

(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
2021年11月25日(25.11.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/235392 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/473 (2006.01) C07D 221/12 (2006.01)
A61K 31/4741 (2006.01) C07D 491/056 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/018617

(22) 国際出願日: 2021年5月17日(17.05.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2020-086517 2020年5月18日(18.05.2020) JP

(71) 出願人: オンコロスバイオファーマ株式会社 (ONCOLYS BIOPHARMA, INC.) [JP/JP];

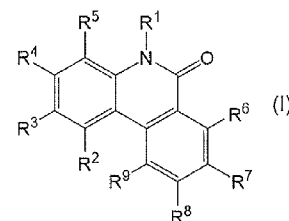
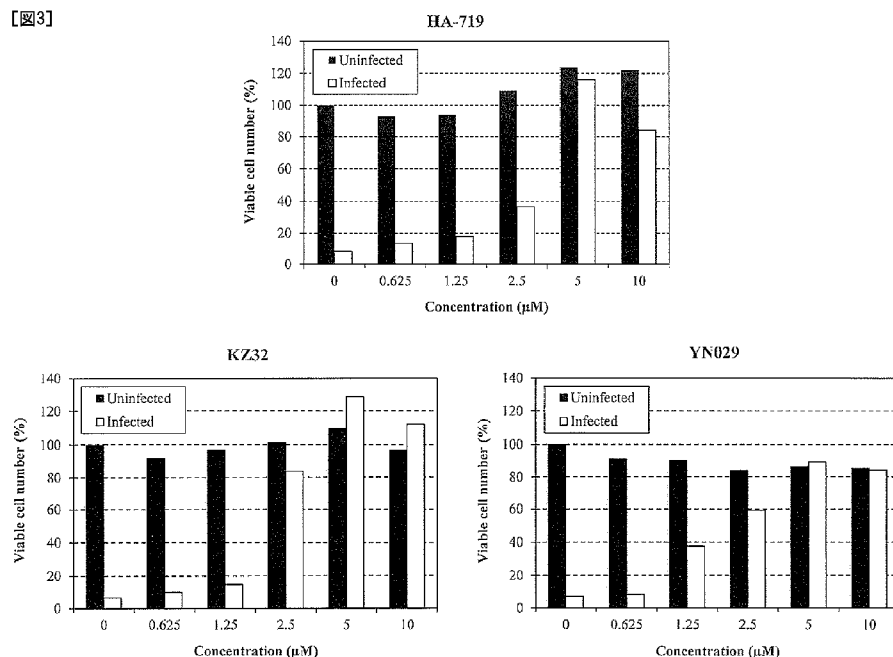
〒1050001 東京都港区虎ノ門四丁目1番28号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 馬場 昌範(BABA Masanori); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 岡本 実佳(OKAMOTO Mika); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 外山 政明(Toyama Masaaki); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 橋本 祐一(HASHIMOTO Yuichi); 〒1610032 東京都新宿区中落合3-16-18 Tokyo (JP). 橋本 宏正(HASHIMOTO Hiromasa); 〒5690084 大阪府高槻市沢良木町18-6-410 Osaka (JP).

(54) Title: ANTI-SARS-COV-2 DURG

(54) 発明の名称: 抗SARS-CoV-2薬

[図3]



(57) Abstract: The present invention relates to an anti-SARS-CoV-2 drug including, as an active ingredient, a compound represented by formula (I): [wherein R^1 is C_1 - C_8 alkyl or the like; and R^2 - R^9 is hydrogen, halogen, hydroxyl, or Q -(C_1 - C_8 alkyl) (Q is O, NH, or S.) or the like.], or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、式 (I): [式中、 R^1 は C_1 ~ C_8 アルキル等、 R^2 ~ R^9 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 Q -(C_1 ~ C_8 アルキル) (Q はO、NH若しくはSである)等]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗SARS-CoV-2薬に関する。

[続葉有]

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所
(HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都
港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズ
MOR I タワー32階 Tokyo (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：抗SARS-CoV-2薬

技術分野

[0001] 本発明は、抗SARS-CoV-2薬に関する。

背景技術

[0002] コロナウイルスは、本来、ヒトには風邪の症状を引き起こすウイルスであり、4種類のコロナウイルスが知られており、風邪の10～15%がこれらのウイルスによって起こる。加えて、致死率の高い重症急性呼吸器症候群（SARS）と中東呼吸器症候群（MERS）を引き起こすコロナウイルスがこれまでに知られている。SARS患者は約8,000人、致死率は約10%、MARS患者は約2,500人、致死率は約35%である。

コロナウイルスは、直径約100nmのエンベロープを有する+鎖RNAウイルスであり、SARS-CoVは第二種病原体、MERS-CoVは第三種病原体に分類されている。

[0003] SARS-CoV-2は、現在、新型コロナウイルスとも呼ばれており、当該ウイルスによる感染症は、WHOによりCOVID-19と命名されている。COVID-19に対するワクチンや治療薬の開発が急務であるが、それには時間がかかる。そこで、別の目的で開発された既存の薬剤の中から、COVID-19の治療に転用しようとする試みがなされている。これまでに、抗エボラ薬として臨床試験が行われたレムデシビルが2020年5月7日に特例承認され、抗インフルエンザ薬のファビピラビルなどについて、COVID-19に対する臨床試験が行われている。しかし、これらの薬剤はSARS-CoV-2に対して「最適化」されている訳ではなく、通常の投与量では効果が不十分なことや、副作用の問題などを解決する必要がある。従って、SARS-CoV-2に対して選択的で強力な抗ウイルス効果を有する新規薬剤を同定し開発することは、非常に重要である。

[0004] 一方、本発明者らは、フェナントリジノン誘導体がヒトC型肝炎ウイルス

に有効であることを見出し、特許出願を行っている（特許文献1）。

しかしながら、フェナントリジノン誘導体と抗SARS-CoV-2活性との関係についてはこれまで報告されたことはない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2011/093483号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、SARS-CoV-2に有効な抗ウイルス薬を提供することを課題とする。

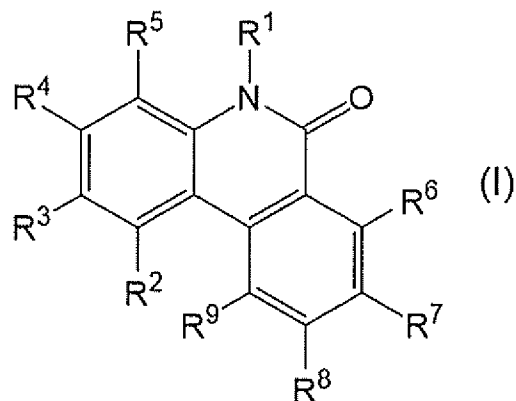
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、前記の課題を解決すべく、薬剤の抗SARS-CoV-2アッセイ系を確立し、種々の薬剤についてスクリーニングを進めた結果、特定のフェナントリジノン誘導体に選択的な抗SARS-CoV-2効果を認め、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) 式 (I)：

[化1]



[式中、

R¹は、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₆シクロ

アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（前記の基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $C(0)Z$ （ Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である）、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $Q-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $Q-(\text{アリール})$ 、 $Q-(\text{アリールアルキル})$ 、 $Q-(\text{ヘテロアリール})$ 又は $Q-(\text{ヘテロアリールアルキル})$ （ Q は O 、 NH 若しくは S である）によって置換されている）から選択され；

$R^2 \sim R^9$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 O 、 SO_3H 、 $C(0)Z$ （ Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である）、 $NH-C(0)Z$ （ Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である）、 $NH-C(NH)Z$ （ Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である）、 $N(R^{10})(R^{11})$ （ R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである）、 $Q-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-(\text{ヘテロシ$

クリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)及びQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである)、並びにC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル (前記の基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、C(O)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル若しくはNH₂である)、NH-C(O)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくはNH₂である)、N(R¹⁰)(R¹¹) (R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである)、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、Q-(C₁~C₈アルキル)、Q-(C₂~C₈アルケニル)、Q-(C₂~C₈アルキニル)、Q-(C₃~C₆シクロアルキル)、Q-(C₃~C₆シクロアルケニル)、Q-(C₄~C₆シクロアルキニル)、Q-(ヘテロシクリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)又はQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) からなる置換基群Aから選択され;

ただし、R²~R⁵のいずれか2個は、それらが結合するフェナントリジン環上の炭素原子と一緒にフェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリール (前記フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、C

(0)Z (Zは水素、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4\sim C_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4\sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $Q-(C_1\sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4\sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-($ ヘテロシクリル)、 $Q-($ アリール)、 $Q-($ アリールアルキル)、 $Q-($ ヘテロアリール)又は $Q-($ ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) を形成してもよく、或いは

$R^6\sim R^8$ のいずれか2個は、それらが結合するフェナントリジン環上の炭素原子と一緒にフェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリール (前記フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $C(0)Z$ (Zは水素、ヒドロキシル、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4\sim C_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $C_1\sim C_8$ アルキル、 $C_2\sim C_8$ アルケニル、 $C_2\sim C_8$ アルキニル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4\sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $Q-(C_1\sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4\sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-($ ヘテロシクリル)、 $Q-($ アリール)、 $Q-($ アリールアルキル)、 $Q-($ ヘテロアリール)又は $Q-($ ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) を形成してもよい] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗SAR S-COV-2薬。

(2) R^1 が $C_3 \sim C_7$ アルキルである前記(1)に記載の抗SARS-CoV-2薬。

(3) R^1 が C_4 アルキルである前記(1)に記載の抗SARS-CoV-2薬。

(4) R^3 が1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イルである前記(1)～(3)のいずれかに記載の抗SARS-CoV-2薬。

(5) R^4 と R^5 の2つの基、及び／又は R^7 と R^8 の2つの基がメチレンジオキシである前記(1)～(4)のいずれかに記載の抗SARS-CoV-2薬。

(6) R^2 及び $R^4 \sim R^9$ の少なくとも1つがメトキシル、ヒドロキシル及びハロゲンから選択される基である前記(1)～(5)のいずれかに記載の抗SARS-CoV-2薬。

(7) COVID-19の予防又は治療に用いられる前記(1)～(6)のいずれかに記載の抗SARS-CoV-2薬。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、SARS-CoV-2に有効な抗ウイルス薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1は実施例で行った抗SARS-CoV-2アッセイの概略を示す。

[図2]図2はSARS-CoV-2感染により誘導された細胞の変化(細胞死)と、それに対するフェナントリジノン誘導体(HA-719)の効果を示す。

[図3]図3はフェナントリジノン誘導体(HA-719, KZ32, YN029)の濃度と、ウイルス非感染細胞及び感染細胞の培養3日後の生細胞数との関係を示す。

[図4]図4はNR-04の ^1H -NMRスペクトルを示す。

[図5]図5はNR-32の ^1H -NMRスペクトルを示す。

[図6]図6はNR-51の ^1H -NMRスペクトルを示す。

[図7]図7はNR-19の ^1H -NMRスペクトルを示す。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。

[0012] 本明細書において、「アルキル」は、特定の数の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「 $C_1 \sim C_8$ アルキル」は、少なくとも1個且つ多くても8個の炭素原子を含む、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素鎖を意味する。好適なアルキルは、限定するものではないが、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等を挙げることができる。

[0013] 本明細書において、「アルケニル」は、前記アルキルの1個以上のC-C単結合が二重結合に置換された基を意味する。好適なアルケニルは、限定するものではないが、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、1-メチルエテニル（イソプロペニル）、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、1-ヘキセニル、*n*-ヘプテニル、1-オクテニル等を挙げることができる。

[0014] 本明細書において、「アルキニル」は、前記アルキルの1個以上のC-C単結合が三重結合に置換された基を意味する。好適なアルキニルは、限定するものではないが、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等を挙げることができる。

[0015] 本明細書において、「シクロアルキル」は、特定の数の炭素原子を含む、脂環式アルキルを意味する。例えば、「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル」は、少なくとも3個且つ多くても6個の炭素原子を含む、環式の炭化水素基を意味する。好適なシクロアルキルは、限定するものではないが、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を挙げることができる。

[0016] 本明細書において、「シクロアルケニル」は、前記シクロアルキルの1個以上のC-C単結合が二重結合に置換された基を意味する。好適なシクロアルケニルは、限定するものではないが、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル

ル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等を挙げることができる。

[0017] 本明細書において、「シクロアルキニル」は、前記シクロアルキルの1個以上のC-C単結合が三重結合に置換された基を意味する。好適なシクロアルキニルは、限定するものではないが、例えばシクロブチニル、シクロペンチニル、シクロヘキシニル等を挙げることができる。

[0018] 本明細書において、「ヘテロシクリル」は、前記シクロアルキル、シクロアルケニル又はシクロアルキニルの1個以上の炭素原子が、それぞれ独立して窒素(N)、硫黄(S)及び酸素(O)から選択されるヘテロ原子に置換された基を意味する。この場合において、N又はSによる置換は、それぞれN-オキシド又はSのオキシド若しくはジオキシドによる置換を包含する。好適なヘテロシクリルは、限定するものではないが、例えばピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル等を挙げることができる。

[0019] 本明細書において、「アリール」は、6~15の炭素原子数を有する芳香環基を意味する。好適なアリールは、限定するものではないが、例えばフェニル、ナフチル、アントリル(アントラセニル)等を挙げることができる。

[0020] 本明細書において、「アリールアルキル」は、前記アルキルの水素原子の1個が前記アリールに置換された基を意味する。好適なアリールアルキルは、限定するものではないが、例えばベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル等を挙げることができる。

[0021] 本明細書において、「アリールアルケニル」は、前記アルケニルの水素原子の1個が前記アリールに置換された基を意味する。好適なアリールアルケニルは、限定するものではないが、例えばスチリル等を挙げることができる。

[0022] 本明細書において、「ヘテロアリール」は、前記アリールの1個以上の炭素原子が、それぞれ独立して窒素(N)、硫黄(S)及び酸素(O)から選択されるヘテロ原子に置換された基を意味する。この場合において、N又はSによる

置換は、それぞれN-オキシド又はSのオキシド若しくはジオキシドによる置換を包含する。好適なヘテロアリールは、限定するものではないが、例えばフラニル、チエニル、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、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル等を挙げることができる。

[0023] 本明細書において、「ヘテロアリールアルキル」は、前記アルキルの水素原子の1個が前記ヘテロアリールに置換された基を意味する。

[0024] 前記で説明した基は、それぞれ独立して、非置換であるか、又は1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{C}(0)\text{Z}$ (Zは水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $\text{Q}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{シクロアルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリール})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリールアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロアリール})$ 又は $\text{Q}-(\text{ヘテロアリールアルキル})$ (QはO、NH若しくはSである) によって置換することもできる。

[0025] なお、本明細書において、「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

[0026] 本明細書において、「塩」は、薬学的に許容される塩であることが好ましい。この場合において、式(I)で表される化合物の対イオンとしては、限定するものではないが、例えばナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオンのようなカチオン、又は塩化物イオン、臭化物イオン、ギ酸イオン、酢酸イオン、マレイン酸イオン、フマル酸イオン、

安息香酸イオン、アスコルビン酸イオン、パモ酸イオン、コハク酸イオン、ビスメチレンサリチル酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンジスルホン酸イオン、プロピオン酸イオン、酒石酸イオン、サリチル酸イオン、クエン酸イオン、グルコン酸イオン、アスパラギン酸イオン、ステアリン酸イオン、パルミチン酸イオン、イタコン酸イオン、グリコール酸イオン、p-アミノ安息香酸イオン、グルタミン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、シクロヘキシルスルファミン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、イセチオン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、硫酸イオン、炭酸イオン、炭酸水素イオン、過塩素酸イオンのようなアニオンが好ましい。

[0027] 式 (I) で表される化合物において、 R^1 は、好ましくは $C_3 \sim C_7$ アルキル、更に好ましくは C_4 アルキルであり、 R^3 は、好ましくは1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イルである。

また、式 (I) で表される化合物において、 R^4 と R^5 の2つの基、及び／又は R^7 と R^8 の2つの基がメチレンジオキシである化合物、及び R^2 及び $R^4 \sim R^9$ の少なくとも1つがメトキシル、ヒドロキシル及びハロゲンから選択される基である化合物も好ましい化合物である。

[0028] 式 (I) で表される化合物において、 R^7 及び R^8 の少なくともいずれかが、ヒドロキシル、 $O-(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、又はアルキル部分がヒドロキシルで置換された $O-(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ （例えば、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ ）である化合物が好ましい。

[0029] 式 (I) で表される化合物のうち、ほとんどの化合物は国際公開第2011/093483号（特許文献1）、西山 郵子「ステロイド骨格の代替となるフェナンスリジノン骨格を用いた生理活性物質の創製」（URL：<http://doi.org/10.15083/00073871>）に具体的に開示されている化合物であり、当該文献に具体的に記載されていない化合物についても、当該文献に記載の方法に従

って、製造することができる。

[0030] 得られた生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、*n*-ヘキサン-酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0031] 前記の化合物は、抗SARS-CoV-2薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

[0032] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、無機塩類等を用いて常法に製造される。また、これらに加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。

[0033] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。

[0034] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

[0035] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等が挙げられる。

[0036] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリ

ン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0037] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

[0038] 注射剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。前記式（Ⅰ）の化合物の注射剤中における割合は、5～50重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。

[0039] その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

[0040] 製剤化した抗SARS-CoV-2薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、1日1～4回を1週間から3ヶ月の期間、投与することが可能である。

[0041] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（Ⅰ）の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、1日数回に分けて服用することが適当である。

[0042] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（Ⅰ）の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

[0043] また、前記式（Ⅰ）で示される化合物は、SARS-CoV-2感染に対して有効な他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。これらは、治療の過程において別々に投与されるか、例えば錠剤、静脈用溶液、又はカプセルのよ

うな単一の剤形において、前記式（１）で示される化合物と組み合わせられる。このような他の薬剤としては、例えば、レムデシビル、ファビピラビル等が挙げられる。

[0044] 本明細書は、本願の優先権の基礎である特願２０２０－０８６５１７の明細書及び図面に記載される内容を包含する。

実施例

[0045] 以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0046] [実施例１] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２効果（ＶｅｒｏＥ６／ＴＭＰＲＳＳ２細胞でのアッセイ）

抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２アッセイの概略を図１に示す。

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に高い感受性を有するＶｅｒｏＥ６／ＴＭＰＲＳＳ２細胞をマイクロプレートに播種した（ 2×10^4 細胞／ウェル）。２４時間培養後、種々の濃度の薬剤とＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＷＫ－５２１）（国立感染症研究所より入手）をmultiplicity of infection（ＭＯＩ）＝０．０１にて添加後、３７℃で３日間培養した。培養後、１１０μＬの培養上清を捨て、１０μＬのCell Counting Kit-8（（株）同仁化学研究所）（水溶性テトラゾリウム塩ＷＳＴ－８（２-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium monosodium salt）を発色試薬として用いた生細胞数測定キット）を添加した。２時間培養後、１００μＬの塩酸２－プロパノールを添加し、十分に混合した後、各ウェルの吸光度を４５０／６２０ｎｍにて測定した。薬剤の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２効果と細胞毒性は、それぞれ感染細胞と非感染細胞における生細胞数を薬剤非添加時のそれらと比較することにより判定した。

[0047] 顕微鏡下で観察されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染により誘導された細胞の変化（細胞死）と、それに対するフェナントリジノン誘導体（ＨＡ－７１９）の効果を図２に示す。

[0048] 図２から、薬剤非存在下ではＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染によってほぼ全て

の細胞が破壊されているが（図2右上）、5 μ MのHA-719が存在すると、SARS-CoV-2感染による細胞死がほとんど見られないことがわかる。

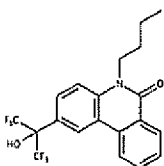
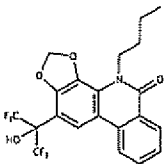
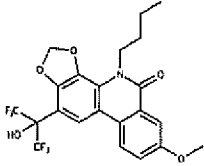
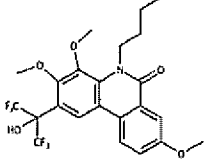
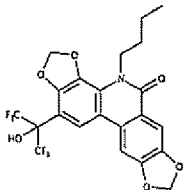
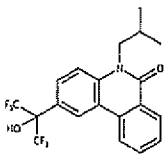
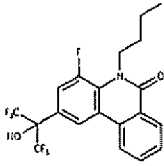
[0049] フェナントリジノン誘導体（HA-719, KZ32, YN029）の濃度と、ウイルス非感染細胞及び感染細胞の培養3日後の生細胞数との関係を図3に示す。

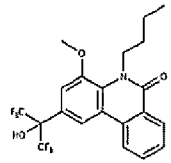
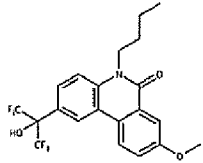
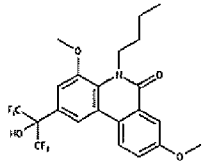
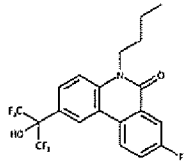
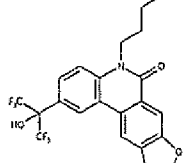
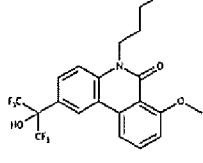
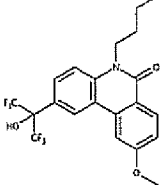
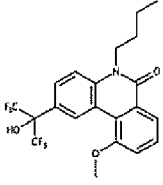
[0050] 図3の縦軸はウイルス非感染細胞及び感染細胞の培養3日後の生細胞数を示す。横軸は薬剤の濃度を示す。生細胞数は薬剤非存在下（0）の時を100%として表している。薬剤の濃度が上昇するに従い、感染細胞の生細胞数が増加することから、これらの薬剤は抗SARS-CoV-2効果を有していることがわかる。

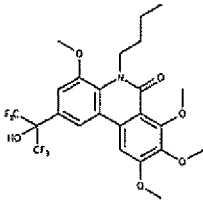
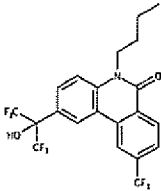
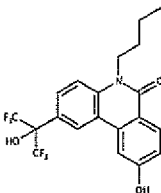
[0051] 種々のフェナントリジノン誘導体の抗SARS-CoV-2効果を表1に示す。

[0052]

[表1]

Name	Structure	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
HA-579		8.7	> 10
HA-718		3.1	> 10
HA-719		2.6	> 10
HA-727		4.8	> 10
HA-754		5.0	> 10
KZ01		5.4	> 10
KZ07		3.3	> 10

KZ08		2.9	> 10
KZ12		8.8	> 10
KZ15		3.2	> 10
KZ24		4.1	> 10
KZ26		2.9	> 10
KZ31		3.3	> 10
KZ32		1.8	> 10
KZ33		4.1	> 10

KZ39		8.6	> 10
YN033		6.0	> 10
YN029		1.9	> 10

EC_{50} : 50%有効濃度 (SARS-CoV-2 感染により誘導された細胞死を50%抑制する薬剤の濃度)

CC_{50} : 50%毒性濃度 (生細胞数を50%減少させる薬剤の濃度)

[0053] [実施例2] 抗SARS-CoV-2 効果 (HEK293T/ACE2 細胞でのアッセイ)

(1) 細胞生存率判定 (吸光度)

HEK293T/ACE2 細胞 (2×10^4 細胞/ウェル) をマイクロプレートに播種した。24 時間培養後、最終濃度の4 倍に希釈した種々の薬剤を $50 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加し、更にSARS-CoV-2 (WK-521) (国立感染症研究所より入手) を $MOI = 0.1$ にて $50 \mu\text{L}$ のウイルス液を添加した (感染用プレート)。細胞用プレートには、最終濃度の4 倍に希釈した種々の薬剤を $50 \mu\text{L}$ ずつ各ウェルに添加し、更に $50 \mu\text{L}$ の細胞培養液を添加した。3 日間培養後、感染用プレートの培養上清を新たなプレートに移し、 -80°C にて保存した。細胞用プレートの培養液を $110 \mu\text{L}$ 捨て、 $10 \mu\text{L}$ のCell Counting Kit-8を添加した。 CO_2 インキュベーターにて2 時間培養後、 450 nm (620 nm) にて測定した。

[0054] (2) 培養上清中のウイルスのRNAのqPCR測定

50 μ L の培養上清に対して50 μ L DNA/RNA Shield(Zymo Research)を加え、Quick-RNA Viral 96 kit (Zymo Research)を用い、仕様書に従ってRNA抽出を行った(15 μ L)。抽出したRNAをNuclease-free waterを用いて10倍希釈し、これをRNAサンプルとした。RNAサンプルをHigh-Capacity RNA-to-cDNA™ Kit (Thermo Fisher Scientific)を用いて、cDNAを合成した(表2)。表3に示す条件でqPCR測定を行った。

[0055] [表2]

	Each reaction	RT reaction	Temp	Time
2X RT Buffer	10.0 μ L	Reverse Transcription	37°C	60 min
20X RT Enzyme Mix	1 μ L	RT inactivation	95°C	5 min
Nuclease-free Water	4 μ L	Hold	4°C	indefinite
Total volume RT master mix	15 μ L			
+ RNA sample	5 μ L			
Final volume	20 μ L			

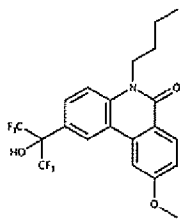
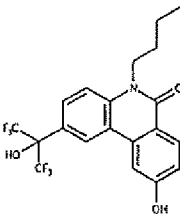
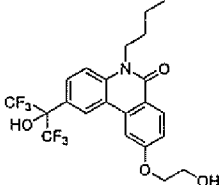
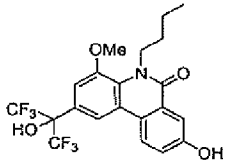
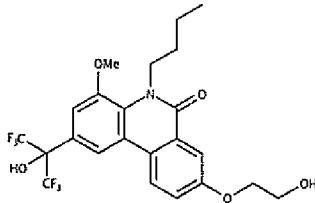
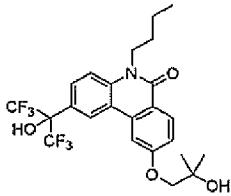
[表3]

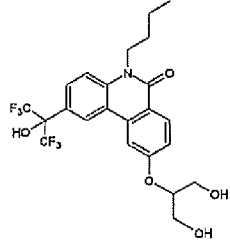
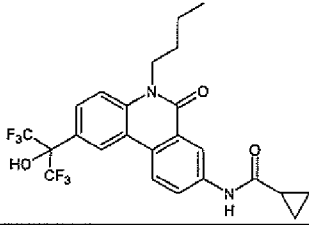
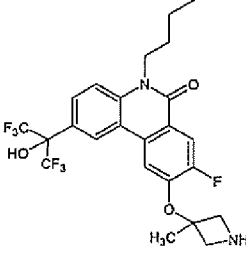
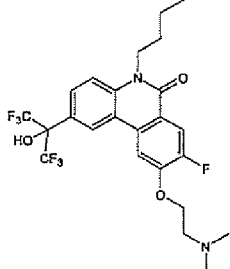
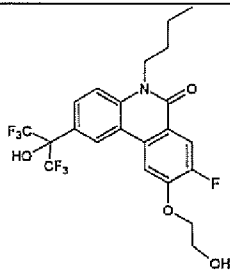
	Each reaction	qPCR reaction	Reps	Temp	Time
2X TaqMan Gene Expression Master Mix	12.5 μ L	UDG incubation	1	50°C	2 min
Fwd Primer	0.225 μ L	Enzyme activation	1	95°C	10 min
Rev Primer	0.225 μ L	PCR (cycle)	40	95°C	15 sec
TaqMan Probe	0.625 μ L			60°C	1 min
Nuclease-free Water	6.425 μ L				
Total volume qPCR master mix	20 μ L				
+ cDNA sample	5 μ L				
Final volume	25 μ L				

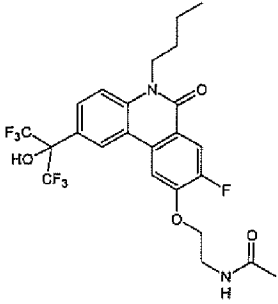
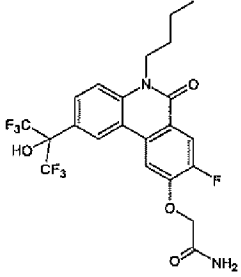
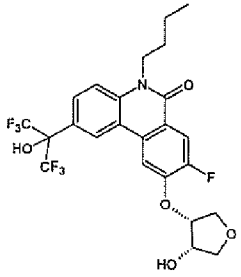
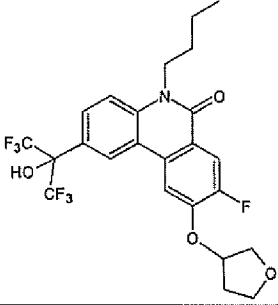
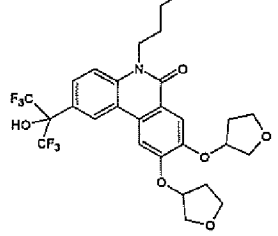
[0056] 種々のフェナントリジノン誘導体の抗SARS-CoV-2効果の評価結果を表4に示す。

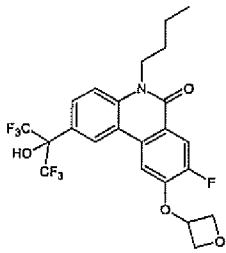
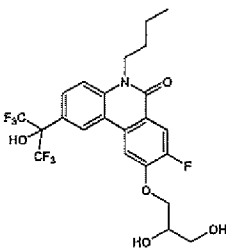
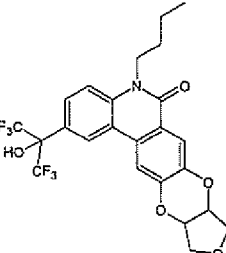
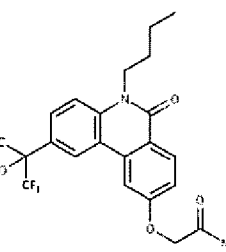
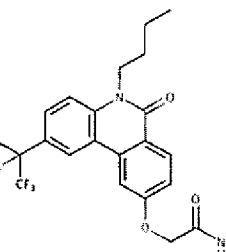
[0057]

[表4]

Name	Structure	IC ₅₀ (μ M)	IC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
KZ32		1.03	7.37	>20
YN029		0.588	3.04	16.92
NR-04		0.489	3.72	>20
NR-19		0.610	4.44	>20
NR-26		1.24	14.77	>20
NR-32		0.27	2.34	>20

NR-46		0.44	3.76	>20
NR-51		0.3	1.8	8.4
NR-58		1.04	4.69	10.6
NR-60		0.95	>10	6.73
NR-61		1.09	4.99	19.0

NR-62		1.28	7.82	13.0
NR-63		0.21	2.48	>20
NR-65		0.2	6.76	18.2
NR-66		0.8	5.66	13.9
NR-67		1.32	>10	19.0

NR-80		0.59	6.16	19.1
NR-82		0.95	8.57	14.5
NR-84		1.74	5.83	>20
NR-93		0.243	3.273	>20
NR-97		0.240	3.271	>20

IC₅₀ : 50%阻害濃度（ウイルスの産生・複製を50%低下させる薬剤の濃度）

IC₉₀ : 90%阻害濃度（ウイルスの産生・複製を90%低下させる薬剤の濃度）

CC₅₀ : 50%毒性濃度（生細胞数を50%減少させる薬剤の濃度）

[0058] 表4において、IC₅₀及びIC₉₀はqPCR測定結果を示し、CC₅₀は細

胞生存率判定（吸光度）の結果を示す。

[0059] 表1及び4、並びに図2及び3から、フェナントリジノン誘導体が抗SARSCoV-2効果を有することがわかる。

[0060] フェナントリジノン誘導体は以下のようにして合成した。

[0061] (合成例1)

5-ブチルフェナントリジン-6(5H)-オン (PN-H) の合成

(1) 2-ヨードベンズアニリド (a) の合成

アニリン (55.9 mg、600 μ mol) に無水ジクロロメタン (2 mL) とトリエチルアミン (105 μ l、753 μ mol)、塩化2-ヨードベンゾイル (134 mg、502 μ mol) を加え、14時間室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (1:1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量160 mg (99%)。

[0062] (2) N-ブチル-2-ヨードベンズアニリド (b) の合成

2-ヨード-N-フェニルベンズアミド (a) (129 mg、400 μ mol) に無水N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) と60%水素化ナトリウム (19.5 mg、488 μ mol)、ヨウ化ブチル (93 μ l、809 μ mol) を加え、21時間室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (6:1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量149 mg (98%)。

[0063] (3) 5-ブチルフェナントリジン-6(5H)-オン (PN-H) の合成

N-ブチル-2-ヨード-N-フェニルベンズアミド (b) (114 mg、300 μ mol) に無水N,N-ジメチアセトアミド (1.5 mL) と炭酸カリウム (82.9 mg、600 μ mol)、酢酸パラジウム (3.4 mg、15.1 μ mol)、トリ (シクロヘキシル) ホスフィン-テトラフルオロホウ酸塩 (11.3 mg、30.7 μ mol)、を加え、14時間130°Cで攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希薄し、セライト濾過を

行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル（4：1）を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量75.5 mg（100%）。

[0064] FAB-MS m/z 252 (M+H)⁺; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (dd, 1H, J = 7.9, 1.3 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 8.6, 1.3 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.74 (ddd, 1H, J = 8.0, 7.4, 1.2 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.4, Hz), 7.53 (ddd, 1H, J = 8.5, 7.4, 1.2 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 8.0, 7.4 Hz), 4.38 (t, 2H, J = 7.9, Hz), 1.78 (td, 2H, J = 7.9, 7.3 Hz), 1.52 (sextet, 2H, J = 7.3 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.3, Hz).

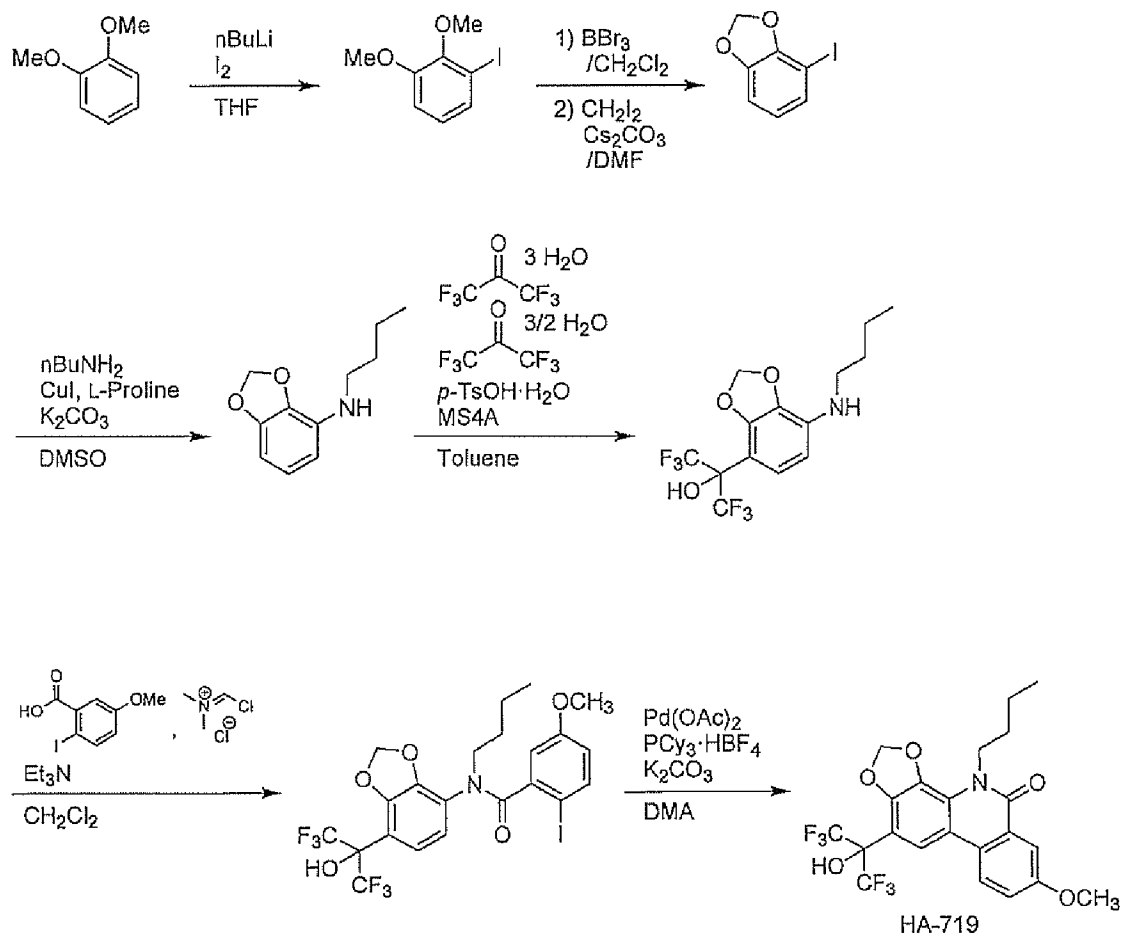
[0065] (合成例2)

4-ブチル-11-(1', 1', 1', 3', 3', 3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-7-メトキシ-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] フェナントリジン-5(4H)-オン(HA-719)の合成

合成工程は下記のスキームに示される通りである。

[0066]

[化2]



[0067] (1) 3-ヨード-1,2-ジメトキシベンゼン (i) の合成

1,2-ジメトキシベンゼン (1.80 g、13.0 mmol) に -10°C にて無水テトラヒドロフラン (10 mL) と n -ブチルリチウム (1.65Mヘキサン溶液、8.70 mL、14.4 mmol) を加え、2時間室温で攪拌した。反応溶液を -45°C に冷却し、無水テトラヒドロフラン (10 mL) にヨウ素 (3.63 g、14.3 mmol) を溶解した溶液を加え、1.5時間室温で攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (29 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量2.44 g (71%)。

[0068] (2) 3-ヨードベンゾ[d][1,3]ジオキサール (j) の合成

3-ヨード-1,2-ジメトキシベンゼン (i) (792 mg、3.00 mmol) に -78°C

にて無水ジクロロメタン (10 mL)、三臭化ホウ素 (1.0Mジクロロメタン溶液、14.0 mL、14.0 mmol) を加え、18時間室温で攪拌した。反応溶液を氷に注ぎ込み、ジクロロメタンを減圧下で留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣に無水N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL)、炭酸セシウム (1.00 g、3.07 mmol)、ジヨードメタン (0.250 mL、3.10 mmol) を加え、1時間120℃で攪拌した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下で留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (50 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量563 mg (76%)。

[0069] (3) 3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の合成

3-ヨードベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (j) (372 mg、1.50 mmol) に無水ジメチルスルホキシド (2.0 mL)、ヨウ化銅 (85.7 mg、0.450 mmol)、L-プロリン (104 mg、0.900 mmol)、炭酸カリウム (415 mg、3.00 mmol)、ブチルアミン (0.60 mL、6.07 mmol) を加え、11時間90℃で攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (50 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量233 mg (81%)。

[0070] (4) 2- [(4-ブチルアミノ)ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール)] -1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (l) の合成

3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) (193 mg、1.00 mmol) に無水トルエン (2.0 mL)、ヘキサフルオロアセトン1.5水和物 (386 mg、2.00 mmol)、ヘキサフルオロアセトン3水和物 (440 mg、2.00 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (19.0 mg、0.100 mmol)、モレキュラーシーブス4A (700 mg) を加え、9時間120℃で攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、モレキュラーシーブス4Aを濾別した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：

酢酸エチル（19：1）を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量292 mg（81%）。

[0071] (5) N-ブチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール]-2-ヨード-5-メトキシベンズアミド (m) の合成

2-ヨード-5-メトキシ安息香酸（167 mg、0.600 mmol）に氷冷下、無水ジクロロメタン（1.0 ml）、クロロメチレンジメチルイミニウム クロリド（76.8 mg、0.600 mmol）を加え、30分室温で攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン（0.120 ml、0.861 mmol）、ジクロロメタン（0.5 ml）に溶解した2-[(4-ブチルアミノ)ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール] -1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (l)（72.0 mg、0.200 mmol）を加え、20時間室温で攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル（4：1）を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量123 mg（99%）。

[0072] (6) 4-ブチル-11-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-7-メトキシ-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] フェナントリジン-5(4H)-オン(HA-719)の合成

合成例1 - (3) において、N-ブチル-2-ヨード-N-フェニルベンズアミド (b) の代わりにN-ブチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール]-2-ヨード-5-メトキシベンズアミド (m) を用いて同様にして目的物を得た（51%）。

[0073] HRMS (FAB) 計算値：C₂₂H₂₀F₆NO₅492.1246；測定値：492.1257 (M+H)⁺；¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.68 (tt, J = 7.3, 7.9 Hz, 2H), 1.36 (qt, J = 7.3, 7.9 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.9 Hz, 3H).

[0074] (合成例3)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-4, 8-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ15)の合成
合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール(k)の代わりにN-ブチル-2-メトキシアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0075] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.23 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.39 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 4.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.82 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.55 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.05 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0076] (合成例4)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-3, 8-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ16)の合成
合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール(k)の代わりにN-ブチル-3-メトキシアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0077] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.32 (s, 1H), 4.56 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 4.34 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.85 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.45 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 0.99 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0078] (合成例5)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-8, 9-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ25)の合成
合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール

ル (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-4,5-ジメトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0079] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.41 (brs, 1H), 4.36 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.07 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.77 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.51 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

[0080] (合成例6)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-j] フェナントリジン-6(5H)-オン(KZ26)の合成

合成例2において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-4,5-メチレンジオキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.43 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.13 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

[0082] (合成例7)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-7, 8-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ27)の合成

合成例2において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-5,6-ジメトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0083] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.43 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.13 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.31 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.75 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.50 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.01 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

[0084] (合成例8)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-8, 9, 10-トリメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ28)の合成

合成例2において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-3,4,5-トリメトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0085] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.70 (s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 4.39 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (brs, 1H), 1.79 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.53 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

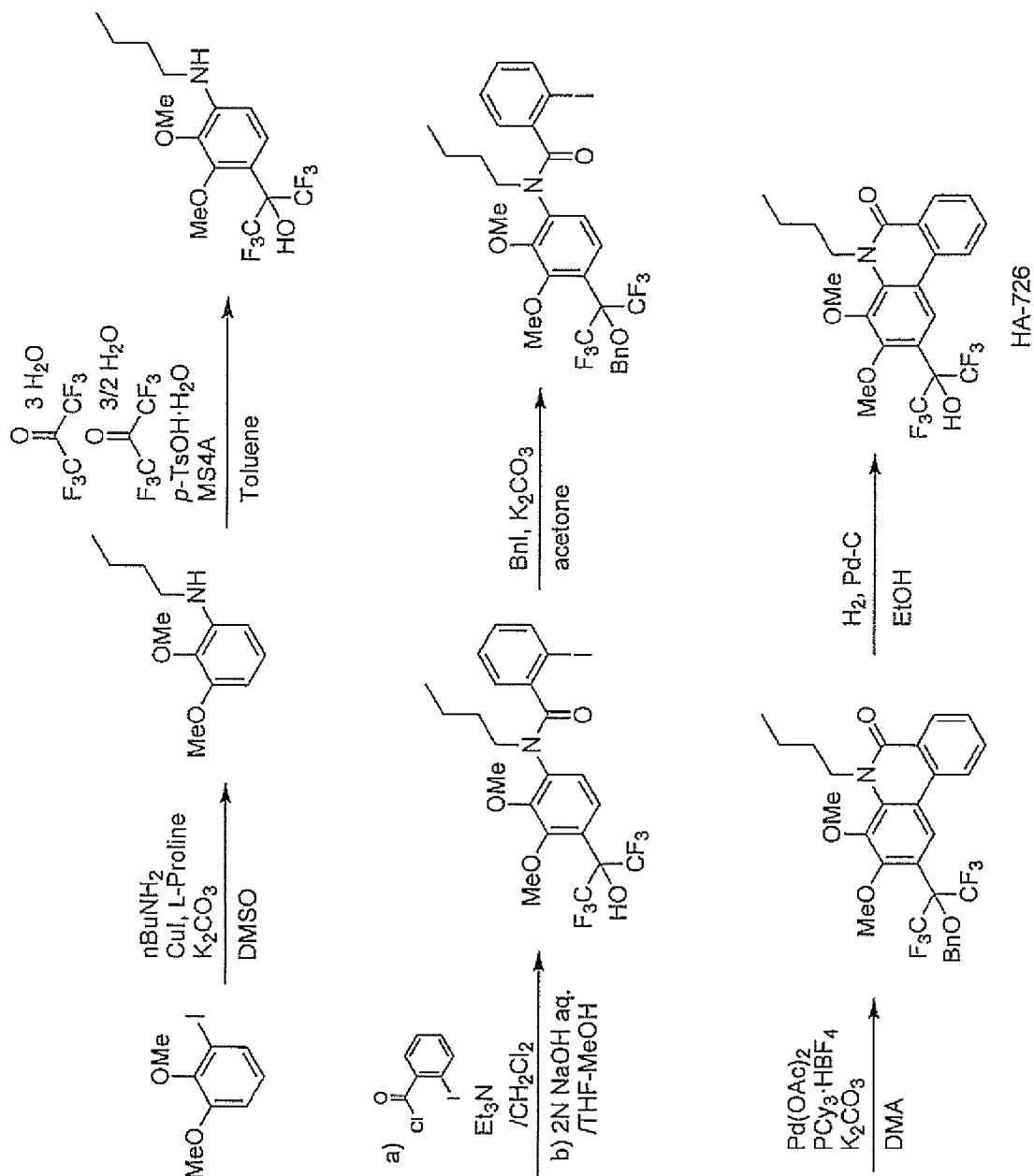
[0086] (合成例9)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-3, 4-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(HA-726)の合成

合成工程は下記のスキームに示される通りである。

[0087]

[化3]



[0088] (1) N-ブチル-2,3-ジメトキシアニリン (n) の合成

合成例2-(3)において、3-ヨードベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (j) の代わりに3-ヨード-1,2-ジメトキシベンゼン (i) を用いて同様にして目的物を得た。

[0089] (2) 2-(4-ブチルアミノ-2,3-ジメトキシフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (o) の合成

合成例2-(4)において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ [d] [1, 3] ジオ

キソール (k) の代わりにN-ブチル-2,3-ジメトキシアニリン (n) を用いて同様にして目的物を得た。

[0090] (3) N-ブチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3-ジメトキシフェニル]-2-ヨードベンズアミド (p) の合成

2-(4-ブチルアミノ-2,3-ジメトキシフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (o) (37.2 mg、0.099 mmol) に無水ジクロロメタン (1.0 mL)、トリエチルアミン (35.0 μ l、0.251 mmol)、塩化2-ヨードベンゾイル (52.1 mg、0.196 mmol) を加え、12時間室温で攪拌した。ジクロロメタンを減圧下で留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (0.3 mL)、メタノール (0.3 mL)、2 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、2時間室温で攪拌した。反応溶液に2 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：ジクロロメタン (1：3) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量58.7 mg (98%)。

[0091] (4) N-ブチル-N-[4-(2-ベンジルオキシ-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-2,3-ジメトキシフェニル]-2-ヨードベンズアミド (q) の合成

N-ブチル-N-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,3-ジメトキシフェニル]-2-ヨードベンズアミド (p) (48.2 mg、0.080 mmol) にアセトン (0.8 mL)、炭酸カリウム (33.2 mg、0.240 mmol)、ヨウ化ベンジル (87.2 mg、0.400 mmol) を加え、5時間60℃で攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (6：1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量51.5 mg (93%)。

[0092] (5) 5-ブチル-2-(2'-ベンジルオキシ-1',1',1',3',3',3'-ヘキサフルオロプロパン-2'-イル)-3,4-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン (r) の合成

合成例 1 - (3) において、N-ブチル-2-ヨード-N-フェニルベンズアミド (c) の代わりにN-ブチル-N-[4-(2-ベンジルオキシ-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-2,3-ジメトキシフェニル]-2-ヨードベンズアミド (q) を用いて同様にして目的物を得た (77%)。

[0093] (6) 5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-3, 4-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(HA-726)の合成

5-ブチル-2-(2' -ベンジルオキシ-1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロプロパン-2' -イル)-3, 4-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン (r) (29.0 mg、0.051 mmol) にエタノール (0.5 mL) と7.5%パラジウム-活性炭素 (4.0 mg) を加え、水素雰囲気下、6時間室温で攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、セライトで濾過し、ジクロロメタンと酢酸エチルで洗浄後、減圧濃縮した。粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル (9 : 1) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。収量24.2 mg (99%)。

[0094] HRMS (FAB) 計算値 : $C_{22}H_{22}F_6NO_4$ 478.1453; 測定値 : 478.1445 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.67 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.28 (qt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0095] (合成例 10)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -メトキシプロパン-2' -イル)-1, 4-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ29)の合成

合成例 9 において、N-ブチル-2,3-ジメトキシアニリン (n) の代わりにN-ブチル-2,5-ジメトキシアニリン、ヨウ化ベンジルの代わりにヨードメタンを用いて同様にして目的物を得た。

[0096] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 8.88 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.50 (d, 1H, J

= 6.7 Hz), 7.72 (dd, 1H, J = 8.6, 6.7 Hz), 7.58 (dd, 1H, J = 8.6, 6.7 Hz), 7.17 (s, 1H), 4.54-4.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.45 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0097] (合成例 1 1)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -メトキシプロパン-2' -イル)-1, 4, 8-トリメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ30)の合成

合成例 1 0 において、塩化2-ヨードベンゾイルの代わりに2-ヨード-5-メトキシ安息香酸とクロロメチレンジメチルイミニウム クロリド、ヨウ化ベンジルの代わりにヨードメタンを用いて同様にして目的物を得た。

[0098] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.82 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.30 (dd, 1H, J = 9.2, 3.1 Hz), 7.12 (s, 1H), 4.54-4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.46 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0099] (合成例 1 2)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-7-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ31)の合成

合成例 2 において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-6-メトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0100] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 9.1, 2.4 Hz), 5.09 (brs, 1H), 4.26 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.94 (s, 3H), 1.72 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.44 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0101] (合成例 1 3)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロ

パン-2'-イル)-9-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ32)の合成

合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール(k)の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-4-メトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0102] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.51 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (dd, 1H, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 5.22 (brs, 1H), 4.20 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.04 (s, 3H), 1.68 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

[0103] (合成例14)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-10-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ33)の合成

合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール(k)の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-3-メトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0104] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 9.75 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.9, 7.9$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 4.68 (brs, 1H), 4.30 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 4.01 (s, 3H), 1.74 (quin, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (sext, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.00 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

[0105] (合成例15)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-1-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ34)の合成

合成例9において、N-ブチル-2,3-ジメトキシアニリン(n)の代わりにN-ブチル-3-メトキシアニリンを用いて同様にして目的物を得た。

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.88 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 8.27 (brs, 1H), 7.79 (dd, 1H, $J = 8.5, 6.7$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J = 8.5, 6.7$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 9.8$

Hz), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.60-0.97 (m, 2H), 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0107] (合成例 16)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-1-ヒドロキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ35)及び5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-3-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ36)の合成

合成例2において、3-(ブチルアミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール(k)の代わりにN-ブチル-3-メトキシアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに塩化2-ヨードベンゾイルを用い、カラムクロマトグラフィーで分離することにより目的物をそれぞれ得た。

[0108] KZ35: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.5, 1.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.5, 7.9 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.36 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.50-3.20 (m, 2H), 1.80 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.52 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

KZ36: ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 9.52 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J = 8.5, 8.5, 1.2 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.5, 7.9 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.36 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.50-3.20 (m, 2H), 1.80 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.52 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0109] (合成例 17)

2-(2' -ベンジルオキシ-1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロプロパン-2' -イル)-5-ブチル-3-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ37)の合成

合成例9において、N-ブチル-2,3-ジメトキシアニリン(n)の代わりにN-ブチル-3-メトキシアニリンを用いて同様にして目的物を得た。

[0110] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 8.46 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.38 (s, 1H),

7.55-7.37 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.38 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.96 (s, 3H), 1.83 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.55 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.05 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0111] (合成例 18)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-7, 9-ジメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ38)の合成
合成例 2 において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-2,4-ジメトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.52 (brs, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.63 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.42 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 0.94 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0113] (合成例 19)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプロパン-2' -イル)-7, 8, 9-トリメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(KZ39)の合成

合成例 2 において、3- (ブチルアミノ) ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール (k) の代わりにN-ブチルアニリン、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸の代わりに2-ブロモ-4,5,6-トリメトキシ安息香酸を用いて同様にして目的物を得た。

[0114] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ 8.49 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.31 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 4.08 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (brs, 1H), 1.77 (quin, 2H, J = 7.3 Hz), 1.53 (sext, 2H, J = 7.3 Hz), 1.02 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

[0115] (合成例 20)

4-ブチル-11-(1', 1', 1', 3', 3', 3' -ヘキサフルオロ-2' -ヒドロキシプ

ロパン-2'-イル)-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] フェナントリジン-5(4H)-オン(HA-718)の合成

合成例 2 において、2-ヨード-5-メトキシ安息香酸とクロロメチレンジメチルイミニウム クロリドの代わりに塩化2-ヨードベンゾイルを用いて同様にして目的物を得た。

[0116] HRMS (FAB) 計算値: $C_{21}H_{18}F_6NO_4$ 462.1140; 測定値: 462.1169 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.98 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.68 (tt, J = 7.3, 7.9 Hz, 2H), 1.37 (qt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0117] (合成例 2 1)

5-ブチル-2-(1', 1', 1', 3', 3', 3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-3, 4, 8-トリメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(HA-727)の合成

合成例 9 において、塩化2-ヨードベンゾイルの代わりに2-ヨード-5-メトキシ安息香酸とクロロメチレンジメチルイミニウム クロリドを用いて同様にして目的物を得た。

[0118] HRMS (FAB) 計算値: $C_{23}H_{24}F_6NO_5$ 508.1559; 測定値: 508.1549 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.72 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.67 (tt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.28 (qt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0119] (合成例 2 2)

11-(2'-ベンジルオキシ-1', 1', 1', 3', 3', 3'-ヘキサフルオロプロパン-2'-イル)-4-ブチル-7-メトキシ-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-c] フェナントリジン-5(4H)-オン(HA-758)の合成

合成例 9 - (4) において、N-ブチル-N-[4-(2-ベンジルオキシ-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-イル)-2,3-ジメトキシフェニル]-2-ヨードベンズアミド (q) の代わりに4-ブチル-11-(1',1',1',3',3',3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-7-メトキシ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]フェナントリジン-5(4H)-オン(HA-719)を用いて同様にして目的物を得た。

[0120] HRMS (FAB) 計算値: $C_{29}H_{26}F_6NO_5$ 582.1715; 測定値: 582.1704 (M+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 5H), 7.31 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.69 (tt, J = 7.3, 7.9 Hz, 2H), 1.37 (qt, J = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0121] 表 1 に示した化合物は、すべて公知化合物であり、前記の合成例又は国際公開第 2011/093483 号 (特許文献 1)、西山 郵子「ステロイド骨格の代替となるフェナンスリジノン骨格を用いた生理活性物質の創製」 (URL: <http://doi.org/10.15083/00073871>) 等の公知文献に記載の方法に準じて製造した。

[0122] 例えば、YN029 (5-ブチル-2-(1',1',1',3',3',3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-9-ヒドロキシフェナントリジン-6(5H)-オン) は、西山 郵子「ステロイド骨格の代替となるフェナンスリジノン骨格を用いた生理活性物質の創製」 (URL: <http://doi.org/10.15083/00073871>) に記載された化合物であり、合成例 13 で得られた 5-ブチル-2-(1',1',1',3',3',3'-ヘキサフルオロ-2'-ヒドロキシプロパン-2'-イル)-9-メトキシフェナントリジン-6(5H)-オン (KZ32) を三臭化ホウ素で処理することにより得られ、以下の物性を有する。

Mp 250.0-252.5°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ: 8.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64

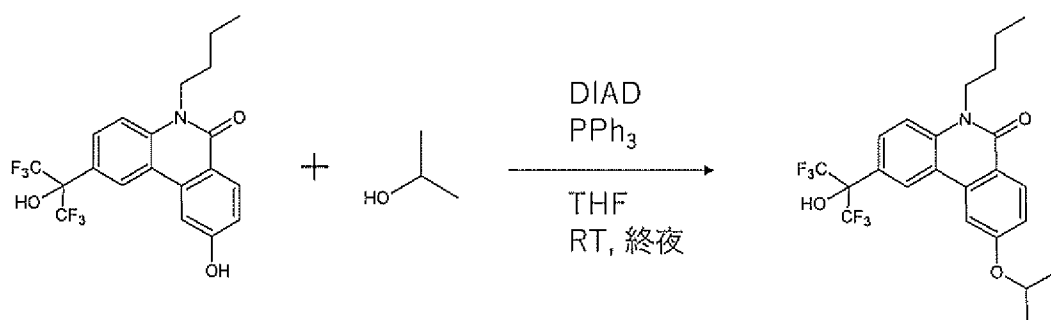
(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.66–1.60 (m, 2H), 1.41 (tq, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (FAB) calcd for $C_{20}H_{17}F_6NO_3$ 433.1113, found: 433.1118 (M)⁺.

[0123] (合成例 2 3)

5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-イソプロピルオキシフェナントリジン-6(5H)-オン(NR-03)の合成

[0124] [化4]



Y. Nishiyama, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 22 (2014) 2799–2808に記載の化合物5d (110 mg) に0℃にて無水テトラヒドロフラン、イソプロピルアルコール、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) 及びトリフェニルホスフィン (PPh₃) を加え、終夜室温で反応させることにより、目的物を得た。収量98 mg (81%)。

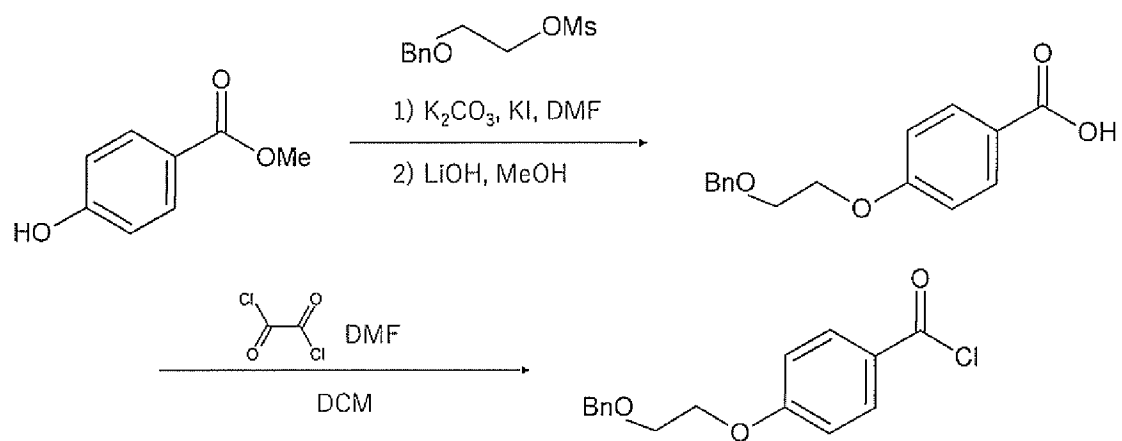
[0125] (合成例 2 4)

5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-(2-ヒドロキシエトキシ)フェナントリジン-6(5H)-オン(NR-04)の合成

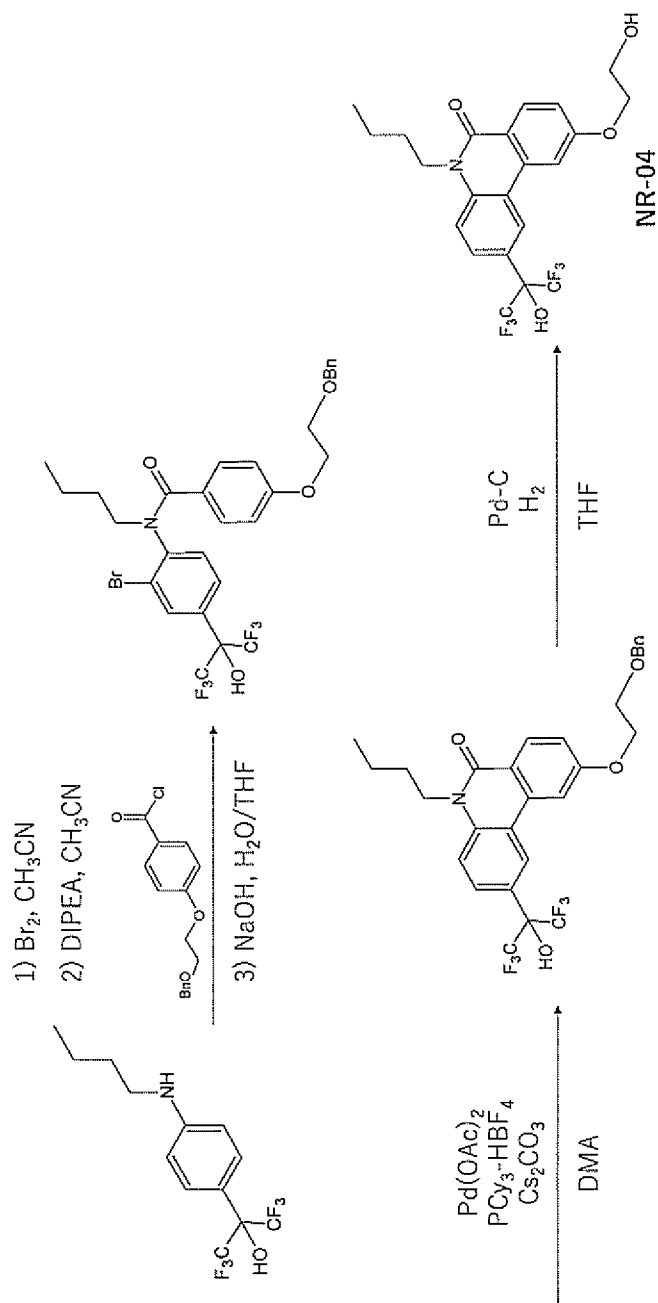
合成工程は下記のスキームに示される通りである。

[0126]

[化5]

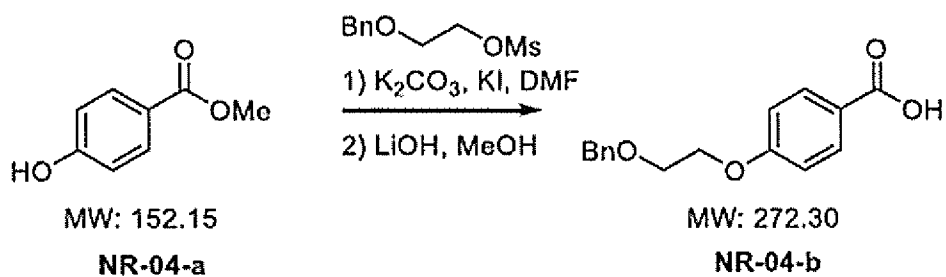


[化6]



[0127] (1)NR-04-bの合成

[0128] [化7]



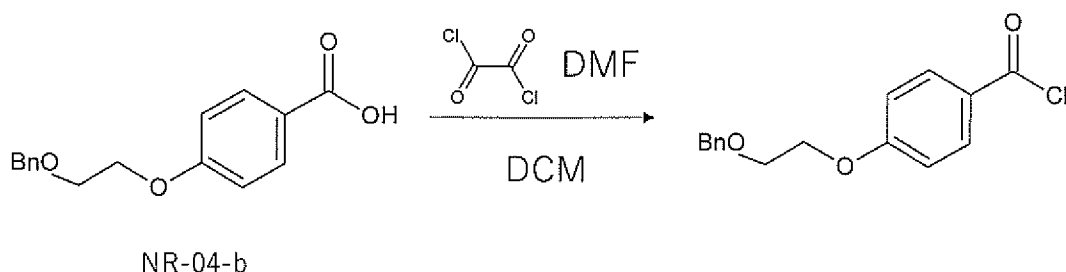
アルゴン雰囲気下、NR-04-a (95.0 g, 624 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.14 L) に仕込んだ。反応液に 2-(ベンジルオキシ) エチルメタンスルホネート (169 g, 734 mmol)、炭酸カリウム (152 g, 1.10 mol)、ヨウ化カリウム (24.4 g, 147 mmol) を順に添加した。反応液を 70℃ で 1 時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) を追加して、85℃ で 2 時間攪拌した。室温まで冷却し、MTBE (1.00 L)、市水 (2.00 L) を添加して分液した。水層を MTBE で抽出し、有機層をまとめて 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液、市水、飽和食塩水で順に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ別後、ろ液を濃縮することにより中間体を得た。

中間体全量をメタノール (800 mL) に仕込んだ。反応液に水酸化リチウム一水和物 (42.0 g, 1.00 mol) の水溶液 (800 mL) を添加し、2 時間攪拌した。溶媒を留去して、市水を添加し、塩酸を用いて pH2 に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層をまとめて飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を酢酸エチルから再結晶することにより白色固体の NR-04-b (138 g) を得た。(Y=81%)

[0129] (2)NR-04-1の合成

(2-1)NR-04-bの酸クロリド体の合成

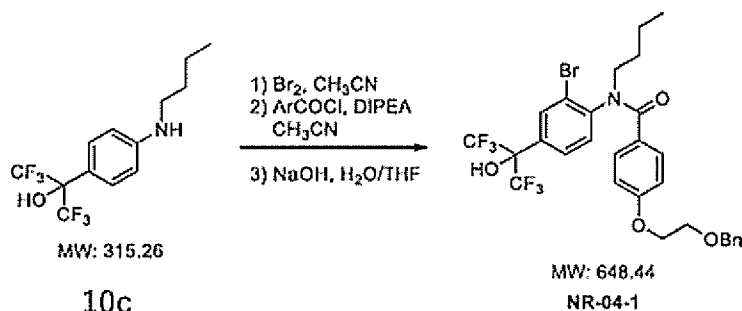
[0130] [化8]



アルゴン雰囲気下、NR-04-b (92.9 g, 341 mmol) をジクロロメタン (527 mL) に仕込んだ。反応液を水浴に浸し、塩化オキザリル (298 mL, 3.41 mol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.528 mL, 6.82 mmol) を添加した。室温で 3 時間攪拌し、溶媒を留去することで酸クロリド体を得た。

[0131] (2-2)NR-04-1の合成

[0132] [化9]

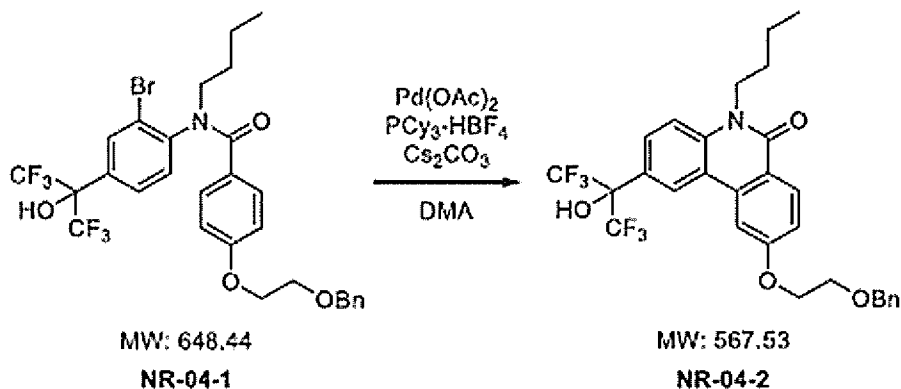


別のフラスコを用意し、アルゴン雰囲気下、Y. Nishiyama, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 22 (2014) 2799-2808に記載の化合物10c (43.0 g, 136 mmol) をアセトニトリル (258mL) に仕込んだ。氷冷下、臭素 (23.3 g, 146 mmol)/アセトニトリル (38.7 mL) 溶液を滴下し、室温で 4 時間撹拌した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (119 mL, 682 mmol) を滴下し、続いて上述で調製した酸クロリド体 (105 g)/アセトニトリル溶液 (258 mL) を滴下し、17 時間撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチルで置換した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (861 mL)、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (205 mL, 205 mmol) を添加し、3 時間撹拌した。反応液に 8N 水酸化ナトリウム水溶液 (51.3 mL, 205 mmol) を添加し、更に 6 時間撹拌した。溶媒を留去し、酢酸エチル、市水を添加した。2N 塩酸を用いて pH4.5 に調整し、分液した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣に IPE を添加し、不溶物をろ別した。ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣を精製することにより NR-04-1 (48.8g) を得た。(Y=55%)

[0133] (3)NR-04-2の合成

[0134]

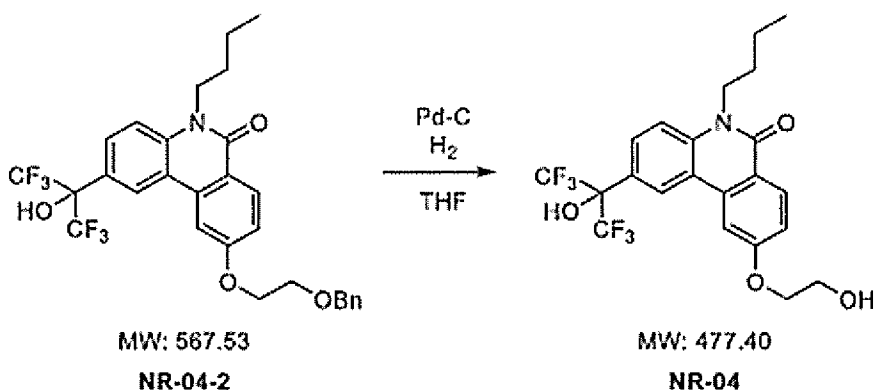
[化10]



アルゴン雰囲気下、NR-04-1 (46.6 g, 67.4 mmol) を N,N-ジメチルアセトアミド (438 mL) に仕込んだ。反応液に炭酸セシウム (98.8 g, 303 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.03 g, 13.5 mmol)、テトラフルオロボロ酸トリシクロヘキシルホスフィン (6.21 g, 16.9 mmol) を順に添加し、100℃ で 3 時間撹拌した。室温まで冷却し、セライトろ過した。ろ液を市水に注加し、塩酸で pH3~4 に調整後、MTBE で抽出した。有機層を市水、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を濃縮した。残渣を精製することにより NR-04-2 (25.0 g) を得た。(Y=65%)

[0135] (4)NR-04の合成

[0136] [化11]



アルゴン雰囲気下、NR-04-2 (25.0 g, 44.1 mmol) をテトラヒドロフラン (375 mL) に仕込んだ。反応液に 5% パラジウム-炭素 (18.8 g, 4.41 mmol, 50%wet 品) を添加し、系内を水素置換して、室温で 23 時間撹拌した。原料の残存を確認したため、反応液に 5% パラジウム-炭素 (10.0 g, 2.35 mmol,

50%wet 品)を添加し、室温で更に 66 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を精製することにより NR-04 (20.2 g)を得た。(Y=96%)

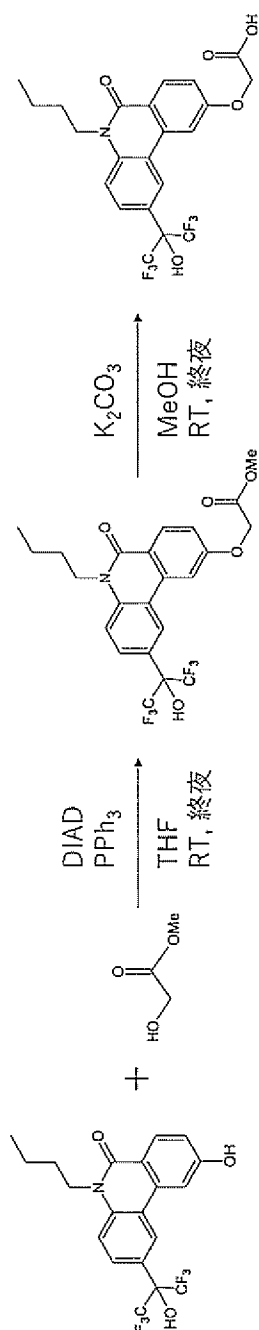
NR-04の¹H-NMRスペクトルを図4に示す。

[0137] (合成例 2 5)

5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-カルボキシメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(NR-05)の合成

[0138]

[化12]



[0139] (1)5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-メトキシカルボニルメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(NR-08)の合成

合成例23において、イソプロピルアルコールの代わりにグリコール酸メチルを用いて同様にして目的物を得た。

[0140] (2)5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)

)-9-カルボキシメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(NR-05)の合成

5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-メトキシカルボニルメトキシフェナントリジン-6(5H)-オン(NR-08) (60 mg) にメタノール、炭酸カリウムを加え、終夜室温で反応させることにより、目的物を得た。収量33 mg (57%)。

[0141] (合成例 2 6)

5-ブチル-2-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-9-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルオキシ)フェナントリジン-6(5H)-オン(NR-32)の合成

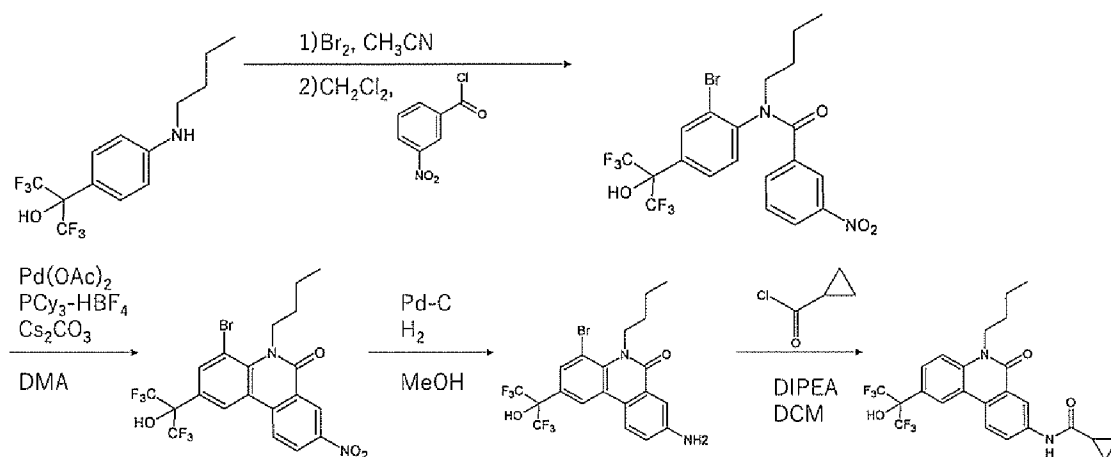
合成例 2 4 において、2-ベンジルオキシエタノールの代わりに2-ベンジルオキシ-2-メチルプロピルアルコールを用いて同様にして目的物を得た。

NR-32の¹H-NMRスペクトルを図 5 に示す。

[0142] (合成例 2 7)

NR-51の合成

[0143] [化13]



アルゴン雰囲気下、Y. Nishiyama, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 22 (2014) 2799-2808に記載の化合物10cをアセトニトリルに仕込んだ。氷冷下、臭素 / アセトニトリル溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタン、続いてm-ニトロベンゾイルクロリドを分割で添加、室温で終夜攪拌した。水酸化ナトリウム及びアセトニトリルを加え、室温で終夜反

応させることで中間体 1 を得た。アルゴン雰囲気下、中間体 1 を N, N-ジメチルアセトアミドに仕込んだ。反応液に炭酸セシウム、酢酸パラジウム(II)、テトラフルオロホウ酸トリシクロヘキシルホスフィンを順に添加、100℃で 1 時間攪拌し、中間体 2 を得た。アルゴン雰囲気下、中間体 2 をメタノールに仕込み、反応液にパラジウム-炭素を添加し、水素置換して室温で 1 時間攪拌し、中間体 3 を得た。中間体 3 とシクロプロパンカルボニルクロリドにジクロロメタン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンを添加し、メタノール、炭酸カリウム存在下で反応させて、NR-51 を得た。

NR-51 の ^1H -NMR スペクトルを図 6 に示す。

[0144] (合成例 28)

合成例 1 ~ 26、又は公知の方法に準じて、表 4 に記載のその他の化合物を合成した。

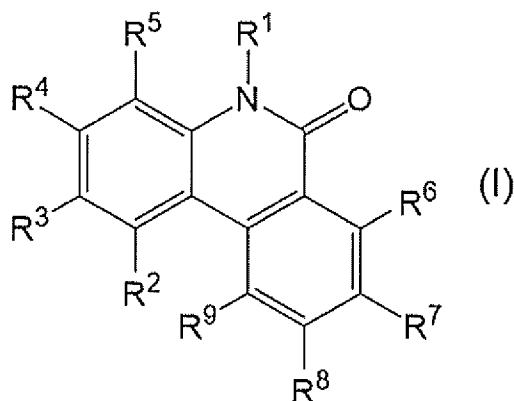
NR-19 の ^1H -NMR スペクトルを図 7 に示す。

[0145] 本明細書中で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



[式中、

R¹は、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルケニル、C₄～C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（前記の基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、C(O)Z（Zは水素、ヒドロキシル、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルケニル、C₄～C₆シクロアルキニル若しくはNH₂である）、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルケニル、C₄～C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、Q-(C₁～C₈アルキル)、Q-(C₂～C₈アルケニル)、Q-(C₂～C₈アルキニル)、Q-(C₃～C₆シクロアルキル)、Q-(C₃～C₆シクロアルケニル)、Q-(C₄～C₆シクロアルキニル)、Q-(ヘテロシクリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)又はQ-(ヘテロアリールアルキル)（QはO、NH若しくはSである）によって置換されている）から選択され；

$R^2 \sim R^9$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 OSO_3H 、 $C(O)Z$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である)、 $NH-C(O)Z$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である)、 $NH-C(NH)Z$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である)、 $N(R^{10})(R^{11})$ (R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである)、 $Q-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-($ ヘテロシクリル)、 $Q-($ アリール)、 $Q-($ アリールアルキル)、 $Q-($ ヘテロアリール)及び $Q-($ ヘテロアリールアルキル) (Q は O 、 NH 若しくは S である)、並びに $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル (前記の基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $C(O)Z$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $NH-C(O)Z$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$

シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である)、 $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$
 $(\text{R}^{10}$ 及び R^{11} は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $\text{Q}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{シクロアルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリール})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリールアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロアリール})$ 又は $\text{Q}-(\text{ヘテロアリールアルキル})$ (Q は O 、 NH 若しくは S である) によって置換されている) からなる置換基群Aから選択され;

ただし、 $\text{R}^2\sim\text{R}^5$ のいずれか2個は、それらが結合するフェナントリジン環上の炭素原子と一緒にフェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリール (前記フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{Z}$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $\text{Q}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{シクロアルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリール})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリールアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロアリール})$ 又は $\text{Q}-(\text{ヘテロアリールアルキル})$ (Q は O 、 NH 若しくは S である) によって置換されている) からなる置換基群Bから選択され;

-(ヘテロアリール)又はQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) を形成してもよく、或いはR⁶~R⁸のいずれか2個は、それらが結合するフェナントリジン環上の炭素原子と一緒に becoming フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリール (前記フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、C(O)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル若しくはNH₂である)、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、Q-(C₁~C₈アルキル)、Q-(C₂~C₈アルケニル)、Q-(C₂~C₈アルキニル)、Q-(C₃~C₆シクロアルキル)、Q-(C₃~C₆シクロアルケニル)、Q-(C₄~C₆シクロアルキニル)、Q-(ヘテロシクリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)又はQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) を形成してもよい]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする抗SARS-CoV-2薬。

[請求項2] R¹がC₃~C₇アルキルである請求項1記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項3] R¹がC₄アルキルである請求項1記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項4] R³が1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イルである請求項1~3のいずれか1項に記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項5] R⁴とR⁵の2つの基、及び／又はR⁷とR⁸の2つの基がメチレンジオキ

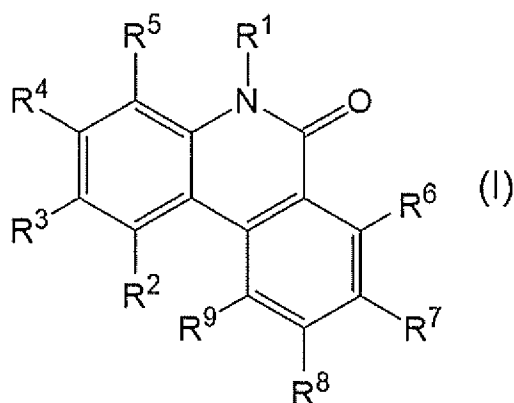
シである請求項1～4のいずれか1項に記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項6] R^2 及び $R^4 \sim R^9$ の少なくとも1つがメトキシル、ヒドロキシル及びハロゲンから選択される基である請求項1～5のいずれか1項に記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項7] COVID-19の予防又は治療に用いられる請求項1～6のいずれか1項に記載の抗SARS-CoV-2薬。

[請求項8] 式(I)：

[化2]



[式中、

R^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル（前記の基は、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 NH_2 、 NO_2 、 $C(=O)Z$ （ Z は水素、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である）、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル）から選択される基である。

ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、Q-(C₁~C₈アルキル)、Q-(C₂~C₈アルケニル)、Q-(C₂~C₈アルキニル)、Q-(C₃~C₆シクロアルキル)、Q-(C₃~C₆シクロアルケニル)、Q-(C₄~C₆シクロアルキニル)、Q-(ヘテロシクリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)又はQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである) によって置換されている) から選択され;

R²~R⁹は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、OSO₃H、C(O)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくはNH₂である)、NH-C(O)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくはNH₂である)、NH-C(NH)Z (Zは水素、ヒドロキシル、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくはNH₂である)、N(R¹⁰)(R¹¹) (R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである)、Q-(C₁~C₈アルキル)、Q-(C₂~C₈アルケニル)、Q-(C₂~C₈アルキニル)、Q-(C₃~C₆シクロアルキル)、Q-(C₃~C₆シクロアルケニル)、Q-(C₄~C₆シクロアルキニル)、Q-(ヘテロシクリル)、Q-(アリール)、Q-(アリールアルキル)、Q-(ヘテロアリール)及びQ-(ヘテロアリールアルキル) (QはO、NH若しくはSである)、並びにC₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、C₃~C₆シクロアルキル、C₃~C₆シクロアルケニル、C₄~C₆シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキル (前記の基は、それぞれ独立して、非

置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、 N
 H_2 、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{Z}$ (Z は水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ ア
アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロア
アルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル若しくは NH_2 である)、 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{Z}$ (
 Z は水素、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$
アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$
シクロアルキニル、ヘテロシクリル若しくは NH_2 である)、 $\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$
(R^{10} 及び R^{11} は、それぞれ独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニ
ル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニ
ル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル若しくはヘテロシクリルである)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$
アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキ
ル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルキニル、ヘテロシク
リル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロア
リール、ヘテロアリールアルキル、 $\text{Q}-(\text{C}_1\sim\text{C}_8\text{アルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{ア
ルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_2\sim\text{C}_8\text{アルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3\sim\text{C}_6\text{シクロアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_3
\sim\text{C}_6\text{シクロアルケニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{C}_4\sim\text{C}_6\text{シクロアルキニル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロシ
クリル})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリール})$ 、 $\text{Q}-(\text{アリールアルキル})$ 、 $\text{Q}-(\text{ヘテロアリール
})$ 又は $\text{Q}-(\text{ヘテロアリールアルキル})$ (Q は O 、 NH 若しくは S である) によ
って置換されている) からなる置換基群Aから選択され；

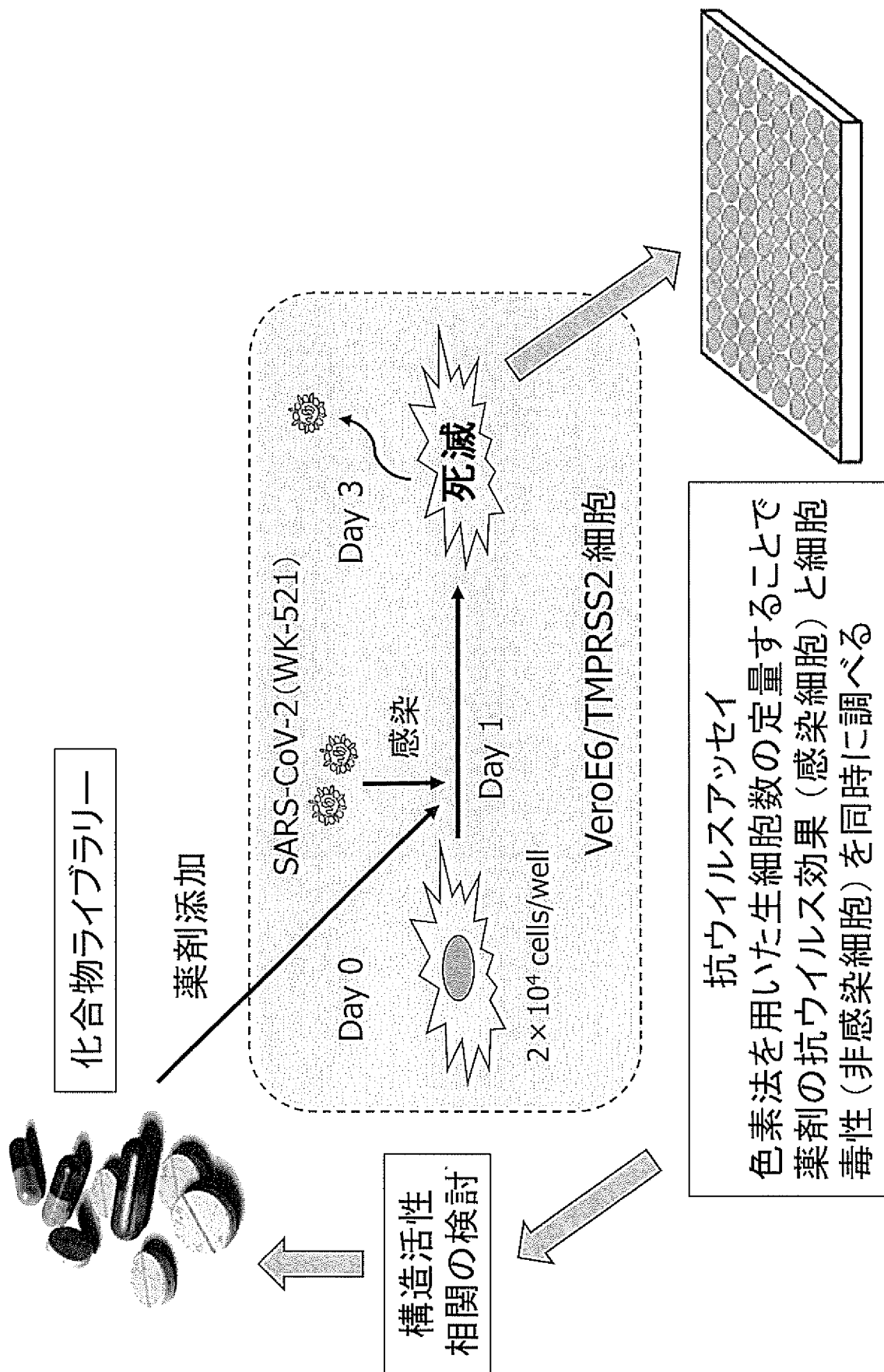
ただし、R²～R⁵のいずれか2個は、それらが結合するフェナントリジン環上の炭素原子と一緒にあってフェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリール（前記フェナントリジン環と縮合するシクロアルキル、ヘテロシクリル若しくはアリールは、それぞれ独立して、非置換であるか、或いは1個若しくは複数のハロゲン、ヒドロキシル、NH₂、NO₂、C(0)Z（Zは水素、ヒドロキシル、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、C₃～C₆シクロアルケニル、C₄～C₆シクロアルキニル若しくはNH₂である）、C₁～C₈アルキル、C₂～C₈アルケニル、C₂～C₈アルキニル、C

$_3\sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_4\sim C_6$ シクロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $Q-(C_1\sim C_8$ アルキル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルケニル)、 $Q-(C_2\sim C_8$ アルキニル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルキル)、 $Q-(C_3\sim C_6$ シクロアルケニル)、 $Q-(C_4\sim C_6$ シクロアルキニル)、 $Q-($ ヘテロシクリル)、 $Q-($ アリール)、 $Q-($ アリールアルキル)、 $Q-($ ヘテロアリール)又は $Q-($ ヘテロアリールアルキル) (Q は O 、 NH 若しくは S である) によって置換されている) を形成してもよく、

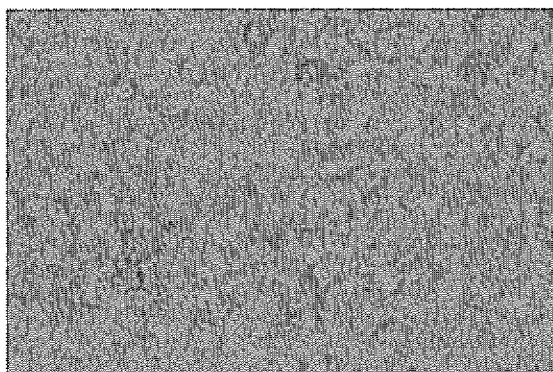
R^7 及び R^8 の少なくともいずれかが、ヒドロキシル、 $O-(C_1\sim C_8$ アルキル)、又はアルキル部分がヒドロキシルで置換された $O-(C_1\sim C_8$ アルキル)である]

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

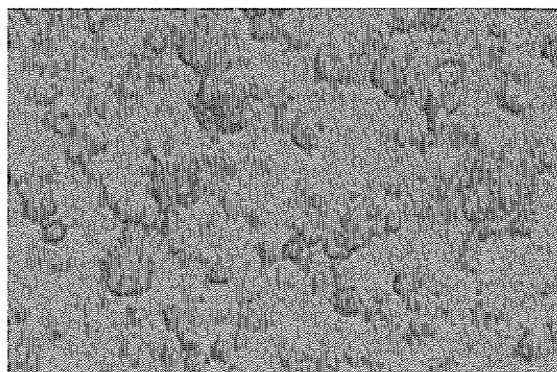
[図1]



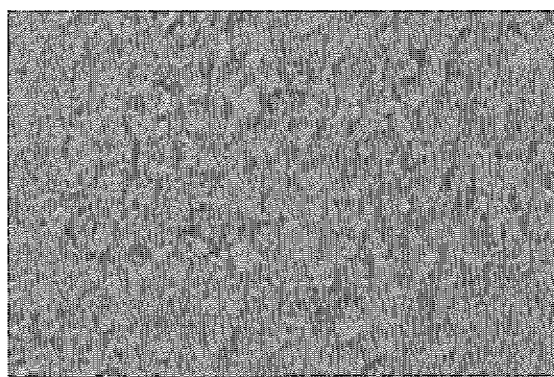
[図2]



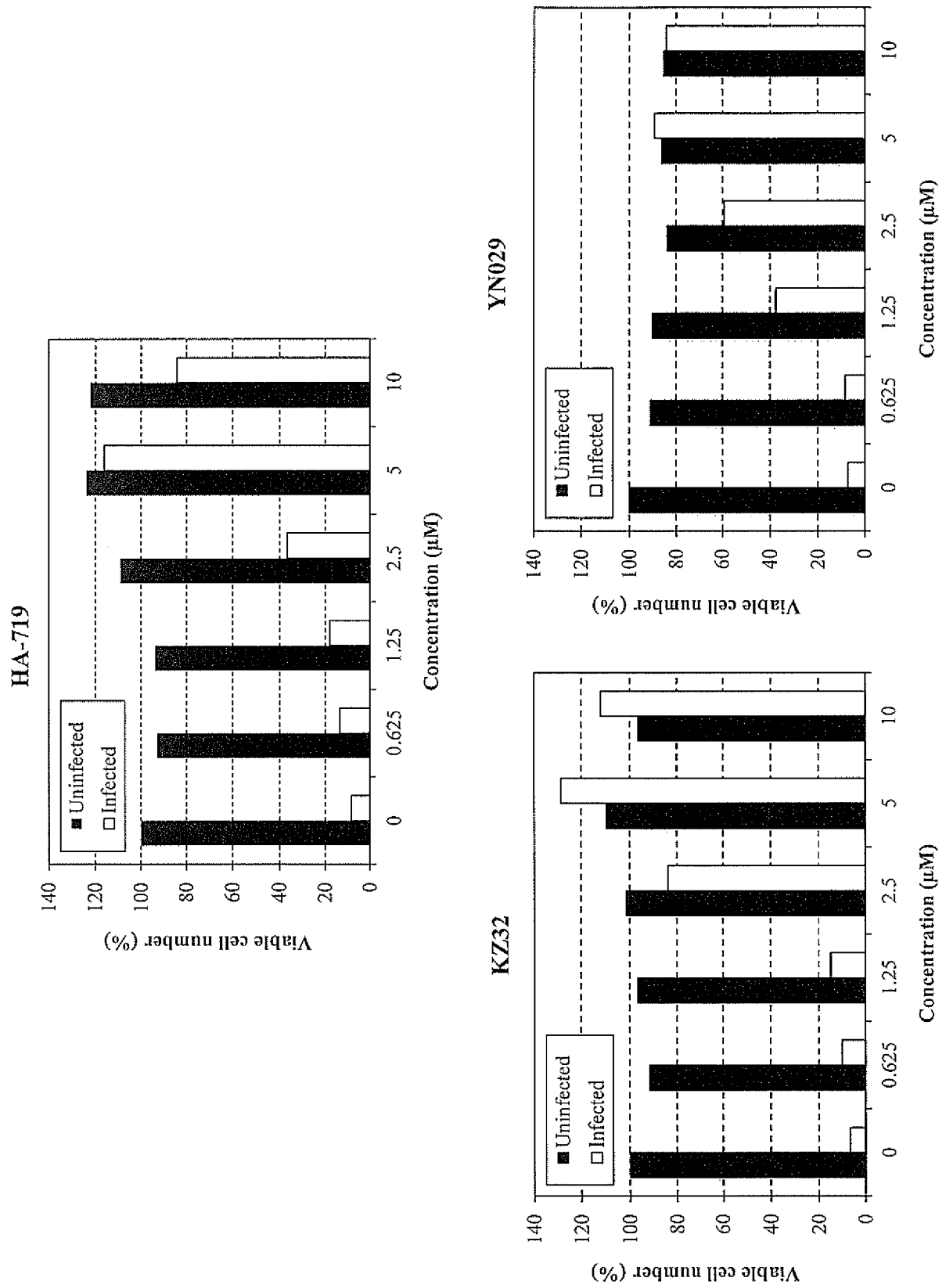
SARS-CoV-2 非感染細胞



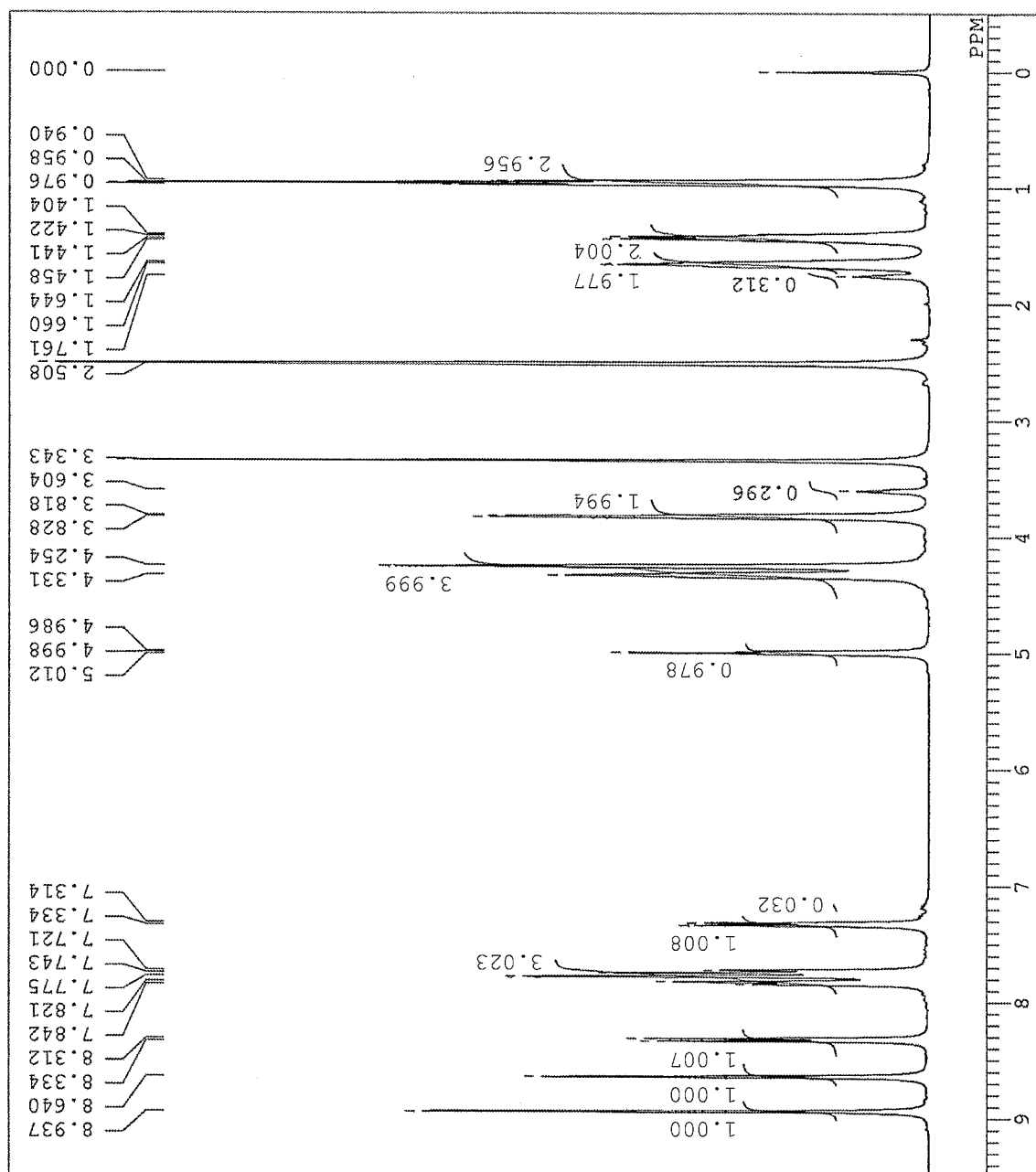
SARS-CoV-2 感染細胞

SARS-CoV-2 感染細胞
+ HA-719 (5 μ M)

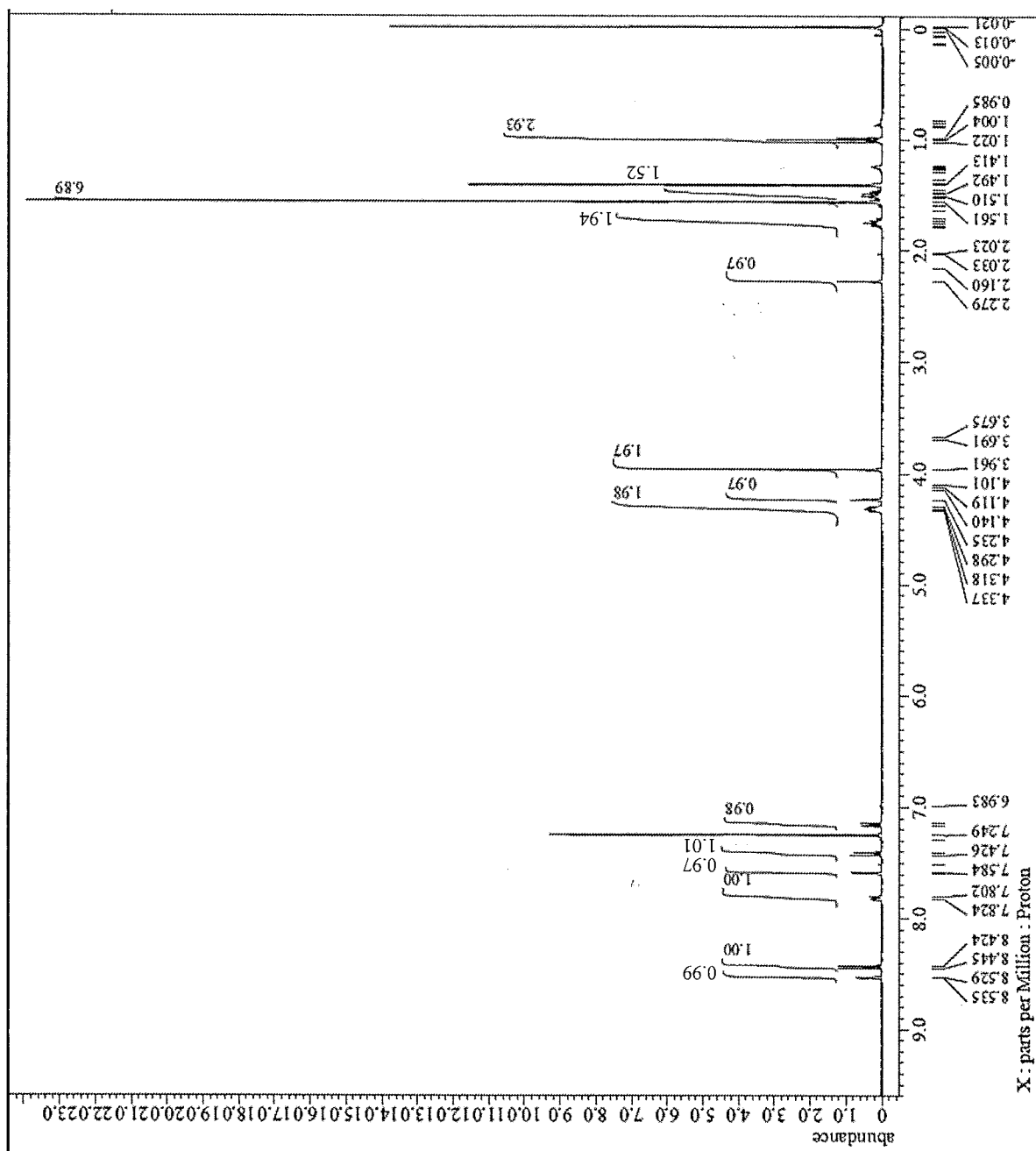
[図3]



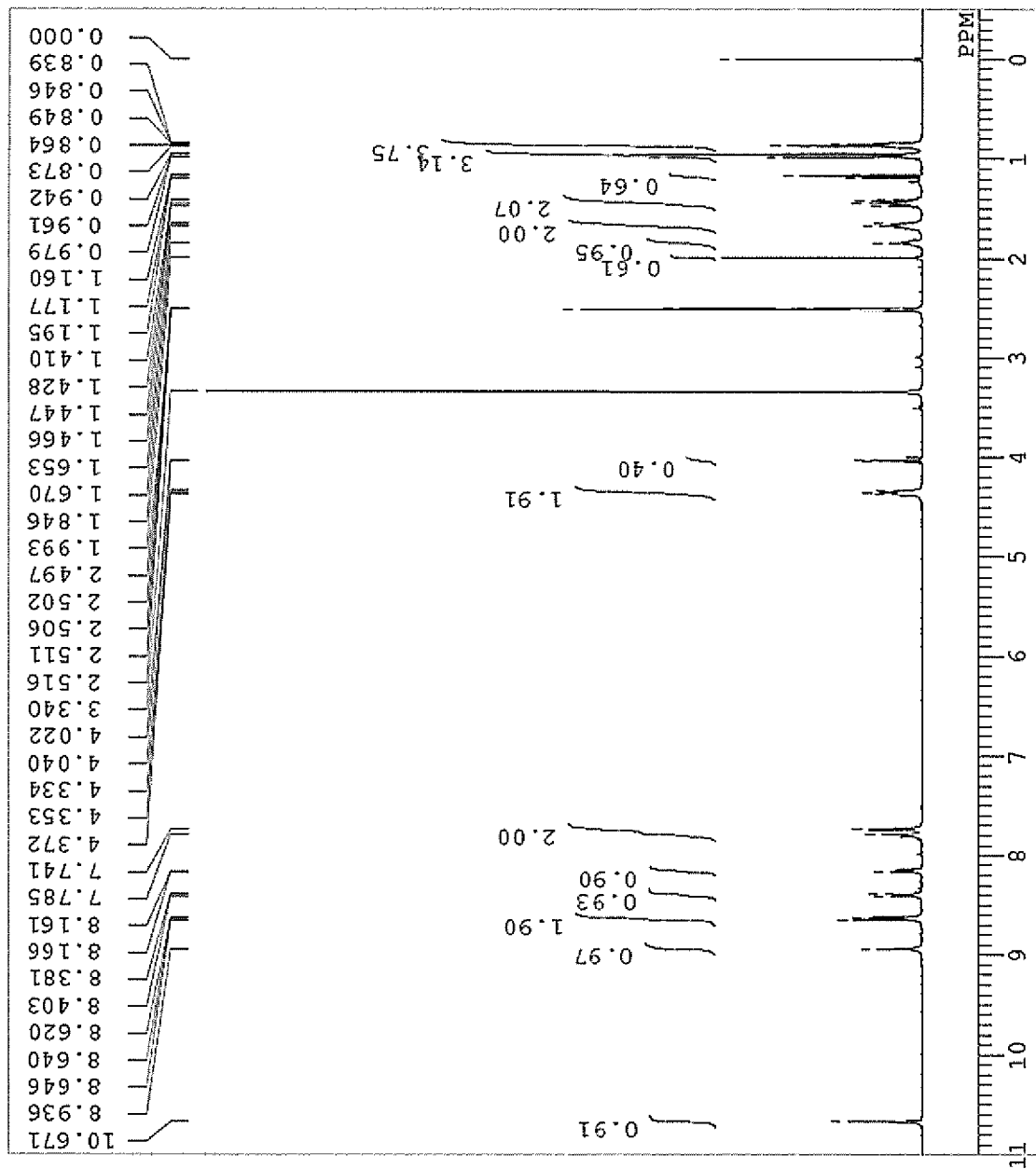
[図4]



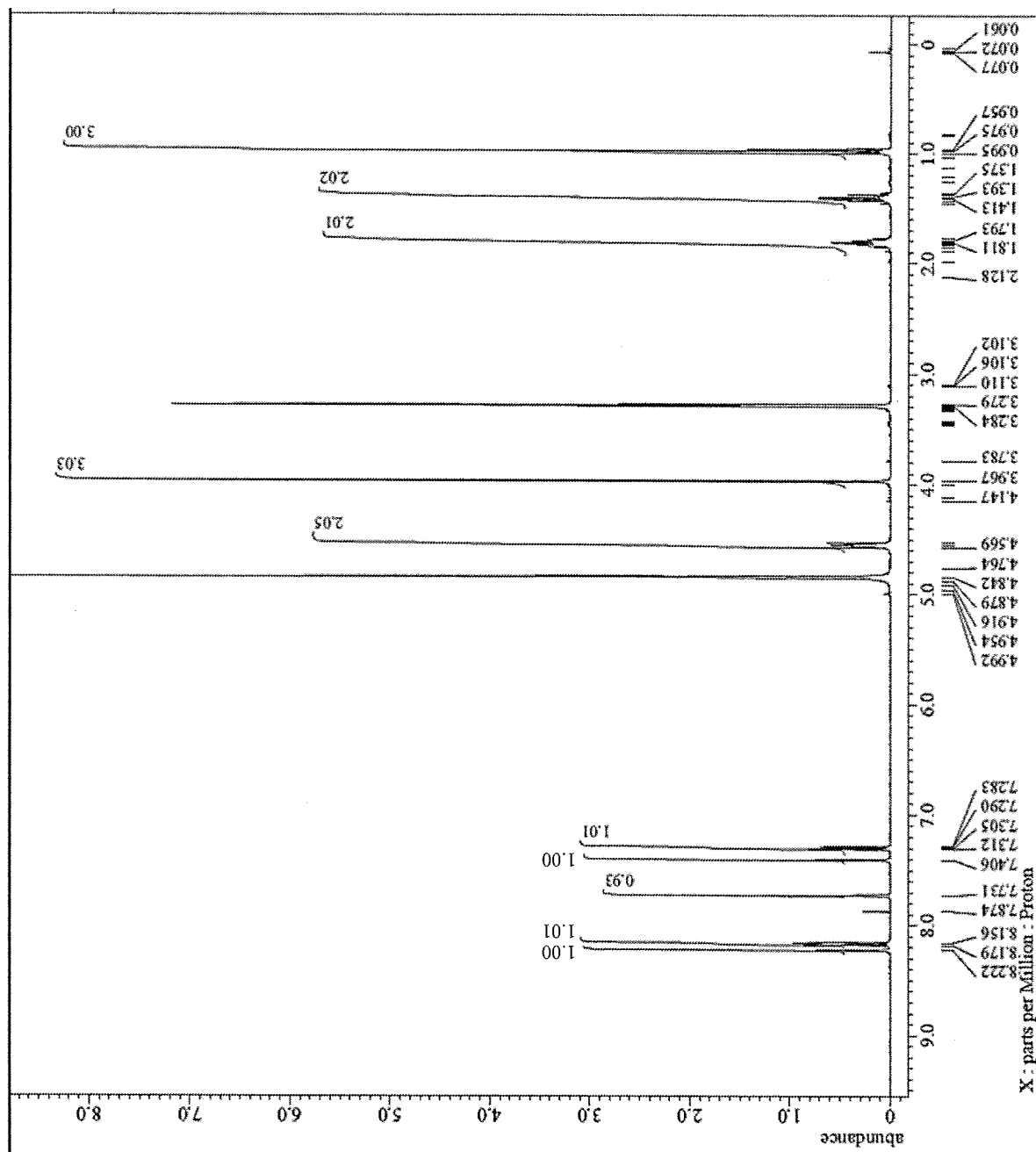
[図5]



[9]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018617

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/473(2006.01)i; A61K 31/4741(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; C07D 221/12(2006.01)i; C07D 491/056(2006.01)i

FI: A61K31/473; A61K31/4741; A61P31/14; C07D491/056; C07D221/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/473; A61K31/4741; A61P31/14; C07D221/12; C07D491/056

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	RASOOL, Nauman et al., "Insights into the inhibitory potential of selective phytochemicals against Mpro of 2019-nCoV: a computer-aided study", Structural Chemistry, 01 May 2020, vol. 31, no. 5, pp. 1777-1783, ISSN 1040-0400 abstract, page 1780, right column, page 1782, tables 1, 2	1, 7 2-6, 8
X A	WO 2011/093483 A1 (KAGOSHIMA UNIVERSITY) 04 August 2011 (2011-08-04) claims, synthesis examples B-34 to B-37, B-39, B-40, B-43, B-45, B-50, B-51, B-53, B-54	8 1-7
X A	AOYAMA, Hiroshi et al., "Fused heterocyclic amido compounds as anti-hepatitis C virus agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, vol. 19, no. 8, pp. 2675-2687 in particular, compounds 13, 14, 18-22, 24, 27	8 1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2021 (23.06.2021)

Date of mailing of the international search report

06 July 2021 (06.07.2021)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018617

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	NISHIYAMA, Yuko et al., "Structure-activity relationship-guided development of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma (RORγ)-selective inverse agonists with a phenanthridin-6(5H)-one skeleton from a liver X receptor ligand", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, vol. 22, no. 9, pp. 2799-2808 in particular, compounds 4d, 4e, 5d	8 1-7
X A	NISHIYAMA, Yuko et al., "Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor (PR) Antagonists with a Phenanthridinone Skeleton", ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, vol. 9, no. 7, pp. 641-645 in particular, compounds 29, 30	8 1-7
A	CN 110960532 A (JIN, Xiaofei) 07 April 2020 (2020-04-07) entire text, in particular, claims, formula 11	1-8
A	LIN, Shingyen et al., "Structural Basis for the Identification of the N-Terminal Domain of Coronavirus Nucleocapsid Protein as an Antiviral Target", Journal of Medicinal Chemistry, 2014, vol. 57, no. 6, pp. 2247-2257, ISSN 0022-2623 entire text	1-8
A	ZUMLA, Alimuddin et al., "Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options", Nature Reviews Drug Discovery, 2016, vol. 15, no. 5, pp. 327-347, ISSN 1474-1776 entire text, in particular, table 2, page 337, left column	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/018617

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011/093483 A1	04 Aug. 2011	EP 2532652 A1 claims, synthesis examples B-34 to B- 37, B-39, B-40, B-43, B-45, B-50, B-51, B- 53, B-54 US 2012/0316342 A1 CN 102812007 A KR 10-2012-0115565 A (Family: none)	
CN 110960532 A	07 Apr. 2020		

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/473(2006.01)i; A61K 31/4741(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; C07D 221/12(2006.01)i; C07D 491/056(2006.01)i FI: A61K31/473; A61K31/4741; A61P31/14; C07D491/056; C07D221/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/473; A61K31/4741; A61P31/14; C07D221/12; C07D491/056 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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAlplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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	RASOOL, Nouman et al., Insights into the inhibitory potential of selective phytochemicals against Mpro of 2019-nCoV: a computer-aided study, Structural Chemistry, 2020.05.01, Vol.31, No.5, pp.1777-1783, ISSN 1040-0400 Abstract, 第1780頁右欄, 第1782頁, Table 1, 2	1, 7
A		2-6, 8
X	WO 2011/093483 A1 (国立大学法人鹿児島大学) 04.08.2011 (2011-08-04) 特許請求の範囲, 合成例B-34~B-37, B-39, B-40, B-43, B-45, B-50, B-51, B-53, B-54	8
A		1-7
X	AOYAMA, Hiroshi et al., Fused heterocyclic amido compounds as anti-hepatitis C virus agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2011, Vol.19, No.8, pp.2675-2687 特に化合物13, 14, 18-22, 24, 27	8
A		1-7
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 23.06.2021		国際調査報告の発送日 06.07.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 新留 素子 4C 2939 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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	NISHIYAMA, Yuko et al., Structure-activity relationship-guided development of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma (ROR γ)-selective inverse agonists with a phenanthridin-6(5H)-one skeleton from a liver X receptor ligand, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, Vol.22, No.9, pp.2799-2808 特に化合物4d, 4e, 5d	8
A		1-7
X	NISHIYAMA, Yuko et al., Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor (PR) Antagonists with a Phenanthridinone Skeleton, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2018, Vol.9, No.7, pp.641-645 特に化合物29, 30	8
A		1-7
A	CN 110960532 A (JIN XIAOFEI) 07.04.2020 (2020 - 04 - 07) 全文、特に特許請求の範囲、式11	1-8
A	LIN, Shing-Yen et al., Structural Basis for the Identification of the N-Terminal Domain of Coronavirus Nucleocapsid Protein as an Antiviral Target, Journal of Medicinal Chemistry, 2014, Vol.57, No.6, pp.2247-2257, ISSN 0022-2623 全文	1-8
A	ZUMLA, Alimuddin et al., Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options, Nature Reviews Drug Discovery, 2016, Vol.15, No.5, pp.327-347, ISSN 1474-1776 全文、特にTable 2, 第337頁左欄	1-8

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/JP2021/018617

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO	2011/093483	A1	04.08.2011	EP 2532652 A1 Claims, Synthesis Examples B-34~B-37, B-39, B-40, B-43, B-45, B-50, B-51, B-53, B-54 US 2012/0316342 A1 CN 102812007 A KR 10-2012-0115565 A	
CN	110960532	A	07.04.2020	(ファミリーなし)	