

(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23日(23.03.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/042879 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) C07D 451/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)  
A61K 31/541 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)  
A61P 31/14 (2006.01) C07D 487/10 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01) C07D 498/08 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01) C07K 14/165 (2006.01)  
C07D 409/14 (2006.01) C12N 15/50 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)

(30) 優先権データ:

特願 2021-152086 2021年9月17日(17.09.2021) JP  
特願 2021-191637 2021年11月26日(26.11.2021) JP  
特願 2022-093120 2022年6月8日(08.06.2022) 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 HOKKAIDO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0600808 北海道札幌市北区北8条西5丁目 Hokkaido (JP).

(72) 発明者: 埴田 善之 (TAODA Yoshiyuki); 〒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). 上原 彰太 (UEHARA Shota); 〒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). 酒匂 佑介 (SAKO Yusuke); 〒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). 平井 啓一郎 (HIRAI Keiichiro); 〒5410045

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/034552

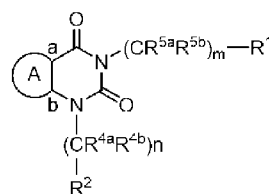
(22) 国際出願日: 2022年9月15日(15.09.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLIC DERIVATIVE HAVING VIRAL GROWTH INHIBITORY ACTIVITY AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: ウイルス増殖阻害活性を有する二環性複素環誘導体およびそれらを含む医薬組成物



(57) Abstract: The present invention provides: a compound having coronavirus 3CL protease inhibitory activity or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutical composition containing same. Provided is a compound represented by formula (I) (in the formula, (1) each of carbon atom a and carbon atom b is a carbon atom constituting ring A, ring A is a substituted aromatic carbon ring or the like, R<sup>1</sup> is a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group or the like, R<sup>2</sup> is a substituted or unsubstituted 6-membered aromatic carbon ring group or the like, m is 1 or the like, R<sup>5a</sup> is each independently a hydrogen atom or the like, R<sup>5b</sup> is each independently a hydrogen atom or the like, n is 1 or the like, R<sup>4a</sup> is a hydrogen atom or the like, and R<sup>4b</sup> is a hydrogen atom or the like), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を示す化合物またはその製薬上許容される塩およびそれらを含む医薬組成物を提供する。式(1): (式中、炭素原子aおよび炭素原子bはそれぞれ、環Aを構成する炭素原子であり、環Aは置換の芳香族炭素環等であり、R<sup>1</sup>は置換もしくは非置換の芳香族複素環式基等であり、R<sup>2</sup>は置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基等であり、mは1等であり、R<sup>5a</sup>はそれぞれ独立して水素原子等であり、R<sup>5b</sup>はそれぞれ独立して水素原子等であり、nは1等であり、R<sup>4a</sup>は水素原子等であり、R<sup>4b</sup>は水素原子等である)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。



WO 2023/042879 A1

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).

- (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:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

## 明 細 書

発明の名称：

ウイルス増殖阻害活性を有する二環性複素環誘導体およびそれらを含む医薬組成物

### 技術分野

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

### 背景技術

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

[0003] 2019年12月に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。2022年9月6日時点で確認された感染者数は6億人以上、死者数は650万人以上に達する（非特許文献1）。S

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

[0004] 本邦においては、既存薬のドラッグリポジショニングから、抗ウイルス薬であるレムデシビル、抗炎症薬であるデキサメタゾン、リウマチ薬であるバリシチニブがC O V I D - 19に対する治療薬として承認され、2022年1月に抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブが追加承認されている。また、2021年7月に、抗体カクテル療法であるロナプリーブ（カシリビマブ／イムデビマブ）が特例承認され、2021年9月にソトロビマブが特例承認され、2021年12月にモルヌピラビルが特例承認され、2022年8月に、エバシエルド（チキサゲビマブ／シルガビマブ）が特例承認された。しかしながら、これらの薬剤の中には、薬物相互作用や妊婦禁忌などにより臨床使用が控えられるケースがあり、新たな治療選択肢となる治療薬の開発が待ち望まれている。

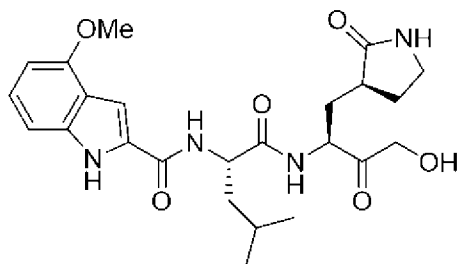
[0005] コロナウイルスは、細胞に感染すると、2つのポリタンパク質を合成する。この2つのポリタンパク質中には、ウイルスゲノムを作る複製複合体、および2つのプロテアーゼが含まれている。プロテアーゼは、ウイルスから合成されたポリタンパク質を切断し、それぞれのタンパク質を機能させるために不可欠な働きをする。2つのプロテアーゼのうち、ポリタンパク質の切断のほとんどを担うのが、3CLプロテアーゼ（メインプロテアーゼ）である（非特許文献4）。

3CLプロテアーゼを標的とした、C O V I D - 19治療薬としては、2021年6月、P f i z e r社によるP F - 0 0 8 3 5 2 3 1のプロドラッ

グであるLufotrelvir (PF-07304814) のPhase 1b試験の完了がClinicalTrials.govに掲載された (NCT04535167)。また、2021年3月、Pfizer社は新型コロナウイルス感染症に対する治療薬PF-07321332のPhase 1試験を開始すると発表した。PF-00835231、LufotrelvirおよびPF-07321332の構造式は以下に示す通りで、本発明化合物とは化学構造が異なる (非特許文献5、10および11、ならびに特許文献1および2)。

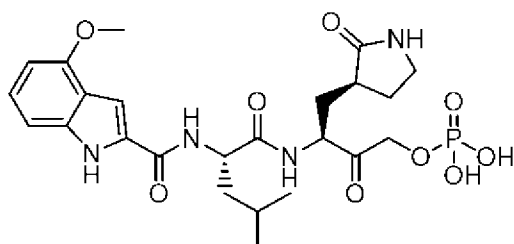
PF-00835231 :

[化1]



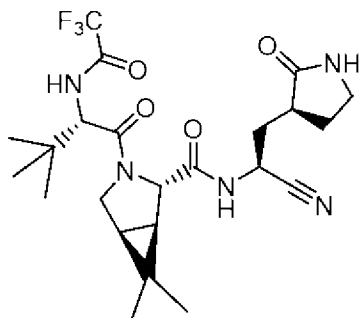
Lufotrelvir (PF-07304814) :

[化2]



PF-07321332 :

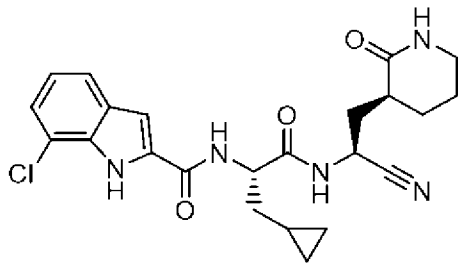
[化3]



2021年12月、PAXLOVID (TM) は米国で緊急使用許可が承認され、2022年2月10日にパキロビッド (登録商標) パックが日本で特例承認された。

[0006] また、3CLプロテアーゼを標的とした、COVID-19治療薬としては、2021年8月、Pardes Biosciences社によるPBI-0451のPhase 1試験の開始がClinicalTrials.govに掲載された (NCT05011812)。PBI-0451の構造式は以下に示す通りで、本発明化合物とは化学構造が異なる (非特許文献12)。

[化4]



[0007] 3CLプロテアーゼを標的としたCOVID-19治療薬に対する耐性変異については、十分なエビデンスが得られていない。

[0008] 3CLプロテアーゼ阻害活性を有する化合物が非特許文献5~8および13~16に開示されているが、いずれの文献においても本発明に関連する化合物は記載も示唆もされていない。

P2X<sub>3</sub>受容体阻害作用を有する誘導体が特許文献1に開示されているが、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗ウイルス効果については記載も示唆もされていない。また、非特許文献9ならびに特許文献2および5~8には、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、3CLプロテアーゼ阻害活性および抗ウイルス効果については記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第2012/020742号  
特許文献2：国際公開第2018/107112号  
特許文献3：国際公開第2021/205298号  
特許文献4：国際公開第2021/250648号  
特許文献5：国際公開第2015/003879号  
特許文献6：国際公開第2020/261114号  
特許文献7：米国特許第6242452号明細書  
特許文献8：特開2002-308774号公報

### 非特許文献

- [0010] 非特許文献1：“COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University”、[online]、Johns Hopkins University、[2022年9月6日検索]、インターネット<URL:https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- 非特許文献2：The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE (2020年)、382巻、1564～1567頁
- 非特許文献3：“Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)”、[online]、2020年2月28日、WHO、[2021年2月8日検索]、インターネット<URL:https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- 非特許文献4：Science (2003年)、300巻、1763～1767頁
- 非特許文献5：“A comparative analysis of SARS-CoV-2 antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231 as a potential new treatment for COVID-19”、Journal of Virology、[online]、2021年4月26日、[2022年2月15日検索]、インターネット<URL: https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01819-20><doi: 10.1128/JVI.01819-20>
- 非特許文献6：Cell Research (2020年)、30巻、678～692頁
- 非特許文献7：Science (2020年)、368巻、409～412頁

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

非特許文献9 : European Journal of Medicinal Chemistry (2019年)、172巻、109～130頁

非特許文献10 : 261st Am Chem Soc (ACS) Natl Meet · 2021-04-05 / 2021-04-16 Virtual, Abst 243

非特許文献11 : Science (2021年)、374巻、1586～1593頁

非特許文献12 : "Discovery and Development of PBI-0451", [online]、2022年3月24日、35th International Conference on Antiviral Research (ICAR)、[2022年4月5日検索]、インターネット<URL : <https://ir.pardesbio.com/static-files/fc7c4f8c-e0bd-4b97-8c9c-eff09bafd4db>>

非特許文献13 : Molecules (2020年)、25巻、3193頁

非特許文献14 : Molecules (2020年)、25巻、3920頁

非特許文献15 : European Journal of Medicinal Chemistry (2020年)、206巻、112711頁

非特許文献16 : Journal of the American Chemical Society (2022年)、144巻、2905～2920頁

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

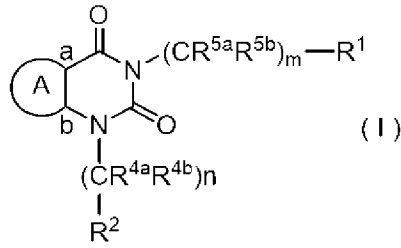
[0011] 本発明の目的は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有する化合物を提供することにある。好ましくは、本発明は、抗ウイルス作用、特にコロナウイルスの増殖阻害作用を有する化合物、および該化合物を含有する医薬を提供する。

### 課題を解決するための手段

[0012] 本発明は、以下に関する。

(1' ' ' ) 式 (1) :

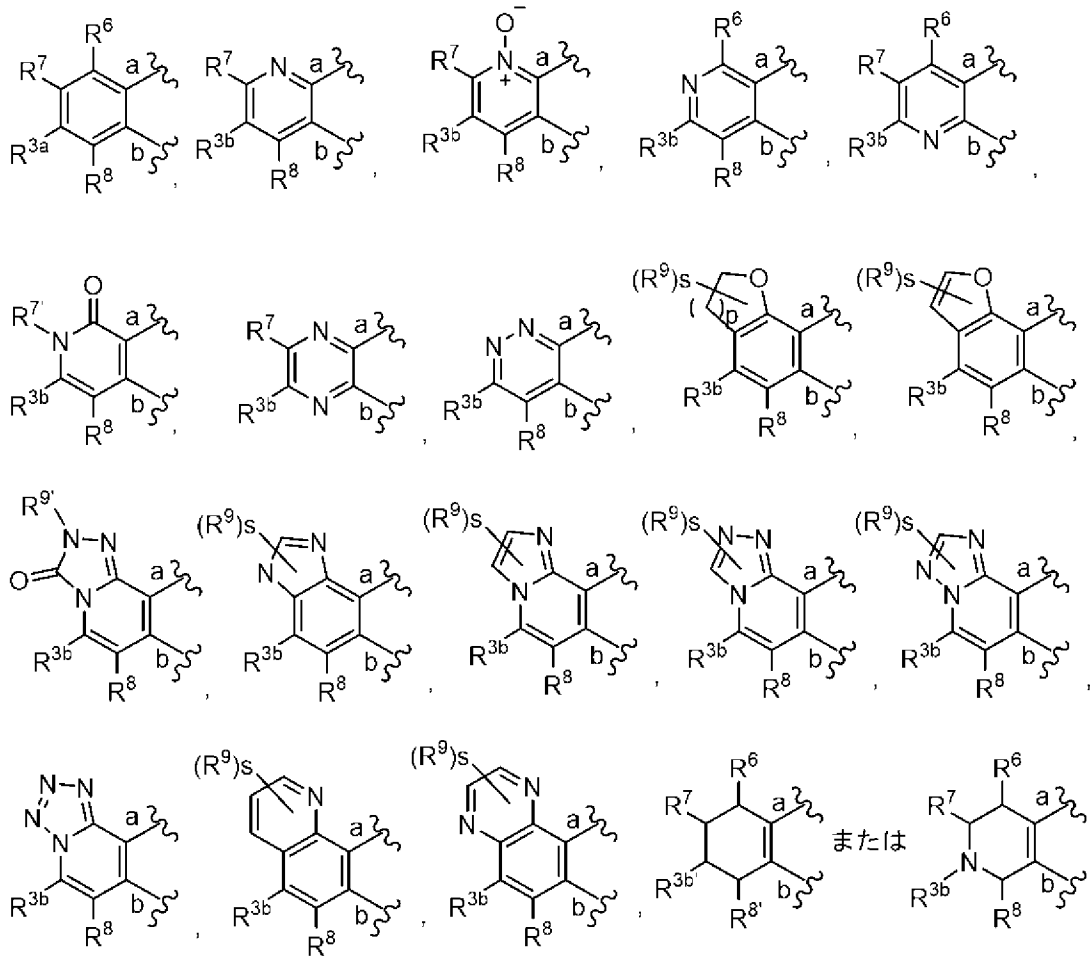
[化5]



(式中、炭素原子 a および炭素原子 b はそれぞれ、環 A を構成する炭素原子であり；

環 A は、

[化6]



(式中、炭素原子 a は、式 (I) における炭素原子 a を示し；

炭素原子 b は、式 (I) における炭素原子 b を示し；

R<sup>3a</sup> は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは

は非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

$R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

$R^8$ および $R^{8'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；または、

$R^{3a}$ および $R^8$ ならびに $R^{3b}$ および $R^8$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環を形成してもよく；

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、ヒドロキシまたはシアノであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアルキルスルホキシ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミルまたはシアノであり；

$R^{7'}$ および $R^{9'}$ 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；

$R^{3b}$ および $R^{7'}$ は、それぞれ結合する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；

$R^9$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$s$ は0、1または2であり；

$p$ は1、2または3である)で示される環であり；

$R^1$ は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

$R^2$ は、置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の6員芳香族複素環式基であり；

$n$ は、0または1であり；

$R^{4a}$ 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；

$R^{4b}$ 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；または、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

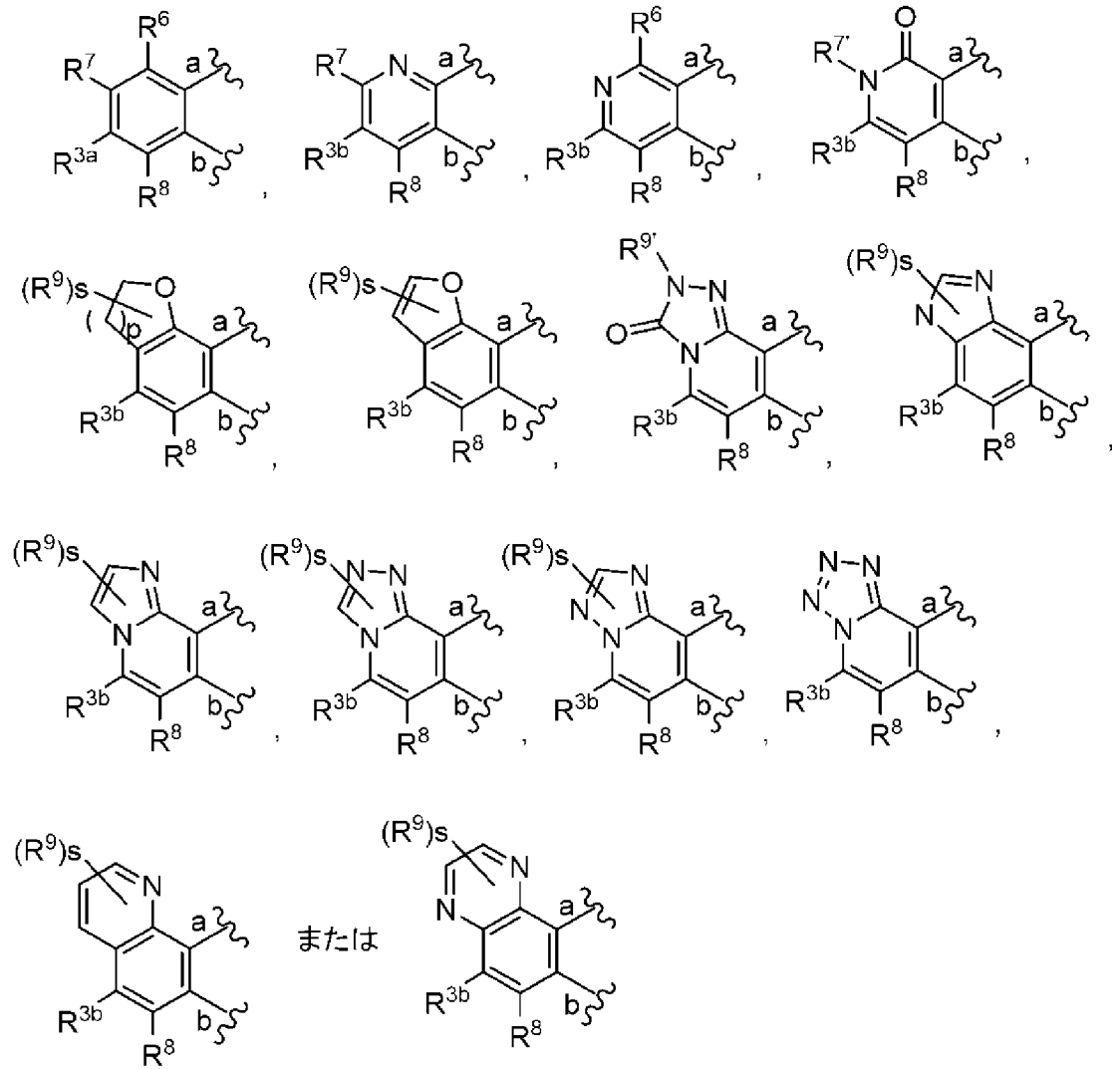
$m$ は、0、1または2であり；

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

$R^{5b}$ はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物(ただし、 $R^1$ が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、かつ $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が置換もしくは非置換のオキサゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである化合物を除く)、またはその製薬上許容される塩。

(2' ' ')環Aが、

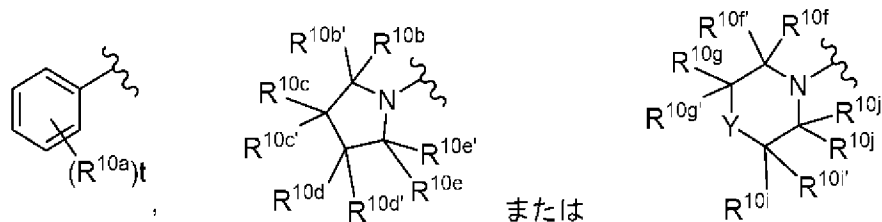
[化7]



(式中、炭素原子 a、炭素原子 b、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、s および p は上記項目 (1' ' ' ) と同義である) で示される環である、上記項目 (1' ' ' ) 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(3' ' ' ) R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> がそれぞれ独立して、

[化8]



(式中、Yは、 $CR^{10h}R^{10h'}$  またはOであり；

tは0～5の整数であり、

$R^{10a}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に、オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および

$R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒にあって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである)  
で示される基または置換アミノである、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、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

置換基群Gが、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシからなる群である、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。

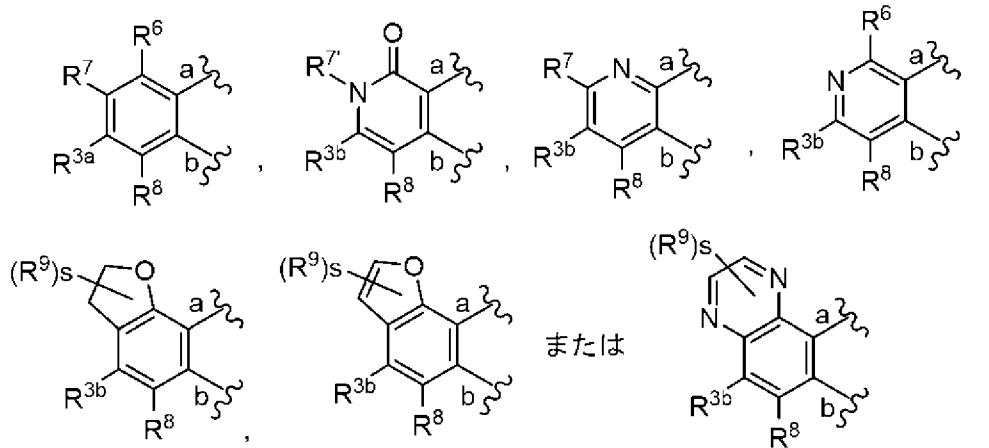
(5'')  $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G(上記項目(4''))と同義)から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基である、上記項目(1'')~(4'')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(6'')  $R^1$ が、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基または置

換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基である、上記項目（1' ' '）～（5' ' '）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（7' ' '）環Aが、

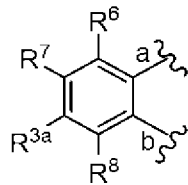
[化9]



（式中、炭素原子 a、炭素原子 b、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および s は、上記項目（1' ' '）と同義である）で示される環である、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' ' '）環Aが、

[化10]

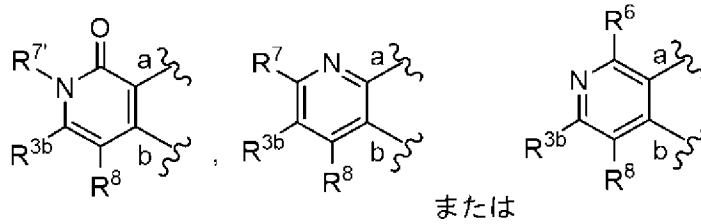


（式中、炭素原子 a、炭素原子 b、 $R^{3a}$ 、 $R^6$  および  $R^8$  は、上記項目（1' ' '）と同義であり；

$R^7$  は、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る）で示される環である、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' ' '）環Aが、

[化11]



(式中、炭素原子 a、炭素原子 b、 $R^{3b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$  および  $R^8$  は、上記項目 (1' ' ' ) と同義である) で示される環である、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。

(10' ' ' )  $m$  が 0 または 1 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' ' ' )  $R^{5a}$  がそれぞれ独立して水素原子であり、 $R^{5b}$  がそれぞれ独立して水素原子である、上記項目 (1' ' ' ) ~ (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' ' ' )  $R^6$  が、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシである、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' ' ' )  $R^{4a}$  が水素原子であり、 $R^{4b}$  が水素原子である、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' ' ' ) 化合物 1-0174、1-0414、1-0417、1-0437、1-0699、1-0934、1-0955、1-0957、1-0978、1-0990 および 1-1005 からなる群から選択される、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。

(15' ' ' ) 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を含有する、医薬組成物。

(16' ' ' ) 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を含有する、コロナウイルス 3CLP

ロテアーゼ阻害剤。

(17''') 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を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

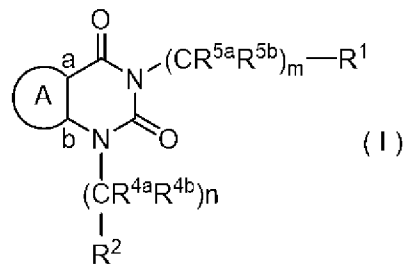
(18''') コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目 (17''') 記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(19''') コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目 (17''') 記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

[0013] また、本発明は、以下に関する。

(1'') 式 (1) :

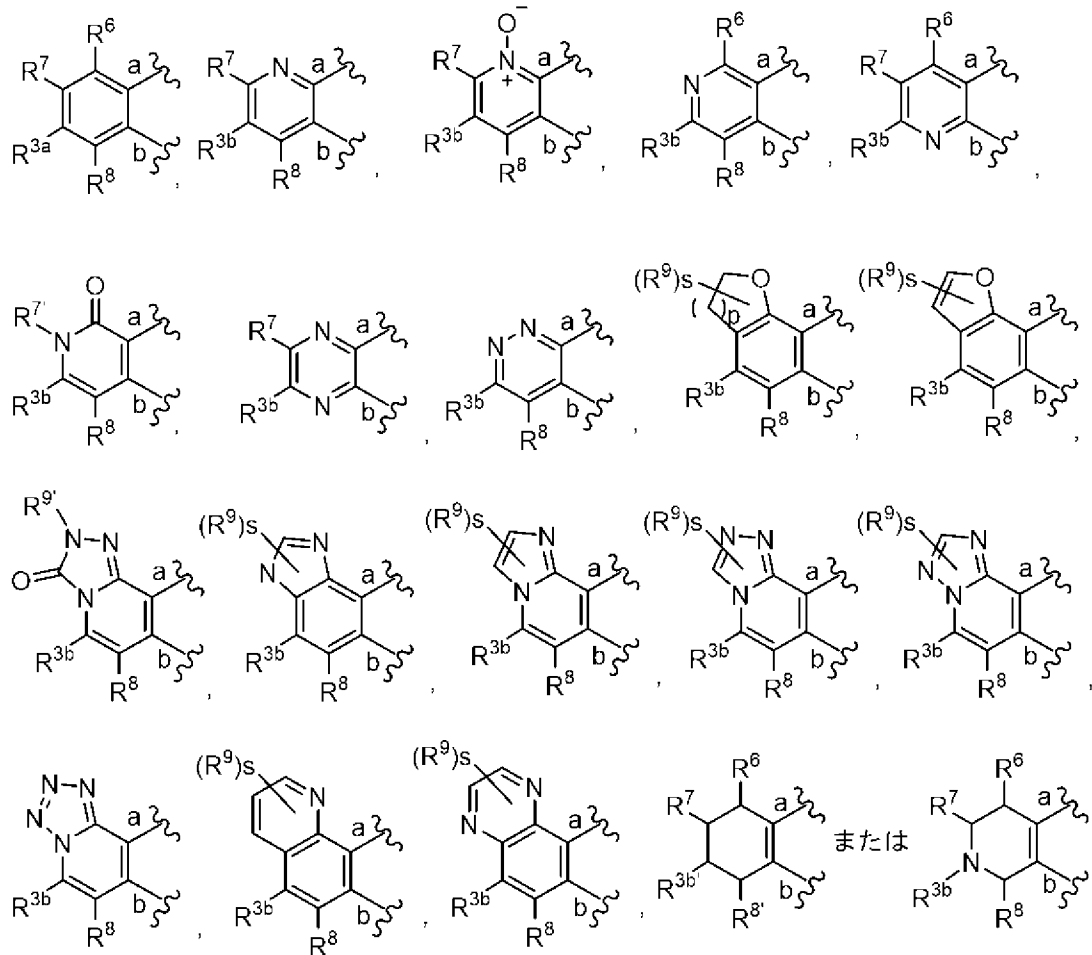
[化12]



(式中、炭素原子 a および炭素原子 b はそれぞれ、環 A を構成する炭素原子であり；

環 A は、

[化13]



(式中、炭素原子 a は、式 (1) における炭素原子 a を示し；

炭素原子 b は、式 (1) における炭素原子 b を示し；

R<sup>3a</sup> は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

R<sup>3b</sup> および R<sup>3b'</sup> はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカ

ルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

$R^8$ および $R^{8'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；または、

$R^{3a}$ および $R^8$ ならびに $R^{3b}$ および $R^8$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環を形成してもよく；

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、ヒドロキシまたはシアノであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアルキルスルホキシ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミルまたはシアノであり；

$R^{7'}$ および $R^{9'}$ 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；

$R^{3b}$ および $R^{7'}$ は、それぞれ結合する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；

$R^9$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$s$ は0、1または2であり；

$p$ は1、2または3)で示される環であり；

$R^1$ は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のカルバモイルで

あり；

$R^2$ は、置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の6員芳香族複素環式基であり；

$n$ は、0または1であり；

$R^{4a}$ 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；

$R^{4b}$ はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；または、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

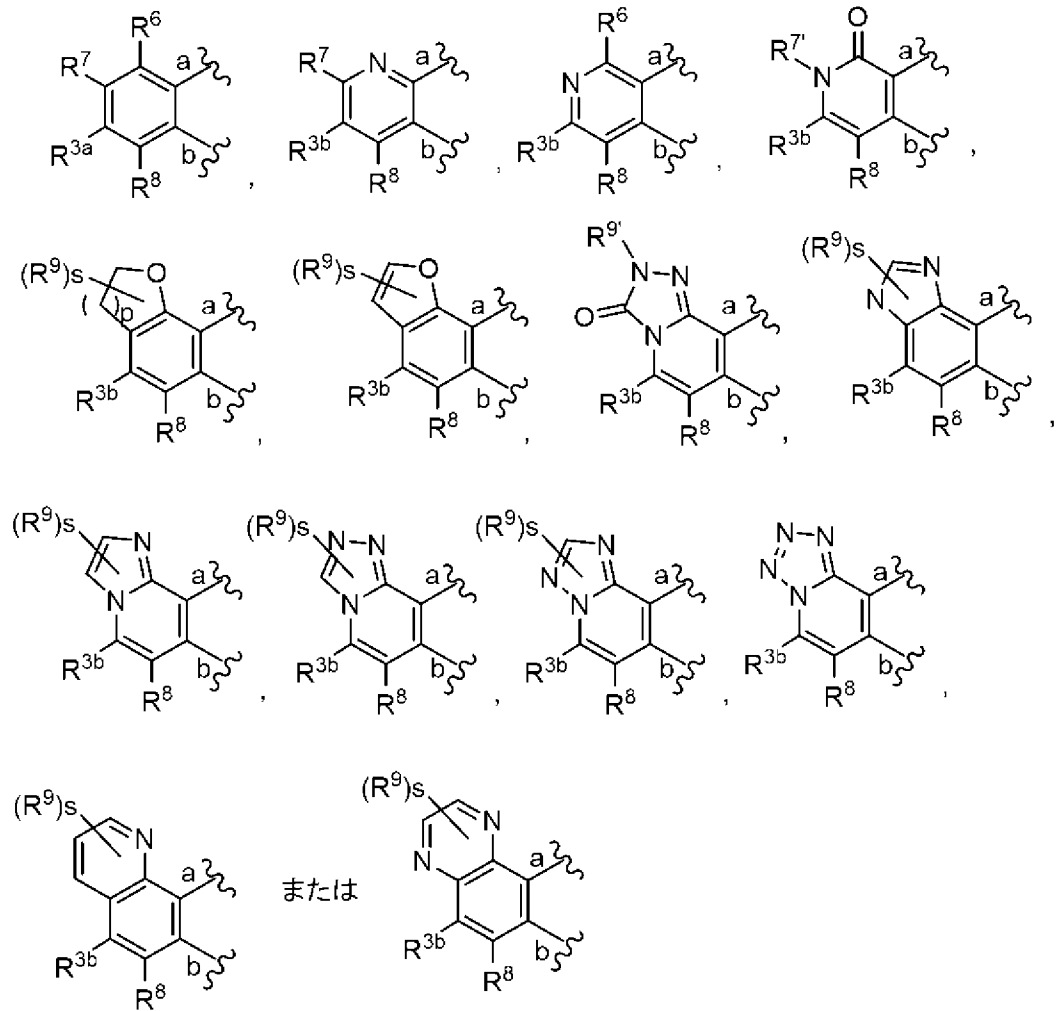
$m$ は、0、1または2であり；

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

$R^{5b}$ はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される化合物(ただし、 $R^1$ が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、かつ $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が置換もしくは非置換のオキサゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである化合物を除く)、またはその製薬上許容される塩。

(2' ') 環Aが、

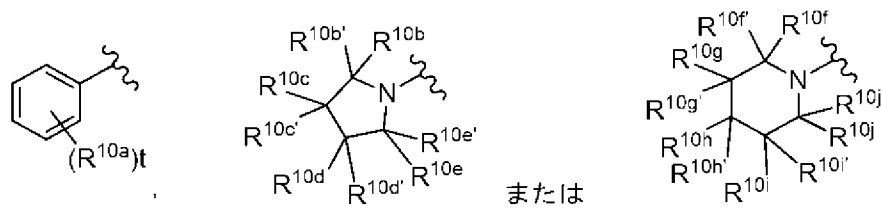
[化14]



(式中、炭素原子 a、炭素原子 b、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>9'</sup>、s および p は上記項目 (1'') と同義) で示される環である、上記項目 (1'') 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(3'') R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> がそれぞれ独立して、

[化15]



(式中、

t は 0 ~ 5 の整数であり、

$R^{10a}$ は各々独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に、オキソ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の芳香族炭素環また

は置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒になって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される基または置換アミノである、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、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

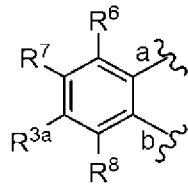
置換基群Gが、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシからなる群である、上記項目(1'')~(3'')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(5'')  $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G(上記項目(4'')と同義)から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基である、上記項目(1'')~(4'')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(6'')  $R^1$ が、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基である、上記項目(1'')~(5'')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(7'') 環Aが、

[化16]

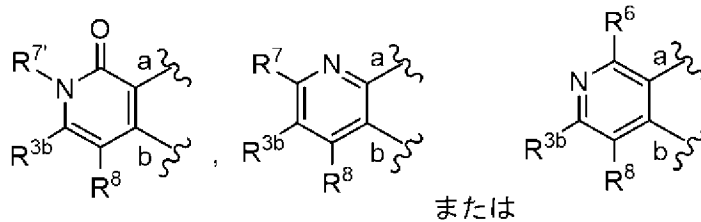


(式中、炭素原子 a、炭素原子 b、R<sup>3a</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、上記項目(1'')と同義であり；

R<sup>7</sup>は、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)で示される環である、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'') 環Aが、

[化17]



または

(式中、炭素原子 a、炭素原子 b、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup> およびR<sup>8</sup>は、上記項目(1'')と同義)で示される環である、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。

(9'') mが0または1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<sup>5a</sup>がそれぞれ独立して水素原子であり、R<sup>5b</sup>がそれぞれ独立して水素原子である、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<sup>6</sup>が、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシである、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<sup>4a</sup>がそれぞれ独立して水素原子であり、R<sup>4b</sup>がそれぞれ独立して水素原子である、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'') 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を含有する、医薬組成物。

(14'') 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を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

(15'') 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を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

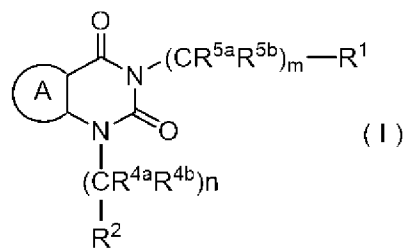
(16'') コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(15'')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(17'') コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(15'')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

[0014] また、本発明は、以下に関する。

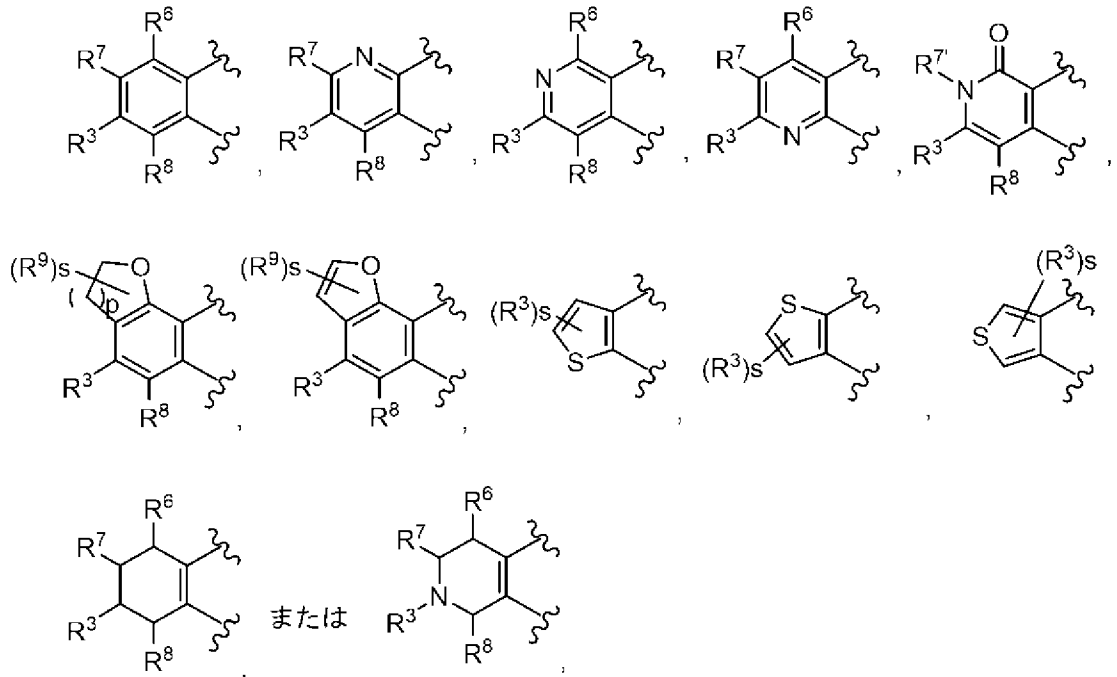
(1') 式(1)：

[化18]



(式中、環Aは、

[化19]



(式中、

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

$R^8$ は、水素原子またはハロゲンであり；または、

$R^3$ および $R^8$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環を形成してもよく；

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノまたはヒドロキシであり；

$R^{7'}$ 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<sup>9</sup>は、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

sは0、1または2であり；

pは1、2または3)で示される環であり；

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

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

nは、0、1または2であり；

R<sup>4a</sup>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；

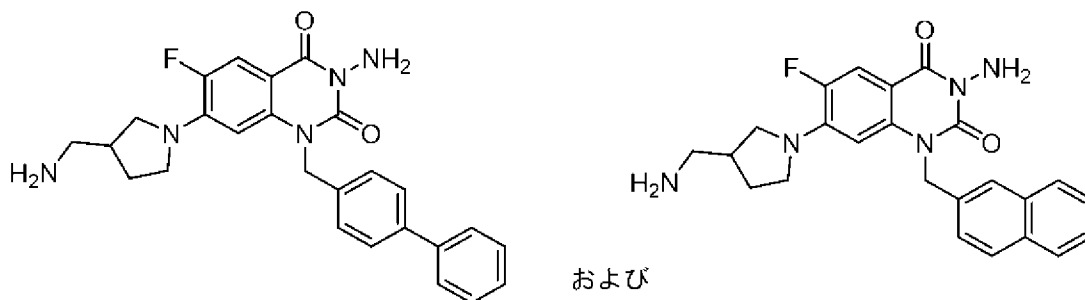
R<sup>4b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；または、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

mは、0、1または2であり；

R<sup>5a</sup>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<sup>5b</sup>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)で示される化合物(ただし、以下の化合物：

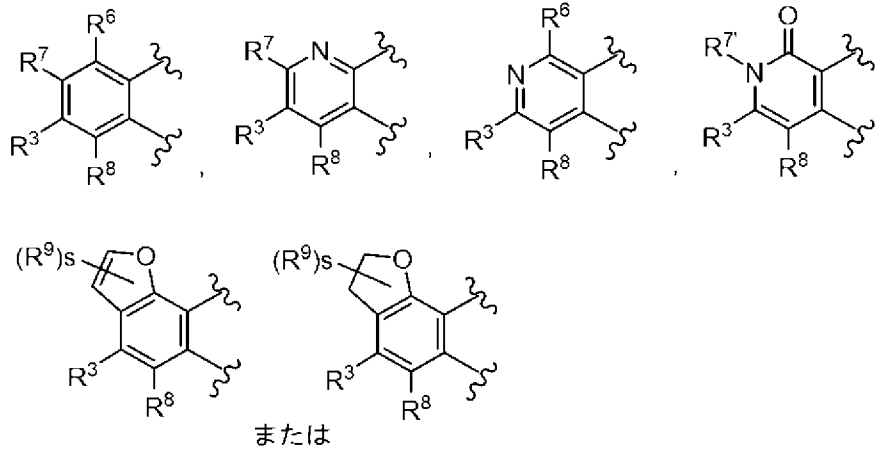
[化20]



を除く)、またはその製薬上許容される塩。

(2') 環Aが、

[化21]



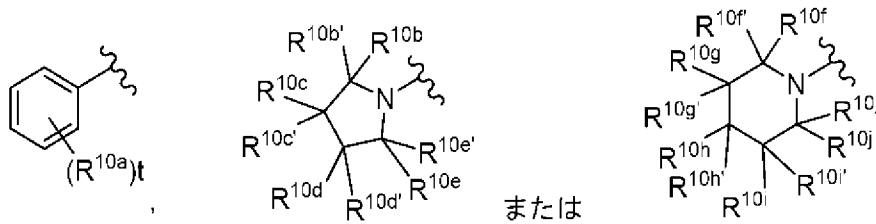
または

(式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ およびsは上記項目(1')と同義であり、

$R^8$ が、水素原子またはハロゲンであり；

$R^3$ が、

[化22]



または

(式中、

tは0~5の整数であり、

$R^{10a}$ は各々独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは

は非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つのR<sup>10a</sup>が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>10b</sup>、R<sup>10b'</sup>、R<sup>10c</sup>、R<sup>10c'</sup>、R<sup>10d</sup>、R<sup>10d'</sup>、R<sup>10e</sup>、R<sup>10e'</sup>、R<sup>10f</sup>、R<sup>10f'</sup>、R<sup>10g</sup>、R<sup>10g'</sup>、R<sup>10h</sup>、R<sup>10h'</sup>、R<sup>10i</sup>、R<sup>10i'</sup>、R<sup>10j</sup>およびR<sup>10j'</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

R<sup>10b</sup>およびR<sup>10b'</sup>、R<sup>10c</sup>およびR<sup>10c'</sup>、R<sup>10d</sup>およびR<sup>10d'</sup>、R<sup>10e</sup>およびR<sup>10e'</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10f'</sup>、R<sup>10g</sup>およびR<sup>10g'</sup>、R<sup>10h</sup>およびR<sup>10h'</sup>、R<sup>10i</sup>およびR<sup>10i'</sup>、ならびに、R<sup>10j</sup>およびR<sup>10j'</sup>はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に、オキソ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

R<sup>10b</sup>およびR<sup>10c</sup>、R<sup>10c</sup>およびR<sup>10d</sup>、R<sup>10d</sup>およびR<sup>10e</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10g</sup>、R<sup>10g</sup>およびR<sup>10h</sup>、R<sup>10h</sup>およびR<sup>10i</sup>、ならびに、R<sup>10i</sup>およびR<sup>10j</sup>はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

R<sup>10b</sup>およびR<sup>10d</sup>、R<sup>10b</sup>およびR<sup>10e</sup>、R<sup>10c</sup>およびR<sup>10e</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10h</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10i</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10j</sup>、R<sup>10g</sup>およびR<sup>10i</sup>、R<sup>10g</sup>およびR<sup>10j</sup>はそれぞれ独立して、それぞれ一緒になって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立してR<sup>a</sup>から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子はR<sup>b</sup>か

ら選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される基)で示される環式基または置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$R^1$ が、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のアミノであり；

$R^2$ が、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である、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')  $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

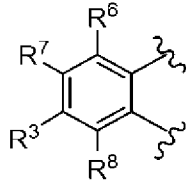
置換基群Gが、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシからなる群である、上記項目(1')または(2')記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

(4')  $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G(上記項目(3')と同義)から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基である、上記項目(1')～(3')のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

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

(6') 環Aが、

[化23]



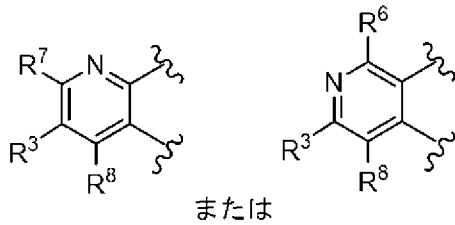
(式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、上記項目(1')と同義であり；

R<sup>3</sup>は、上記項目(2')と同義であり；

R<sup>7</sup>は、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)で示される環である、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')環Aが、

[化24]



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、上記項目(1')と同義であり；

R<sup>3</sup>は、上記項目(2')と同義)で示される環である、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。

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

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

(10')nが0または1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<sup>4a</sup>がそれぞれ独立して水素原子であり、R<sup>4b</sup>がそれぞれ独立して水素原子である、上記項目(1')～(10')のいずれかに記載の化

合物またはその製薬上許容される塩。

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

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

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

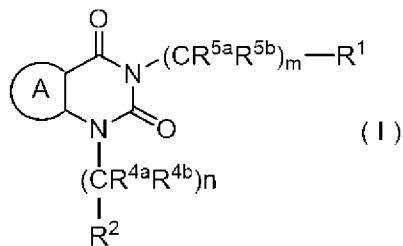
(15') コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目(14')記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

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

[0015] また、本発明は、以下に関する。

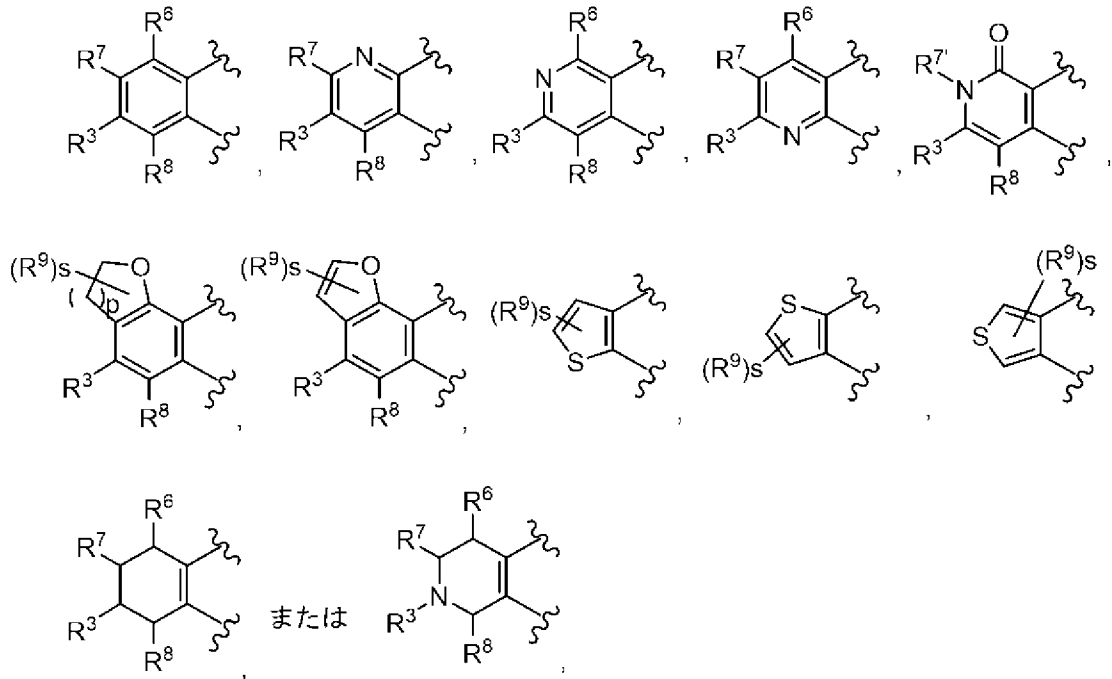
(1) 式(1)：

[化25]



(式中、環Aは、

[化26]



(式中、

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり；

$R^8$ は、水素原子またはハロゲンであり；または、

$R^3$ および $R^8$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環を形成してもよく；

$R^6$ は、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オキシであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノであり；

$R^{7'}$ 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；

$R^9$ は、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

sは0、1または2であり；

pは1、2または3)で示される環であり；

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

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

nは、0、1または2であり；

R<sup>4a</sup>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；

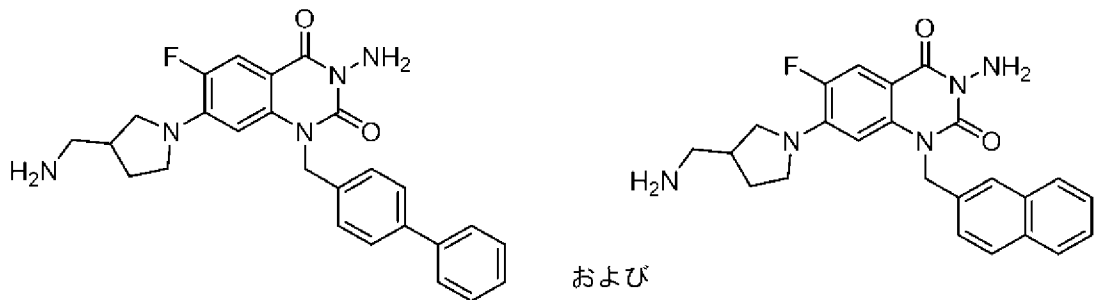
R<sup>4b</sup>はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルであり；または、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

mは、0、1または2であり；

R<sup>5a</sup>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<sup>5b</sup>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)で示される化合物(ただし、以下の化合物：

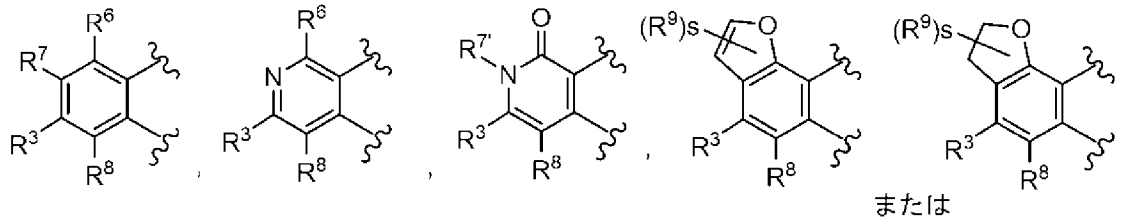
[化27]



を除く)、またはその製薬上許容される塩。

(2) 環Aが、

[化28]

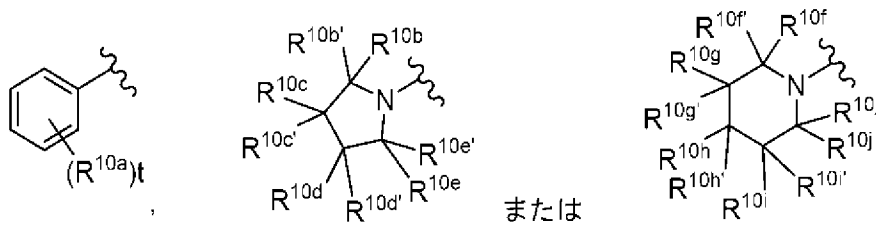


(式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ および $s$ は上記項目(1)と同義であり、

$R^8$ が、水素原子またはハロゲンであり；

$R^3$ が、

[化29]



(式中、

$t$ は0~5の整数であり、

$R^{10a}$ は各々独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ は各々独立して、水素原子、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、

$R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒にあって、オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒にあって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される基)で示される環式基または置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$R^1$ が、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非

芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のアミノであり；

$R^2$ が、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基である、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） $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

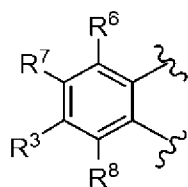
置換基群Gが、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシからなる群である、上記項目（1）または（2）記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

（4） $R^2$ が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G（上記項目（3）と同義）から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基である、上記項目（1）～（3）のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

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

（6）環Aが、

[化30]



（式中、 $R^6$ および $R^8$ は、上記項目（1）と同義であり；

$R^3$ は、上記項目（2）と同義であり；

$R^7$ は、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）で示される環である、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)  $m$ が0または1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)  $R^{5a}$ がそれぞれ独立して水素原子であり、 $R^{5b}$ がそれぞれ独立して水素原子である、上記項目(1)～(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)  $n$ が0または1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)  $R^{4a}$ がそれぞれ独立して水素原子であり、 $R^{4b}$ がそれぞれ独立して水素原子である、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) 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を含有する、医薬組成物。

(12) 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を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。

(13) 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を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。

(14) 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(13)記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(15) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(13)記載のコロナウイルス増殖阻害剤。

(16) 上記項目(1)～(10)、(1')～(11')、(1'')～(12'')、および(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。

(17) 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（16）に記載の医薬組成物。

（18）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（16）に記載の医薬組成物。

（19）上記項目（1）～（10）、（1'）～（11'）、（1''）～（12''）、および（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。

（20）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（19）に記載の増殖阻害方法。

（21）コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目（19）に記載の増殖阻害方法。

（22）上記項目（1）～（10）、（1'）～（11'）、（1''）～（12''）、および（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を投与することを特徴とする、コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防方法。

（23）上記項目（1）～（10）、（1'）～（11'）、（1''）～（12''）、および（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。

（24）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（23）に記載の予防および／または治療方法。

（25）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（23）に記載の予防および／または治療方法。

（26）コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防剤を製造するための、上記項目（1）～（10）、（1'）～（11'）、（1''）～（12''）、および（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の使用。

( 2 7 ) 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 ) ~ ( 1 0 ) 、 ( 1 ' ) ~ ( 1 1 ' ) 、 ( 1 ' ' ) ~ ( 1 2 ' ' ) 、 および ( 1 ' ' ' ) ~ ( 1 4 ' ' ' ) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

( 2 8 ) 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 ( 2 7 ) に記載の使用。

( 2 9 ) コロナウイルスが、SARS-CoV-2 である、上記項目 ( 2 7 ) に記載の使用。

( 3 0 ) 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 ) ~ ( 1 0 ) 、 ( 1 ' ) ~ ( 1 1 ' ) 、 ( 1 ' ' ) ~ ( 1 2 ' ' ) 、 および ( 1 ' ' ' ) ~ ( 1 4 ' ' ' ) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

( 3 1 ) 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 ( 3 0 ) に記載の使用。

( 3 2 ) 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 ( 3 0 ) に記載の使用。

( 3 3 ) コロナウイルス 3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記項目 ( 1 ) ~ ( 1 0 ) 、 ( 1 ' ) ~ ( 1 1 ' ) 、 ( 1 ' ' ) ~ ( 1 2 ' ' ) 、 および ( 1 ' ' ' ) ~ ( 1 4 ' ' ' ) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

( 3 4 ) 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 ) ~ ( 1 0 ) 、 ( 1 ' ) ~ ( 1 1 ' ) 、 ( 1 ' ' ) ~ ( 1 2 ' ' ) 、 および ( 1 ' ' ' ) ~ ( 1 4 ' ' ' ) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

( 3 5 ) コロナウイルスが、アルファコロナウイルスおよび／またはベータコロナウイルスである、上記項目 ( 3 4 ) に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(36) コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、上記項目(34)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(37) 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)～(10)、(1')～(11')、(1'')～(12'')、および(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。

(38) 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(37)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(39) 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(37)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

### 発明の効果

[0016] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼに対する阻害活性を有し、コロナウイルス感染症の治療剤および／または予防剤として有用である。

### 発明を実施するための形態

[0017] 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で用いられる場合も、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、当上記

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。

[0018] 「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。

[0019] 「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。

[0020] 「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。

[0021] 「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。

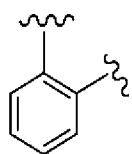
[0022] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。6員芳香族炭素環式基としては、フェニルが挙げられる。

「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。

[0023] 「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。

[0024] 上記式(1)において、「R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族炭素環」および「R<sup>3a</sup>およびR<sup>8</sup>ならびにR<sup>3b</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

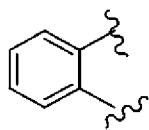
[化31]



[0025] 上記式(1)において、「R<sup>10b</sup>およびR<sup>10c</sup>、R<sup>10c</sup>およびR<sup>10d</sup>、R<sup>10d</sup>およびR<sup>10e</sup>、R<sup>10f</sup>およびR<sup>10g</sup>、R<sup>10g</sup>およびR<sup>10h</sup>、R<sup>10h</sup>およびR<sup>10i</sup>、ならびに、R<sup>10i</sup>およびR<sup>10j</sup>はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素

原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

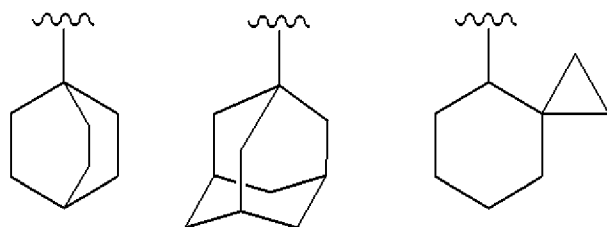
[化32]



[0026] 「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33]



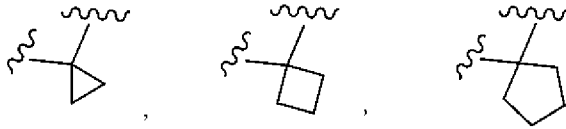
単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

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。

[0027] 「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。

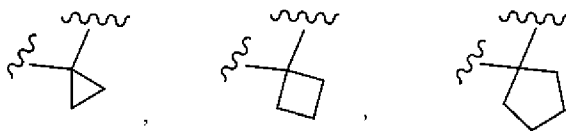
[0028] 上記式(1)において、 $n$ が1である場合、「 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化34]



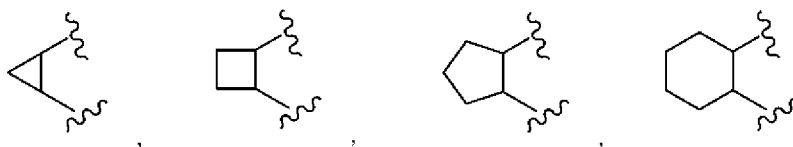
[0029] 上記式(1)において、「 $R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化35]



[0030] 上記式(1)において、「 $R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10f}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化36]



[0031] 「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。

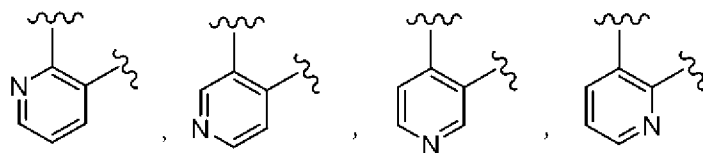
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0032] 「含窒素芳香族複素環式基」とは、窒素原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族複素環式基を意味する。

[0033] 「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。

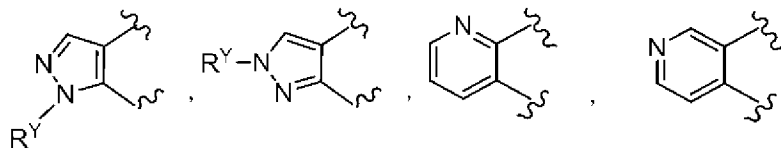
[0034] 上記式(1)において、「 $R^3$ および $R^8$ が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族複素環」および「 $R^{3a}$ および $R^8$ ならびに $R^{3b}$ および $R^8$ が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化37]



[0035] 上記式(1)において、「隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって形成する、置換もしくは非置換の芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化38]



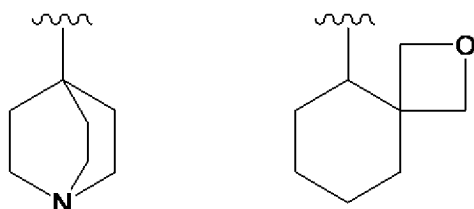
(式中、 $R^Y$ は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル等)

[0036] 「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39]



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。

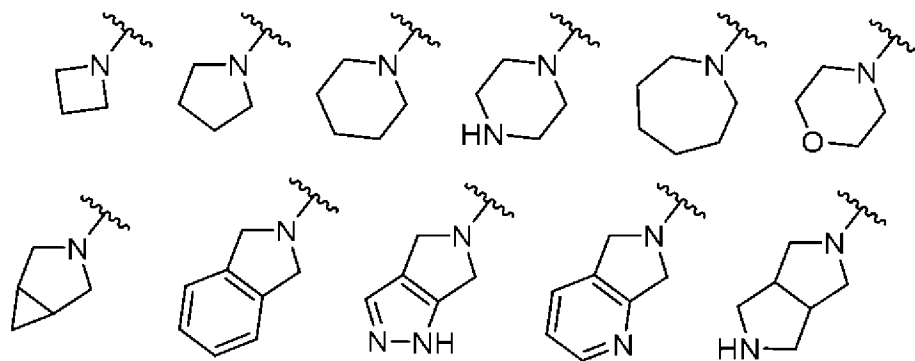
2環以上の非芳香族複素環式基としては、8～20員が好ましく、より好

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。

[0037] 「含窒素非芳香族複素環式基」とは、窒素原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、非芳香族複素環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の含窒素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を包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「含窒素芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したのもも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

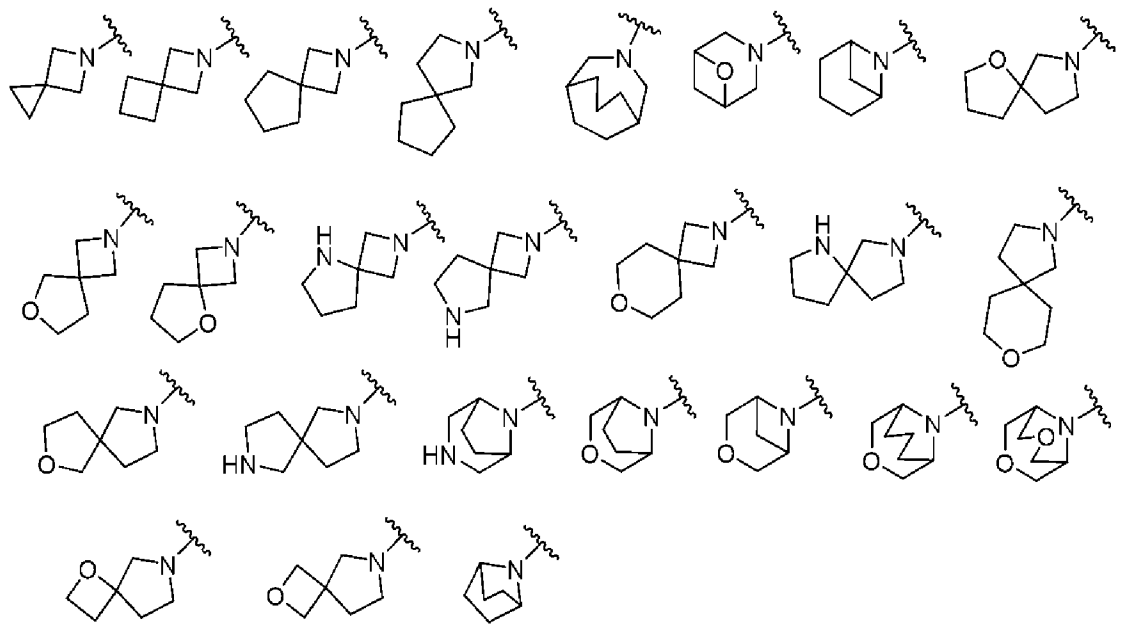
例えば、以下の基が示される。

[化40]



さらに、「含窒素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。

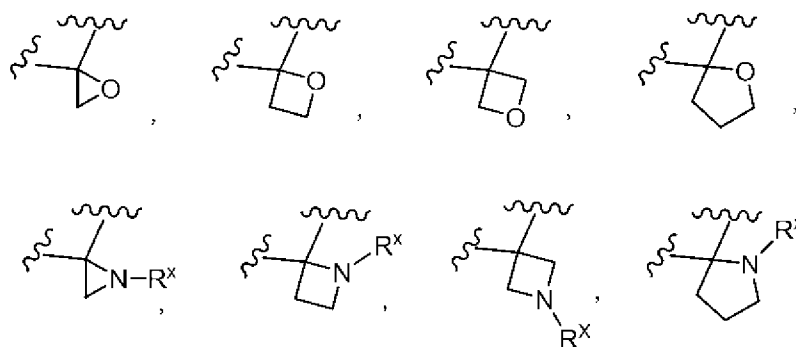
[化41]



[0038] 「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。

[0039] 上記式(1)において、 $n$ が1である場合、「 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

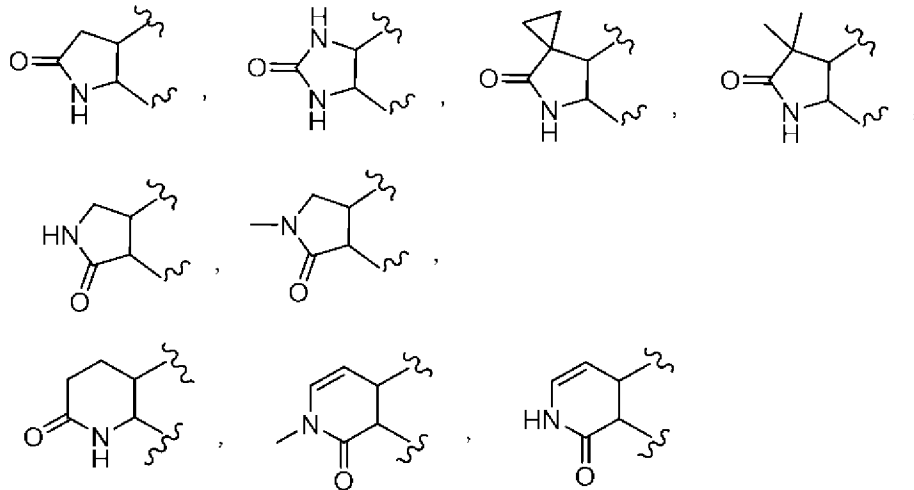
[化42]



(式中、 $R^x$ は置換もしくは非置換のアルキル等)

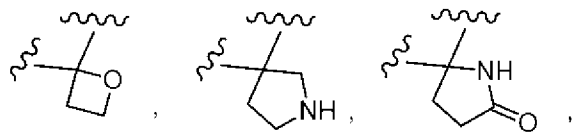
[0040] 上記式(1)において、「隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化43]



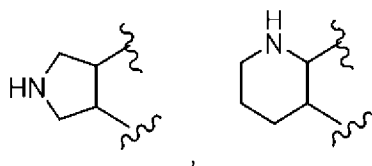
[0041] 上記式 (1) において、「 $R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化44]



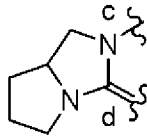
[0042] 上記式 (1) において、「 $R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化45]



[0043] 上記式(1)において、「R<sup>3b</sup>およびR<sup>7'</sup>が、それぞれ結合する原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化46]



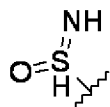
(式中、窒素原子cは、上記式(1)においてR<sup>7'</sup>が結合する窒素原子を示し；

炭素原子dは、上記式(1)においてR<sup>3b</sup>が結合する炭素原子を示す)

[0044] 「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。

[0045] 「イミノスルフィノ」とは、以下の式：

[化47]



で示される基を意味する。任意の位置の、1または2個の水素原子が置換されていてもよい。「置換イミノスルフィノ」の置換基としては、アルキル等が挙げられる。

[0046] 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'についても同様である。

[0047] 「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」等が挙げられる。

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

' 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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群  $\gamma'$  で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0048] 置換基群  $\alpha$  : 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。

[0049] 置換基群  $\beta$  : ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルケニル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキニル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\gamma$  で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群  $\gamma'$  で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群  $\gamma$  で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群  $\gamma'$  で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  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  $\gamma'$  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  $\gamma$  で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群  $\gamma'$  で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0050] 置換基群  $\gamma$  : 置換基群  $\alpha$ 、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。

[0051] 置換基群  $\gamma'$  : 置換基群  $\gamma$  およびオキソ。

[0052] 「置換芳香族炭素環式基」、「置換芳香族複素環式基」、「置換芳香族炭素環オキシ」、「置換芳香族複素環オキシ」、「置換芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換芳香族炭素環カルボニル」、「置換芳香族複素環カルボニル」、「置換芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換芳香族炭素環スルファニル」、「置換芳香族複素環スルファニル」、「置換芳香族炭素環スルフィニル」、「置換芳香族複素環スルフィニル」、「置換芳香族炭素環スルホニル」、「置換芳香族複素環スルホニル」および「置換含窒素芳香族複素環式基」等の「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  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルケニル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキニル、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群  $\alpha$  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  $\alpha$  で置換されていてもよいアルキニルカルボニル

ル、置換基群 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\beta$ で置換されていてもよいアミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいイミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいスルファモイル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 $\gamma'$ 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 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素

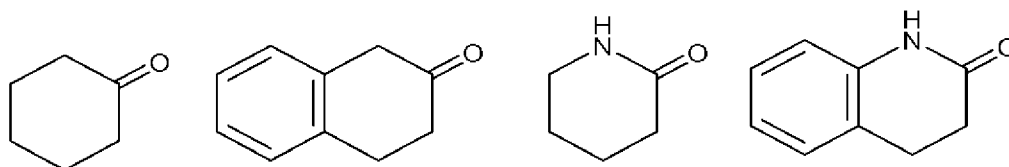
環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0053] 「置換非芳香族炭素環式基」、「置換非芳香族複素環式基」、「置換非芳香族炭素環オキシ」、「置換非芳香族複素環オキシ」、「置換非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換非芳香族炭素環カルボニル」、「置換非芳香族複素環カルボニル」、「置換非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換非芳香族炭素環スルファニル」、「置換非芳香族複素環スルファニル」、「置換非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換非芳香族複素環スルフィニル」、「置換非芳香族炭素環スルホニル」、「置換非芳香族複素環スルホニル」および「置換含窒素非芳香族複素環式基」等の「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およびオキシ。

[0054] 「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」が「オキシ」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48]



[0055] 「置換アミノ」、「置換イミノ」、「置換カルバモイル」および「置換スルファモイル」の置換基としては、次の置換基群Dが挙げられる。置換基群Dから選択される1または2の基で置換されていてもよい。

置換基群D：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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 $\beta$ で置換されていてもよいアミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいイミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいスルファモイル、

置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma'$ 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 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0056]  $R^1$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
オキソ；チオキソ；ハロゲン；シアノ；ニトロ；カルボキシ；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアルキルカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルキルスルファニル；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；  
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；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0057]  $R^1$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
オキソ；ハロゲン；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

- [0058] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。
- [0059] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。
- [0060] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；  
置換アルキル（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキル；  
非置換アルキルオキシ；が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。
- [0061] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」および「置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；  
置換アルキル（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキル；  
置換アルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1

以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換アルキルオキシ ; が挙げられる。  
これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0062] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換のアルキル ;

置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基 ; が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0063] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換のアルキル ; が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0064] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

置換アルキル (置換基としては、ハロゲン、非芳香族炭素環式基 ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換アルキル ;  
非置換非芳香族炭素環式基 ; が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0065] R<sup>1</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

アルキル ; が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0066] R<sup>2</sup>における「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン ; シアノ ;

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ニル ;

置換もしくは非置換のアルキルオキシ ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0067]  $R^2$ における「置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；

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；

置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0068]  $R^2$ における「置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；

置換アルキル（置換基としては、ハロゲン、アルキルオキシ；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキル；

置換アルキルオキシ（置換基としては、芳香族炭素環式基；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキルオキシ；

非置換アルキルオキシカルボニル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0069]  $R^2$ における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；

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ニル；

置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0070]  $R^2$ における「置換もしくは非置換の6員芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0071]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族炭素

環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；カルボキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルケニル；  
置換もしくは非置換のアルキニル  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアルキルカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のスルファモイル；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換のイミノ；  
置換もしくは非置換のイミノスルフィノ；  
置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；  
置換もしくは非置換の芳香族複素環式基；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のイミノ；  
置換もしくは非置換のイミノスルフィノ；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0072]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；カルボキシ；

置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアルキルカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル；  
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル；  
置換もしくは非置換のスルホキシイミノ；  
置換もしくは非置換のイミノスルフィノ；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のN-（ビス（ジアルキルアミノ）メチレン）カルバモイル；  
置換もしくは非置換のスルファモイル；  
置換もしくは非置換のジアルキルホスホリル；  
置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基；  
置換もしくは非置換の芳香族複素環式基；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0073]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；カルボキシ；  
置換アルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルスルホニルアルキルカルバモイル、ジアルキルアミノアルキルカルバモイル、アルキル非芳香族複素環式基カルバモイル、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、ジアルキルスルホキシイミニル、非芳香族複素環式基、アルキル非芳香族複素環式基、アミノ非芳香族複素環式基カルボニル；これらから選択される1以上の基で

置換されていてもよい) ; 非置換アルキル ;

置換アルキルオキシ (置換基としては、アルキルオキシ ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換アルキルオキシ ;

非置換アルキルカルボニル ;

非置換アルキルオキシカルボニル ;

置換アルキルスルフィニル (置換基としては、イミノ、アルキルイミノ ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ;

非置換アルキルスルホニル ;

置換スルホキシイミノ (置換基としては、アルキル ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ;

置換イミノスルフィノ (置換基としては、アルキル ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ;

置換アミノ (置換基としては、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換アミノ ;

置換カルバモイル (置換基としては、アルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルアミノアルキル、非芳香族複素環式基アルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシアルキルオキシ、アルキル非芳香族複素環式基、アルキルオキシ芳香族複素環式基アミノ非芳香族炭素環式基 ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換カルバモイル ;

非置換 N- (ビス (ジアルキルアミノ) メチレン) カルバモイル ;

置換スルファモイル (置換基としては、アルキル ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換スルファモイル ;

非置換ジアルキルホスホリル ;

置換非芳香族炭素環式基 (置換基としては、ヒドロキシ ; これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい) ;

置換芳香族複素環式基 (置換基としては、アミノ、アルキル ; これらから選

択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換芳香族複素環式基 ;  
非置換非芳香族複素環式基 ;

置換非芳香族複素環カルボニル (置換基としては、アルキル、アルキルオキシアルキル、ジアルキルカルバモイル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換非芳香族複素環カルボニル ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0074]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル (置換基としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルスルホニルアルキルカルバモイル、ジアルキルアミノアルキルカルバモイル、(アルキル非芳香族複素環式基)カルバモイル、アルキルオキシ、ジアルキルスルホキシイミノ、アミノ非芳香族複素環式基カルボニル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換アルキルオキシ、非置換アルキルカルボニル、非置換アルキルスルホニル、置換スルホキシイミノ (置換基としては、アルキル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換イミノスルフィノ (置換基としては、アルキル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のアミノ (置換基としては、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のカルバモイル (置換基としては、アルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルアミノアルキル、非芳香族複素環式基アルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシアルキル、アルキル非芳香族複素環式基、((アルキルオキシ芳香族複素環式基)アミノ)非芳香族炭素環式基 ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のスルファモイル (置換基としては、アルキル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換ジアルキルホスホリル、

置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基としては、ヒドロキシ；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基（置換基としては、アミノ、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、非置換非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル（置換基としては、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0075]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；カルボキシ；ヒドロキシ；

置換もしくは非置換のアルキル；

置換もしくは非置換のアルケニル；

置換もしくは非置換のアルキニル

置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

置換もしくは非置換のアルキルカルボニル；

置換もしくは非置換のアルキルスルホニル；

置換もしくは非置換のカルバモイル；

置換もしくは非置換のスルファモイル；

置換もしくは非置換のアミノ；

置換もしくは非置換のイミノ；

置換もしくは非置換のイミノスルフィノ；

置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；

置換もしくは非置換の芳香族複素環式基；

置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

$R^3$ における「置換もしくは非置換の芳香族複素環式基」の置換基としては

、例えば、

ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；

置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のイミノ；  
置換もしくは非置換のイミノスルフィノ；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0076]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族複素

環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0077]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の芳香族複素

環式基」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；  
置換アルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキル；  
置換アルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキルオキシ；  
置換アミノ（置換基としては、アルキル、カルバモイル、アルキルカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アミノ；  
置換カルバモイル（置換基としては、アルキル、非置換非芳香族複素環アルキル、非置換非芳香族複素環式基；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換カルバモイル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0078]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複

素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；カルボキシ；ヒドロキシ；オキソ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；  
置換もしくは非置換のアルケニル；  
置換もしくは非置換のアルキニル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
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；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

$R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
ハロゲン；ヒドロキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換アルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアミノ；  
置換もしくは非置換のカルバモイル；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0079]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、  
オキソ；  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；カルボキシ；  
置換もしくは非置換のアルキル；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシ；  
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル；  
置換もしくは非置換のアミノ；

置換もしくは非置換のカルバモイル；  
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル；  
置換もしくは非置換の芳香族複素環式基；  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0080]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

オキソ；  
ハロゲン；シアノ；ヒドロキシ；カルボキシ；  
置換アルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、非置換非芳香族複素環式基；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキル；  
置換アルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アルキルオキシ；  
非置換アルキルオキシカルボニル；  
置換アミノ（置換基としては、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換アミノ；  
置換カルバモイル（置換基としては、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；非置換カルバモイル；  
非置換アルキルスルホニル；  
非置換芳香族複素環式基；  
非置換非芳香族複素環カルボニル；  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0081]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基」の置換基としては、例えば、

水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ；

これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のアルキルオキシ(置換基としては、ハロゲン;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ(置換基としては、アルキル、アルキルカルボニル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のカルバモイル(置換基としては、アルキル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換アルキルスルホニル、非置換芳香族複素環式基または非置換非芳香族複素環カルボニル;が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0082]  $R^3$ における「置換もしくは非置換のアミノ」ならびに $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換アミノ」の置換基としては、例えば、  
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カルボニル;  
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル;  
置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基;  
置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基;  
置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基;  
が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0083]  $R^3$ における「置換もしくは非置換のアミノ」ならびに $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換アミノ」の置換基としては、例えば、  
置換アルキル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、非芳香族炭素環式基;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい);非置換アルキル;  
置換アルキルカルボニル(置換基としては、ハロゲン、カルバモイル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい);非置換アルキルカルボニル;  
非置換アルキルスルホニル;  
置換芳香族炭素環式基(置換基としては、ハロアルキル、アルキルオキシ;

これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換芳香族炭素環式基 ;

置換非芳香族炭素環式基 (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシカルボニル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換非芳香族炭素環式基 ;

置換非芳香族複素環式基 (置換基としては、ハロゲン、アルキル ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0084]  $R^3$ における「置換もしくは非置換のアミノ」ならびに $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換アミノ」の置換基としては、例えば、置換もしくは非置換のアルキル ; 置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基 ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0085]  $R^3$ における「置換もしくは非置換のアミノ」ならびに $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換アミノ」の置換基としては、例えば、置換アルキル (置換基としては、ハロゲン、アルキルオキシ ; これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい) ; 非置換アルキル ; 非置換非芳香族炭素環式基 ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0086]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、ハロゲン ; ヒドロキシ ; スルホチオ ; 置換もしくは非置換の非芳香族炭素環 ; 置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基 ;

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0087]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、ハロゲン ; ヒドロキシ ; スルホチオ ;

置換非芳香族炭素環（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）；

非置換非芳香族複素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0088]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のカルバモイル」および「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換のアルキル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0089]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のカルバモイル」および「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、例えば、

非置換アルキル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0090]  $R^3$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0091]  $R^3$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0092]  $R^3$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換のアルキルオキシ；置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0093]  $R^3$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキル」の置換

基としては、例えば、

非置換芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0094]  $R^3$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ における「置換もしくは非置換のアルキル」の置換基としては、例えば、

非置換アルキルオキシ；非置換芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0095]  $R^6$ における「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0096]  $R^7$ における「置換もしくは非置換のアルキル」、「置換もしくは非置換のアルケニル」および「置換もしくは非置換のアルキニル」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；ヒドロキシ；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0097]  $R^7$ における「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；

置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0098]  $R^7$ における「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；シアノ；

非置換アルキルオキシ；

非置換芳香族炭素環式基；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0099] R<sup>7</sup>における「置換もしくは非置換のアルキルスルホキシ」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0100] R<sup>7</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

置換もしくは非置換のアルキル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

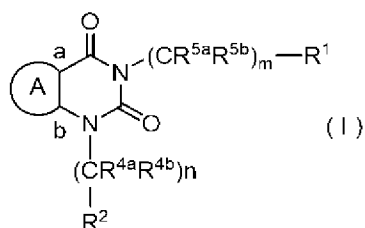
[0101] R<sup>7</sup>における「置換もしくは非置換のカルバモイル」の置換基としては、例えば、

非置換アルキル；

が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

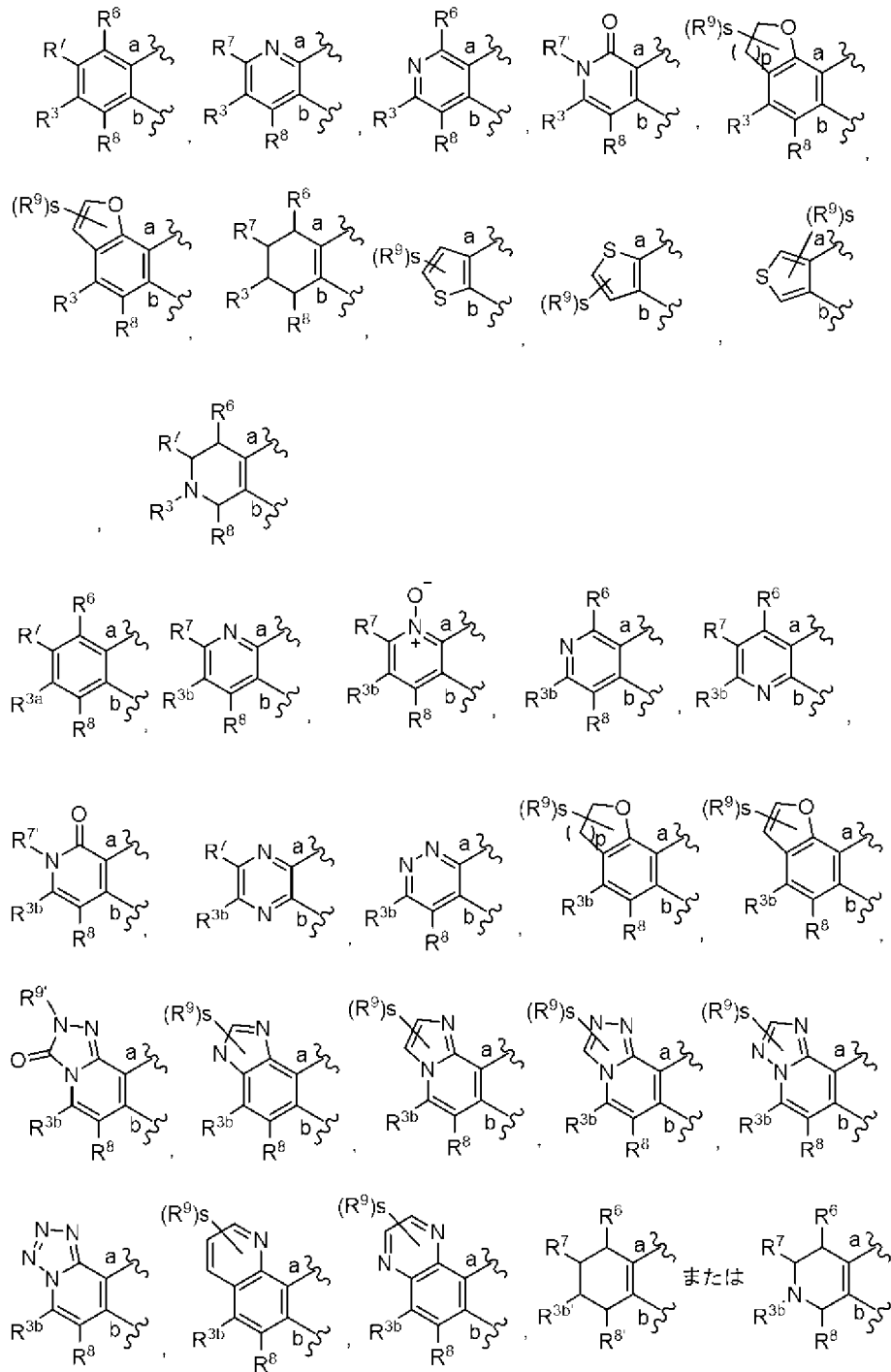
[0102] 式(1)：

[化49]



(式中、環Aは、

[化50]



)で示される化合物における、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、m、n、p、s、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3b'</sup>、R<sup>7'</sup>、R<sup>8'</sup>、R<sup>9'</sup>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。

[0103] R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノが挙げられる（以下、A-1とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のカルバモイルが挙げられる（以下、A-6とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のアミノが挙げられる（以下、A-2とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-3とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-4とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-5とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-7とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-8とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-9とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の5～9員含窒素芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の6員含窒素非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-10とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の5～9員含窒素芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-11とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換の6員含窒素非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、A-12とする）。

R<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換のトリアゾリル、置換もしくは非置換のピリジル、置換もしくは非置換のジヒドロピリジルまたは置換もしくは非置換のイミダゾピリジルが挙げられる（以下、A-12とする）。

[0104] R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる（以下、B-1とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる（以下、B-2とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる（以下、B-3とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基が挙げられる（以下、B-4とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の6員芳香族複素環式基が挙げられる（以下、B-7とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の6員芳香族炭素環式基が挙げられる（以下、B-8とする）。

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の6員芳香族複素環式基が挙げられる（以下、B-9とする）。

R<sup>2</sup>は、置換基群G（置換基群G：ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシ）から選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基が挙げられる（以下、B-10とする）。

R<sup>2</sup>は、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G（置換基群G：ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシ

)から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基が挙げられる(以下、B-5とする)。

$R^2$ は、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G(置換基群G:ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシ)から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基が挙げられる(以下、B-6とする)。

[0105]  $R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノが挙げられる(以下、C-1とする)。

$R^3$ は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノが挙げられる(以下、C-2とする)。

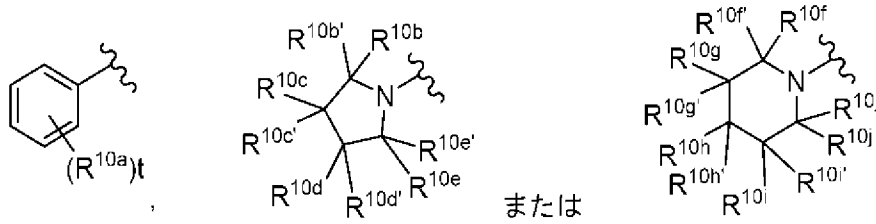
$R^3$ は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる(以下、C-3とする)。

$R^3$ は、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる(以下、C-4とする)。

$R^3$ は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる(以下、C-5とする)。

$R^3$ は、

[化51]



(式中、

t は0～5の整数であり、

$R^{10a}$ は各々独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒にあって、オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒にあって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される基が挙げられる(以下、C-6とする)。

$R^{3a}$ は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシが挙げられる(以下、C-7とする)。

$R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換ア

ミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシが挙げられる（以下、C-8とする）。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシが挙げられる（以下、C-9とする）。

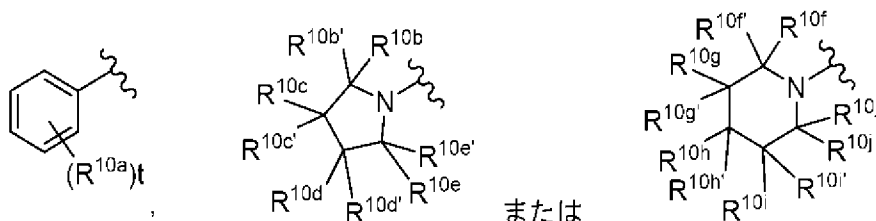
$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、C-10とする）。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ 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が挙げられる（以下、C-11とする）。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる（以下、C-12とする）。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、

[化52]



(式中、

$t$  は0～5の整数であり、

$R^{10a}$ は各々独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換

のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に、オキソ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ およ

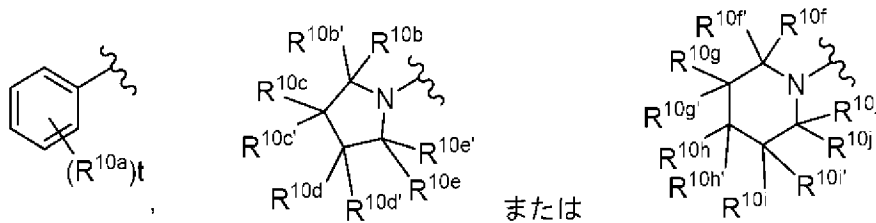
び $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒になって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル)で示される基が挙げられる(以下、C-13とする)。

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立して、

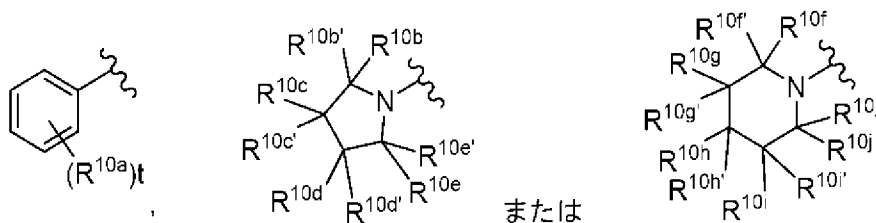
[化53]



(式中、各記号は上記C-13と同義)で示される基が挙げられる(以下、C-14とする)。

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、

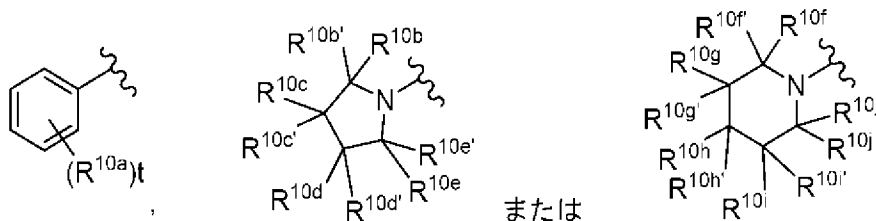
[化54]



(式中、各記号は上記C-13と同義)で示される基または置換アミノが挙げられる(以下、C-15とする)。

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ はそれぞれ独立して、

[化55]



(式中、各記号は上記C-13と同義)で示される基または置換アミノが挙げられる(以下、C-16とする)。

R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する環としては、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環が挙げられる(以下、C'-1とする)。

R<sup>3a</sup>およびR<sup>8</sup>ならびにR<sup>3b</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する環としては、置換もしくは非置換の芳香族炭素環が挙げられる(以下、C'-2とする)。

[0106] R<sup>4a</sup>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、D-1とする)。

R<sup>4a</sup>は、水素原子または非置換アルキルが挙げられる(以下、D-3とする)。

R<sup>4a</sup>は、水素原子が挙げられる(以下、D-2とする)。

[0107] R<sup>4b</sup>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<sup>4b</sup>は、水素原子が挙げられる(以下、E-2とする)。

[0108] R<sup>5a</sup>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、F-1とする)。

R<sup>5a</sup>は、水素原子が挙げられる(以下、F-2とする)。

[0109] R<sup>5b</sup>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、G-1とする)。

R<sup>5b</sup>は、水素原子が挙げられる(以下、G-2とする)。

[0110] R<sup>6</sup>は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、ヒド

ロキシまたはシアノが挙げられる（以下、H-2とする）。

R<sup>6</sup>は、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、ヒドロキシまたはシアノが挙げられる（以下、H-3とする）。

R<sup>6</sup>は、ハロゲン、アルキルオキシまたはヒドロキシが挙げられる（以下、H-4とする）。

R<sup>6</sup>は、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オキシが挙げられる（以下、H-1とする）。

[0111] R<sup>7</sup>は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアルキルスルホキシ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミルまたはシアノが挙げられる（以下、1-2とする）。

R<sup>7</sup>は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノが挙げられる（以下、1-1とする）。

R<sup>7</sup>は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシが挙げられる（以下、1-3とする）。

R<sup>7'</sup>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、1'-1とする）。

R<sup>9'</sup>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、1'-2とする）。

R<sup>3b</sup>およびR<sup>7'</sup>がそれぞれ結合する原子と一緒に形成する環としては、置換もしくは非置換の非芳香族複素環が挙げられる（以下、1''-1とする）。

[0112] R<sup>8</sup>およびR<sup>8'</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシが挙げられる（

以下、 $J-2$ とする)。

$R^8$ および $R^{8'}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはハロゲンが挙げられる(以下、 $J-3$ とする)。

$R^8$ は、水素原子またはハロゲンが挙げられる(以下、 $J-1$ とする)。

$R^8$ は、水素原子が挙げられる(以下、 $J-4$ とする)。

$R^8$ は、ハロゲンが挙げられる(以下、 $J-5$ とする)。

[0113]  $R^9$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシが挙げられる(以下、 $O-2$ とする)。

$R^9$ は、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルキルが挙げられる(以下、 $O-2$ とする)。

$R^9$ は、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる(以下、 $O-1$ とする)。

[0114]  $m$ は、 $0$ 、 $1$ または $2$ が挙げられる(以下、 $K-1$ とする)。

$m$ は、 $0$ または $1$ が挙げられる(以下、 $K-2$ とする)。

$m$ は、 $0$ が挙げられる(以下、 $K-3$ とする)。

$m$ は、 $1$ が挙げられる(以下、 $K-4$ とする)。

[0115]  $n$ は、 $0$ 、 $1$ または $2$ が挙げられる(以下、 $L-1$ とする)。

$n$ は、 $0$ または $1$ が挙げられる(以下、 $L-2$ とする)。

$n$ は、 $0$ が挙げられる(以下、 $L-4$ とする)。

$n$ は、 $1$ が挙げられる(以下、 $L-3$ とする)。

[0116]  $p$ は、 $1$ 、 $2$ または $3$ が挙げられる(以下、 $M-1$ とする)。

$p$ は、 $1$ が挙げられる(以下、 $M-2$ とする)。

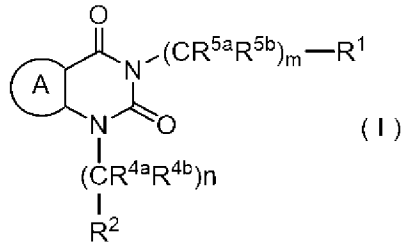
[0117]  $s$ は、 $0$ 、 $1$ または $2$ が挙げられる(以下、 $N-1$ とする)。

$s$ は、 $0$ または $1$ が挙げられる(以下、 $N-3$ とする)。

$s$ は、 $0$ が挙げられる(以下、 $N-2$ とする)。

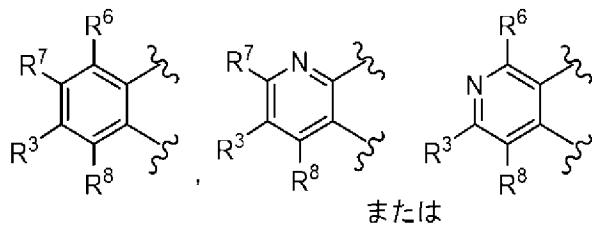
[0118] また、式(1)：

[化56]



(式中、環Aは、

[化57]



)で示される化合物における、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $m$ 、 $n$ の好ましい態様を以下に示す。式(I)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。

[0119]  $R^1$ は、A-1、A-2、A-3、A-4またはA-5が挙げられる。

$R^2$ は、B-1、B-2、B-3、B-4、B-5またはB-6が挙げられる。

$R^3$ は、C-1、C-2、C-3、C-4、C-5、C-6、またはC'-1が挙げられる。

$R^{4a}$ は、D-1またはD-2が挙げられる。

$R^{4b}$ は、E-1またはE-2が挙げられる。

$R^{5a}$ は、F-1またはF-2が挙げられる。

$R^{5b}$ は、G-1またはG-2が挙げられる。

$R^6$ は、H-1が挙げられる。

$R^7$ は、I-1が挙げられる。

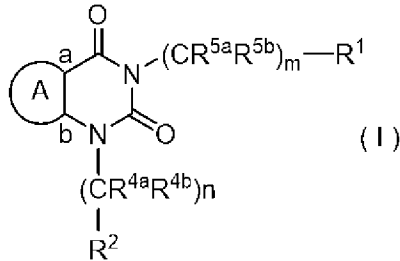
$R^8$ は、J-1が挙げられる。

$m$ は、K-1、K-2、K-3またはK-4が挙げられる。

nは、L-1、L-2またはL-3が挙げられる。

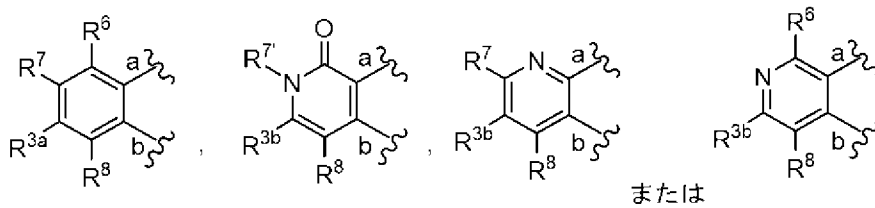
[0120] また、式(1)：

[化58]



(式中、環Aは、

[化59]



)で示される化合物における、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$ 、 $m$ 、 $n$ 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。

[0121]  $R^1$ は、A-6、A-7、A-8またはA-9が挙げられる。

$R^2$ は、B-5、B-6、B-7、B-8またはB-9が挙げられる。

$R^{3a}$ は、C-7、C-10、C-11、C-12またはC-14が挙げられる。

$R^{3b}$ は、C-8、C-9、C-10、C-11、C-12またはC-14が挙げられる。

$R^{4a}$ は、D-2またはD-3が挙げられる。

$R^{4b}$ は、E-2が挙げられる。

$R^{5a}$ は、F-2が挙げられる。

$R^{5b}$ は、G-2が挙げられる。

$R^6$ は、H-1、H-2またはH-3が挙げられる。

R<sup>7</sup>は、I-1またはI-2が挙げられる。

R<sup>7'</sup>は、I'-1が挙げられ、あるいは、

R<sup>3b</sup>およびR<sup>7'</sup>は、I''-1が挙げられる。

R<sup>8</sup>は、J-1またはJ-2が挙げられる。

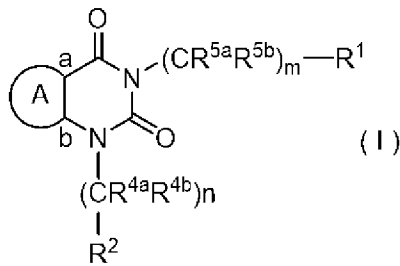
mは、K-2、K-3またはK-4が挙げられる。

nは、L-2、L-3またはL-4が挙げられる。

[0122] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩の別の実施形態を以下に例示する。

式(1)：

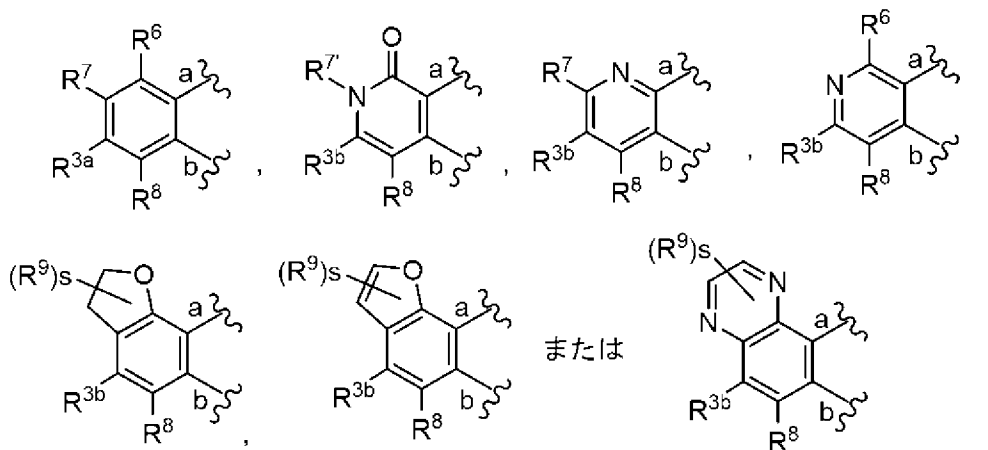
[化60]



において、

環Aは、

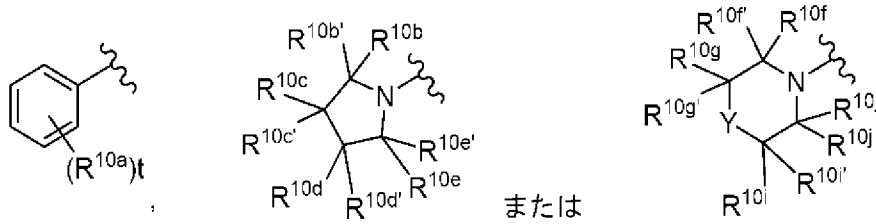
[化61]



で示される環であり；

ここで、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>はそれぞれ独立して、

[化62]



(式中、Yは、 $\text{C R}^{10\text{h}}\text{R}^{10\text{h}'}$  またはOであり；

tは、1～5の整数であり、

$\text{R}^{10\text{a}}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アルキルスルホニルアルキルカルバモイル、ジアルキルアミノアルキルカルバモイル、アルキル非芳香族複素環式基カルバモイル、アルキルオキシ、ジアルキルスルホキシイミノ、アミノ非芳香族複素環式基カルボニル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、非置換アルキルオキシ、非置換アルキルカルボニル、非置換アルキルスルホニル、置換スルホキシイミノ（置換基としては、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、置換イミノスルフィノ（置換基としては、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、置換もしくは非置換のアミノ（置換基としては、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、アルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルアミノアルキル、非芳香族複素環式基アルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、ヒドロキシアルキルオキシアルキル、アルキル非芳香族複素環式基；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、置換もしくは非置換のスルファモイル（置換基としては、アルキル；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、非置換ジアルキルホスホリル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基としては、ヒドロキシ；これらから選択される1以上の基で置換されて

いてもよい)、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基(置換基としては、アミノ、アルキル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル(置換基としては、アルキル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)であり;または、

隣接する炭素原子と結合する2つのR<sup>10a</sup>が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく;

「隣接する炭素原子と結合する2つのR<sup>10a</sup>が一緒になって形成する、置換もしくは非置換の芳香族複素環」の環上の置換基は、シアノ、アルキル、ハロアルキルおよびアルキルオキシから選択される基であり;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよく;

「隣接する炭素原子と結合する2つのR<sup>10a</sup>が一緒になって形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」の環上の置換基は、オキシ、アルキル、ハロアルキルおよび非芳香族炭素環から選択される基であり;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよく;

R<sup>10b</sup>、R<sup>10b'</sup>、R<sup>10c</sup>、R<sup>10c'</sup>、R<sup>10d</sup>、R<sup>10d'</sup>、R<sup>10e</sup>、R<sup>10e'</sup>、R<sup>10f</sup>、R<sup>10f'</sup>、R<sup>10g</sup>、R<sup>10g'</sup>、R<sup>10h</sup>、R<sup>10h'</sup>、R<sup>10i</sup>、R<sup>10i'</sup>、R<sup>10j</sup>およびR<sup>10j'</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のアルキルオキシ(置換基としては、ハロゲン;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のアミノ(置換基としては、アルキル、アルキルカルボニル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、置換もしくは非置換のカルバモイル(置換基としては、アルキル;これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい)、非置換アルキルスルホニル、非置換芳香族複素環式基または非置換非芳香族複素環カルボニルであり;

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒にあって、オキソまたは非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環（置換基としては、ハロゲン；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒にあって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子およびヒドロキシであり； $R^b$ は、水素原子である）で示される基または置換アミノであり；

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ における「置換アミノ」の置換基は、置換アルキル（置換基としては、ハロゲン、アルキルオキシ；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい）、非置換アルキル、および非置換非芳香族炭素環式基から選択される基であり；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよく；

$R^8$ は、水素原子またはハロゲンであり；

$R^6$ は、ハロゲン、アルキルオキシまたはヒドロキシであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、アルキル、アルキルオキシまたはシアノアルキルオキシであり；

$R^{7'}$ は、水素原子またはアルキルであり；

$R^{3b}$ および $R^{7'}$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^9$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシまたはアルキルであり；

$s$ は0または1であり；

$R^1$ は、置換もしくは非置換の5～9員含窒素芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の6員含窒素非芳香族複素環式基であり；

$R^1$ における「置換もしくは非置換の5～9員含窒素芳香族複素環式基」の環上の置換基は、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシおよびハロアルキルオキシから選択される基であり；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよく；

$R^1$ における「置換もしくは非置換の6員含窒素非芳香族複素環式基」の環上の置換基は、オキシおよびハロゲンから選択される基であり；これらから選択される1以上の基で置換されていてもよく；

$R^2$ は、置換基群G（置換基群G：ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシ）から選択される1、2、3、4もしくは5個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

$n$ は、0または1であり；

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ はそれぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

$m$ は、0または1であり；

$R^{5a}$ および $R^{5b}$ はそれぞれ独立して、水素原子である。

[0123] 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。

[0124] 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 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ および $^{36}\text{Cl}$ 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。

[0125] 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。 $^{14}\text{C}$ -標識化合物は、 $^{14}\text{C}$ 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0126] 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。

[0127] 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ます。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。

[0128] 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ます。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。

[0129] 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およびミックسدアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 $\text{PhSO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0130] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患の治療および／または予防剤として有用である。本発明において「治療剤および／または予防剤」という場合、症状改善剤も包含する。コロナウイルス3CLプロテアーゼが関与する疾患としては、ウイルス感染症が挙げられ、好ましくはコロナウイルス感染症が挙げられる。

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

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 ( $\beta$ -coronavirus lineage A)、ベータコロナウイルスB系統 ( $\beta$ -coronavirus lineage B)、およびベータコロナウイルスC系統 ( $\beta$ -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 ( $\beta$ -coronavirus lineage A)、およびベータコロナウイルスB系統 ( $\beta$ -coronavirus lineage B)、特に好ましくはベータコロナウイルスB系統 ( $\beta$ -coronavirus lineage B)が挙げられる。

ベータコロナウイルスA系統 ( $\beta$ -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 ( $\beta$ -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 ( $\beta$ -coronavirus lineage C)としては、好ましくはMERS-CoVが

挙げられる。

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

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

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

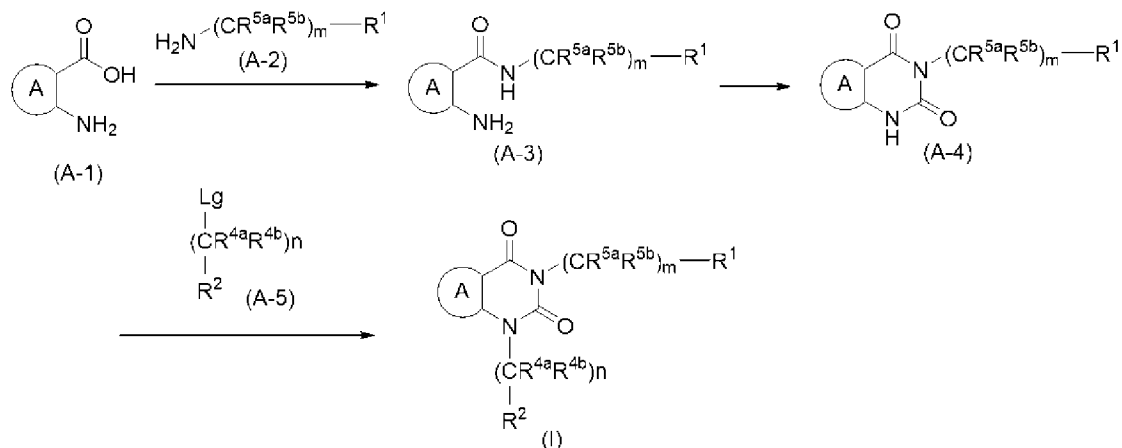
[0131] (本発明の化合物の製造法)

本発明に係る式(1)で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的な合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら製造することができる。例えば、WO2013/184806、US4731106、WO2013/064083、およびWO2020/261114を参考にして製造することができる。

[0132] (A法) 環Aが芳香族炭素環または芳香族複素環である場合

## [化63]



(式中、Lgは脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。)

## [0133] (第1工程)

化合物(A-1)に、DMF、DMA、NMP、THF等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、HATU、WSC・HClとHOBt、PyBOP等の縮合剤を加え、目的物に対応するアミン(A-2)および、必要に応じてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンを加え、0℃~60℃、好ましくは20℃~40℃にて0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物(A-3)を得ることができる。

## [0134] (第2工程)

化合物(A-3)に、DMF、DMA、NMP、THF、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、トリホスゲン、CDI、二炭酸ジ-tert-ブチル、ウレア、クロロギ酸4-ニトロフェニル、クロロギ酸メチル等のカルボニル化剤を加え、0℃~140℃、好ましくは20℃~100℃にて0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることにより、化合物(A-4)を得ることができる。

## [0135] (第3工程)

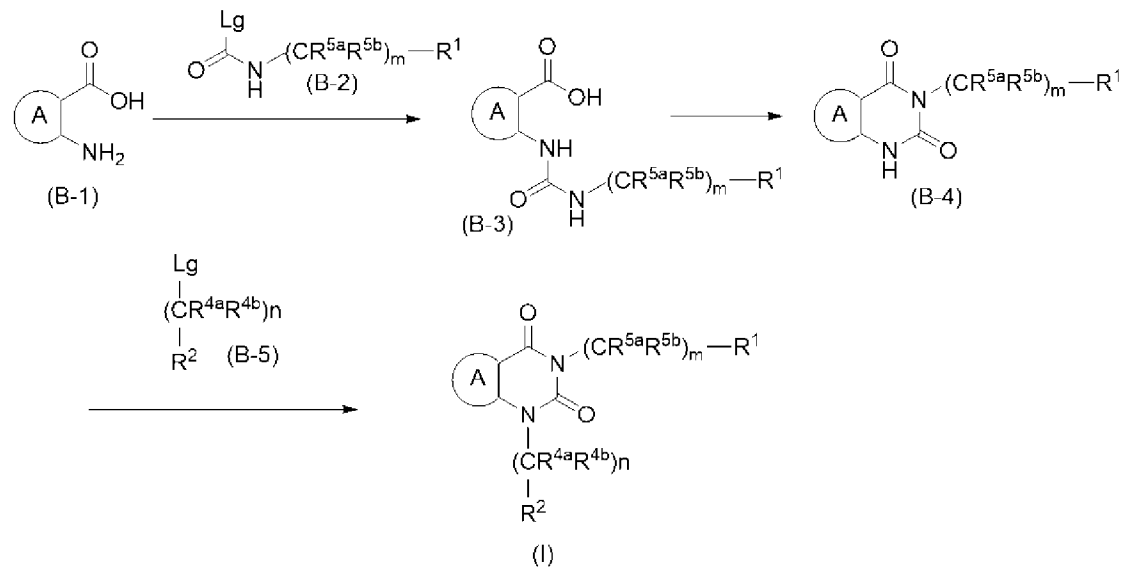
化合物(A-4)に、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP等の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム

、炭酸セシウム等の塩基の存在下、目的物に対応する化合物（A-5）を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（1）を製造することができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよび $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ （式中、 $t$ は1～4の整数）等が挙げられる。ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素および臭素が好ましく、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ 基としては、 $-\text{OTf}$ 基（トリフルオロメタンスルホン酸エステル）が好ましい。

[0136]（B法）環Aが芳香族炭素環または芳香族複素環である場合

[化64]



（式中、Lgは脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。）

[0137]（第1工程）

化合物（B-1）に、DMF、DMA、NMP、THF、トルエン等の溶媒の存在下またはそれらの混合溶媒中、目的物に対応する化合物（B-2）および、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミンと必要に応じてDMAPを加え、0℃～140℃、好ましくは20℃～100℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（B-3）を得ることができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよびアルコキシ等が挙げられる。

[0138] (第2工程)

化合物(B-3)に、塩酸や硫酸等の酸を加え、0℃～160℃、好ましくは40℃～120℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(B-4)を製造することができる。

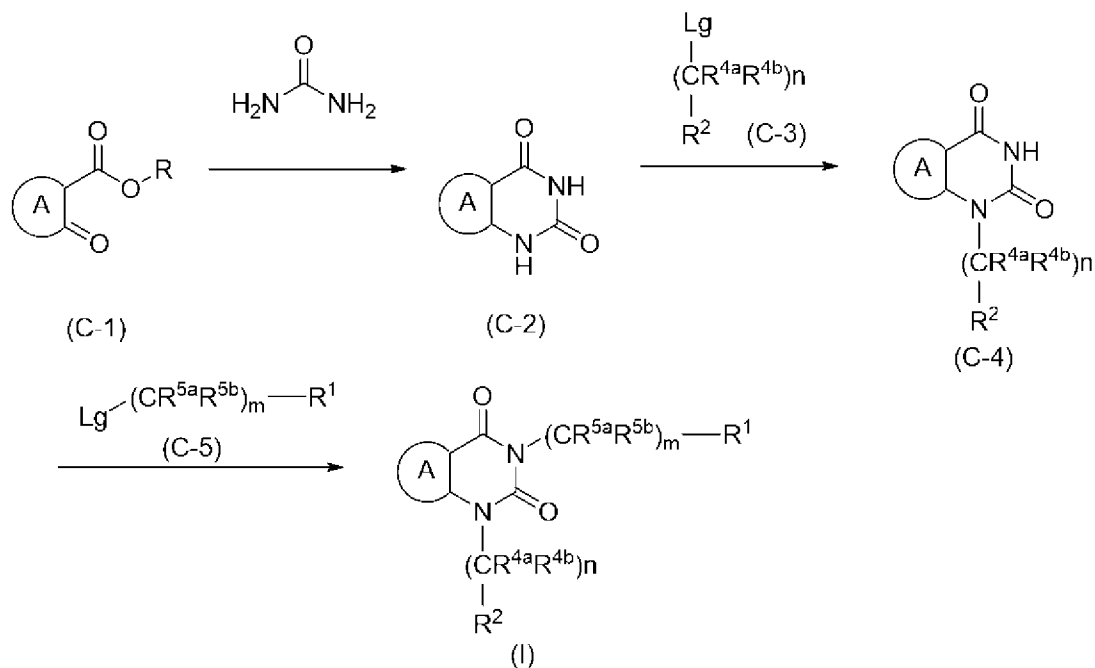
[0139] (第3工程)

化合物(B-4)に、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP等の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、目的物に対応する化合物(B-5)を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(B-6)を製造することができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよび $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$  (式中、 $t$ は1～4の整数)等が挙げられる。ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素および臭素が好ましく、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ 基としては、 $-\text{OTf}$ 基(トリフルオロメタンスルホン酸エステル)が好ましい。

[0140] (C法) 環Aが非芳香族炭素環または非芳香族複素環である場合

[化65]



(式中、Lgは脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。)

[0141] (第1工程)

化合物(C-1)に、メタノール、エタノール等の溶媒中、ウレアおよび、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基を加え、 $0^{\circ}\text{C}\sim 140^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて0.1時間~48時間、好ましくは0.5時間~18時間反応させることにより、化合物(C-2)を得ることができる。

[0142] (第2工程)

化合物(C-2)に、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMSO、NMP等の存在下またはそれらの混合溶媒中、N、O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドと対応する化合物(C-3)および、必要に応じてテトラブチルアンモニウムブロミドなどの4級アンモニウム塩を加え、 $0^{\circ}\text{C}\sim 140^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて0.1時間~48時間、好ましくは0.5時間~18時間反応させることにより、化合物(C-4)を製造することができる。また別法として、化合物(C-2)に、DMF、DMSO、NMP等の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウ

ム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、目的物に対応する化合物（C-3）を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（C-4）を製造することができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよび $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ （式中、 $t$ は1～4の整数）等が挙げられる。ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素および臭素が好ましく、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ 基としては、 $-\text{OTf}$ 基（トリフルオロメタンスルホン酸エステル）が好ましい。

[0143]（第3工程）

化合物（C-4）に、DMF、DMSO、NMP等の存在下またはそれらの混合溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、目的物に対応する化合物（C-5）を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～60℃にて0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物（C-6）を製造することができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよび $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ （式中、 $t$ は1～4の整数）等が挙げられる。ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素および臭素が好ましく、 $-\text{OSO}_2(\text{C}_t\text{F}_{2t+1})$ 基としては、 $-\text{OTf}$ 基（トリフルオロメタンスルホン酸エステル）が好ましい。

[0144] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害活性を有するため、ウイルス感染症の治療および／または予防剤として有用である。

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

a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

- d) CYP酵素（例えば、CYP3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) タンパク質非結合率（fu値）が高い。
- i) 高いコロナウイルス3CLプロテアーゼ選択性を有している。
- j) 高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。例えば、ヒト血清（HS）またはヒト血清アルブミン（HSA）添加下において、高いコロナウイルス増殖阻害活性を有している。
- k) 3CLプロテアーゼ阻害剤耐性ウイルスに対して、高い増殖阻害活性を有する。

コロナウイルス増殖阻害剤としては、例えば後述のCPE抑制効果確認試験（SARS-CoV-2）において、例えばEC<sub>50</sub>が10 μM以下、好ましくは1 μM以下、より好ましくは100 nM以下である態様が挙げられる。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] 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。

[0148] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および/または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（1歳以上7歳未満）、小児（7歳以上15歳未満）もしくは15歳～18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

[0149] 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0.05～200mg/kg/日であり、好ましくは0.1～100mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～200mg/kg/日であり、好ましくは0.01～100mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

[0150] 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。

[0151] 併用薬剤の投与量は、临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

[0152] 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。

[0153] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

CDI : カルボニルジイミダゾール

DMA : ジメチルアセトアミド

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

ESI : エレクトロスプレーイオン化

FBS : ウシ胎児血清

NMP : N-メチルピロリドン

PdCl<sub>2</sub> (dppf) : [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物

PyBOP : ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム

RT : 保持時間

RuPhos Pd G3 : (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩

mM : mmol / L

$\mu$ M :  $\mu$ mol / L

nM : nmol / L

[0154] (化合物の同定方法)

各実施例で得られたNMR分析は400MHzで行い、DMSO-d<sub>6</sub>、CDCl<sub>3</sub>を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

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

(測定条件1)

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

流速 : 0.8 mL / 分

UV検出波長 : 254 nm

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

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

(測定条件2)

カラム : Shim-pack XR-ODS (2.2  $\mu$ m, i. d. 3.0 x 50mm) (Shimadzu)

流速 : 1.6 mL / 分

UV検出波長 : 254 nm

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

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

(測定条件3)

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50 mm）（Waters）

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]アセトニトリル

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

なお、明細書中、MS ( $m/z$ )との記載は、質量分析で観測された値を示す。

#### [0155]（化合物の分取方法）

（逆相分取）

カラム：Gemini（登録商標）5  $\mu\text{m}$  NX-C18 110 A, LC Column 100 x 30 mm, AXIA (trademark) Packed（Phenomenex社）

流速：25 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は10 mmol/L炭酸アンモニウム水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント：あり

Start（0分）[A]：[B] = 40：60

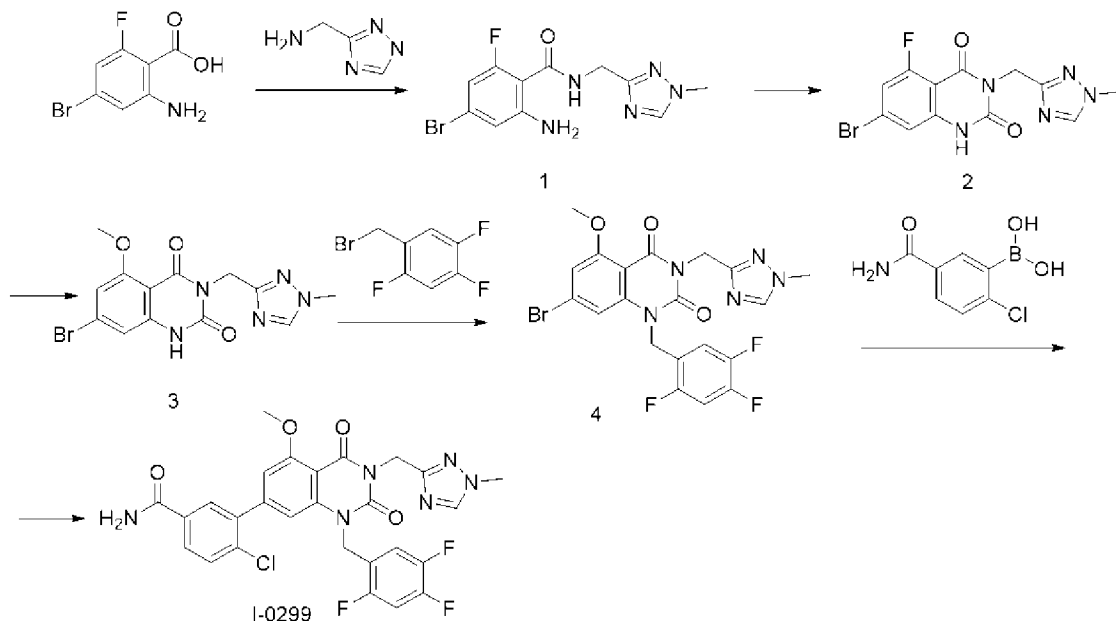
End（8分）[A]：[B] = 20：80

Wash（8–10分）[A]：[B] = 0：100

#### 実施例 1

#### [0156] 化合物(1-0299)の合成

## [化66]



## 工程 1 化合物 1 の合成

2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロ安息香酸 (1.00 g、4.27 mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、PyBOP (2.67 g、5.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (2.24 ml、12.8 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加えて分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) により精製し、化合物 1 (1.63 g、4.97 mmol、収率 100%) を得た。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 328$ 、 $RT = 1.41$  min、LC/MS 測定条件 1

## [0157] 工程 2 化合物 2 の合成

化合物 1 (1.34 g、4.08 mmol)、THF (13 ml)、CDI (1.32 g、8.17 mmol) の混合物を 70°C で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて析出した固体をろ取することにより、化合物 2 (906 mg、2.56 mmol、収率 63%) を得た。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 354$ 、 $RT = 1.35$  min、LC/MS

## S測定条件1

## [0158] 工程3 化合物3の合成

化合物2 (50.0 mg、0.141 mmol)をDMF (1 ml)に溶解し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.103 ml、0.424 mmol)を加えて60°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、10%クエン酸水溶液で中和し、析出した固体をろ取することにより、化合物3 (51.0 mg、0.139 mmol、収率99%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 366、RT = 1.23 min、LC/MS

## S測定条件1

## [0159] 工程4 化合物4の合成

化合物3 (50.0 mg、0.137 mmol)、DMF (1.0 ml)、炭酸カリウム (37.7 g、0.273 mmol)を混合し、室温で10分攪拌した。1-(ブロモメチル)-2,4,5-トリフルオロベンゼン (32.3 mg、0.143 mmol)を0°Cに加え、室温に昇温して2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をクロロホルムに溶解し、水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから結晶化することにより、化合物4 (51 mg、0.10 mmol、収率73%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 510、RT = 2.00 min、LC/MS

## S測定条件1

## [0160] 工程5 化合物5の合成

化合物4 (48.0 mg、0.0940 mmol)、(5-カルバモイル-2-クロロフェニル)ボロン酸 (24.4 mg、0.122 mmol)、ジオキサン (0.7 ml)、2 mol/L炭酸カリウム水溶液 (0.0940 ml、0.188 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6.88 mg、0.00941 mmol)を混合し、窒素雰囲気下90°Cで4時間攪拌した。反応液を冷却し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）により精製し、化合物（I-0299）（22.0 mg、0.0380 mmol、収率40%）を得た。

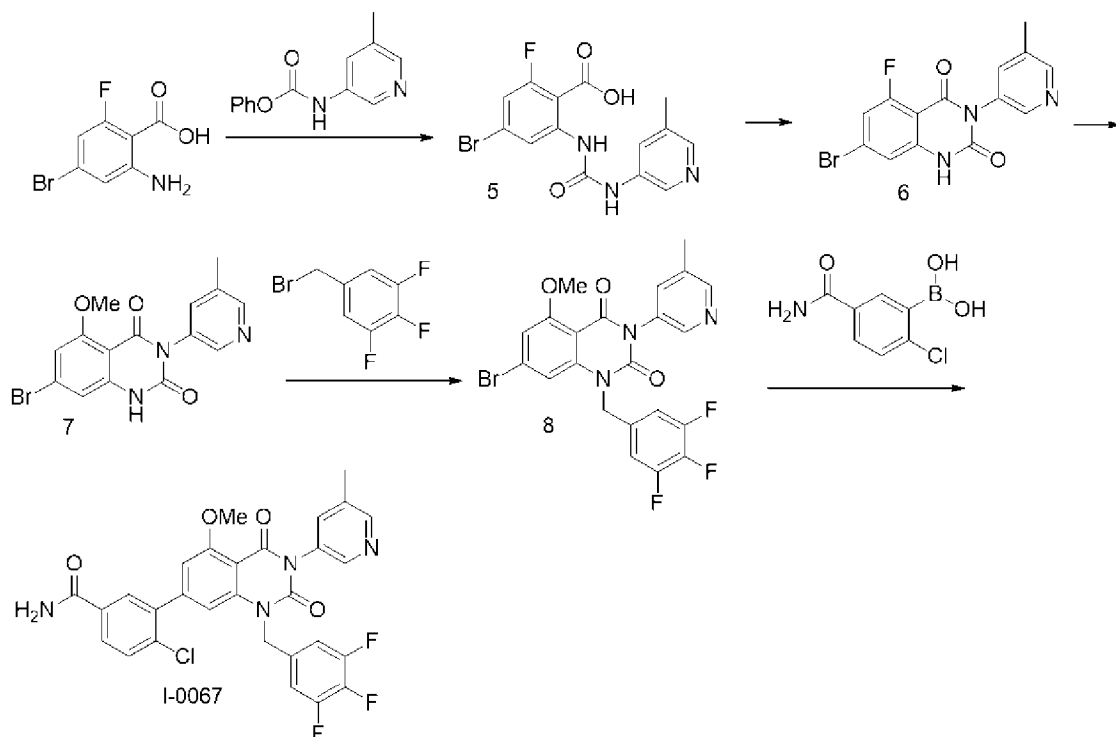
LC/MS (ESI) : m/z = 585、RT = 1.89 min、LC/MS測定条件1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63-7.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

## 実施例 2

[0161] 化合物（I-0067）の合成

[化67]



### 工程 1 化合物 6 の合成

2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロ安息香酸(2.00 g、8.55 mmol)をDMA (2.0 ml)に溶解し、フェニルN-(5-メチル-3-ピリジル)カーバメート (2.71 g、10.3 mmol) (合成法はWO 2

009127948、WO2009127949およびWO2002048152参照)、DMAP (0.104 g、0.855 mmol)、トリエチルアミン (2.84 ml、20.5 mmol)を加え、100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水 (60 ml)を加えてから2 mol/L塩酸で中和した。析出した固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物5 (2.48 g、6.74 mmol、収率79%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 508、RT = 2.17 min、LC/MS測定条件1

[0162] 工程2 化合物6の合成

化合物5 (2.48 g、6.74 mmol)を2 mol/L塩酸 (25 ml、50.0 mmol)に懸濁し、100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した固体をろ取し、水で洗浄することにより、化合物6 (2.05 g、5.85 mmol、収率87%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 352、RT = 1.45 min、LC/MS測定条件1

[0163] 工程3 化合物7の合成

実施例1の工程3と同様にして、化合物7 (79.5 mg、0.220 mmol、収率77%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 569、RT = 2.07 min、LC/MS測定条件1

[0164] 工程4 化合物8の合成

実施例1の工程4と同様にして、化合物8 (99.5 mg、0.197 mmol、収率90%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 508、RT = 2.17 min、LC/MS測定条件1

[0165] 工程5 化合物(1-0067)の合成

実施例1の工程5と同様にして、化合物(1-0067) (24.0 mg

、0.0410 mmol、収率42%)を得た。

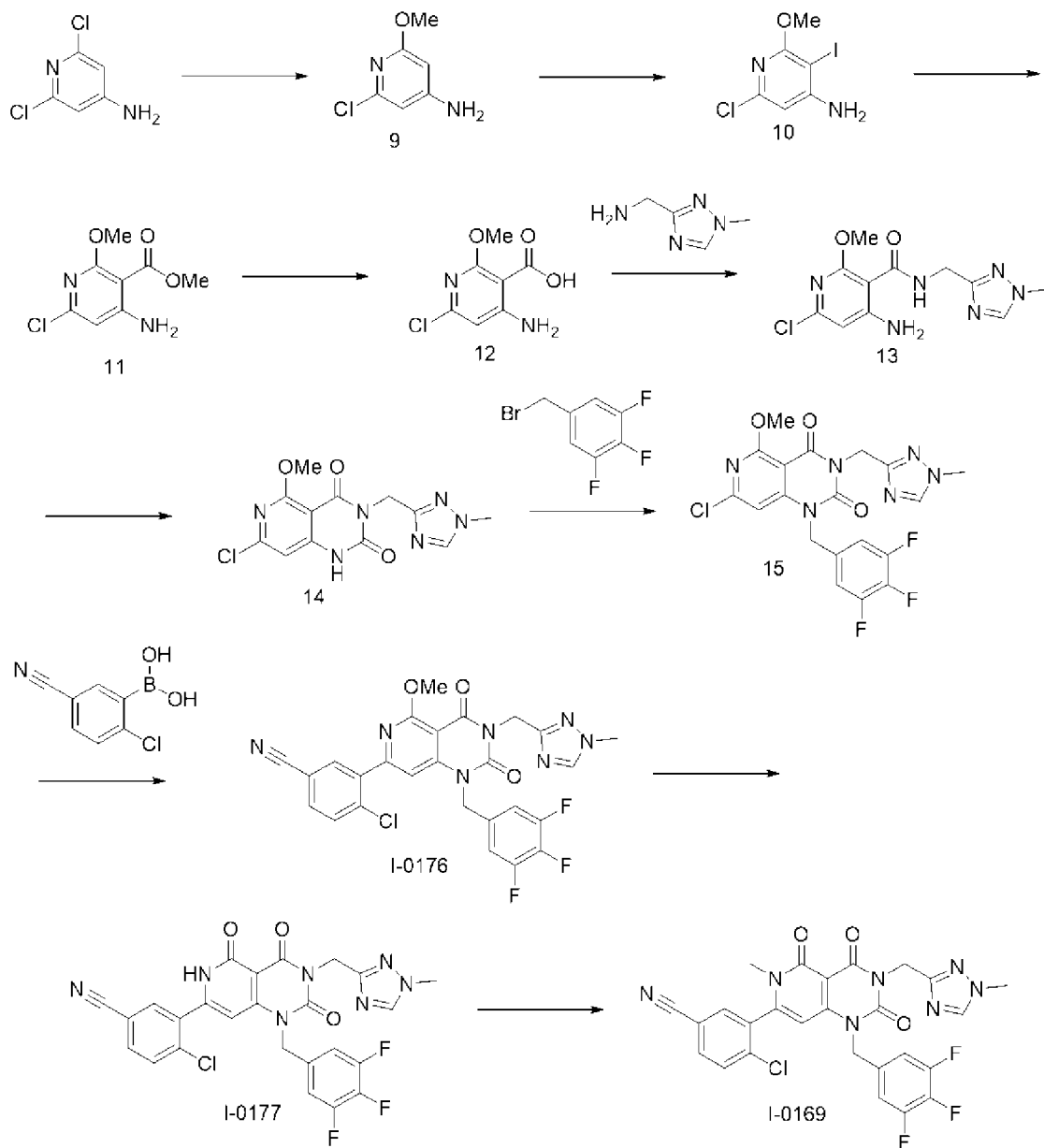
LC/MS (ESI) : m/z = 581、RT = 1.94 min、LC/MS測定条件1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.90 (dt, J = 6.7, 2.2 Hz, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.37 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

### 実施例 3

[0166] 化合物(1-0176)、化合物(1-0177)および化合物(1-0169)の合成

[化68]



## 工程 1 化合物 9 の合成

既知の方法 (WO2017066742およびWO2010093849参照) により、化合物 9 (3.52 g、22.2 mmol、収率 75%) を合成した。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 159$ 、 $RT = 1.19$  min、LC/MS測定条件 1

## [0167] 工程 2 化合物 10 の合成

化合物11(3.32g、20.9mmol)を酢酸(33ml)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(3.76g、25.1mmol)、クロラミンT(7.07g、25.1mmol)を加え、室温で30分攪拌した。反応液に10mol/L水酸化ナトリウム水溶液(61.2ml、612mmol)、酢酸エチル(30ml)、チオ硫酸ナトリウム(3.31g、20.9mmol)、水(30ml)を加えて分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗して硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、化合物10(5.01g、17.6mmol、収率84%)を得た。

LC/MS(ESI): m/z=285、RT=2.02min、LC/MS測定条件1

[0168] 工程3 化合物11の合成

化合物10(4.62g、16.2mmol)、メタノール(46ml)、トリエチルアミン(4.50ml、32.5mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(1.19g、1.62mmol)を混ぜ、一酸化炭素雰囲気下、60℃で4.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、化合物11(3.06g、14.1mmol、収率87%)を得た。

LC/MS(ESI): m/z=217、RT=1.76min、LC/MS測定条件1

[0169] 工程4 化合物12の合成

化合物11(2.86g、13.2mmol)をメタノール(30ml)とテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(33.0ml、66.0mmol)を加えて60℃で45分攪拌した。室温まで冷却した後、2mol/L塩酸で中和した。析出した固体をろ取り、水洗することにより化合物12(1.47g、7.28mmol、収率55%)を得た。

LC/MS(ESI): m/z=203、RT=1.49min、LC/MS

## S測定条件1

## [0170] 工程5 化合物13の合成

実施例1の工程1と同様にして、化合物13 (691 mg、2.33 mmol、収率94%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 297、RT = 1.34 min、LC/M

## S測定条件1

## [0171] 工程6 化合物14の合成

化合物13 (610 mg、2.06 mmol) をテトラヒドロフラン (60 ml) に加え、0°Cで60%水素化ナトリウム (247 mg、6.17 mmol) とCDI (667 mg、4.11 mmol) を加え、室温で40分攪拌した。さらに、0°Cで60%水素化ナトリウム (247 mg、6.17 mmol) とCDI (667 mg、4.11 mmol) を加え、70°Cで30分攪拌した。水 (30 ml) を加え、2 mol/L塩酸で中和し、析出した固体をろ取することにより、化合物14 (470 mg、1.46 mmol、収率71%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 323、RT = 1.21 min、LC/M

## S測定条件1

## [0172] 工程7 化合物15の合成

実施例1の工程4と同様にして、化合物15 (265 mg、0.568 mmol、収率92%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 467、RT = 2.03 min、LC/M

## S測定条件1

## [0173] 工程8 化合物(1-0176)の合成

実施例1の工程5と同様にして、化合物(1-0176) (126 mg、0.222 mmol、収率69%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 568、RT = 2.24 min、LC/M

## S測定条件1

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz,

1H), 7.98 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz), 5.41 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

[0174] 工程9 化合物(1-0177)の合成

化合物18 (111 mg、0.195 mmol)、クロロトリメチルシラン (63.7 mg、0.586 mmol)、ヨウ化ナトリウム (88.0 mg、0.586 mmol)、アセトニトリル (1.1 ml) を混ぜ、70°C で30分攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取し、水洗することにより、化合物19 (85.7 mg、0.155 mmol、収率79%) を得た。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 554$ 、 $RT = 1.87$  min、LC/MS測定条件1

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.37 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.13 (br s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

[0175] 工程10 化合物(1-0169)の合成

化合物(1-0177) (76.4 mg、0.138 mmol) をDMF (1.5 ml) に溶解し、炭酸セシウム (225 mg、0.690 mmol) とヨードメタン (98.0 mg、0.690 mmol) を加えて室温で45分攪拌した。反応液に水 (5 ml) と酢酸エチル (5 ml) を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、化合物(1-0169) (49.0 mg、0.0860 mmol、収率63%) を得た。

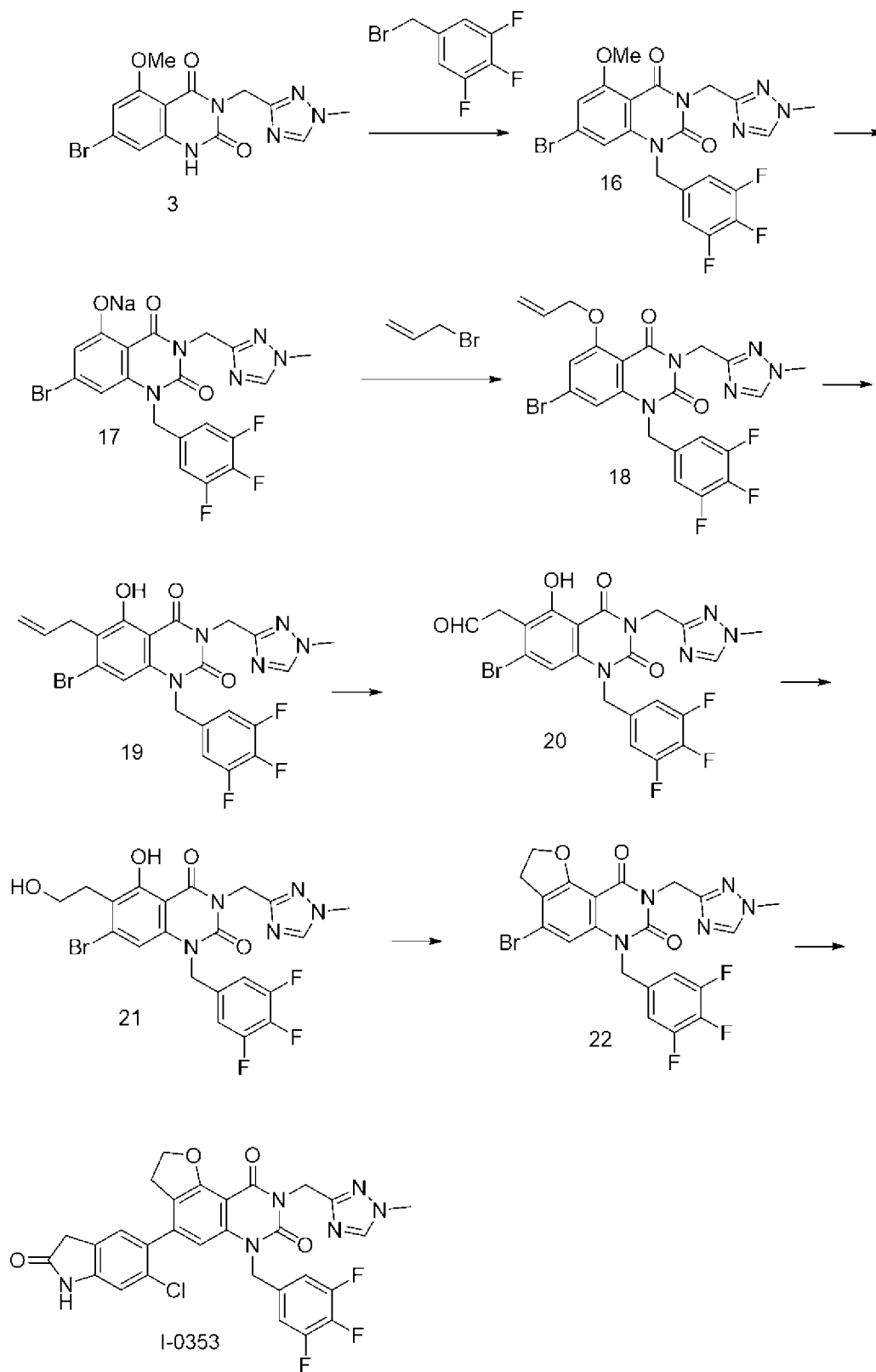
LC/MS (ESI) :  $m/z = 568$ 、 $RT = 1.86$  min、LC/MS測定条件1

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.35 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.37-5.23 (m, 2H), 5.12 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

実施例 4

[0176] 化合物 (I-0353) の合成

[化69]



## 工程1 化合物16の合成

実施例1の工程4と同様にして、化合物16 (1.26g、2.47mmol、収率95%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 510、RT = 2.05min、LC/MS測定条件1

## [0177] 工程2 化合物17の合成

化合物16 (200mg、0.392mmol) にジクロロメタン (2.0ml) を加え、0℃で1.0mol/L三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.862ml、0.862mmol) を加え、そのまま2時間攪拌した。反応液にメタノール (2.0ml) と2.0mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、析出した固体をろ取り水洗することにより、化合物17 (181mg、0.349mmol、収率89%) を得た。

## [0178] 工程3 化合物18の合成

化合物17 (192mg、0.370mmol) をDMF (1.0ml) に溶解し、炭酸カリウム (51.1mg、0.370mmol) と臭化アリル (0.0680ml、0.740mmol) を加えて60℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えて析出した固体をろ取りすることにより、化合物18 (175mg、0.326mmol、収率88%) を得た。

## [0179] 工程4 化合物19の合成

化合物18 (175mg、0.326mmol) をNMP (1.3ml) に溶解し、240℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後に酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去することにより、化合物19 (175mg、0.326mmol、収率100%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 536、RT = 2.77min、LC/MS測定条件1

## [0180] 工程5 化合物20の合成

化合物19 (175 mg、0.326 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 ml) と水 (0.5 ml) に溶解し、2,6-ルチジン (0.0760 ml、0.653 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム (209 mg、0.979 mmol)、オスミウム(VI)酸カリウム二水和物 (3.61 mg、0.00979 mmol) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液に水 (3 ml) と酢酸エチル (5 ml) を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、化合物20 (116 mg、0.216 mmol、収率66%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 538、RT = 2.19 min、LC/MS測定条件1

## [0181] 工程6 化合物21の合成

化合物20 (116 mg、0.216 mmol) をメタノール (1.2 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (8.15 mg、0.216 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、析出した固体をろ取することにより化合物21 (85.3 mg、0.158 mmol、収率73%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 540、RT = 2.41 min、LC/MS測定条件1

## [0182] 工程7 化合物22の合成

化合物21 (85.3 mg、0.158 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (1.0 ml) へ、0°Cでトリフェニルホスフィン (49.7 mg、0.189 mmol) とアゾジカルボン酸ジイソプロピル (47.9 mg、0.237 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、メタノールで粗生成物を洗うことにより化合物22 (33.2 mg、0.0640 mmol、収率40%) を得た。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 522$ 、 $RT = 2.07 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件1

[0183] 工程8 化合物(1-0353)の合成

化合物22 (33.2 mg、0.0640 mmol) を用い、実施例1の工程5と同様にして、化合物(1-0353) (25.4 mg、0.0420 mmol、収率66%) を得た。

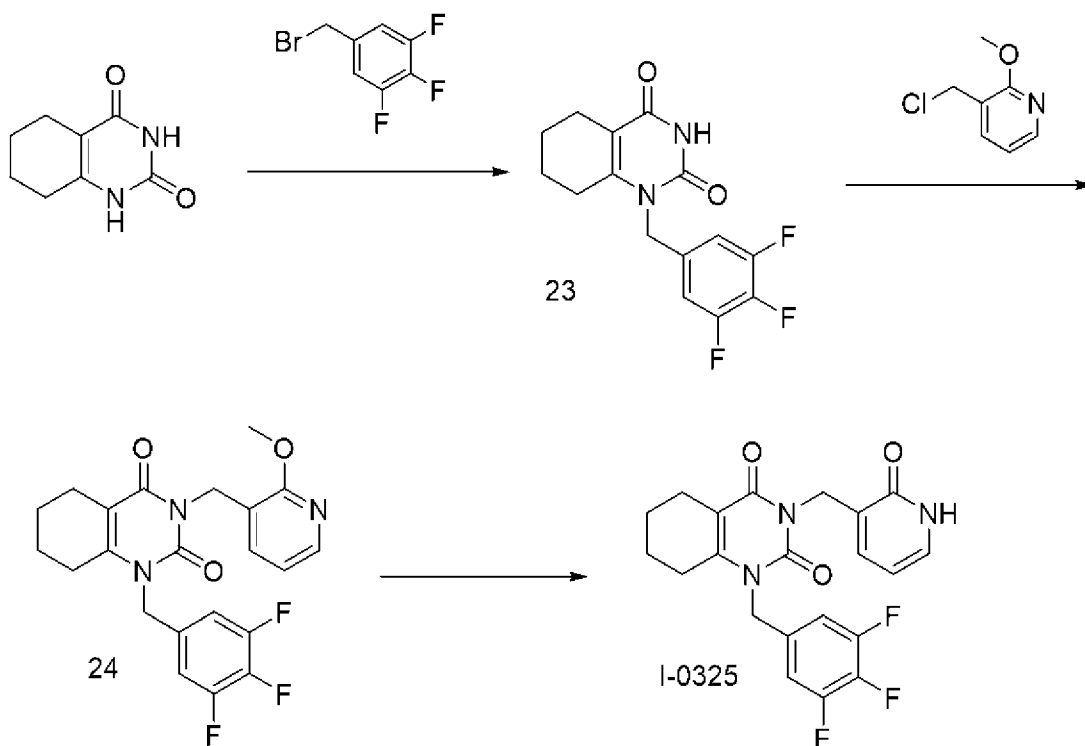
LC/MS (ESI) :  $m/z = 609$ 、 $RT = 1.83 \text{ min}$ 、LC/MS測定条件1

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.34 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.98 (br t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H).

実施例 5

[0184] 化合物(1-0325)の合成

[化70]



工程1 化合物23の合成

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオン (200 mg、1.20 mmol)、アセトニトリル (2.0 ml)、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (367 mg、1.81 mmol) の混合物を室温で40分攪拌した。反応液に1-(ブロモメチル)-3, 4, 5-トリフルオロベンゼン (406 mg、1.81 mmol) を加え、80°Cで18時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた粗生成物をジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルで固体化し、化合物23 (283 mg、0.912 mmol、収率76%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 311、RT = 1.90 min、LC/MS測定条件1

#### [0185] 工程2 化合物24の合成

化合物23 (50.0 mg、0.161 mmol) をDMF (0.75 ml) に溶解し、炭酸カリウム (44.5 mg、0.322 mmol) と3-(クロロメチル)-2-メトキシピリジン (33.0 mg、0.209 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、化合物24 (58.0 mg、0.134 mmol、収率83%) を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 432、RT = 2.45 min、LC/MS測定条件1

#### [0186] 工程3 化合物(1-0325)の合成

化合物24 (55.0 mg、0.127 mmol)、クロロトリメチルシラン (41.6 mg、0.382 mmol)、ヨウ化ナトリウム (57.3 mg、0.382 mmol)、アセトニトリル (2.2 ml) を混ぜ、70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を

濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）により精製し、化合物（1-0325）（12.0mg、0.0290mmol、収率23%）を得た。

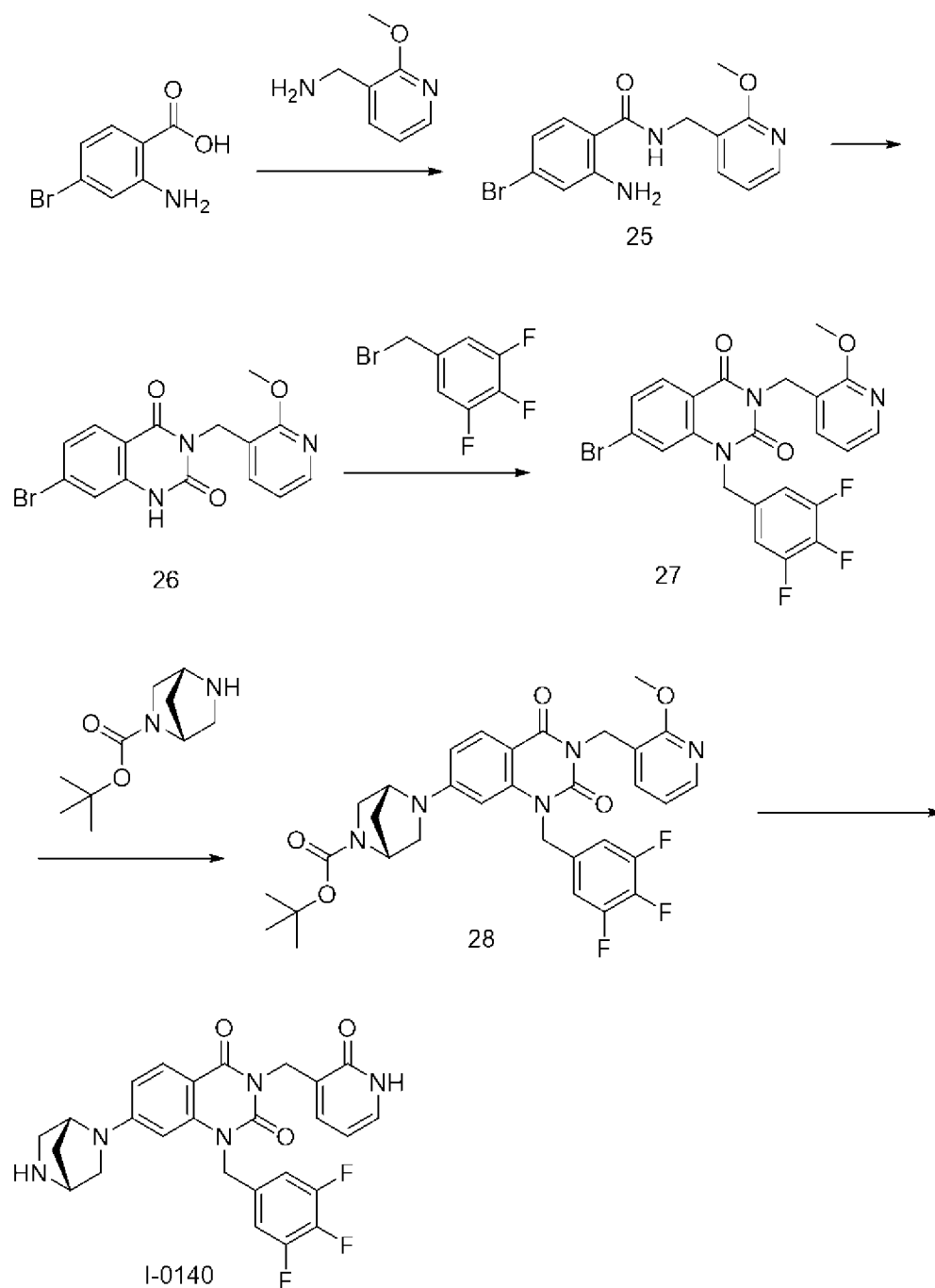
LC/MS (ESI) : m/z = 418、RT = 1.84min、LC/MS測定条件1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 11.41 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.20 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).

## 実施例 6

[0187] 化合物（1-0140）の合成

[化71]



## 工程 1 化合物 25 の合成

実施例 1 の工程 1 と同様にして、化合物 25 (24.0 g、71.4 mmol、収率 77%) を得た。

## [0188] 工程 2 化合物 26 の合成

実施例 1 の工程 2 と同様にして、化合物 26 (20.0 g、55.2 mmol、収率 77%) を得た。

o l、収率77%)を得た。

[0189] 工程3 化合物27の合成

実施例1の工程4と同様にして、化合物27(19.4g、38.1mmol、収率93%)を得た。

[0190] 工程4 化合物28の合成

化合物27(30.0mg、0.0590mmol)、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸(1R,4R)-TERT-ブチル塩酸塩(24.0mg、0.119mmol)、DMF(0.30ml)、炭酸セシウム(57.9mg、0.178mmol)、RuPhos Pd G3(4.96mg、0.00593mmol)を混ぜ、100°Cで18時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、クロロホルムと水を加えて分液した。水層をクロロホルムで抽出し、合わせた有機層を濃縮した。得られた残渣をPLCMSで精製することにより、化合物28(34.4mg、0.0552mmol、収率94%)

LC/MS(ESI): m/z=624、RT=2.79min、LC/MS測定条件1

[0191] 工程4 化合物(1-0140)の合成

実施例5の工程3と同様にして、化合物(1-0140)(8.10mg、0.0159mmol、収率29%)を得た。

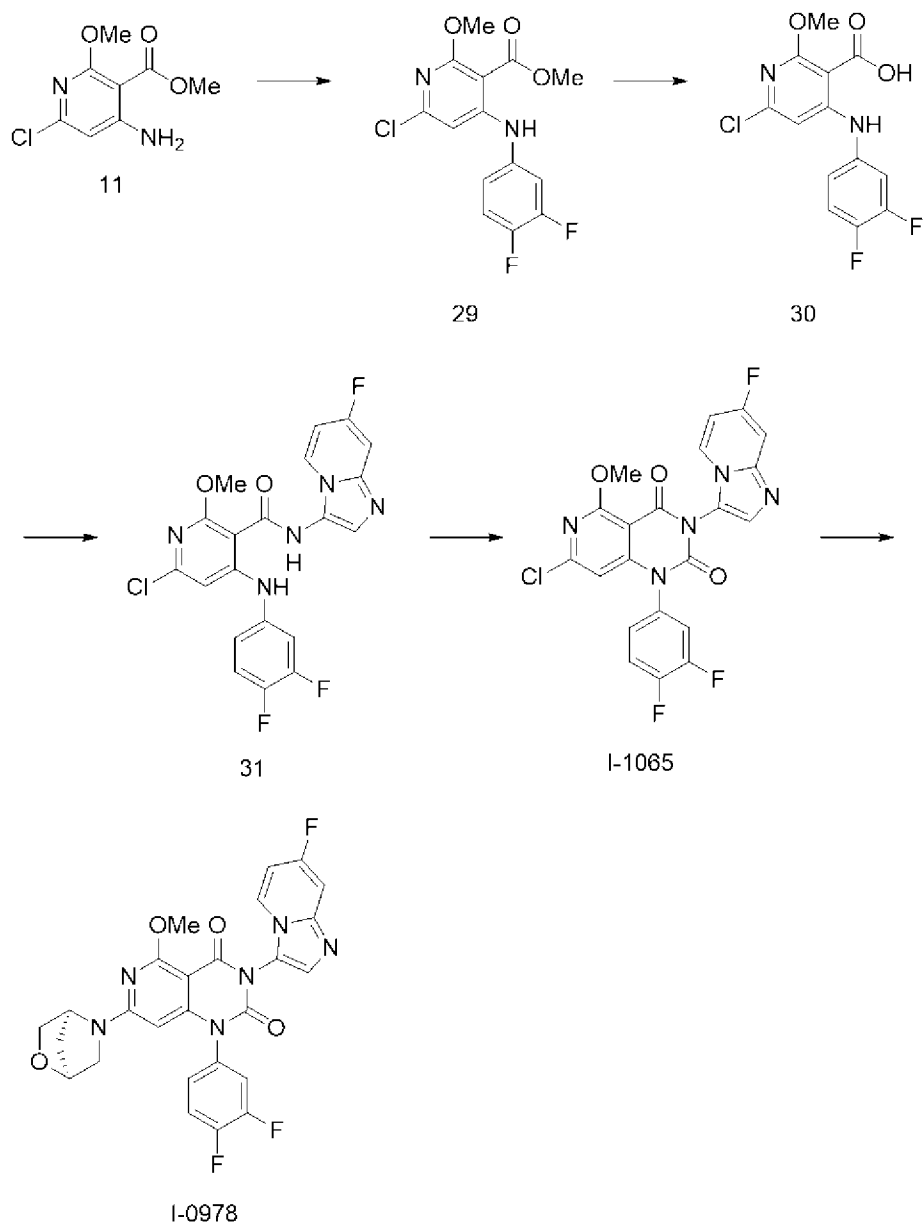
LC/MS(ESI): m/z=512、RT=1.41min、LC/MS測定条件1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.6 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.10 (dd, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41-5.31 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

## 実施例 7

[0192] 化合物 (1-0978) および化合物 (1-1065) の合成

[化72]



## 工程 1 化合物 29 の合成

化合物 11 (5.00 g、23.1 mmol) を 1,4-ジオキサン (25 mL) に溶解し、リン酸カリウム (14.7 g、69.2 mmol)、1,2-ジフルオロ-4-ヨードベンゼン (8.31 g、34.6 mmol)、トランス-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (1.3

1 g、9.23 mmol)、ヨウ化銅(I) (1.76 g、9.23 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、110°Cで7時間攪拌した。反応液を冷却し、クロロホルムを加えて希釈した後、セライト(登録商標)濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで(n-ヘキサン/酢酸エチル)により生成し、化合物29(3.04 g、9.25 mmol、収率40%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 329、RT = 2.74 min、LC/MS測定条件1

[0193] 工程2 化合物30の合成

化合物29(3.04 g、9.25 mmol)をメタノール(15 mL)とテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(23.1 mL、46.2 mmol)を加え、60°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却した後、2 mol/L塩酸で中和した。析出した固体をろ取り、水洗することにより化合物30(2.53 g、8.04 mmol、収率87%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 315、RT = 2.42 min、LC/MS測定条件1

[0194] 工程3 化合物31の合成

化合物30(1.10 g、3.50 mmol)をDMF(11 mL)に溶解し、7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン(634 mg、4.19 mmol)、PyBOP(2.37 g、4.54 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.53 mL、8.74 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水(50 mL)を加えて分液し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)により精製し、化合物31(1.20 g、2.68 mmol、収率77%)を得た。

LC/MS (ESI) : m/z = 448、RT = 2.23 min、LC/MS

## S測定条件1

## [0195] 工程4 化合物(1-1065)の合成

化合物31 (1.20g、2.68mmol)、1,3,5-トリフルオロ-2-ニトロベンゼン(949mg、5.36mmol)、CDI(1.74g、10.7mmol)をDMA(24mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(322mg、8.04mmol)を0℃で加え、同温で30分間攪拌した。反応液を水(50mL)と2mol/L塩酸(2mL)の混合液に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアミノカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、化合物(1-1065)(283mg、0.597mmol、収率22%)を得た。

LC/MS(ESI): m/z=474、RT=1.91min、LC/M

## S測定条件1

## [0196] 工程5 化合物(1-0978)の合成

化合物(1-1065)(47.0mg、0.0990mmol)、(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタン塩酸塩(14.8mg、0.109mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.0518mL、0.298mmol)をDMA(0.47mL)に溶解し、110℃で2時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、化合物(1-0978)(27.0mg、0.0500mmol、収率51%)を得た。

LC/MS(ESI): m/z=537、RT=1.75min、LC/M

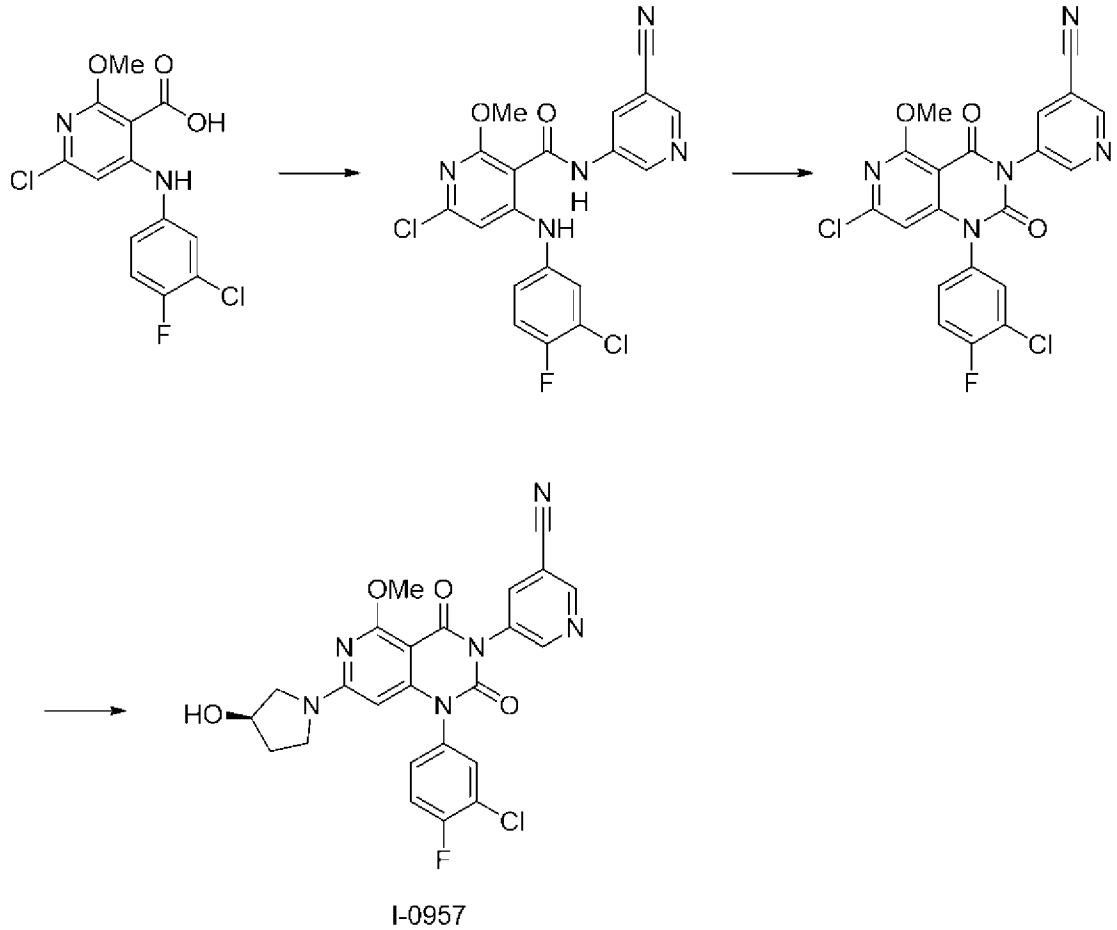
## S測定条件1

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69(m, 1H), 7.64(d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.12(m, 5H), 6.72(m, 1H), 4.80(m, 1H), 4.69(s, 1H), 4.03(s, 3H), 3.90-3.80(m, 2H), 3.28-3.04(m, 2H), 2.02-1.88(m, 2H).

## 実施例 8

[0197] 化合物 ( I - 0 9 5 7 ) の合成

[化73]



実施例 7 と同様にして、化合物 ( I - 0 9 5 7 ) を合成した。

LC/MS (ESI) :  $m/z = 509$ 、 $RT = 1.96 \text{ min}$ 、LC/MS 測定条件 1

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.86 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.97 (t,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (m, 2H), 4.84 (br s, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91-3.00 (m, 4H), 2.08 (m, 2H).

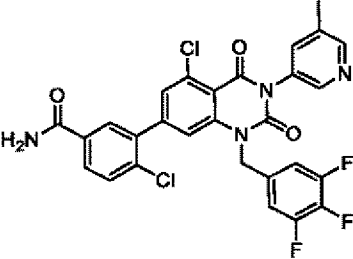
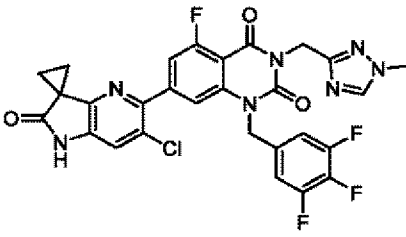
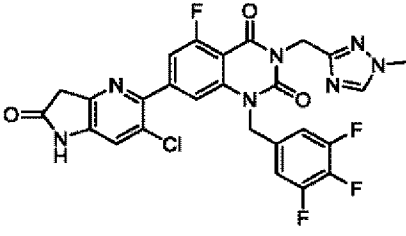
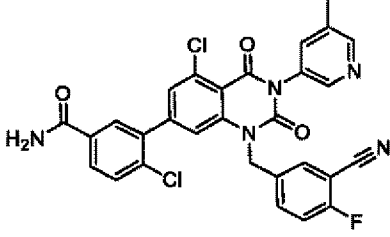
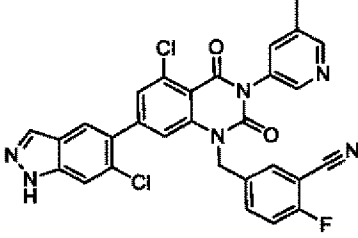
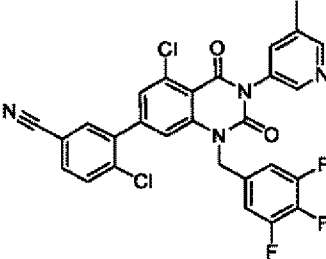
[0198] 上記一般的合成法および実施例に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成した。構造および物性 (LC/MS データ) を以下の表に示す。

構造式中、「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。

[0199] [表1]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0001		1	1.70	599
I-0002		1	1.91	603
I-0003		1	1.99	601
I-0004		1	2.01	586
I-0005		1	1.67	598
I-0006		1	2.05	588

[0200] [表2]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0007		1	2.13	585
I-0008		1	1.99	612
I-0009		1	1.81	586
I-0010		1	2.00	574
I-0011		1	2.11	571
I-0012		1	2.56	567

[0201] [表3]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0013		1	2.38	556
I-0014		1	2.15	561.05
I-0015		1	2.12	586
I-0016		1	2.33	573.05
I-0026		1	2.32	563.1
I-0027		1	2.12	552.05

[0202] [表4]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0028		1	2.06	602.05
I-0029		1	1.78	570.1
I-0030		1	2.09	568.1
I-0031		1	1.90	557.05
I-0032		1	1.86	598.1
I-0033		1	2.39	572

[0203] [表5]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0034		1	1.86	585.05
I-0035		1	2.18	567.1
I-0036		1	1.94	572.1
I-0047		1	1.82	615.05
I-0048		1	1.92	600.05
I-0049		1	2.44	551.05

[0204] [表6]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0050		1	2.28	540.05
I-0051		1	1.91	558.05
I-0052		1	2.23	556.05
I-0053		1	2.25	585.05
I-0054		1	2.05	545.05
I-0055		1	2.03	569.05

[0205] [表7]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0058		1	1.88	593.05
I-0059		1	1.71	592
I-0060		1	1.73	582.05
I-0061		1	2.02	585.1
I-0062		1	2.07	569.1
I-0063		1	2.18	567.05

[0206] [表8]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0064		1	1.93	605.05
I-0065		1	2.19	613
I-0066		1	1.83	606
I-0067		1	1.95	581.05
I-0068		1	1.90	578.05
I-0069		1	2.22	596.1

[0207] [表9]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0070		1	2.10	631.05
I-0071		1	2.32	600.95
I-0072		1	1.93	620
I-0073		1	2.08	569.05
I-0074		1	2.06	607.1
I-0075		1	2.50	616.05

[0208]

[表10]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0076		1	2.17	571.1
I-0077		1	2.17	599.9
I-0078		1	2.01	632
I-0079		1	2.38	651.05
I-0080		1	1.95	613.05
I-0110		1	1.64	541.1

[0209] [表11]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0115		1	1.78	582.12
I-0116		1	2.21	584.1
I-0117		1	1.86	600
I-0118		1	1.94	621.05
I-0119		1	2.01	611.05
I-0120		1	1.78	613

[0210] [表12]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0121		1	1.80	584
I-0122		1	1.93	620.09
I-0123		1	1.61	608.1
I-0124		1	1.98	593.1
I-0125		1	1.86	6111.1
I-0136		1	2.05	635.05

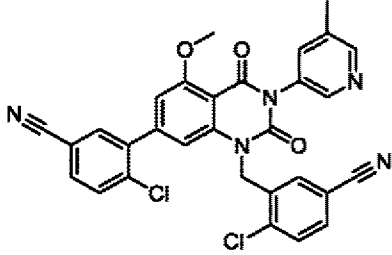
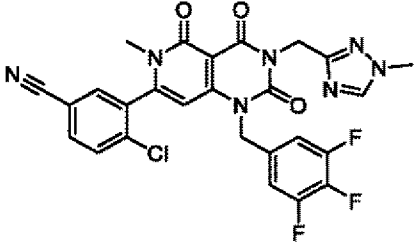
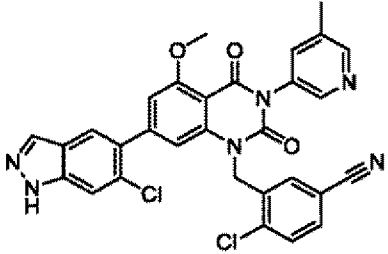
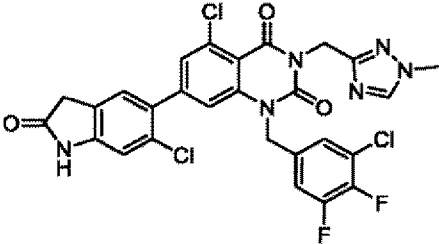
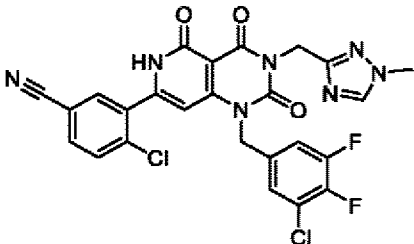
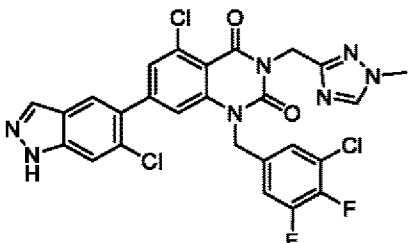
[0211] [表13]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0139		1	1.81	597.05
I-0140		1	1.29	510
I-0141		1	1.30	510
I-0142		1	1.29	498
I-0160		1	1.80	596.15
I-0161		1	1.82	600.05

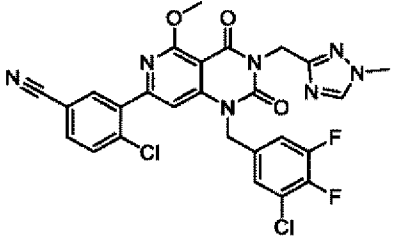
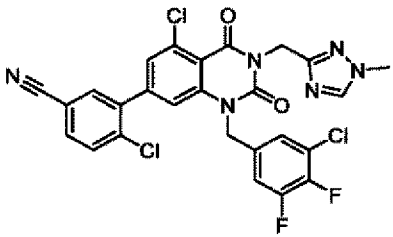
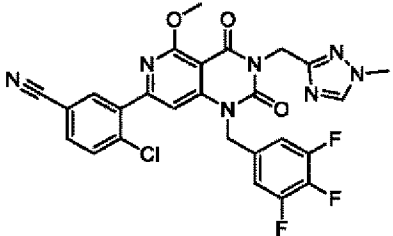
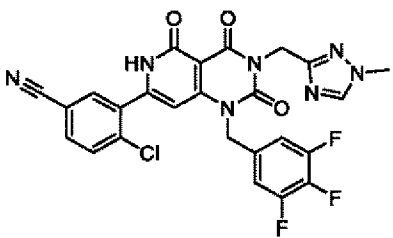
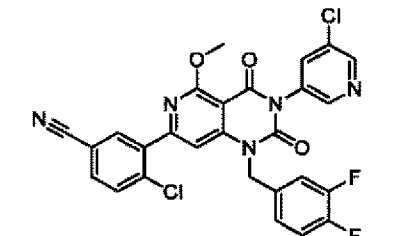
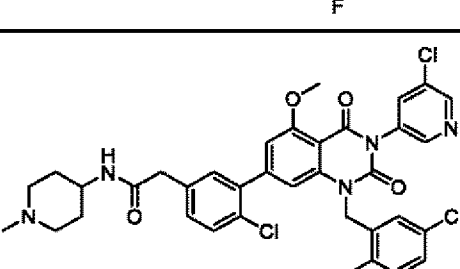
[0212] [表14]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0162		1	2.00	584
I-0163		1	1.84	581.1
I-0164		1	2.14	566.1
I-0165		1	2.22	570.1
I-0166		1	1.89	585.5
I-0167		1	1.77	598

[0213] [表15]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0168		1	2.17	568.05
I-0169		1	1.86	568.05
I-0170		1	1.86	583
I-0171		1	2.10	617
I-0172		1	1.97	570.05
I-0173		1	2.17	602

[0214] [表16]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0174		1	2.39	584
I-0175		1	2.50	586.95
I-0176		1	2.25	568.1
I-0177		1	1.86	554.05
I-0178		1	2.67	584
I-0187		1	1.90	706.1

[0215] [表17]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0188		1	2.18	634.95
I-0189		1	1.88	680.1
I-0190		1	1.54	641.1
I-0191		1	2.24	609.05
I-0192		1	1.85	584.1
I-0193		1	1.76	628.1

[0216] [表18]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0194		1	1.74	614.1
I-0195		1	1.90	626.1
I-0196		1	1.75	658.15
I-0197		1	1.88	712.1
I-0198		1	2.41	610
I-0199		1	2.24	649

[0217] [表19]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0200		1	1.87	598.1
I-0201		1	1.77	701.1
I-0202		1	2.25	721
I-0203		1	1.77	675.1
I-0204		1	1.89	686.1
I-0205		1	2.42	637.05

[0218] [表20]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0206		1	2.18	615
I-0207		1	1.81	619.05
I-0208		1	1.55	653.15
I-0209		1	1.89	640.1
I-0210		1	2.35	649
I-0211		1	1.86	684.05

[0219] [表21]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0212		1	1.62	656.15
I-0213		1	1.93	599.05
I-0214		1	1.81	629.1
I-0215		1	1.64	662.1
I-0216		1	1.57	672.15
I-0217		1	1.63	698.15

[0220] [表22]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0248		1	1.94	581
I-0249		1	1.84	585
I-0250		1	1.93	585
I-0263		1	1.85	613
I-0264		1	1.93	598
I-0265		1	1.69	598

[0221] [表23]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0266		1	1.98	613
I-0267		1	1.98	601
I-0268		1	1.95	623
I-0269		1	2.09	586
I-0270		1	1.93	585
I-0271		1	2.27	583

[0222] [表24]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0272		1	1.81	598
I-0273		1	1.73	597
I-0274		1	1.98	609
I-0275		1	1.98	625
I-0276		1	2.11	600
I-0277		1	1.84	597

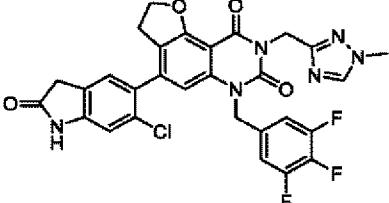
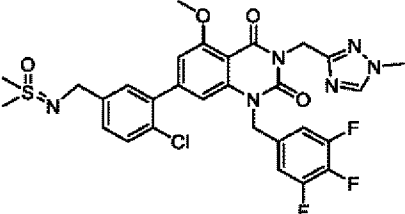
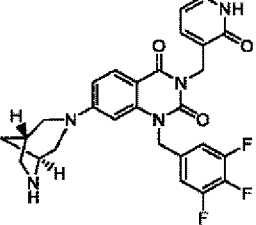
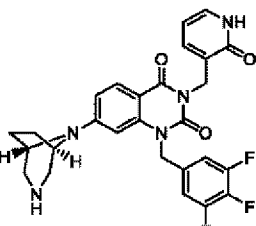
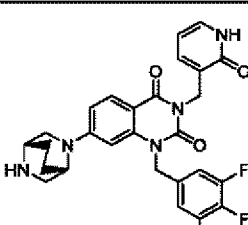
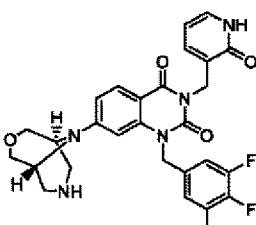
[0223] [表25]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0278		1	1.90	611
I-0279		1	2.27	583
I-0280		1	1.85	585
I-0281		1	2.41	571
I-0282		1	2.17	584
I-0283		1	2.14	598
I-0284		1	2.23	566

[0224] [表26]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0285		1	1.95	581
I-0295		1	2.22	566.1
I-0296		1	1.89	567.05
I-0301		1	1.93	586
I-0315		1	2.17	464.05
I-0325		1	1.84	417.95

[0225] [表27]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0353		1	1.83	609.05
I-0363		1	1.78	647
I-0378		1	1.34	524
I-0379		1	1.37	524
I-0380		1	1.33	524
I-0381		1	1.32	540

[0226] [表28]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0388		1	1.76	534
I-0389		1	1.40	529
I-0393		1	1.34	498
I-0395		1	1.92	528
I-0396		1	1.53	544
I-0414		1	2.20	579

[0227] [表29]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0415		1	1.65	529
I-0429		1	1.36	540
I-0431		1	2.15	569.95
I-0435		1	2.22	583.9
I-0437		1	2.75	597.95
I-0438		1	2.29	593

[0228] [表30]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0439		1	2.29	593
I-0440		1	1.73	543
I-0442		1	2.33	576
I-0443		1	2.17	555
I-0445		1	1.69	561
I-0446		1	2.05	520

[0229] [表31]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0449		1	1.78	532
I-0451		1	2.14	527
I-0453		1	2.05	520
I-0459		1	1.66	545.1
I-0460		1	2.24	593
I-0464		1	1.76	556.05

[0230]

[表32]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0466		1	2.32	510
I-0472		1	1.92	645
I-0473		1	2.25	577
I-0484		1	2.15	536
I-0492		1	2.05	635
I-0501		1	1.85	612.2

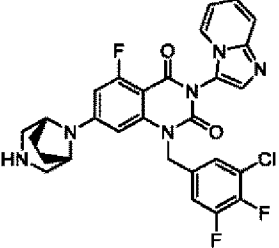
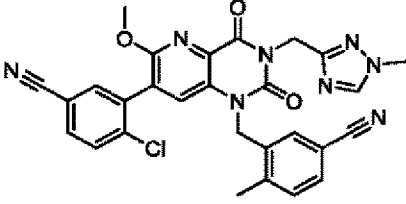
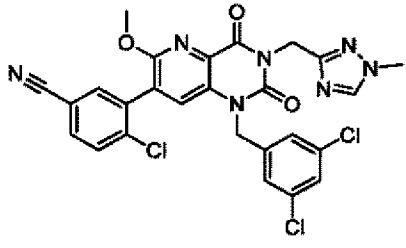
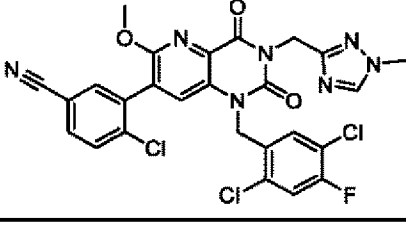
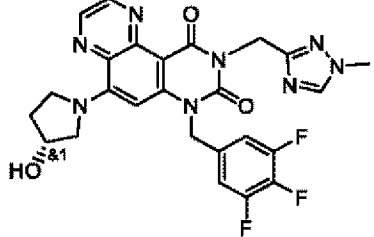
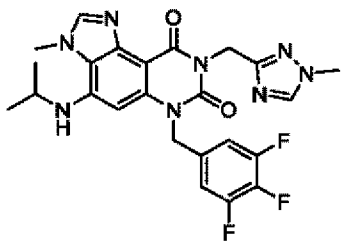
[0231] [表33]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0504		1	2.17	609.1
I-0506		1	2.49	605
I-0511		1	1.95	561
I-0514		1	1.53	558
I-0516		1	2.20	568.05
I-0517		1	2.21	640

[0232] [表34]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0523		1	2.35	572
I-0540		1	1.72	599.05
I-0541		1	1.77	599.05
I-0542		1	2.52	697
I-0546		1	2.28	598.1
I-0547		3	1.69	550

[0233] [表35]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0548		3	1.98	567
I-0549		1	1.98	553.05
I-0550		1	2.31	583.95
I-0551		1	2.41	600
I-0552		1	1.58	539
I-0553		1	1.75	513

[0234]

[表36]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0554		1	1.64	543
I-0556		1	1.82	591
I-0557		1	2.36	589.95
I-0561		1	2.37	589.07
I-0563		1	2.15	571
I-0565		1	2.16	563

[0235]

[表37]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0570		1	2.41	611.05
I-0571		1	2.31	600
I-0572		1	2.28	524.1
I-0573		1	2.16	543.1
I-0575		1	2.27	527.1
I-0578		1	2.30	578.05

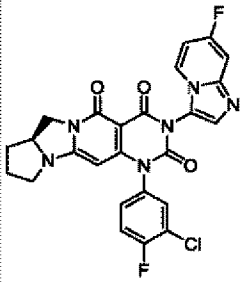
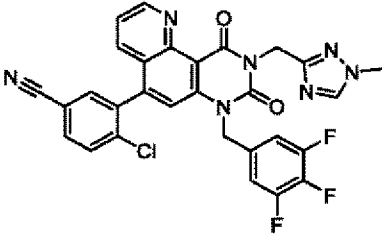
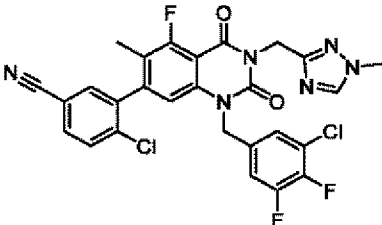
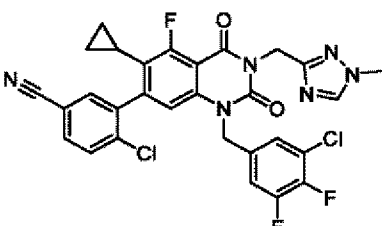
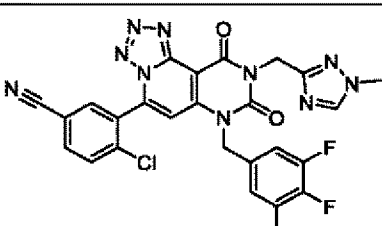
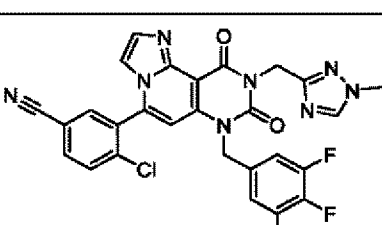
[0236] [表38]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0579		1	2.27	574.05
I-0580		1	2.27	574.05
I-0581		1	2.25	570.05
I-0586		1	2.30	565
I-0595		1	2.24	581
I-0598		1	1.89	527.05
I-0602		1	1.83	544.1

[0237] [表39]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0610		1	1.96	558
I-0623		1	1.51	555.05
I-0625		1	1.72	569
I-0626		1	1.72	596.05
I-0627		1	1.75	638.1

[0238] [表40]

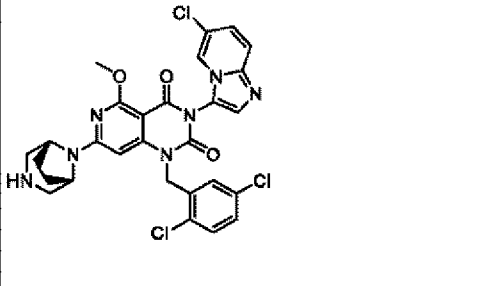
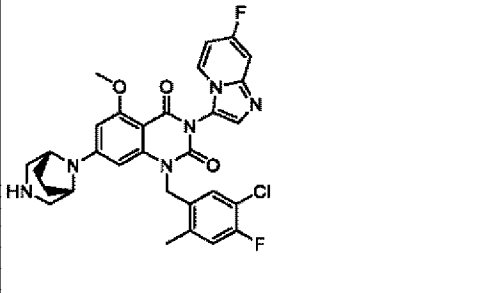
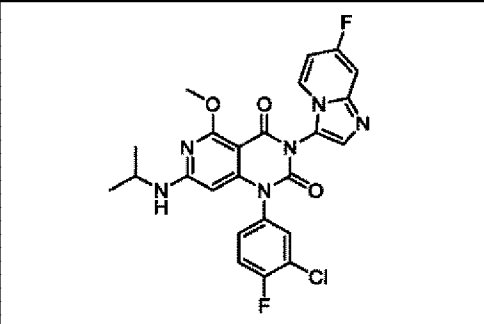
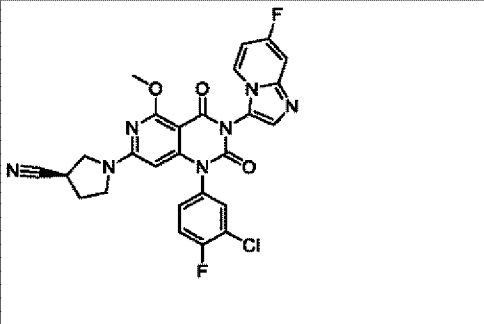
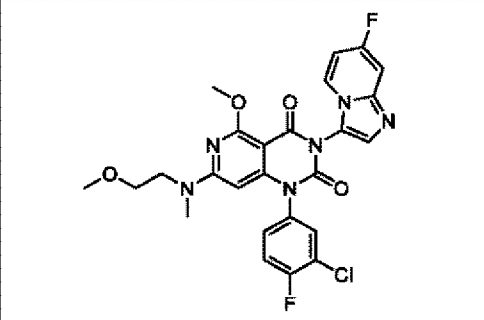
化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0628		1	1.63	523
I-0632		1	1.71	588
I-0637		1	2.44	685
I-0638		1	2.56	611
I-0639		1	2.00	759
I-0642		1	1.63	577

[0239] [表41]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0643		1	1.67	591
I-0644		1	1.84	578
I-0645		1	2.24	578
I-0646		3	1.66	564
I-0647		1	1.81	594
I-0648		3	1.74	594

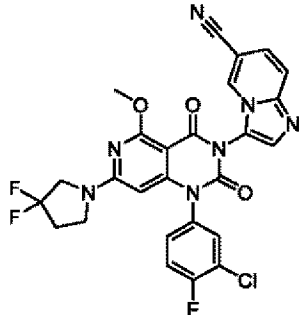
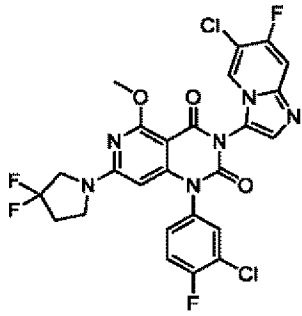
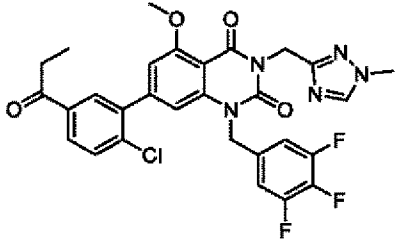
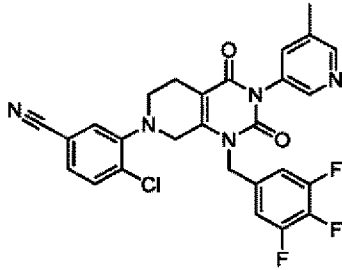
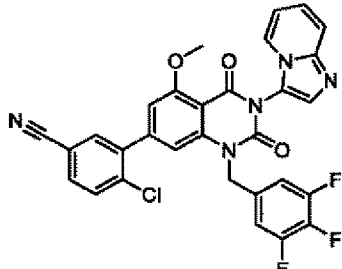
[0240]

[表42]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0649		3	1.80	612
I-0650		3	1.66	593
I-0651		1	2.04	513
I-0652		1	1.82	550
I-0653		1	1.88	543

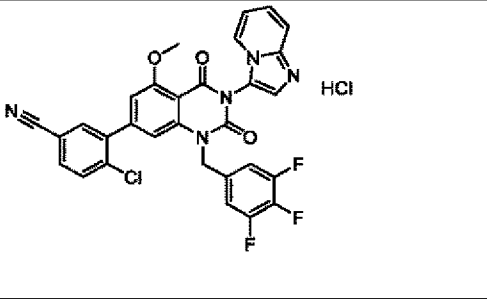
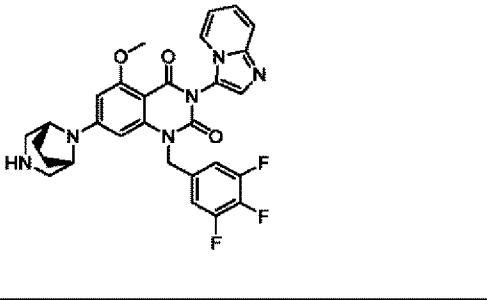
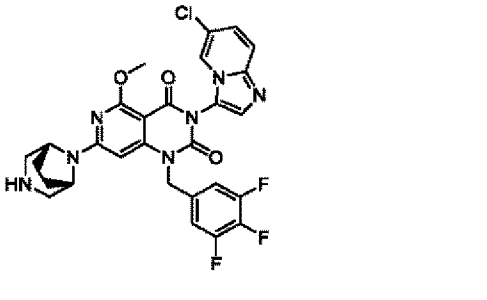
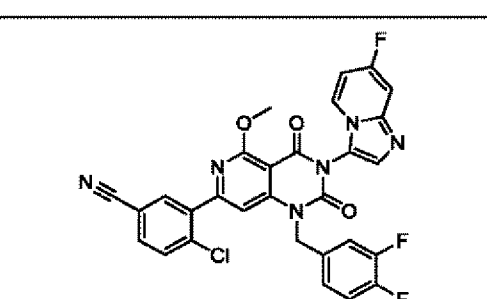
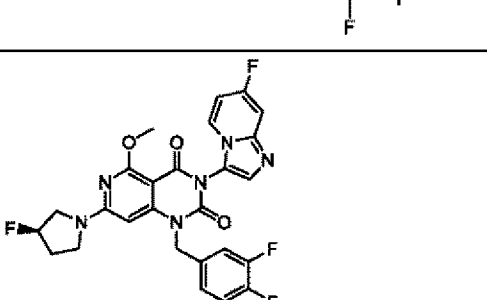
[0241]

[表43]

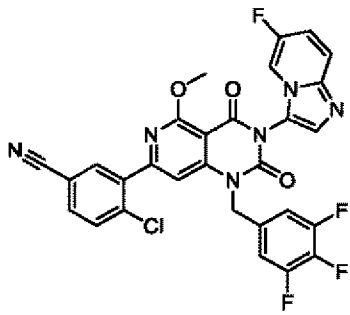
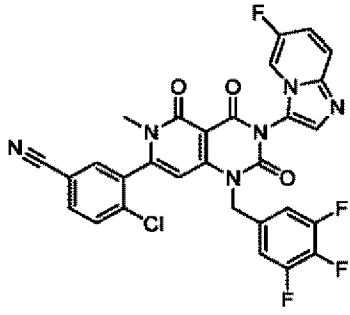
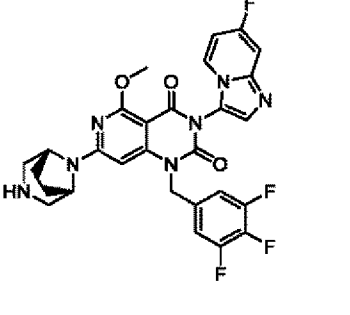
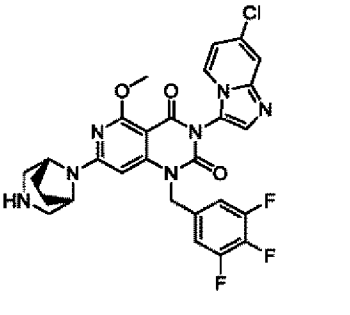
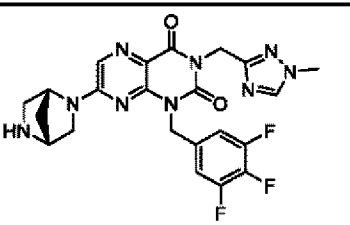
化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0654		1	2.29	568
I-0655		1	2.40	595
I-0657		1	2.35	598
I-0658		1	2.47	538.1
I-0660		2	1.92	588.1

[0242]

[表44]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0661		2	1.91	588.1
I-0666		2	1.25	563.2
I-0671		1	1.58	598.15
I-0672		1	2.15	607.1
I-0673		1	1.89	559.15

[0243] [表45]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0680		2	2.21	607.1
I-0681		2	1.89	607.1
I-0682		2	1.37	582.2
I-0683		2	1.51	598.15
I-0684		1	1.30	500.1

[0244] [表46]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0685		1	2.17	593
I-0686		1	2.36	611.95
I-0692		1	2.28	582.05
I-0697		1	1.90	554
I-0699		1	2.26	584
I-0700		1	1.84	614

[0245] [表47]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0701		1	2.17	617.05
I-0705		1	2.20	564.05
I-0709		1	1.95	584.05
I-0712		1	1.97	577
I-0713		1	2.24	584
I-0717		1	2.21	562.05
I-0721		1	2.09	575.05

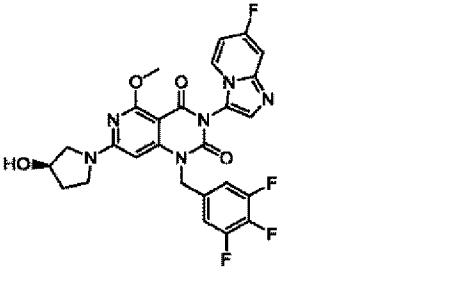
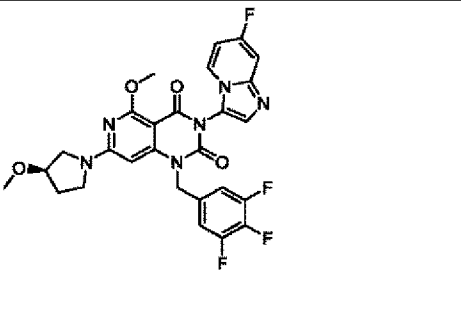
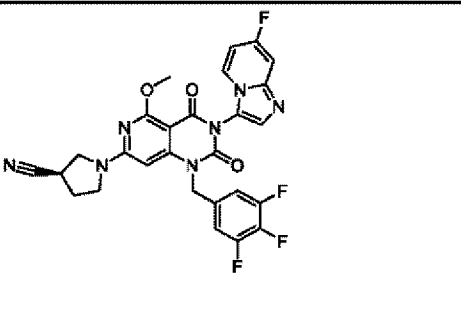
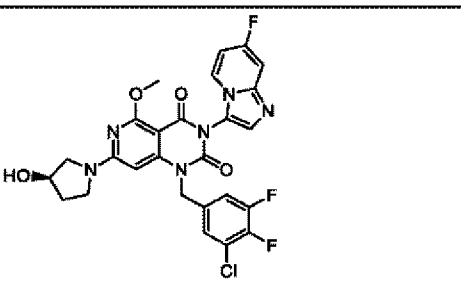
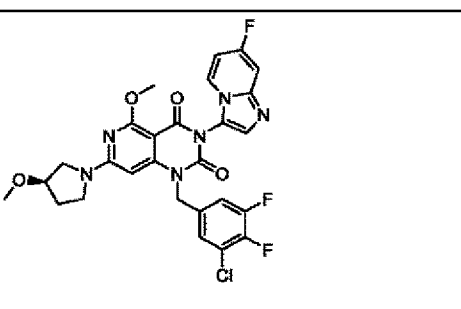
[0246]

[表48]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0722		1	2.11	591
I-0723		1	2.05	571.05
I-0726		1	2.18	565.95
I-0727		1	1.87	607
I-0728		1	2.01	561
I-0729		1	1.38	566

[0247]

[表49]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0730		1	1.67	557.05
I-0731		1	1.91	571.1
I-0732		1	1.86	566.05
I-0734		1	1.75	573.05
I-0735		1	2.01	587.1

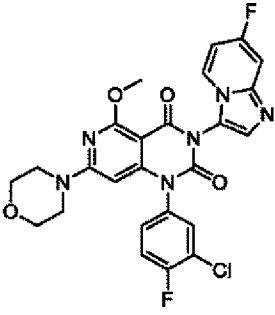
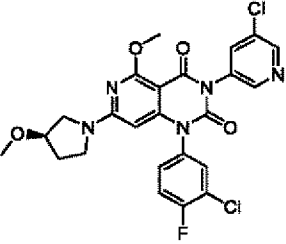
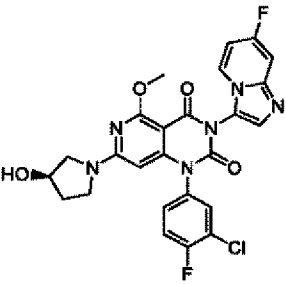
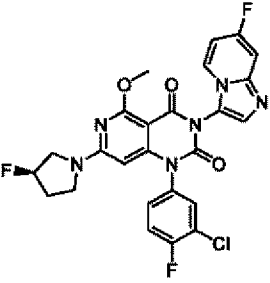
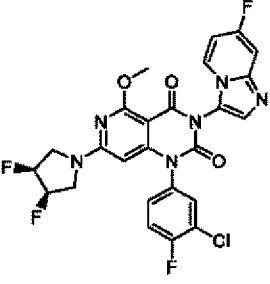
[0248]

[表50]

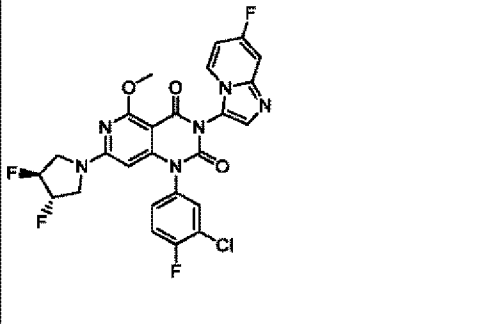
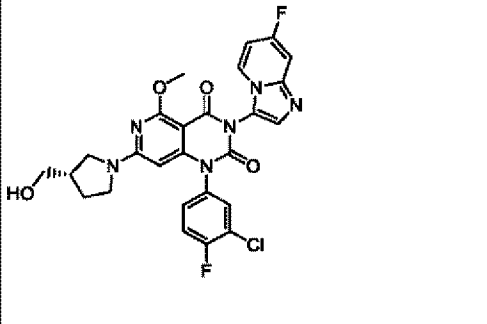
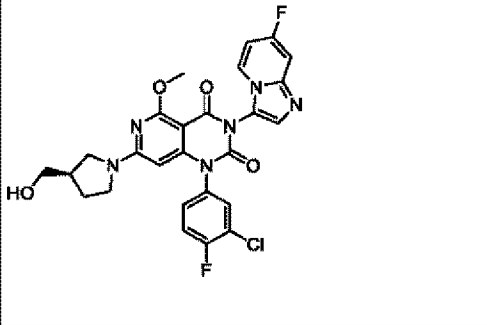
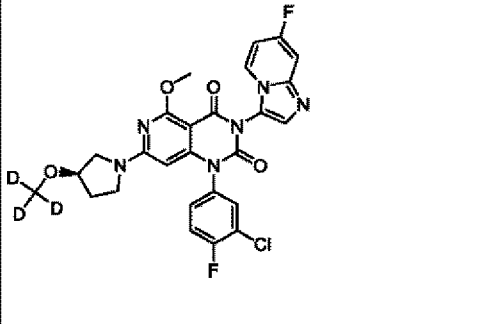
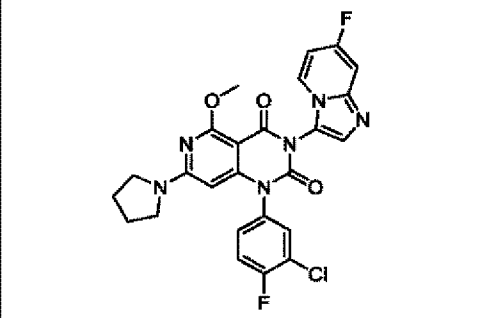
化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0736		1	1.92	582.05
I-0739		1	1.95	621
I-0740		1	1.94	555.05
I-0741		1	2.08	622.95
I-0742		1	1.92	555

[0249]

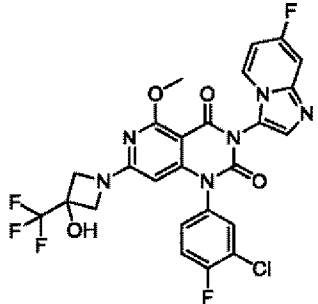
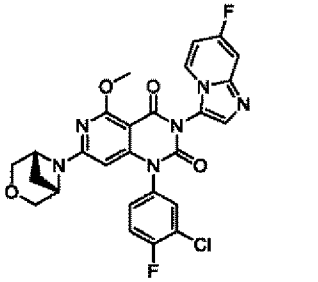
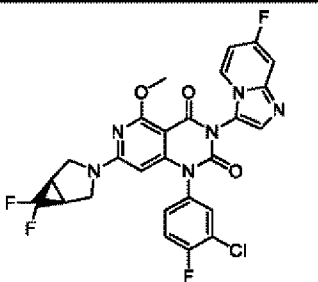
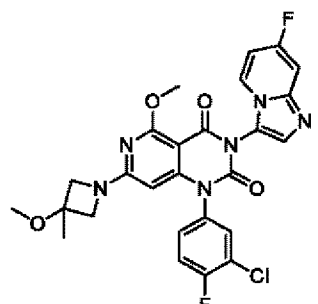
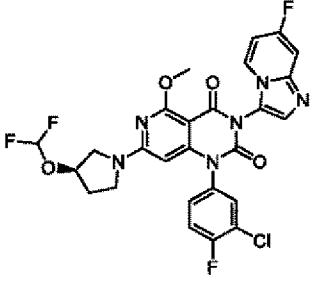
[表51]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0743		1	1.72	541.05
I-0744		1	2.35	532
I-0745		1	1.67	541
I-0746		1	2.00	543.05
I-0747		1	1.99	561.05

[0250] [表52]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0748		1	2.00	561.05
I-0749		1	1.69	555.05
I-0750		1	1.75	555.05
I-0751		1	1.99	558.05
I-0752		1	2.19	525.05

[0251] [表53]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0753		1	1.99	595
I-0755		1	1.88	553.05
I-0759		1	2.12	573
I-0762		1	2.04	555.05
I-0763		1	2.15	591

[0252] [表54]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0764		1	2.10	588.05
I-0784		1	2.25	515
I-0786		1	2.29	558.95
I-0800		1	2.03	500
I-0802		1	2.11	538
I-0803		1	2.11	538

[0253] [表55]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0804		1	2.01	534.05
I-0805		1	2.07	518.05
I-0806		1	1.52	582
I-0808		1	1.92	543
I-0809		2	2.26	605.05
I-0810		2	2.18	638.05

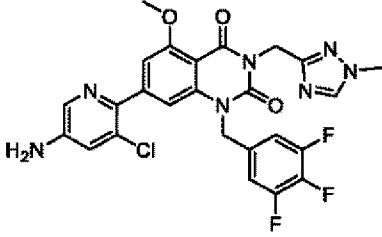
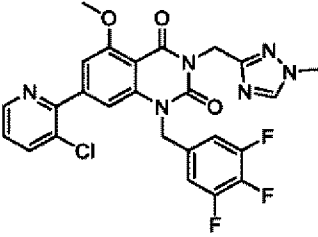
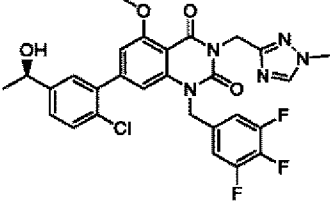
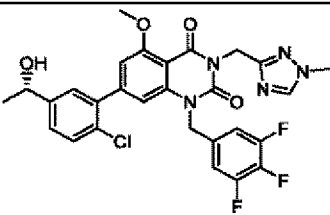
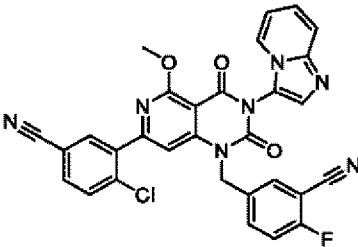
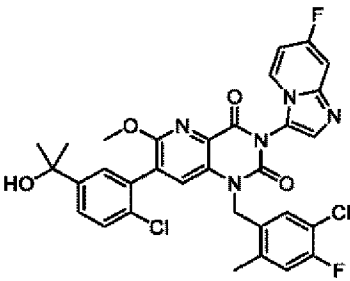
[0254] [表56]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0811		1	2.16	595
I-0812		1	2.16	628
I-0813		1	2.28	575
I-0814		1	1.95	565
I-0815		1	2.08	656
I-0816		1	2.47	635

[0255] [表57]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0819		1	2.26	585
I-0820		1	2.44	590
I-0821		1	2.12	586
I-0822		1	1.96	613
I-0823		1	1.94	635
I-0826		1	2.11	557
I-0827		1	2.12	561

[0256] [表58]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0834		1	1.81	558
I-0838		1	1.99	543
I-0839		1	2.22	586
I-0840		1	2.22	586
I-0842		1	2.03	578
I-0843		1	2.26	652

[0257] [表59]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0844		1	1.85	609.95
I-0847		1	2.09	567.15
I-0848		1	1.94	632.25
I-0852		1	1.95	626.2
I-0858		1	1.91	628.15
I-0859		1	2.28	611

[0258] [表60]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0863		1	2.53	593
I-0864		1	1.95	595.15
I-0865		1	1.95	595.1
I-0866		1	2.23	615.15
I-0867		1	1.92	625.2
I-0868		1	2.02	625.25

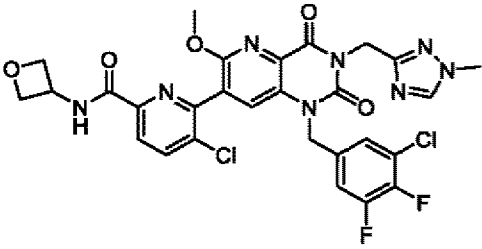
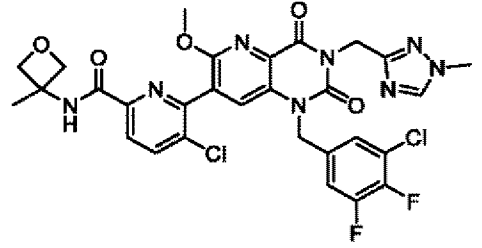
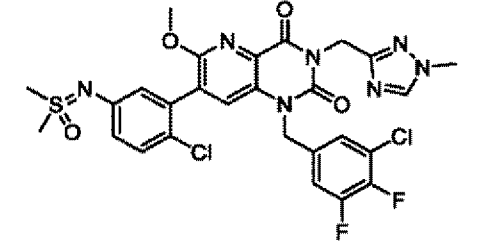
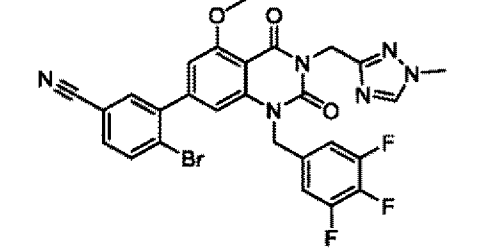
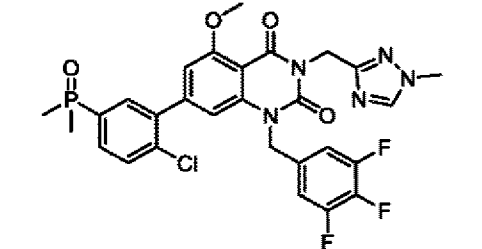
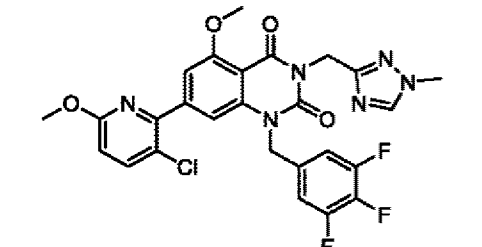
[0259] [表61]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0869		1	2.01	611.15
I-0870		1	1.96	628.1
I-0871		1	1.76	543.1
I-0874		1	2.01	642.15
I-0875		1	2.15	650.15
I-0876		1	1.92	628.2

[0260] [表62]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0878		1	1.93	617.15
I-0879		1	2.19	610.1
I-0880		1	2.01	618.25
I-0881		1	1.91	635.1
I-0882		2	1.98	614.15
I-0883		2	2.10	645.15
I-0884		2	2.18	606.05

[0261] [表63]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0885		2	1.90	659.1
I-0886		1	1.97	673.1
I-0887		1	2.00	650
I-0891		1	2.20	611
I-0893		1	1.74	618
I-0895		1	2.30	573

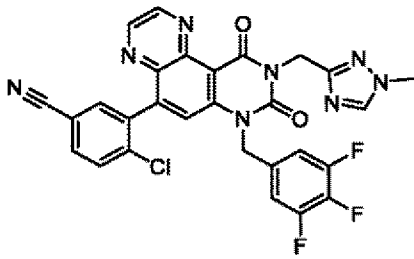
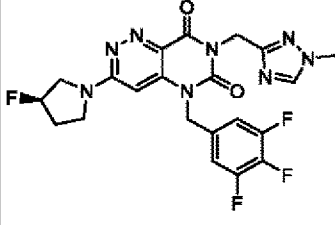
[0262] [表64]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0901		1	2.10	581
I-0902		1	2.00	606
I-0907		1	2.09	581
I-0914		1	1.92	583
I-0917		1	2.04	523
I-0926		1	1.49	540

[0263] [表65]

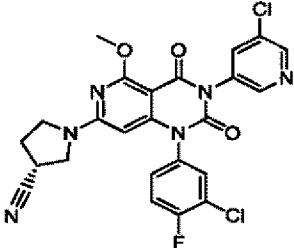
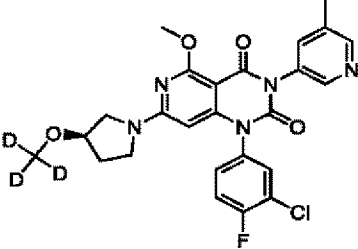
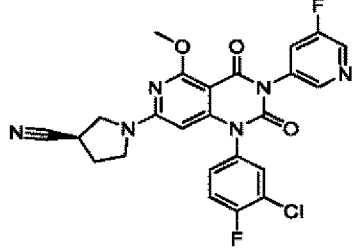
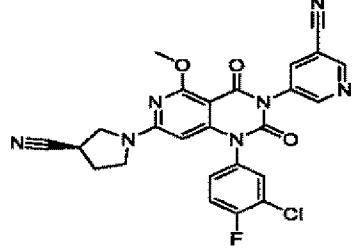
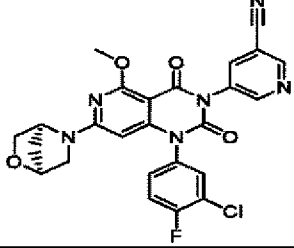
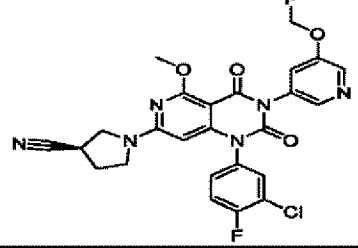
化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0927		1	2.12	534
I-0929		1	2.33	565
I-0930		1	1.91	544
I-0931		1	1.87	554
I-0932		1	1.95	523
I-0933		1	1.65	619

[0264] [表66]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0934		1	2.12	589
I-0935		2	1.72	491.1

[0265]

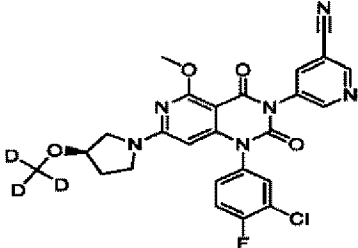
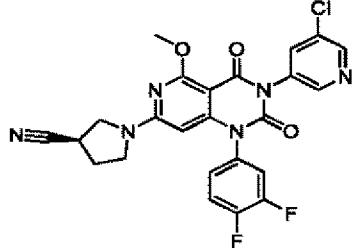
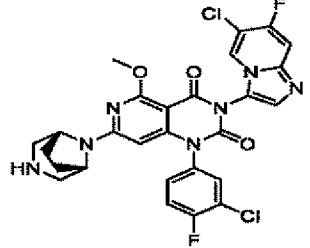
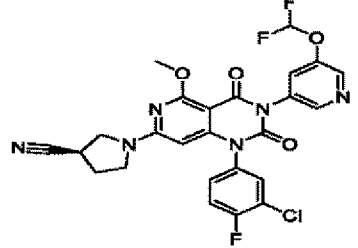
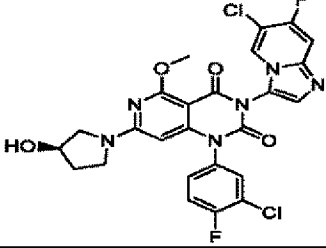
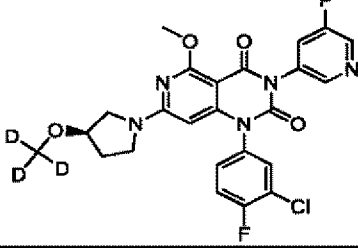
[表67]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0936		1	2.29	527
I-0937		1	2.13	515
I-0938		1	2.10	511
I-0939		1	2.18	518
I-0940		1	2.05	521
I-0941		1	2.04	541

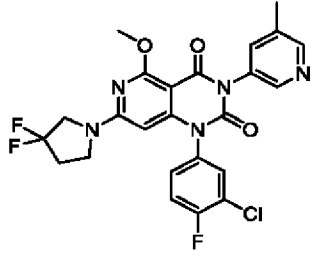
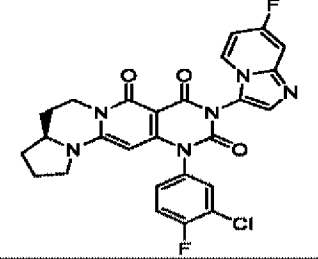
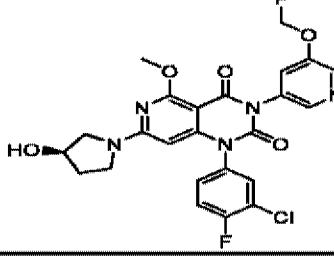
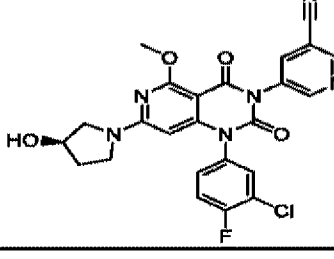
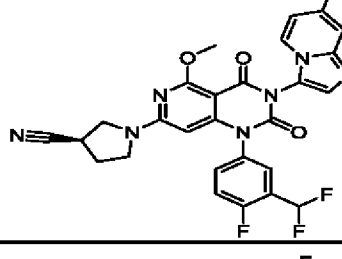
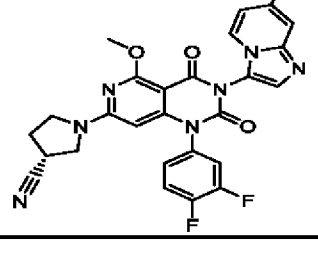
[0266] [表68]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0942		1	2.06	576.05
I-0943		3	2.05	553
I-0944		1	2.00	518
I-0945		1	2.23	543
I-0946		1	2.07	568
I-0947		1	2.43	549

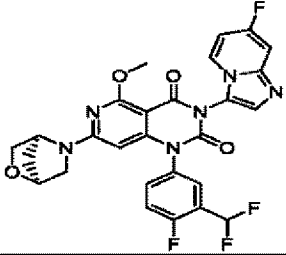
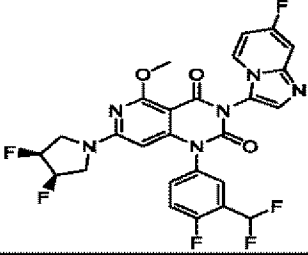
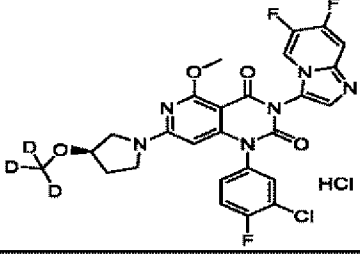
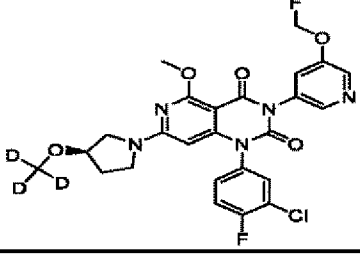
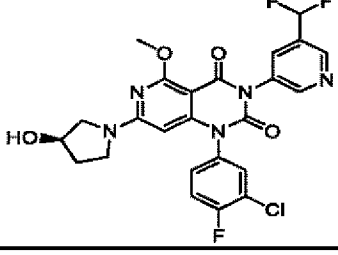
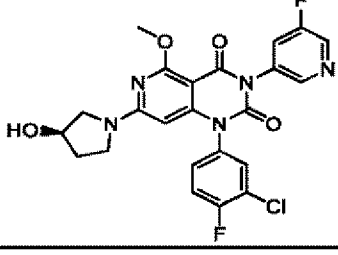
[0267] [表69]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0948		1	2.31	526
I-0949		1	2.13	511
I-0950		3	1.86	600
I-0951		1	2.16	559
I-0952		1	1.96	575
I-0953		1	2.28	519

[0268] [表70]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0954		1	2.26	518
I-0955		1	1.77	537.05
I-0956		1	1.93	532
I-0957		1	1.96	509
I-0958		1	1.81	566.05
I-0959		1	1.64	534.1

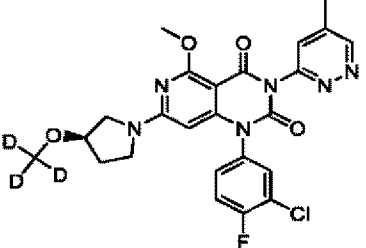
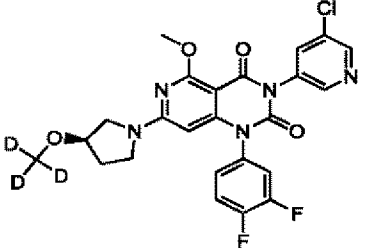
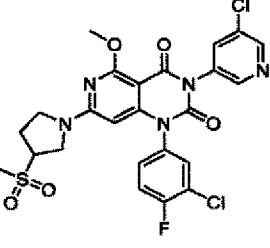
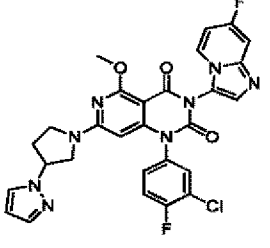
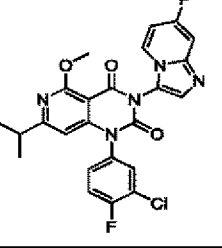
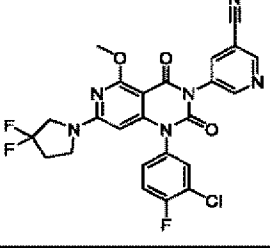
[0269] [表71]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0960		1	1.72	569.1
I-0961		1	1.94	577
I-0962		1	2.19	576
I-0963		1	2.23	549
I-0964		1	1.96	534
I-0965		1	1.95	502

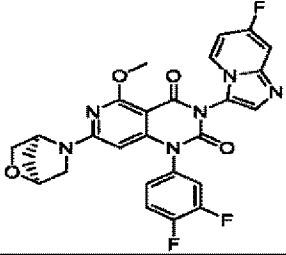
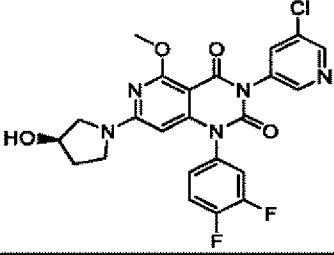
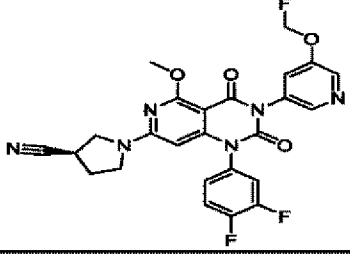
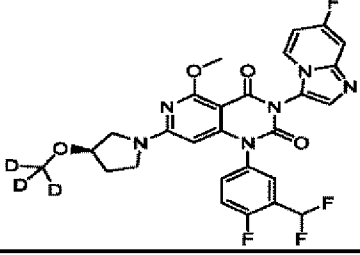
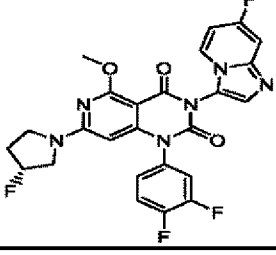
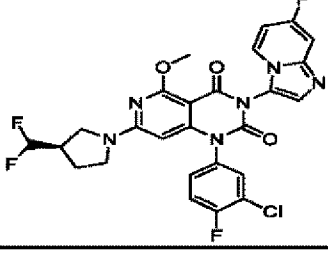
[0270] [表72]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0966		1	2.34	475.9
I-0967		1	1.86	559
I-0968		1	2.04	550
I-0969		1	2.12	532
I-0970		1	2.35	551
I-0971		1	2.35	567

[0271] [表73]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0972		1	2.04	516
I-0973		1	2.23	519
I-0974		1	2.11	579.9
I-0975		1	2.02	591
I-0976		1	2.27	498
I-0977		1	2.42	529

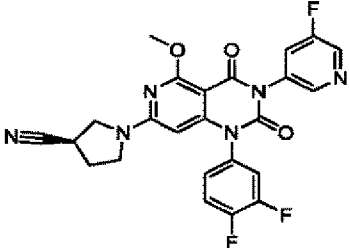
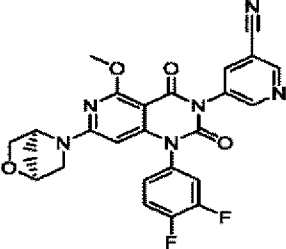
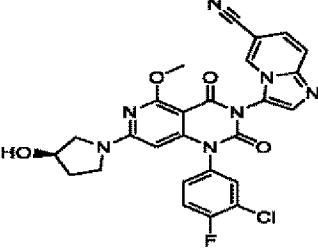
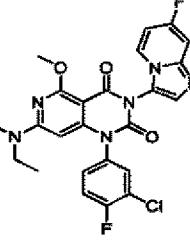
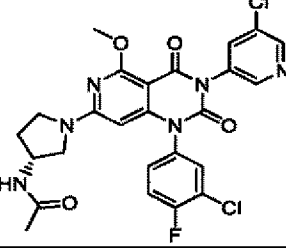
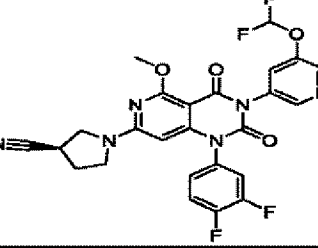
[0272] [表74]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-0978		1	1.67	537.1
I-0979		1	1.90	502
I-0980		1	1.96	525
I-0981		1	1.94	574.15
I-0982		1	1.76	527
I-0983		1	2.14	575

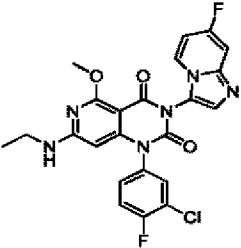
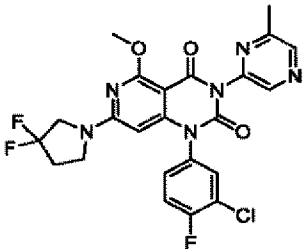
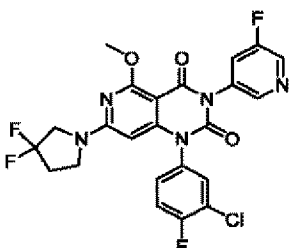
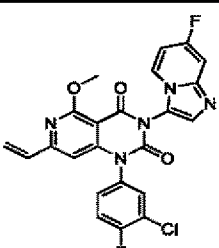
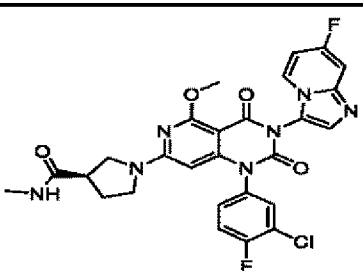
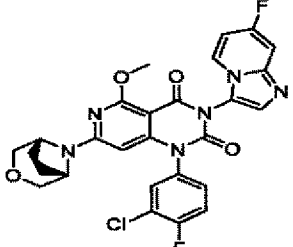
[0273] [表75]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0984		1	2.03	502
I-0985		1	1.92	567
I-0986		3	2.17	499.1
I-0987		1	1.79	529
I-0988		1	1.74	537.05
I-0989		3	2.05	553

[0274] [表76]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0990		1	2.04	495
I-0991		1	1.94	505
I-0992		1	1.87	548.05
I-0993		3	2.29	513
I-0994		1	2.00	559
I-0995		1	2.08	543

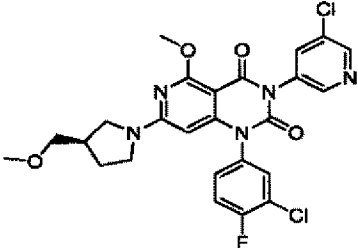
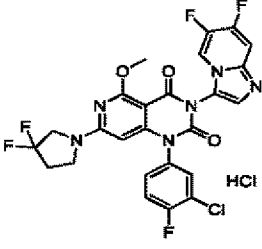
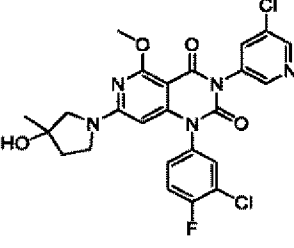
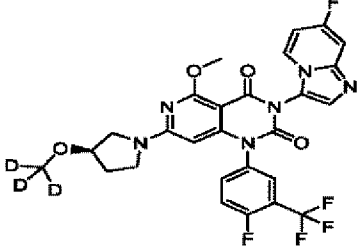
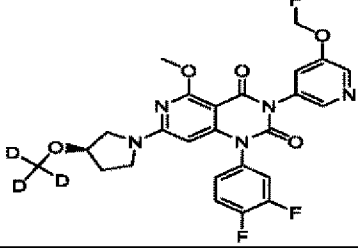
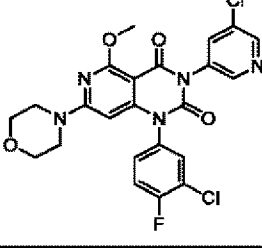
[0275] [表77]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0996		3	2.12	499.1
I-0997		1	2.59	519
I-0998		1	2.41	522
I-0999		1	2.11	482
I-1000		1	1.60	582.05
I-1001		3	2.19	567

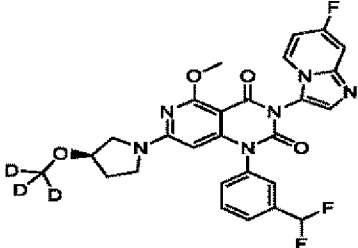
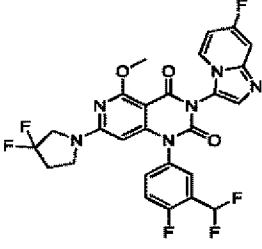
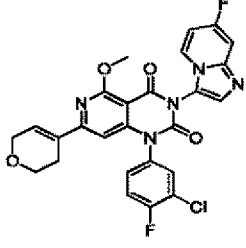
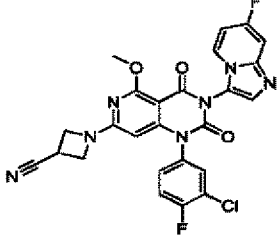
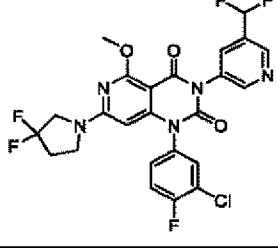
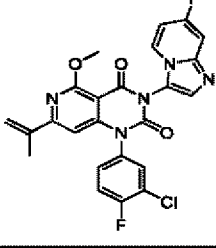
[0276] [表78]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1002		1	2.02	511
I-1003		1	2.26	519
I-1004		1	2.16	550
I-1005		1	1.95	542.1
I-1006		3	2.32	567
I-1007		1	1.75	603

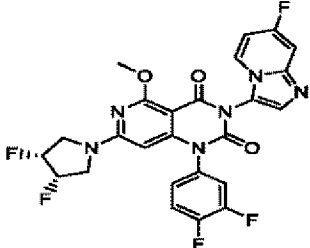
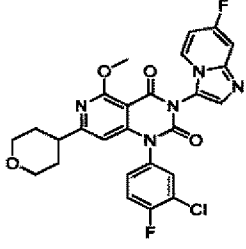
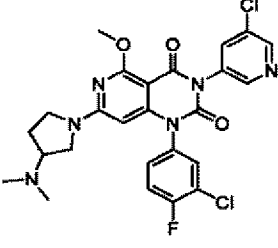
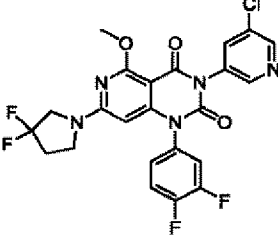
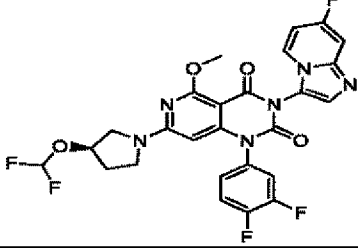
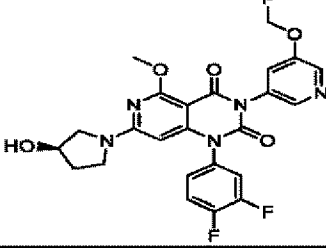
[0277] [表79]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1008		1	2.52	546
I-1009		1	2.32	579
I-1010		1	2.17	532
I-1011		1	2.03	592.1
I-1012		1	2.13	533
I-1013		1	2.19	518.05

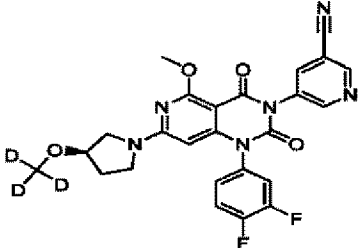
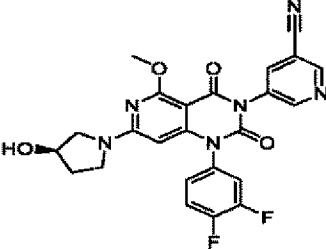
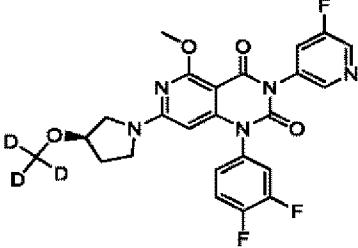
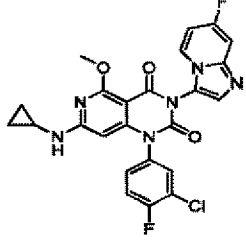
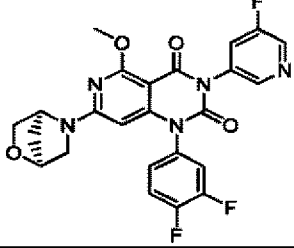
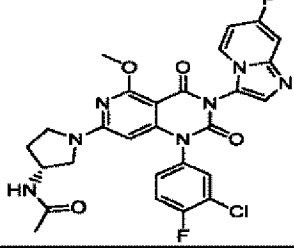
[0278] [表80]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1014		1	1.86	566.15
I-1015		1	2.04	577
I-1016		1	2.01	538
I-1017		1	1.68	536
I-1018		1	2.47	554
I-1019		1	2.27	496.05

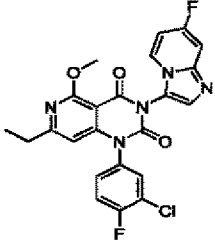
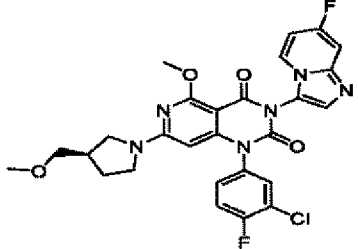
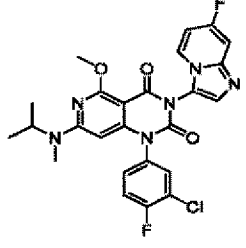
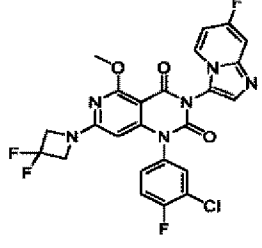
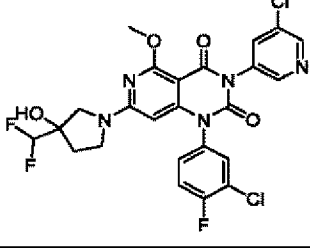
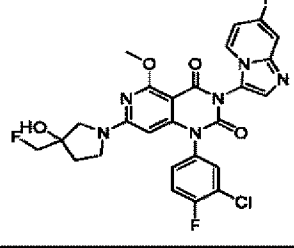
[0279] [表81]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1020		1	1.76	545.1
I-1021		1	1.91	540.1
I-1022		1	1.75	545
I-1023		1	2.37	522
I-1024		1	1.98	575.1
I-1025		1	1.84	516

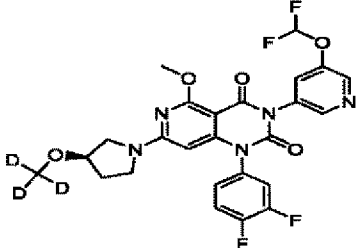
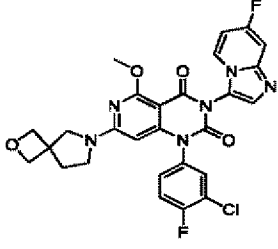
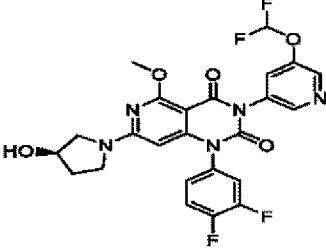
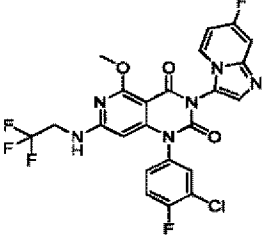
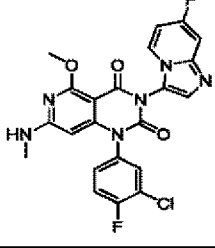
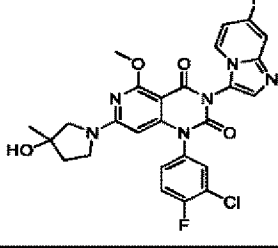
[0280] [表82]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1026		1	2.14	510
I-1027		1	1.83	493
I-1028		1	2.12	503
I-1029		3	2.14	511.1
I-1030		1	1.95	498
I-1031		1	1.65	582

[0281] [表83]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-1032		1	2.11	484
I-1033		1	2.13	569
I-1034		3	2.41	527.1
I-1035		1	1.92	547
I-1036		1	2.24	568
I-1037		1	1.79	573

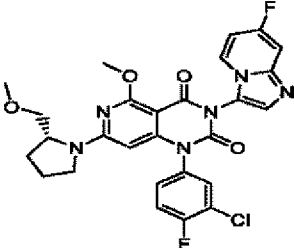
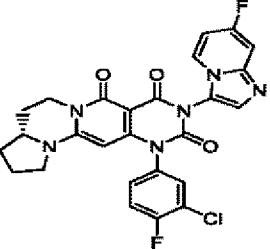
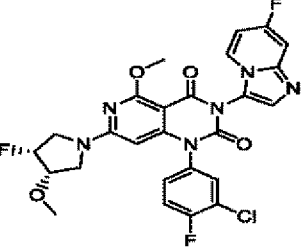
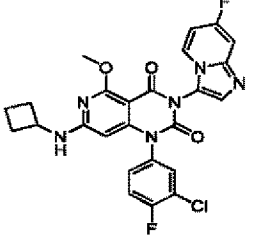
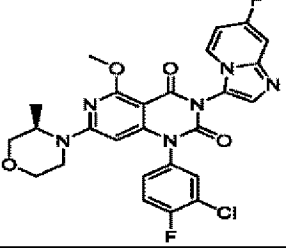
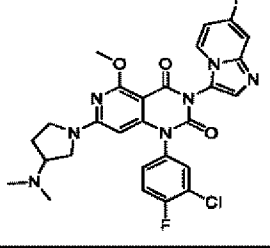
[0282] [表84]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-1038		1	2.16	551
I-1039		1	1.86	567
I-1040		1	1.96	534
I-1041		3	2.18	553
I-1042		3	1.99	485
I-1043		1	1.61	555

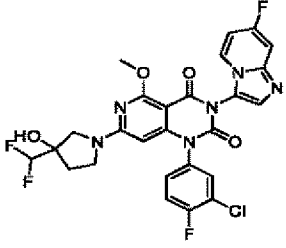
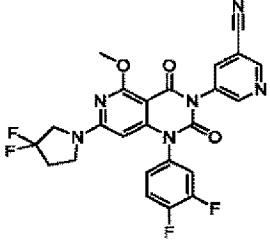
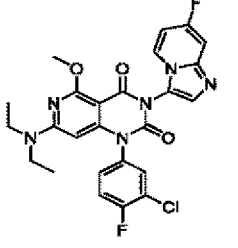
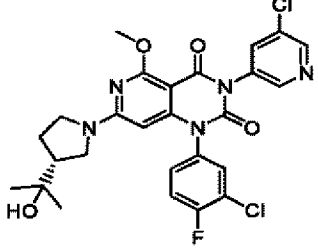
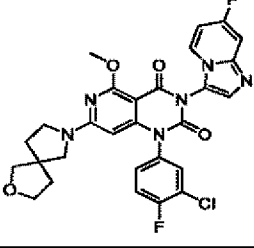
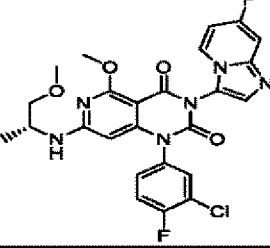
[0283] [表85]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1044		1	1.82	486
I-1045		1	1.79	596.05
I-1046		3	2.44	539.1
I-1047		1	2.05	466
I-1048		1	1.81	551
I-1049		3	2.00	529

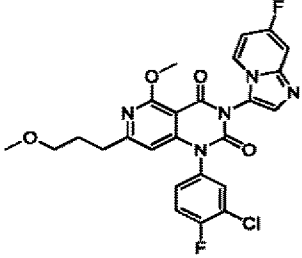
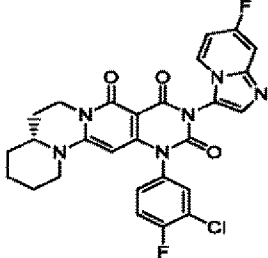
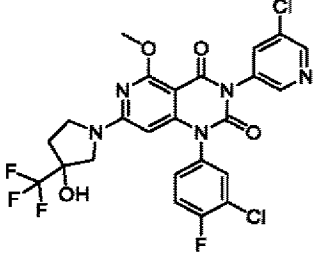
[0284] [表86]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-1050		1	2.19	569
I-1051		1	1.74	537.05
I-1052		1	1.89	573.1
I-1053		3	2.32	525
I-1054		3	2.18	555
I-1055		1	1.37	568

[0285] [表87]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-1056		1	1.88	591
I-1057		1	2.29	513
I-1058		3	2.39	527.1
I-1059		1	2.31	560
I-1060		1	1.99	581
I-1061		3	2.14	543.1

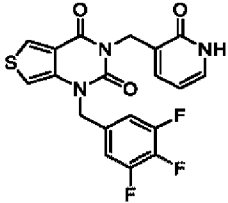
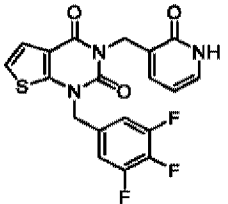
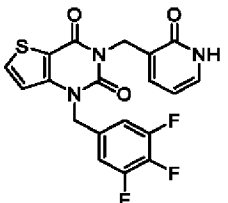
[0286] [表88]

化合物 番号	構造式	LC/MS 測定条件	保持時間 (分)	m/z
I-1062		1	2.09	528.05
I-1063		1	1.83	551
I-1064		1	2.38	586

[0287] なお、以下の化合物（I-0543）、（I-0544）および（I-0545）は、参考例である。

[0288]

[表89]

化合物番号	構造式	LC/MS測定条件	保持時間(分)	m/z
I-0543		1	1.85	420
I-0544		1	1.83	420
I-0545		1	1.79	420

[0289] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

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

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

[0290] 試験例1-1: human TMPRSS2発現Vero E6細胞(Vero E6/TMPRSS2細胞)を用いたCytopathic effect (CPE) 抑制効果確認試験

<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、2~5倍段階希釈系列を

作製後、384 ウェルプレートに分注する。

・細胞およびSARS-CoV-2の希釈、分注

Ver o E 6 / T M P R S S 2 細胞 ( J C R B 1 8 1 9、 $5 \times 10^3$  c e l l s / w e l l ) と S A R S - C o V - 2 ( 1 0 0 T C I D <sub>50</sub> / w e l l ) を培地 ( M E M、2 % F B S、ペニシリン-ストレプトマイシン) で混合し、被験試料が入ったウェルに分注した後、CO<sub>2</sub>インキュベーターで3日間培養する。

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

3日間培養したプレートを室温に戻した後、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する。一定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル (Lum) を測定する。

[0291] <各測定項目値の算出>

・50% SARS-CoV-2感染細胞死阻害濃度 (EC<sub>50</sub>) 算出

xを化合物濃度の対数值、yを% E f f i c a c yとしたとき、以下のL o g i s t i c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<sub>50</sub>として算出する。

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

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

cell control: the average of Lum of cell control wells

virus control: the average of Lum of virus control wells

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

[0292] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下の表に示す。

なお、EC<sub>50</sub>値は、1 μM未満を「A」、1 μM以上10 μM未満を「B」とする。

(結果)

## [0293] [表90]

化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]
I-0003	0.692	I-0048	0.537	I-0074	1.83	I-0167	0.528
I-0004	1.16	I-0053	0.497	I-0076	0.489	I-0263	0.736
I-0007	1.14	I-0058	0.194	I-0116	1.75	I-0264	0.349
I-0028	10.1	I-0059	0.335	I-0139	3.62	I-0295	0.426
I-0029	49.8	I-0064	2	I-0160	0.670	I-0315	0.411
I-0033	0.217	I-0066	11.1	I-0163	0.273		
I-0035	0.363	I-0072	2.43	I-0164	0.080		

## [0294] [表91]

化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50
I-0010	B	I-0047	B	I-0067	A	I-0200	B
I-0011	A	I-0049	A	I-0073	A	I-0208	B
I-0013	A	I-0051	B	I-0166	A	I-0266	A
I-0015	A	I-0052	A	I-0168	A	I-0273	B
I-0027	A	I-0054	A	I-0170	A	I-0280	B
I-0031	A	I-0055	A	I-0190	B	I-0284	B
I-0034	B	I-0063	A	I-0194	B	I-0285	B
I-0036	B	I-0065	A	I-0195	B		

[0295] 試験例 1-2 : human TMPRSS2、ACE2 発現 HEK293T 細胞 (HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞) を用いた Cytotoxic effect (CPE) 抑制効果確認試験

<操作手順>

・被験試料の希釈、分注

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

・細胞および SARS-CoV-2 の希釈、分注

HEK293T/ACE2-TMPRSS2 細胞 (GCP-SL222、 $5 \times 10^3$  cells/well) と SARS-CoV-2 (200-300 TCID<sub>50</sub>/well) を培地 (MEM、2% FBS、ペニシリン-ストレプトマイシン) で混合し、被験試料が入ったウェルに分注した後、CO<sub>2</sub> インキュベーターで 3 日間培養する。

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

3日間培養したプレートを室温に戻した後、CellTiter-Glo  
(登録商標) 2.0を各ウェルに分注し、プレートミキサーで混和する。一  
定時間置いた後、プレートリーダーで発光シグナル(Lum)を測定する。

<各測定項目値の算出>

・50% SARS-CoV-2感染細胞死阻害濃度(EC<sub>50</sub>)算出

xを化合物濃度の対数值、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<sub>50</sub>として算出する。

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

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

cell control: the average of Lum of cell control wells

virus control: the average of Lum of virus control wells

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

[0296] 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、EC<sub>50</sub>値は、0.1 μM未満を「A」、0.1 μM以上1 μM未満  
を「B」、1 μM以上10 μM未満を「C」とする。

[0297]

[表92]

化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	EC50 [ $\mu$ M]
I-0554	2.75	I-0684	4.58	I-0810	0.0194	I-0891	0.0121
I-0556	0.376	I-0685	0.0822	I-0812	0.0158	I-0893	2.33
I-0570	0.0247	I-0686	0.0224	I-0821	0.0376	I-0902	0.104
I-0572	0.0283	I-0700	0.0245	I-0823	0.197	I-0926	0.106
I-0579	0.0121	I-0701	0.016	I-0842	0.0882	I-0936	0.00534
I-0598	0.0136	I-0727	0.102	I-0843	0.0723	I-0937	0.00556
I-0626	0.0552	I-0728	0.00765	I-0858	0.0441	I-0940	0.00566
I-0628	0.661	I-0736	0.0201	I-0859	0.0187	I-0947	0.00634
I-0632	0.0501	I-0739	0.115	I-0863	0.0525	I-0955	0.54
I-0642	0.64	I-0741	0.105	I-0864	0.0462	I-0957	0.00814
I-0643	0.52	I-0743	0.0193	I-0866	0.0154	I-0961	0.00582
I-0647	13.9	I-0744	0.00694	I-0867	0.0479	I-0966	0.00901
I-0650	0.0273	I-0746	0.0056	I-0868	0.0214	I-0978	0.0118
I-0651	0.013	I-0750	0.0259	I-0871	0.011	I-0986	0.0071
I-0652	0.00743	I-0753	0.0357	I-0874	0.0392	I-0990	0.00889
I-0653	0.0116	I-0755	0.00706	I-0878	0.0137	I-1005	0.00865
I-0657	0.0761	I-0802	0.0112	I-0880	0.0178	I-1019	0.57
I-0671	0.021	I-0803	0.0176	I-0883	0.0302	I-1021	0.0161
I-0683	0.0454	I-0806	0.0251	I-0887	0.0982	I-1048	0.436

[0298]

[表93]

化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50
I-0546	A	I-0735	A	I-0933	B	I-1004	A
I-0547	A	I-0740	A	I-0934	A	I-1006	A
I-0548	A	I-0742	A	I-0938	A	I-1007	B
I-0549	B	I-0745	A	I-0939	A	I-1008	A
I-0550	A	I-0747	A	I-0941	A	I-1009	A
I-0551	A	I-0748	A	I-0942	A	I-1010	A
I-0552	B	I-0749	A	I-0943	A	I-1011	A
I-0557	B	I-0751	A	I-0944	A	I-1012	A
I-0561	A	I-0752	A	I-0945	A	I-1013	A
I-0563	A	I-0759	A	I-0946	A	I-1014	A
I-0565	A	I-0762	A	I-0948	A	I-1015	A
I-0571	A	I-0763	A	I-0949	A	I-1016	A
I-0573	A	I-0764	A	I-0950	A	I-1017	A
I-0575	A	I-0784	B	I-0951	A	I-1018	A
I-0578	A	I-0786	B	I-0952	A	I-1020	A
I-0580	A	I-0800	A	I-0953	A	I-1022	A
I-0581	A	I-0804	A	I-0954	A	I-1023	A
I-0586	A	I-0805	A	I-0956	A	I-1024	A
I-0595	A	I-0808	A	I-0958	A	I-1025	A
I-0602	A	I-0809	A	I-0959	A	I-1026	A
I-0610	A	I-0811	A	I-0960	A	I-1027	A
I-0623	A	I-0813	A	I-0962	A	I-1028	A
I-0625	B	I-0814	A	I-0963	A	I-1029	A
I-0627	A	I-0815	A	I-0964	A	I-1030	A
I-0637	A	I-0816	A	I-0965	A	I-1031	B
I-0638	A	I-0819	A	I-0967	A	I-1032	A
I-0639	B	I-0820	A	I-0968	A	I-1033	A
I-0645	B	I-0822	A	I-0969	A	I-1034	A
I-0646	A	I-0826	A	I-0970	A	I-1035	A
I-0648	A	I-0827	B	I-0971	A	I-1036	A
I-0649	A	I-0834	A	I-0972	A	I-1037	A
I-0654	A	I-0838	B	I-0973	A	I-1038	A
I-0655	A	I-0839	B	I-0974	A	I-1039	A
I-0658	B	I-0840	A	I-0975	A	I-1040	A
I-0660	A	I-0844	A	I-0976	A	I-1041	A
I-0661	A	I-0847	B	I-0977	A	I-1042	A
I-0666	B	I-0848	B	I-0979	A	I-1043	A
I-0672	A	I-0852	B	I-0980	A	I-1044	A
I-0673	A	I-0865	B	I-0981	A	I-1045	A
I-0680	A	I-0869	A	I-0982	A	I-1046	A

[0299] [表94]

化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50	化合物番号	EC50
I-0681	A	I-0870	A	I-0983	A	I-1047	B
I-0682	A	I-0875	A	I-0984	A	I-1049	A
I-0692	A	I-0876	A	I-0985	A	I-1050	A
I-0697	C	I-0879	A	I-0987	A	I-1051	B
I-0699	A	I-0881	A	I-0988	B	I-1052	A
I-0705	A	I-0882	A	I-0989	A	I-1053	A
I-0709	C	I-0884	A	I-0991	A	I-1054	A
I-0712	B	I-0885	A	I-0992	A	I-1055	A
I-0713	B	I-0886	A	I-0993	A	I-1056	A
I-0717	A	I-0895	B	I-0994	A	I-1057	A
I-0721	A	I-0901	A	I-0995	A	I-1058	A
I-0722	A	I-0907	B	I-0996	A	I-1059	A
I-0723	A	I-0914	A	I-0997	A	I-1060	A
I-0726	A	I-0917	A	I-0998	A	I-1061	A
I-0729	A	I-0927	A	I-0999	B	I-1062	A
I-0730	A	I-0929	A	I-1000	A	I-1063	B
I-0731	A	I-0930	B	I-1001	A	I-1064	A
I-0732	A	I-0931	B	I-1002	A		
I-0734	A	I-0932	A	I-1003	A		

[0300] 試験例2 : SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼに対する阻害活性試験

<材料>

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

・市販の基質ペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu-Gln-Ser-Gly-Phe-Arg-Lys-Met-Glu (Edans) -NH<sub>2</sub> (配列番号: 1)

・Internal Standardペプチド

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13C<sub>6</sub>, 15N) -Gln (配列番号: 2)

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu (13C<sub>6</sub>, 15N) -Glnは、文献 (Atherton, E.; Sheppard, R. C., "In S

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

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

・RapidFire Cartridge C4 typeA

<操作手順>

・アッセイバッファの調製

本試験では、20mM Tris-HCl、100mM 塩化ナトリウム、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSAからなるアッセイバッファを使用する。IC<sub>50</sub>値が10nM以下の化合物については、20mM Tris-HCl、1mM EDTA、10mM DTT、0.01% BSAからなるアッセイバッファを使用する。

・被験試料の希釈、分注

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

・酵素と基質の添加、酵素反応

準備した化合物プレートに、8 $\mu$ Mの基質、及び6または0.6nMの酵素溶液を添加し、室温で3~5時間インキュベーションを行う。その後、反

応停止液 (0.067  $\mu$ M Internal Standard、0.1% ギ酸、10または25% アセトニトリル) を加え酵素反応を停止させる。

・反応産物の測定

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

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

<各測定項目値の算出>

・P/ISの算出

前項目で得られたarea値を下記の式によって計算し、P/ISを算出する。

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

・50% SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) 算出

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

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

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

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

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

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

[0301] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。結果を以下の表に示す。

なお、 $IC_{50}$ 値は、 $0.1 \mu M$ 未満を「A」、 $0.1 \mu M$ 以上 $1 \mu M$ 未満を「B」、 $1 \mu M$ 以上 $10 \mu M$ 未満を「C」とする。

(結果)

[0302]

[表95]

化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]
I-0001	0.0053	I-0163	0.0011	I-0437	0.0013	I-0746	0.0014
I-0002	0.0062	I-0164	0.0012	I-0438	0.0035	I-0750	0.0061
I-0003	0.0086	I-0165	0.0012	I-0439	0.0047	I-0753	0.021
I-0004	0.0099	I-0167	0.0019	I-0440	0.01	I-0755	0.0056
I-0005	0.01	I-0169	0.0027	I-0445	0.022	I-0802	0.024
I-0007	0.019	I-0171	0.0032	I-0449	0.037	I-0803	0.032
I-0008	0.021	I-0174	0.016	I-0453	0.0025	I-0806	0.0039
I-0009	0.021	I-0176	0.033	I-0460	0.0092	I-0810	0.0013
I-0014	0.03	I-0177	0.034	I-0464	0.011	I-0812	0.0011
I-0026	0.0065	I-0187	0.005	I-0473	0.0041	I-0821	0.01
I-0028	0.0075	I-0188	0.0058	I-0501	0.0064	I-0823	0.00075
I-0029	0.0078	I-0189	0.0071	I-0516	0.015	I-0842	0.034
I-0030	0.0085	I-0193	0.009	I-0523	0.032	I-0843	0.0074
I-0032	0.0094	I-0196	0.011	I-0541	0.0034	I-0858	0.0024
I-0033	0.013	I-0199	0.016	I-0554	0.33	I-0859	0.0019
I-0035	0.025	I-0202	0.02	I-0556	0.00094	I-0863	0.0053
I-0048	0.011	I-0207	0.023	I-0570	0.026	I-0864	0.0014
I-0053	0.03	I-0210	0.028	I-0572	0.037	I-0866	0.0064
I-0058	0.0015	I-0213	0.033	I-0579	0.0058	I-0867	0.0012
I-0059	0.002	I-0248	0.0073	I-0598	0.018	I-0868	0.0016
I-0060	0.0027	I-0249	0.033	I-0626	0.014	I-0871	0.0066
I-0061	0.0029	I-0250	0.035	I-0628	0.026	I-0874	0.0094
I-0062	0.0031	I-0263	0.00099	I-0632	0.0031	I-0878	0.0039
I-0064	0.0037	I-0264	0.0026	I-0642	0.003	I-0880	0.0044
I-0066	0.005	I-0268	0.0075	I-0643	0.0043	I-0883	0.0033
I-0068	0.0058	I-0274	0.015	I-0647	0.0057	I-0887	0.0098
I-0069	0.006	I-0275	0.019	I-0650	0.0012	I-0891	0.01
I-0070	0.0098	I-0276	0.024	I-0651	0.0085	I-0893	0.036
I-0072	0.01	I-0277	0.024	I-0652	0.0014	I-0902	0.0082
I-0074	0.012	I-0278	0.026	I-0653	0.014	I-0926	0.0051
I-0075	0.018	I-0283	0.032	I-0657	0.02	I-0936	0.0011
I-0076	0.02	I-0295	0.015	I-0671	0.0033	I-0937	0.0013
I-0080	0.034	I-0301	0.098	I-0683	0.0099	I-0940	0.0017
I-0110	0.012	I-0315	0.35	I-0684	0.37	I-0947	0.0023
I-0115	0.0093	I-0325	0.45	I-0685	0.028	I-0955	0.0031
I-0116	0.012	I-0353	0.00045	I-0686	0.0017	I-0957	0.0032
I-0119	0.023	I-0363	0.035	I-0700	0.00092	I-0961	0.0034
I-0122	0.027	I-0380	0.014	I-0701	0.005	I-0966	0.0038
I-0125	0.032	I-0388	0.02	I-0727	0.0011	I-0978	0.0048
I-0139	0.0045	I-0389	0.0019	I-0728	0.0051	I-0986	0.0065
I-0140	0.0013	I-0395	0.0022	I-0736	0.012	I-0990	0.0068
I-0142	0.025	I-0396	0.0013	I-0739	0.00098	I-1005	0.0089

[0303]

[表96]

化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]	化合物番号	IC50 [ $\mu$ M]
I-0160	0.00073	I-0414	0.0015	I-0741	0.0043	I-1019	0.011
I-0161	0.00075	I-0431	0.011	I-0743	0.022	I-1021	0.012
I-0162	0.0008	I-0435	0.001	I-0744	0.0014	I-1048	0.023

[0304]

[表97]

化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50
I-0006	A	I-0443	A	I-0752	A	I-0974	A
I-0010	A	I-0446	A	I-0759	A	I-0975	A
I-0011	A	I-0451	A	I-0762	A	I-0976	A
I-0012	A	I-0459	A	I-0763	A	I-0977	A
I-0013	A	I-0466	A	I-0764	A	I-0979	A
I-0015	A	I-0472	A	I-0784	A	I-0980	A
I-0016	A	I-0484	A	I-0786	A	I-0981	A
I-0027	A	I-0492	A	I-0800	A	I-0982	A
I-0031	A	I-0504	A	I-0804	A	I-0983	A
I-0034	A	I-0506	A	I-0805	A	I-0984	A
I-0036	A	I-0511	A	I-0808	A	I-0985	A
I-0047	A	I-0514	A	I-0809	A	I-0987	A
I-0049	A	I-0517	A	I-0811	A	I-0988	A
I-0050	A	I-0540	A	I-0813	A	I-0989	A
I-0051	A	I-0542	A	I-0814	A	I-0991	A
I-0052	A	I-0546	A	I-0815	A	I-0992	A
I-0054	A	I-0547	A	I-0816	A	I-0993	A
I-0055	A	I-0548	A	I-0819	A	I-0994	A
I-0063	A	I-0549	A	I-0820	A	I-0995	A
I-0065	A	I-0550	A	I-0822	A	I-0996	A
I-0067	A	I-0551	A	I-0826	A	I-0997	A
I-0071	A	I-0552	A	I-0827	A	I-0998	A
I-0073	A	I-0553	B	I-0834	A	I-0999	A
I-0077	A	I-0557	A	I-0838	A	I-1000	A
I-0078	A	I-0561	A	I-0839	A	I-1001	A
I-0079	A	I-0563	A	I-0840	A	I-1002	A
I-0117	A	I-0565	A	I-0844	A	I-1003	A
I-0118	A	I-0571	A	I-0847	A	I-1004	A
I-0120	A	I-0573	A	I-0848	A	I-1006	A
I-0121	A	I-0575	A	I-0852	A	I-1007	A
I-0123	A	I-0578	A	I-0865	A	I-1008	A
I-0124	A	I-0580	A	I-0869	A	I-1009	A
I-0136	A	I-0581	A	I-0870	A	I-1010	A
I-0141	A	I-0586	A	I-0875	A	I-1011	A
I-0166	A	I-0595	A	I-0876	A	I-1012	A
I-0168	A	I-0602	A	I-0879	A	I-1013	A
I-0170	A	I-0610	A	I-0881	A	I-1014	A
I-0172	A	I-0623	A	I-0882	A	I-1015	A
I-0173	A	I-0625	A	I-0884	A	I-1016	A
I-0175	A	I-0627	A	I-0885	A	I-1017	A

[0305]

[表98]

化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50
I-0178	A	I-0637	A	I-0886	A	I-1018	A
I-0190	A	I-0638	A	I-0895	A	I-1020	A
I-0191	A	I-0639	A	I-0901	A	I-1022	A
I-0192	A	I-0644	A	I-0907	A	I-1023	A
I-0194	A	I-0645	B	I-0914	A	I-1024	A
I-0195	A	I-0646	A	I-0917	A	I-1025	A
I-0197	A	I-0648	A	I-0927	A	I-1026	A
I-0198	A	I-0649	A	I-0929	A	I-1027	A
I-0200	A	I-0654	A	I-0930	A	I-1028	A
I-0201	A	I-0655	A	I-0931	A	I-1029	A
I-0203	A	I-0658	B	I-0932	A	I-1030	A
I-0204	A	I-0660	A	I-0933	A	I-1031	A
I-0205	A	I-0661	A	I-0934	A	I-1032	A
I-0206	A	I-0666	A	I-0935	C	I-1033	A
I-0208	A	I-0672	A	I-0938	A	I-1034	A
I-0209	A	I-0673	A	I-0939	A	I-1035	A
I-0211	A	I-0680	A	I-0941	A	I-1036	A
I-0212	A	I-0681	A	I-0942	A	I-1037	A
I-0214	A	I-0682	A	I-0943	A	I-1038	A
I-0215	A	I-0692	A	I-0944	A	I-1039	A
I-0216	A	I-0697	B	I-0945	A	I-1040	A
I-0217	A	I-0699	A	I-0946	A	I-1041	A
I-0265	A	I-0705	A	I-0948	A	I-1042	A
I-0266	A	I-0709	B	I-0949	A	I-1043	A
I-0267	A	I-0712	B	I-0950	A	I-1044	A
I-0269	A	I-0713	A	I-0951	A	I-1045	A
I-0270	A	I-0717	A	I-0952	A	I-1046	A
I-0271	A	I-0721	A	I-0953	A	I-1047	A
I-0272	A	I-0722	A	I-0954	A	I-1049	A
I-0273	A	I-0723	A	I-0956	A	I-1050	A
I-0279	A	I-0726	A	I-0958	A	I-1051	A
I-0280	A	I-0729	A	I-0959	A	I-1052	A
I-0281	A	I-0730	A	I-0960	A	I-1053	A
I-0282	A	I-0731	A	I-0962	A	I-1054	A
I-0284	A	I-0732	A	I-0963	A	I-1055	A
I-0285	A	I-0734	A	I-0964	A	I-1056	A
I-0296	A	I-0735	A	I-0965	A	I-1057	A
I-0378	A	I-0740	A	I-0967	A	I-1058	A
I-0379	A	I-0742	A	I-0968	A	I-1059	A
I-0381	A	I-0745	A	I-0969	A	I-1060	A

[0306]

[表99]

化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50	化合物番号	IC50
I-0393	A	I-0747	A	I-0970	A	I-1061	A
I-0415	A	I-0748	A	I-0971	A	I-1062	A
I-0429	A	I-0749	A	I-0972	A	I-1063	A
I-0442	A	I-0751	A	I-0973	A	I-1064	A

## [0307] 試験例3：CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP 5分子種（CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応である7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP 1A2）、トルブタミドのメチル-水酸化（CYP 2C9）、メフェニトインの4'-水酸化（CYP 2C19）、デキストロメトルファン<sup>®</sup>のO脱メチル化（CYP 2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP 3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価する。

[0308] 反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エトキシレゾルフィン（CYP 1A2）、100 μmol/L トルブタミド（CYP 2C9）、50 μmol/L S-メフェニトイン（CYP 2C19）、5 μmol/L デキストロメトルファン（CYP 2D6）、1 μmol/L テルフェナジン（CYP 3A4）；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム0.2 mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20 μmol/L（4点）。

[0309] 96穴プレートに50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始する。37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1（V/V）溶液を添加することで反応を停止する。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP 1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタまたはLC/MS/MSで定量し、トルブタミド水酸化体（CYP 2C9代謝物）、メフェニトイン4'水酸化体（CYP 2C19代謝物）、デキストロルファン（CYP 2D6代謝物）、テルフェナジンアルコール体（CYP 3A4代謝

物)をLC/MS/MSで定量する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0310] 本発明化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応溶液に添加したものをコントロール(100%)とし、残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC<sub>50</sub>を算出する。

[0311] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0312] 試験例4：CYP3A4(MDZ)MBI試験

本発明化合物のCYP3A4阻害に関して、本発明化合物の代謝反応に起因した阻害作用の増強からMechanism based inhibition(MBI)能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム(MDZ)の1-水酸化反応を指標としてCYP3A4阻害を評価する。

[0313] 反応条件は以下のとおり：基質、10 $\mu$ mol/L MDZ；プレ反応時間、0または30分；基質代謝反応時間、2分；反応温度、37 $^{\circ}$ C；プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時0.5mg/mL、反応時0.05mg/mL(10倍希釈時)；本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、20 $\mu$ mol/L(4点)あるいは0.83、5、10、20 $\mu$ mol/L(4点)。

[0314] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質を含むK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し(Preincubation 0min)、所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(V/V)溶液を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し(Preincubation 30min)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質を含むK-Pi緩衝液で1/10希釈されるよ

うに一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、メタノール／アセトニトリル＝1／1（V／V）溶液を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを3000rpm、15分間の遠心後、遠心上清中の1-水酸化ミダゾラムをLC/MS/MSで定量する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0315] 本発明化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応液に添加したものをコントロール（100%）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性（%）を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりICを算出する。Preincubation 0minのIC/Preincubation 30minのICをShifted IC値とし、Shifted ICが1.5以上であればPositiveとし、Shifted ICが1.0以下であればNegativeとする。

[0316] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0317] 試験例5：BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（1）使用動物：SDラットを使用する。

（2）飼育条件：SDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

（3）投与量、群分けの設定：所定の投与量で経口投与および静脈内投与する。以下のように群を設定する。（化合物ごとに投与量は変更有）

経口投与 1～60  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ あるいは0.5～30  $\text{mg}/\text{kg}$ （n = 2～3）

静脈内投与 0.5～20  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ あるいは0.1～10  $\text{mg}/\text{kg}$ （n = 2～3）

（4）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

（5）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。

静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比および AUC 比から本発明化合物のバイオアベイラビリティ (BA) を算出する。

なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0318] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0319] 試験例 6：クリアランス評価試験

実験材料と方法

(1) 使用動物：SD ラットを使用する。

(2) 飼育条件：SD ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定：静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。

静脈内投与 0.5 もしくは  $1 \mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $n=2$ )

(4) 投与液の調製：ジメチルスルホキシド/プロピレングリコール = 1/1 溶媒を用いて可溶化して投与する。

(5) 投与方法：注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により全身クリアランス ( $Cl_{\text{tot}}$ ) を算出する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0320] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0321] 試験例 7：代謝安定性試験

プールドヒト肝ミクロソームまたはプールドラット肝ミクロソームと本発

明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルおよび未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

[0322] ヒトもしくはラット肝ミクロソーム0.5mgタンパク質/mLを含む0.2mLの緩衝液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L 塩化カリウム、10mmol/L 塩化マグネシウム)中で、1mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させる(酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100 $\mu$ Lに反応液50 $\mu$ Lを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSにて定量し、0分反応時の本発明化合物量を100%として反応後の化合物量との比を残存率として示す。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0323] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0324] 試験例8：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定する。DMSOにて10mmol/L化合物溶液を調製する。本発明化合物溶液2 $\mu$ LをそれぞれJP-1液、JP-2液198 $\mu$ Lに添加する。室温で1時間以上振盪させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水=1/1(V/V)にて10倍希釈し、絶対検量線法によりLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSを用いて濾液中濃度を測定する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0325] JP-1液の組成は、以下の通りである。

塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとする。

JP-2液の組成は、以下の通りである。

リン酸二水素カリウム3.40gおよび無水リン酸水素二ナトリウム3.

55 g を水に溶かし 1000 mL としたものの 1 容量に、水 1 容量を加える。

[0326] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

[0327] 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。

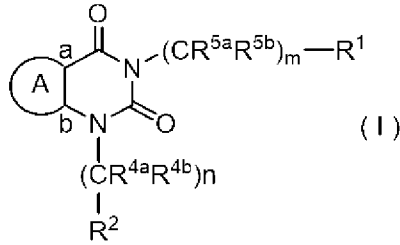
### 産業上の利用可能性

[0328] 本発明に係る化合物は、コロナウイルス 3CL プロテアーゼに対する阻害作用を有し、コロナウイルス 3CL プロテアーゼが関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用であると考えられる。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

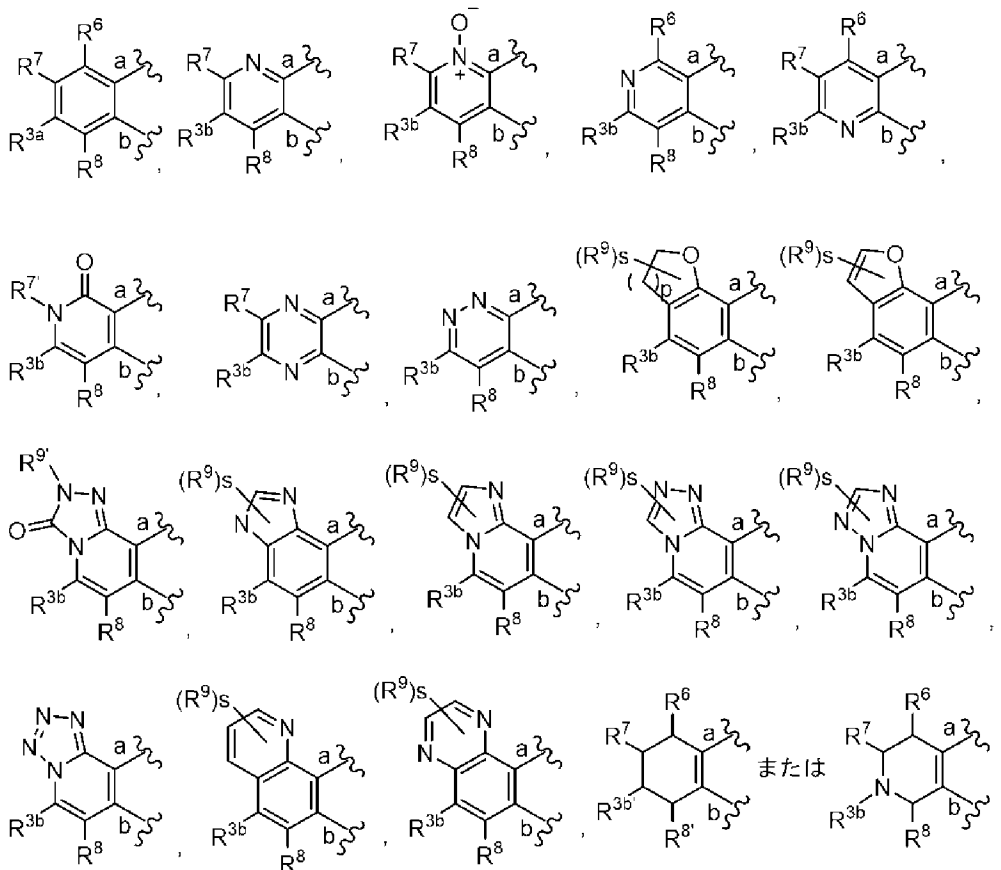
[化1]



(式中、炭素原子 a および炭素原子 b はそれぞれ、環 A を構成する炭素原子であり ;

環 A は、

[化2]



(式中、炭素原子 a は、式(1)における炭素原子 a を示し ;

炭素原子 b は、式(1)における炭素原子 b を示し ;

$R^{3a}$ は、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

$R^{3b}$ および $R^{3b'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換アミノ、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシであり；

$R^8$ および $R^{8'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；または、

$R^{3a}$ および $R^8$ ならびに $R^{3b}$ および $R^8$ は、それぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環を形成してもよく；

$R^6$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、ヒドロキシまたはシアノであり；

$R^7$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のアルキルスルホキシ、置換もしくは非置換のカ

ルバモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミルまたはシアノであり；

$R^{7'}$  および  $R^{9'}$  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；

$R^{3b}$  および  $R^{7'}$  は、それぞれ結合する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；

$R^9$  はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$s$  は 0、1 または 2 であり；

$p$  は 1、2 または 3 である) で示される環であり；

$R^1$  は、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

$R^2$  は、置換もしくは非置換の 6 員芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の 6 員芳香族複素環式基であり；

$n$  は、0 または 1 であり；

$R^{4a}$  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；

$R^{4b}$  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；

または、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$m$  は、0、1 または 2 であり；

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

$R^{5b}$  はそれぞれ独立して、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである) で示される化合物 (ただし、 $R^1$  が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、かつ  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が置換もしくは非置換のオキサゾリルまたは置換もしくは非置換のチアゾリルである化



(式中、Yは、 $CR^{10h}R^{10h'}$  またはOであり；

tは0～5の整数であり、

$R^{10a}$ はそれぞれ独立して、ハロゲン、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換のスルホキシイミノまたは置換もしくは非置換のイミノスルフィノであり；  
または、

隣接する炭素原子と結合する2つの $R^{10a}$ が一緒になって、置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ 、 $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ 、 $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ 、 $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ 、 $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ 、 $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ 、 $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ 、 $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ 、 $R^{10i'}$ 、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環式基であり；

$R^{10b}$ および $R^{10b'}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10c'}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10d'}$ 、 $R^{10e}$ および $R^{10e'}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10f'}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10g'}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10h'}$ 、 $R^{10i}$ および $R^{10i'}$ 、ならびに、 $R^{10j}$ および $R^{10j'}$ はそれぞれ独立して、結合する炭素原子と一緒に、オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10c}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10d}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10g}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10h}$ および $R^{10i}$ 、ならびに、 $R^{10i}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環、置換もしくは非置換の芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成してもよく；

$R^{10b}$ および $R^{10d}$ 、 $R^{10b}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10c}$ および $R^{10e}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10h}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10f}$ および $R^{10j}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10i}$ 、 $R^{10g}$ および $R^{10j}$ はそれぞれ独立して、それぞれ一緒になって、(C1-C4)架橋を形成し、該架橋を構成する炭素原子の1つは酸素原子または窒素原子で置き換えられてもよく；該架橋を構成する炭素原子はそれぞれ独立して $R^a$ から選択される置換基で置換されており、該架橋を構成する窒素原子は $R^b$ から選択される置換基で置換されており；

$R^a$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり；

$R^b$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される基または置換アミノである、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、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基、または、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群Gから選択される1もしくは2個の置換基で置換された6員芳香族複素環式基であり；

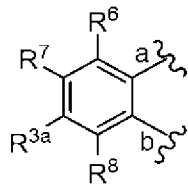
置換基群Gが、ハロゲン、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシおよびハロアルキルオキシからなる群である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] R<sup>2</sup>が、1個のハロゲンで置換され、さらに置換基群G（請求項4と同義）から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換された6員芳香族炭素環式基である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項6] R<sup>1</sup>が、置換もしくは非置換の含窒素芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の含窒素非芳香族複素環式基である、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] 環Aが、

[化5]

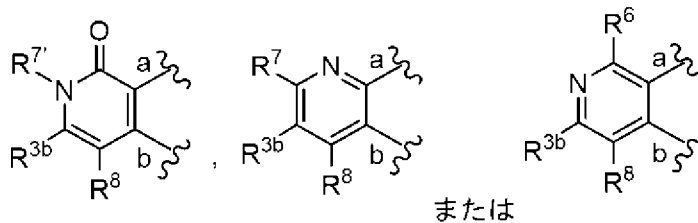


（式中、炭素原子a、炭素原子b、R<sup>3a</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>8</sup>は、請求項1と同義であり；

R<sup>7</sup>は、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る）で示される環である、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] 環Aが、

[化6]



（式中、炭素原子a、炭素原子b、R<sup>3b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>7'</sup>およびR<sup>8</sup>は、請求項1と同義である）で示される環である、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9] mが0または1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]  $R^{5a}$ がそれぞれ独立して水素原子であり、 $R^{5b}$ がそれぞれ独立して水素原子である、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]  $R^6$ が、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたはヒドロキシである、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]  $R^{4a}$ が水素原子であり、 $R^{4b}$ が水素原子である、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] 化合物1-0174、1-0414、1-0417、1-0437、1-0699、1-0934、1-0955、1-0957、1-0978、1-0990および1-1005からなる群から選択される、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14] 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を含有する、医薬組成物。
- [請求項15] 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を含有する、コロナウイルス3CLプロテアーゼ阻害剤。
- [請求項16] 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を含有する、コロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項17] 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16記載のコロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項18] コロナウイルスが、SARS-CoV-2である、請求項16記載のコロナウイルス増殖阻害剤。
- [請求項19] 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を投与することを特徴とする、コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／または予防方法。
- [請求項20] コロナウイルス3CLプロテアーゼの関与する疾患の治療および／

または予防に使用するための、請求項 1 ～ 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。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/034552

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><i>C07D 401/04</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/517</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/519</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/5377</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/541</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/12</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/14</i>(2006.01)i; <i>A61P 43/00</i>(2006.01)i; <i>C07D 401/06</i>(2006.01)i; <i>C07D 401/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 403/06</i>(2006.01)i; <i>C07D 403/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 405/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 405/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 409/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 413/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 417/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 451/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 471/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 471/10</i>(2006.01)i; <i>C07D 487/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 487/08</i>(2006.01)i; <i>C07D 487/10</i>(2006.01)i; <i>C07D 491/048</i>(2006.01)i; <i>C07D 491/107</i>(2006.01)i; <i>C07D 495/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 498/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 498/08</i>(2006.01)i; <i>C07D 519/00</i>(2006.01)i; <i>C07K 14/165</i>(2006.01)i; <i>C12N 15/50</i>(2006.01)i</p> <p>FI: C07D401/04; A61P43/00 111; A61P31/14 ZNA; C07D471/04 107E; A61K31/517; C07D401/14; C07D471/04 104Z; C07D403/06; C07D471/04 117Z; A61K31/519; C07D413/14; C07D401/06; C07D487/04 137; C07D451/04; C07D498/08; C07D405/14; C07D491/107; C07D487/08; C07D487/10; C07D471/04 117N; A61K31/5377; A61K31/541; C07D417/14; C07D409/14; C07D491/048; A61P31/12; C07D471/04; C07D405/04; C07D498/04 112Q; C07D471/04 118Z; C07D519/00 301; C07D519/00 311; C07D471/04 108X; C07D495/04 105Z; C07D471/04 107K; C07D471/10 101; C12N15/50; C07K14/165; C07D403/14 CSP</p>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
<p>C07D401/04; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/541; A61P31/12; A61P31/14; A61P43/00; C07D401/06; C07D401/14; C07D403/06; C07D403/14; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D451/04; C07D471/04; C07D471/10; C07D487/04; C07D487/08; C07D487/10; C07D491/048; C07D491/107; C07D495/04; C07D498/04; C07D498/08; C07D519/00; C07K14/165; C12N15/50</p>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
<p>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</p>		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-500405 A (ASTRAZENECA AB) 08 January 2009 (2009-01-08) claims, examples, tables, paragraphs [0046]-[0063], etc.	1, 4-6, 9-12, 14-20
X	JP 2020-519567 A (ANNJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 July 2020 (2020-07-02) claims, examples, tables, etc.	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
08 November 2022		29 November 2022
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/034552

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2008-0004304 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 09 January 2008 (2008-01-09) claims, examples, tables III-41, III-42, 47, 48, etc.	1-14
X	WO 2019/185117 A1 (FONDAZIONE PER L'ISTITUTO ONCOLOGICO DI RICERCA) 03 October 2019 (2019-10-03) claims, examples, etc.	1-14
X	JP 7-504676 A (SYNTEX (U.S.A.) INC.) 25 May 1995 (1995-05-25) claims, examples, in particular, examples 5, 8, etc.	1-14
X	JP 2000-119272 A (NIPPON ZOKI PHARMACEUT CO LTD) 25 April 2000 (2000-04-25) claims, examples, tables, etc.	1-14
X	WO 94/19342 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 01 September 1994 (1994-09-01) claims, examples, tables, etc.	1-14

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a.  forming part of the international application as filed:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - on paper or in the form of an image file.
  - b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

The “form of an Annex C/ST.25 text file” is replaced with the “form of ST.26.”

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2022/034552**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2009-500405 A	08 January 2009	US 2008/0227797 A1 claims, examples, tables, paragraphs [0162]-[0207] WO 2007/004958 A1 CN 101258152 A TW 200726767 A	
JP 2020-519567 A	02 July 2020	US 2021/0355089 A1 claims, examples, tables WO 2018/213364 A1 KR 10-2020-0007853 A CN 110621317 A	
KR 10-2008-0004304 A	09 January 2008	(Family: none)	
WO 2019/185117 A1	03 October 2019	US 2021/0113565 A1 claims, examples CN 111971283 A	
JP 7-504676 A	25 May 1995	US 5264437 A claims, examples, examples 5, 8 WO 1993/019068 A1 EP 1770093 A1 KR 10-1995-0700909 A CN 1078470 A	
JP 2000-119272 A	25 April 2000	US 6242452 B1 claims, examples, tables EP 994113 A2 KR 10-2001-0039569 A CN 1293194 A	
WO 94/19342 A1	01 September 1994	US 5605900 A claims, examples, tables EP 638567 A1	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/06(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 451/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 487/08(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; C07D 491/048(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07K 14/165(2006.01)i; C12N 15/50(2006.01)i</p> <p>FI: C07D401/04; A61P43/00 111; A61P31/14 ZNA; C07D471/04 107E; A61K31/517; C07D401/14; C07D471/04 104Z; C07D403/06; C07D471/04 117Z; A61K31/519; C07D413/14; C07D401/06; C07D487/04 137; C07D451/04; C07D498/08; C07D405/14; C07D491/107; C07D487/08; C07D487/10; C07D471/04 117N; A61K31/5377; A61K31/541; C07D417/14; C07D409/14; C07D491/048; A61P31/12; C07D471/04; C07D405/04; C07D498/04 112Q; C07D471/04 118Z; C07D519/00 301; C07D519/00 311; C07D471/04 108X; C07D495/04 105Z; C07D471/04 107K; C07D471/10 101; C12N15/50; C07K14/165; C07D403/14 CSP</p>										
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D401/04; A61K31/517; A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/541; A61P31/12; A61P31/14; A61P43/00; C07D401/06; C07D401/14; C07D403/06; C07D403/14; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D451/04; C07D471/04; C07D471/10; C07D487/04; C07D487/08; C07D487/10; C07D491/048; C07D491/107; C07D495/04; C07D498/04; C07D498/08; C07D519/00; C07K14/165; C12N15/50</p> <p>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</p> <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> <p>国際調査で使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）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>			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									
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2009-500405 A (アストラゼネカ・アクチエボラッグ) 08.01.2009 (2009 - 01 - 08) 特許請求の範囲、実施例、表、段落0046 - 0063等</td> <td>1, 4-6, 9-12, 14-20</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>			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	X	JP 2009-500405 A (アストラゼネカ・アクチエボラッグ) 08.01.2009 (2009 - 01 - 08) 特許請求の範囲、実施例、表、段落0046 - 0063等	1, 4-6, 9-12, 14-20		
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								
X	JP 2009-500405 A (アストラゼネカ・アクチエボラッグ) 08.01.2009 (2009 - 01 - 08) 特許請求の範囲、実施例、表、段落0046 - 0063等	1, 4-6, 9-12, 14-20								
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日									
08.11.2022	29.11.2022									
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）									
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	神野 将志 4P 3345									
	電話番号 03-3581-1101 内線 3443									

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
X	JP 2020-519567 A (アンジー ファーマスーティカル シーオー., エルティエ ディー.) 02.07.2020 (2020 - 07 - 02) 特許請求の範囲、実施例、表等	1-14
X	KR 10-2008-0004304 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 09.01.2008 (2008 - 01 - 09) 特許請求の範囲、実施例、表中の I I I - 4 1、I I I - 4 2、4 7、4 8 等等	1-14
X	WO 2019/185117 A1 (FONDAZIONE PER L'ISTITUTO ONCOLOGICO DI RICERCA) 03.10.2019 (2019 - 10 - 03) 特許請求の範囲、実施例等	1-14
X	JP 7-504676 A (シンテックス (ユー・エス・エイ) ・インコーポレイテッド) 25.05.1995 (1995 - 05 - 25) 特許請求の範囲、実施例、特に実施例 5、8 等	1-14
X	JP 2000-119272 A (日本臓器製薬株式会社) 25.04.2000 (2000 - 04 - 25) 特許請求の範囲、実施例、表等	1-14
X	WO 94/19342 A1 (協和発酵工業株式会社) 01.09.1994 (1994 - 09 - 01) 特許請求の範囲、実施例、表等	1-14

## 第 I 欄      ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a.  出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b.  国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c.  国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式 (PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2.  さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:
- 上記「附属書C/ST.25テキストファイル形式」は「ST.26形式」と読み替える。

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/JP2022/034552

引用文献			公表日	パテントファミリー文献		公表日
JP	2009-500405	A	08.01.2009	US 2008/0227797	A1	
				claims, examples, tables, 0162-0207		
				WO 2007/004958	A1	
				CN 101258152	A	
				TW 200726767	A	
JP	2020-519567	A	02.07.2020	US 2021/0355089	A1	
				claims, examples, tables		
				WO 2018/213364	A1	
				KR 10-2020-0007853	A	
				CN 110621317	A	
KR	10-2008-0004304	A	09.01.2008	(ファミリーなし)		
WO	2019/185117	A1	03.10.2019	US 2021/0113565	A1	
				claims, examples		
				CN 111971283	A	
JP	7-504676	A	25.05.1995	US 5264437	A	
				claims, examples, example 5, 8		
				WO 1993/019068	A1	
				EP 1770093	A1	
				KR 10-1995-0700909	A	
				CN 1078470	A	
JP	2000-119272	A	25.04.2000	US 6242452	B1	
				claims, examples, tables		
				EP 994113	A2	
				KR 10-2001-0039569	A	
				CN 1293194	A	
WO	94/19342	A1	01.09.1994	US 5605900	A	
				claims, examples, tables		
				EP 638567	A1	