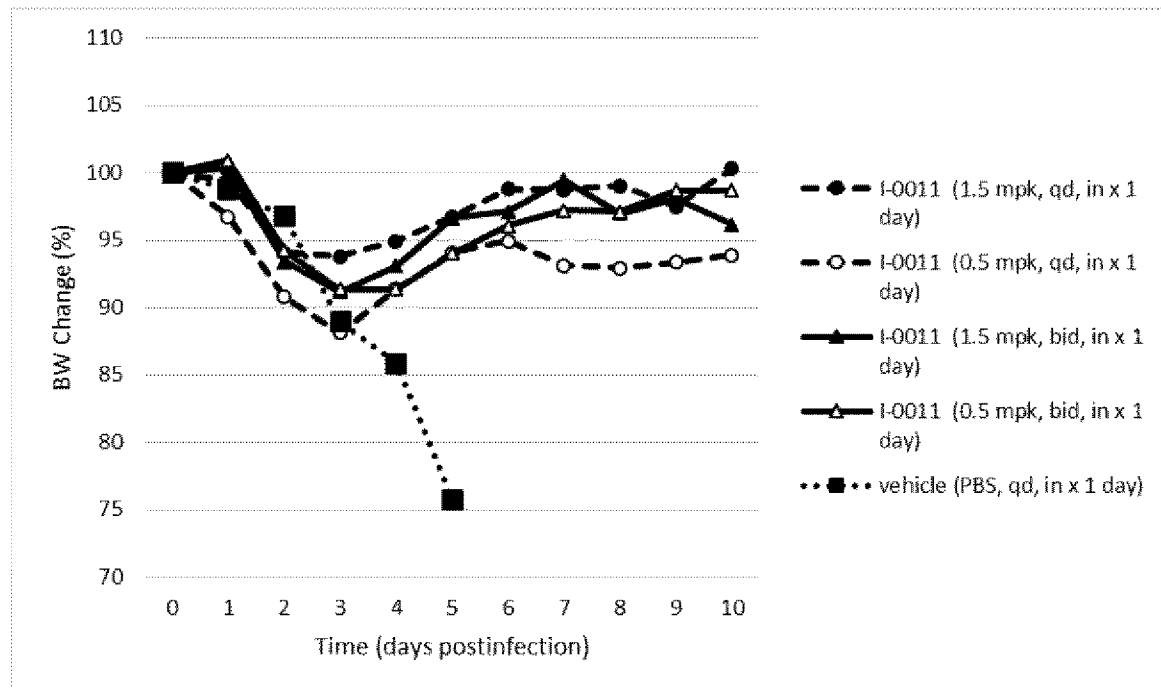
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/035043

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 7/08(2006.01)i; **A61K 9/72**(2006.01)i; **A61K 38/12**(2006.01)i; **A61P 31/14**(2006.01)i; **C07K 19/00**(2006.01)i
 FI: C07K7/08; A61K38/12; A61K9/72; C07K19/00; A61P31/14 ZNA

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)

C07K7/08; A61K9/72; A61K38/12; A61P31/14; C07K19/00

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

Capplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 112646001 A (ZHUHAI ICARBONX INTELLIGENT TECH. CO., LTD.) 13 April 2021 (2021-04-13) claims, examples, particularly, example 1, abstract	1-30
Y	CN 111499692 A (NAT. CT. NANOSCIENCE & TECHNOLOGY CHINA) 07 August 2020 (2020-08-07) claims, examples, particularly, examples 2, 3, 5, 6	1-30
Y	CN 111518163 A (DALIAN BITEOMICS, INC.) 11 August 2020 (2020-08-11) claims, examples, particularly, example 9	1-30
Y	JP 2012-525443 A (THE TRS. OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 22 October 2012 (2012-10-22) claims, paragraph [0041], examples	1-30
A	WO 2021/048646 A1 (SENSDX SPOLKA AKCYJNA) 18 March 2021 (2021-03-18) claims, examples	1-30
A	WO 2021/037942 A1 (ZP SPV 3 K/S) 04 March 2021 (2021-03-04) claims, examples	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “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

06 December 2022

Date of mailing of the international search report

13 December 2022

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/035043

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	WO 2022/202816 A1 (PEPTIAID INC.) 29 September 2022 (2022-09-29) claims, examples	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/035043

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	112646001	A	13 April 2021	(Family: none)	
CN	111499692	A	07 August 2020	(Family: none)	
CN	111518163	A	11 August 2020	WO 2021/203467 A1	
JP	2012-525443	A	22 October 2012	US 2012/0178694 A1 claims, paragraph [0045], examples WO 2010/127336 A1 EP 2424557 A1 CN 102458438 A	
WO	2021/048646	A1	18 March 2021	EP 4028410 A1	
WO	2021/037942	A1	04 March 2021	EP 4021921 A1 claims, examples KR 10-2022-0066287 A	
WO	2022/202816	A1	29 September 2022	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07K 7/08(2006.01)i; A61K 9/72(2006.01)i; A61K 38/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; C07K 19/00(2006.01)i FI: C07K7/08; A61K38/12; A61K9/72; C07K19/00; A61P31/14 ZNA										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07K7/08; A61K9/72; A61K38/12; A61P31/14; C07K19/00										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2022年									
日本国実用新案登録公報	1996-2022年									
日本国登録実用新案公報	1994-2022年									
国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	CN 112646001 A (ZHUHAI ICARBONX INTELLIGENT TECH CO LTD) 13.04.2021 (2021 - 04 - 13) 特許請求の範囲、実施例、特に実施例 1、要約	1-30								
Y	CN 111499692 A (NAT CT NANOSCIENCE & TECHNOLOGY CHINA) 07.08.2020 (2020 - 08 - 07) 特許請求の範囲、実施例、特に実施例 2、3、5、6	1-30								
Y	CN 111518163 A (DALIAN BITEOMICS, INC.) 11.08.2020 (2020 - 08 - 11) 特許請求の範囲、実施例、特に実施例 9	1-30								
Y	JP 2012-525443 A (ザ・トラスティーズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ペンシルバニア) 22.10.2012 (2012 - 10 - 22) 特許請求の範囲、段落 0041、実施例	1-30								
A	WO 2021/048646 A1 (SENSDX SPOLKA AKCYJNA) 18.03.2021 (2021 - 03 - 18) 請求の範囲、実施例	1-30								
A	WO 2021/037942 A1 (ZP SPV 3 K/S) 04.03.2021 (2021 - 03 - 04) 請求の範囲、実施例	1-30								
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 </td> <td> “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 06.12.2022	国際調査報告の発送日 13.12.2022									
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	権限のある職員（特許庁審査官） 齊藤 貴子 4B 4509 電話番号 03-3581-1101 内線 3448									

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
E, A	WO 2022/202816 A1 (ペプチエイド株式会社) 29.09.2022 (2022 - 09 - 29) 請求の範囲、実施例	1-30

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/035043

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN	112646001	A	13.04.2021	(ファミリーなし)	
CN	111499692	A	07.08.2020	(ファミリーなし)	
CN	111518163	A	11.08.2020	WO	2021/203467 A1
JP	2012-525443	A	22.10.2012	US	2012/0178694 A1
				特許請求の範囲、段落 0 0 4 5、実施例	
				WO	2010/127336 A1
				EP	2424557 A1
				CN	102458438 A
WO	2021/048646	A1	18.03.2021	EP	4028410 A1
WO	2021/037942	A1	04.03.2021	EP	4021921 A1
				特許請求の範囲、実施例	
				KR	10-2022-0066287 A
WO	2022/202816	A1	29.09.2022	(ファミリーなし)	