

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-525359

(P2023-525359A)

(43)公表日 令和5年6月15日(2023.6.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/56 (2006.01)	C 0 7 D 213/56	C S P 4 C 0 5 5
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 K 31/4406(2006.01)	A 6 1 K 31/4406	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全149頁)

(21)出願番号	特願2022-569149(P2022-569149)	(71)出願人	598063203
(86)(22)出願日	令和3年3月15日(2021.3.15)		パーデュー・リサーチ・ファウンデーション
(85)翻訳文提出日	令和4年12月20日(2022.12.20)		PURDUE RESEARCH FOUNDATION
(86)国際出願番号	PCT/US2021/022375		アメリカ合衆国 47906 インディアナ州, ウェスト ラファイエット, スイート 2500, ファウンドリー ドライブ 101
(87)国際公開番号	WO2021/230973	(74)代理人	100102978
(87)国際公開日	令和3年11月18日(2021.11.18)		弁理士 清水 初志
(31)優先権主張番号	63/025,775	(74)代理人	100102118
(32)優先日	令和2年5月15日(2020.5.15)		弁理士 春名 雅夫
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100160923
(31)優先権主張番号	63/120,091		弁理士 山口 裕孝
(32)優先日	令和2年12月1日(2020.12.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA)		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 SARSの治療のための化合物

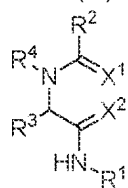
(57)【要約】

SARS-CoV-2(COVID)のビスアミド阻害物質、前記ビスアミド阻害物質を含む薬学的組成物、および重症急性呼吸器症候群を治療する方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(1)：



(1)

10

の化合物であって、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、9～10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、もしくは $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、もしくはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、もしくはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

20

各 $R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8～10員ピシクリル、もしくは9～10員トリシクリルであり；

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、もしくは8～10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^4$ は、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロシクリル、アルキレン-ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、もしくは9～10員トリシクリルであり；

$X^1$ および $X^2$ は独立してOもしくは $-CR^5R^6$ であり；かつ

30

$R^5$ および $R^6$ は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、もしくはアルキレン-ヘテロシクロアルキルである、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

$R^1$ が-ヘテロシクリルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^1$ が8～10員ピシクリルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^1$ が9～10員トリシクリルである、請求項1記載の化合物。

40

## 【請求項 5】

$R^1$ が $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R^{1a}$ が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ である、請求項1または5記載の化合物。

## 【請求項 7】

$R^{1b}$ がアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ である、請求項1または5記載の化合物。

## 【請求項 8】

50

$R^{1c}$ が独立してHまたはアルキルである、請求項6または7記載の化合物。

【請求項9】

2つある場合の $R^{1c}$ が、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得る、請求項6または7記載の化合物。

【請求項10】

$R^2$ がヘテロシクリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

$R^2$ がアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項12】

$R^2$ が8～10員ピシクリルである、請求項1記載の化合物。

10

【請求項13】

$R^2$ が9～10員トリシクリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

$R^3$ が置換アリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項15】

$R^3$ が置換シクロアルキルである、請求項1記載の化合物。

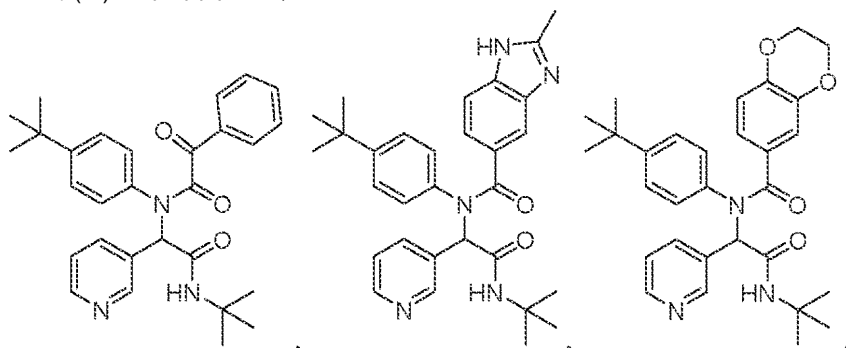
【請求項16】

$R^3$ が8～10員ヘテロ-ピシクリルである、請求項1記載の化合物。

【請求項17】

式(1)の化合物が、

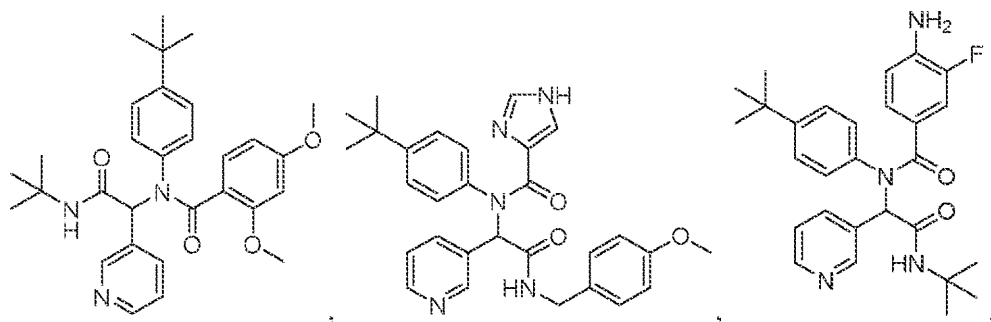
20



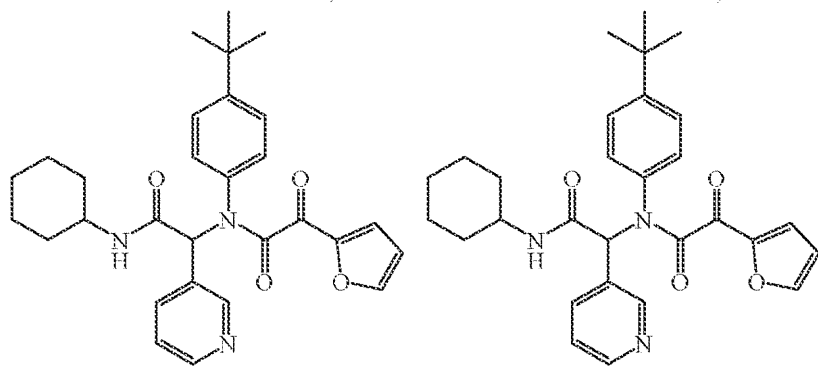
30

40

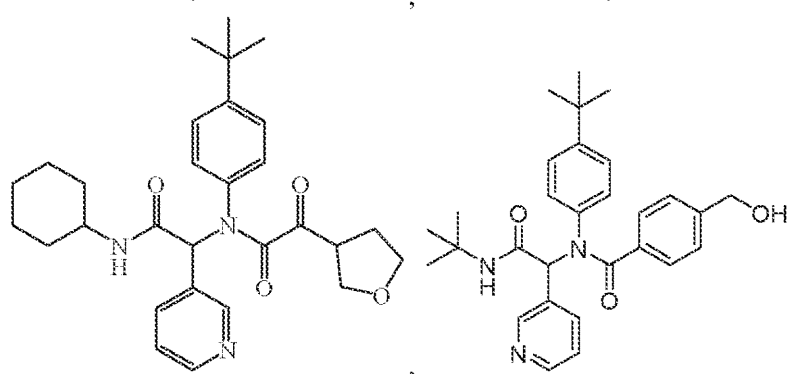
50



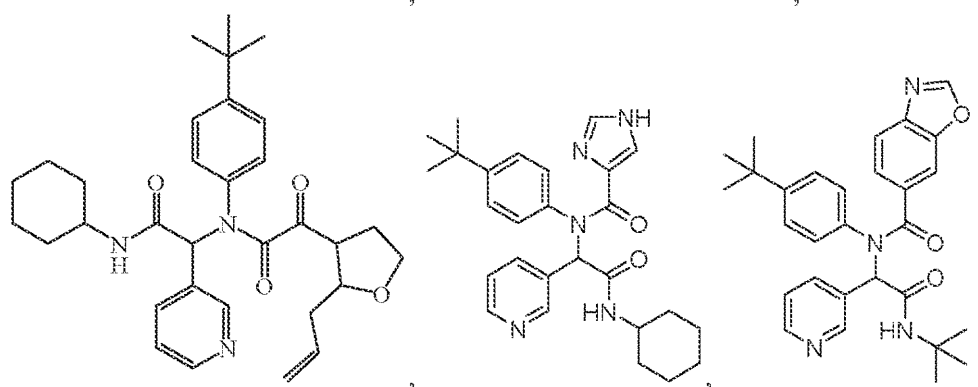
10



20

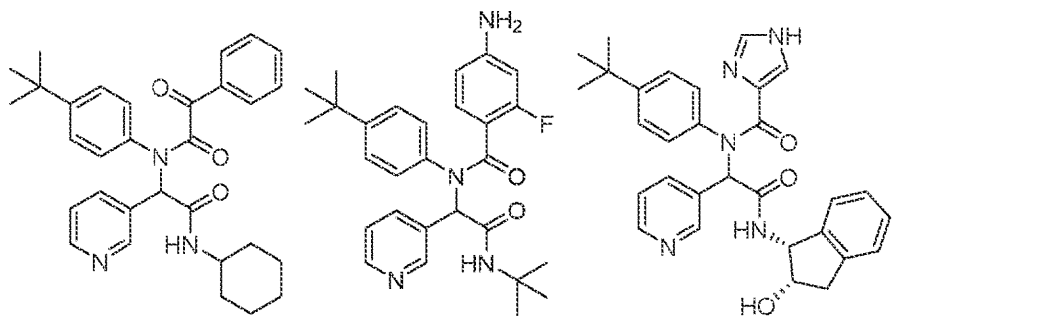


30

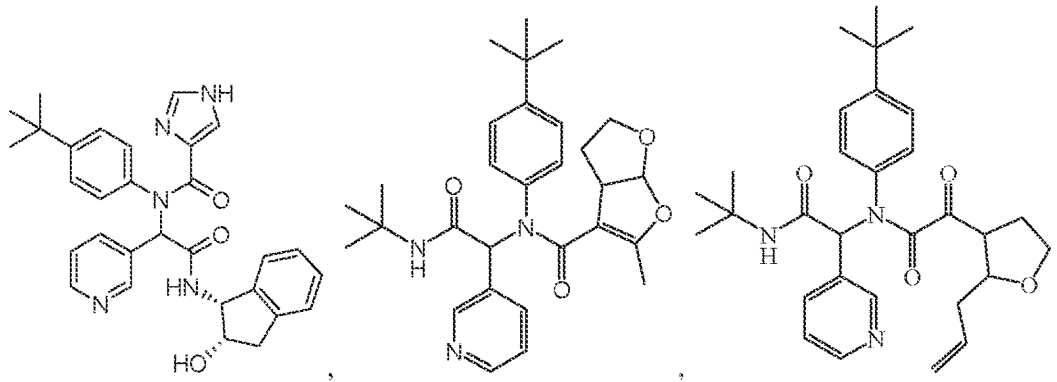


40

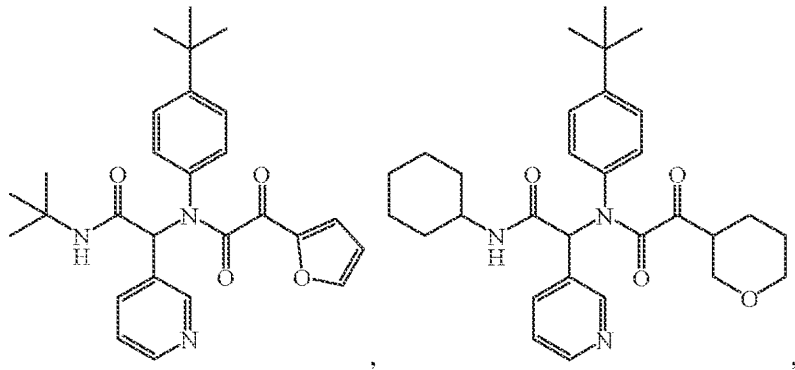
50



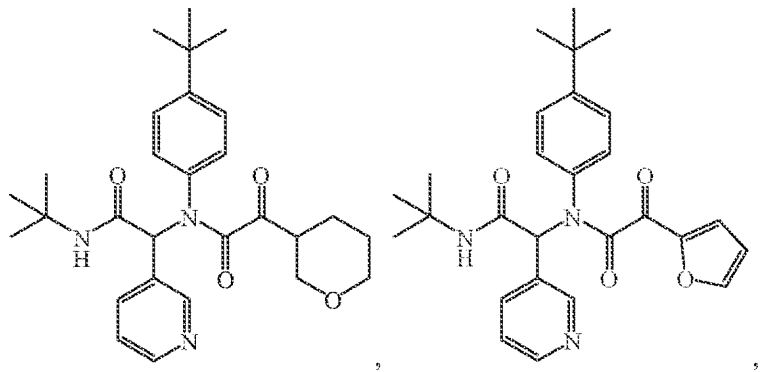
10



20

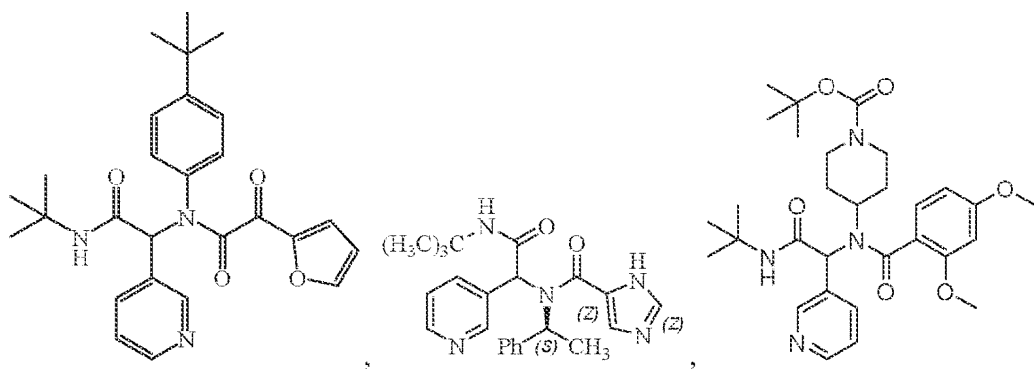


30

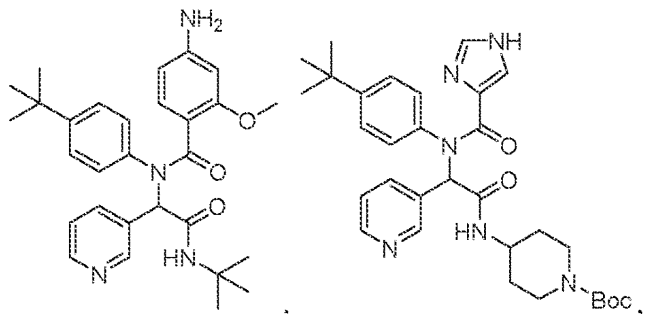


40

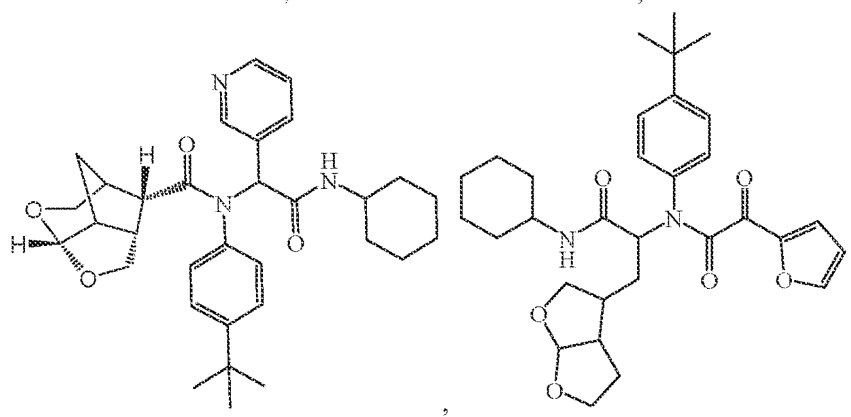
50



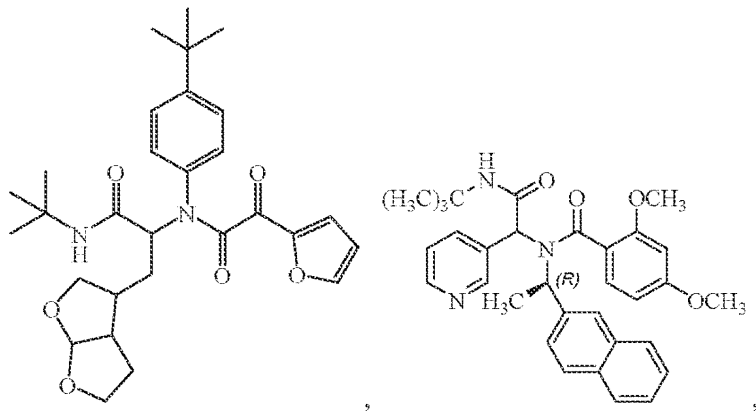
10



20

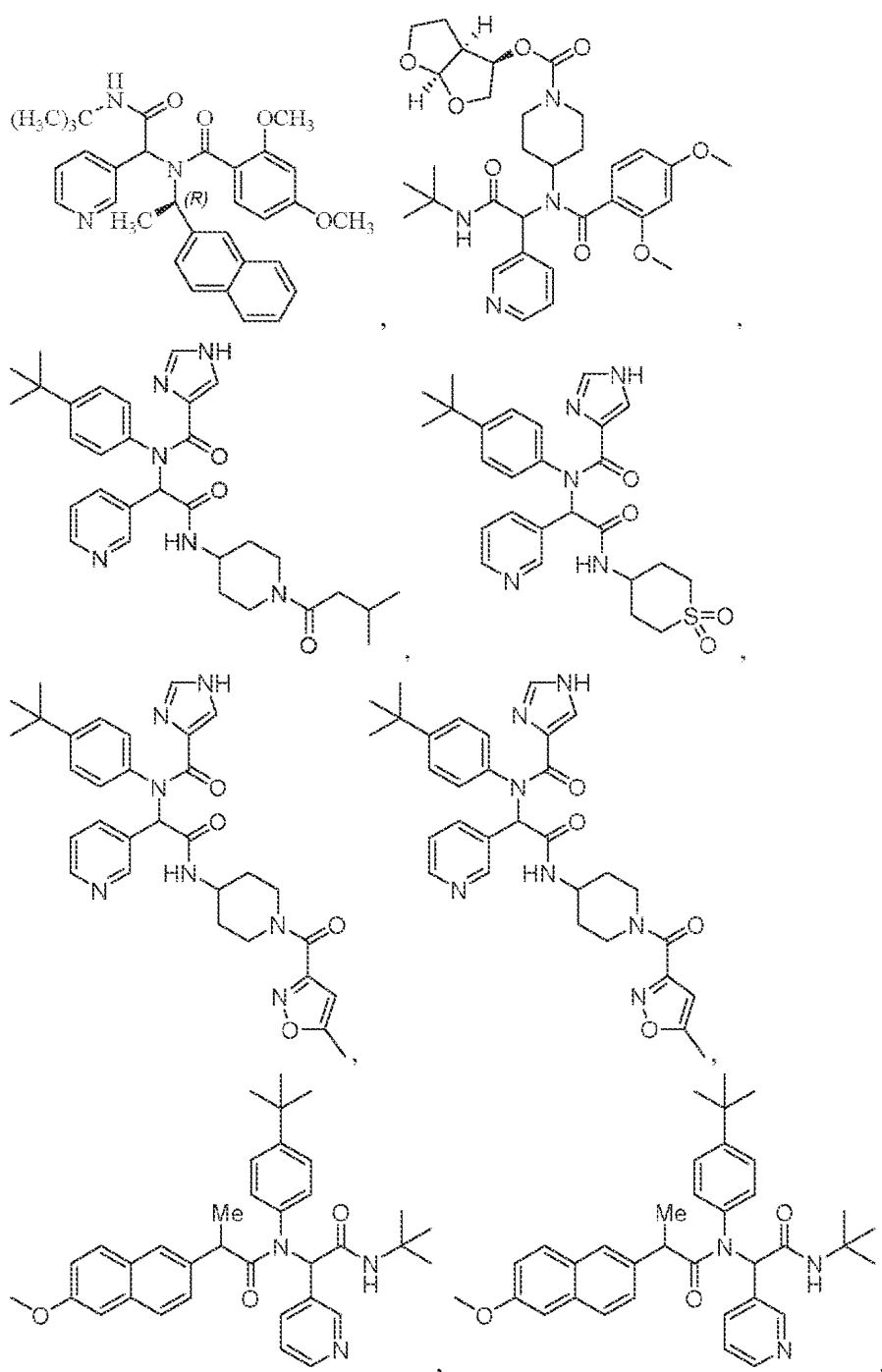


30



40

50



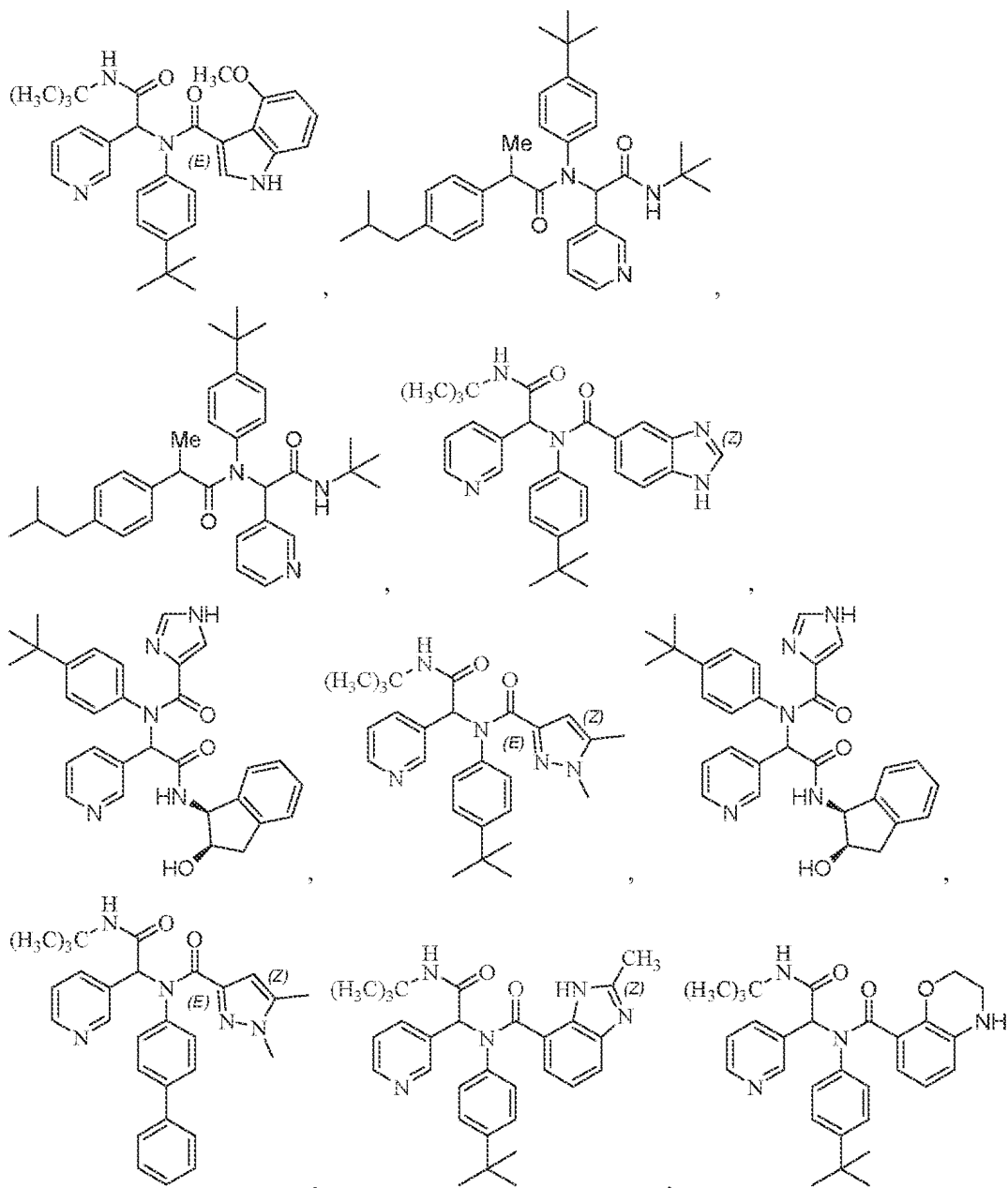
10

20

30

40

50



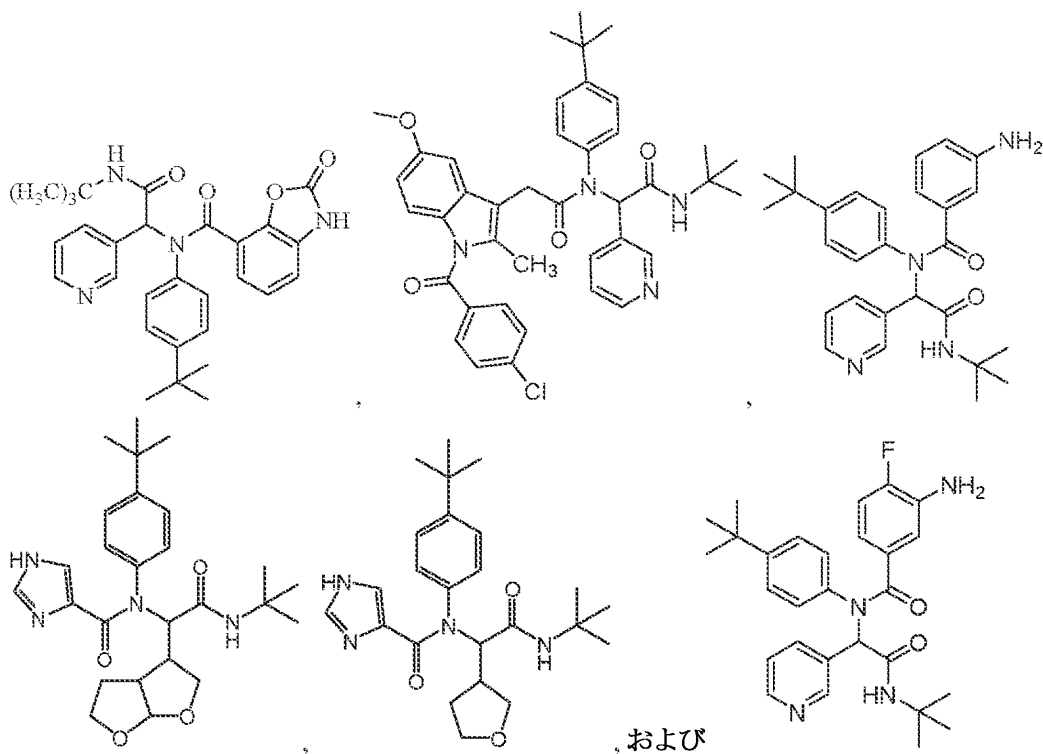
10

20

30

40

50



より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項18】

式(1)の化合物が、

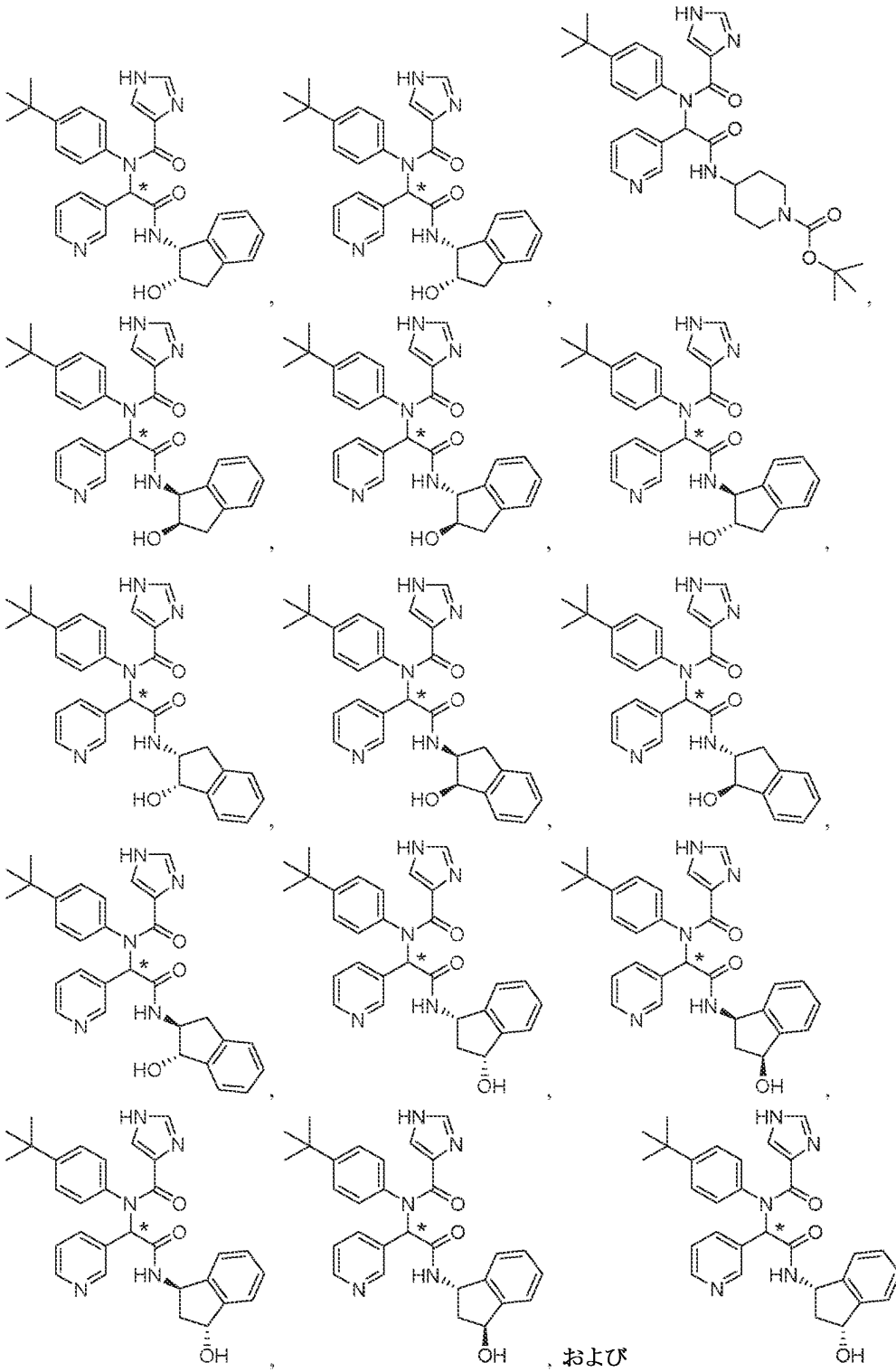
10

20

30

40

50



10

20

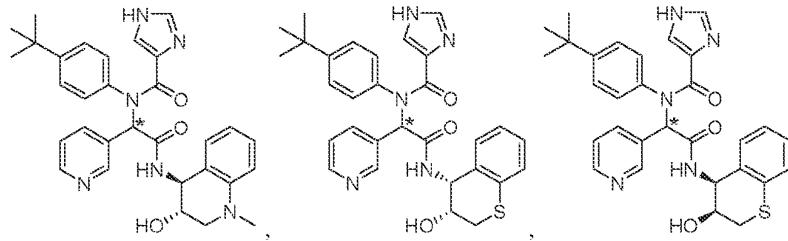
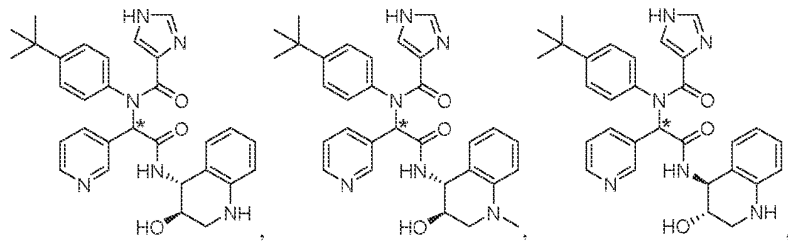
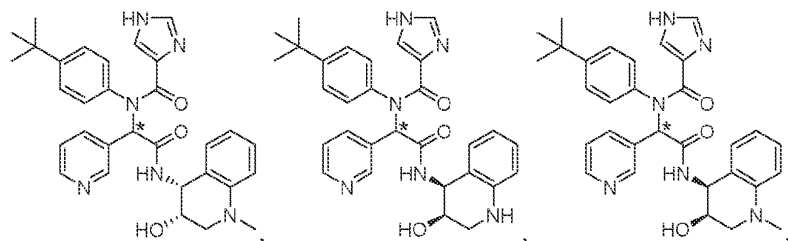
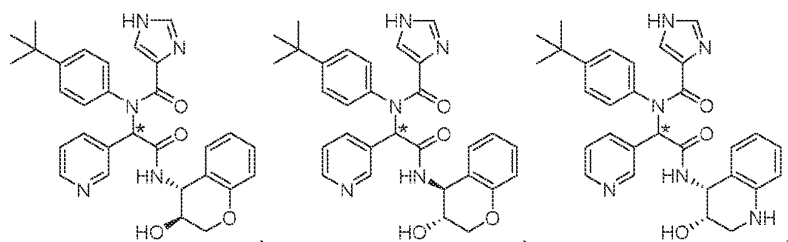
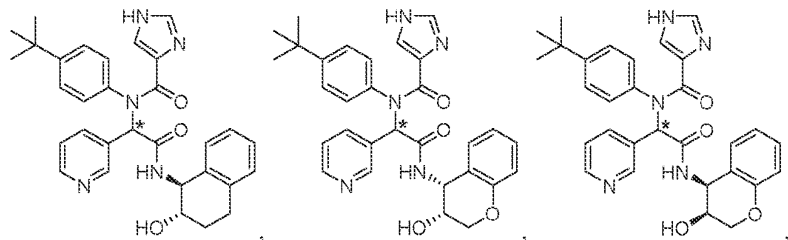
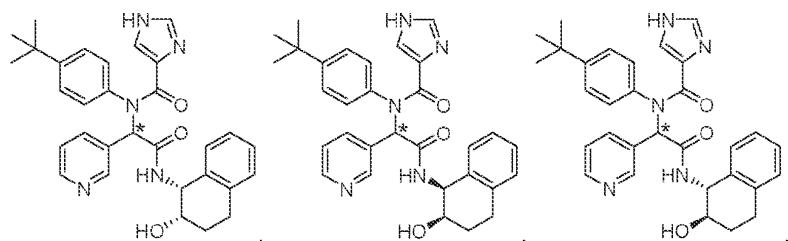
30

40

より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項19】

式(1)の化合物が、



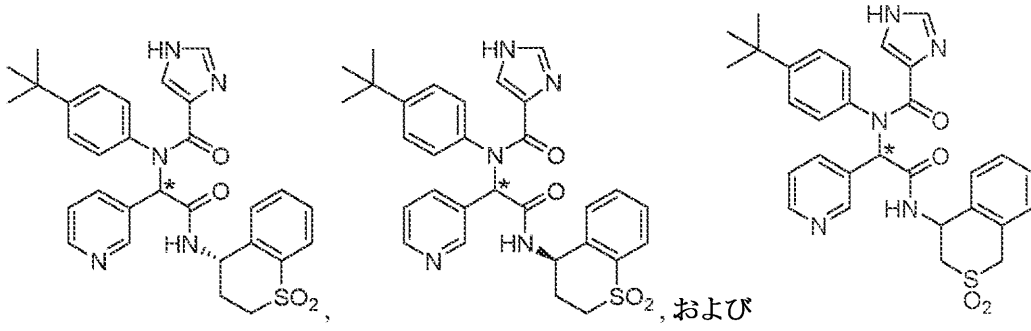
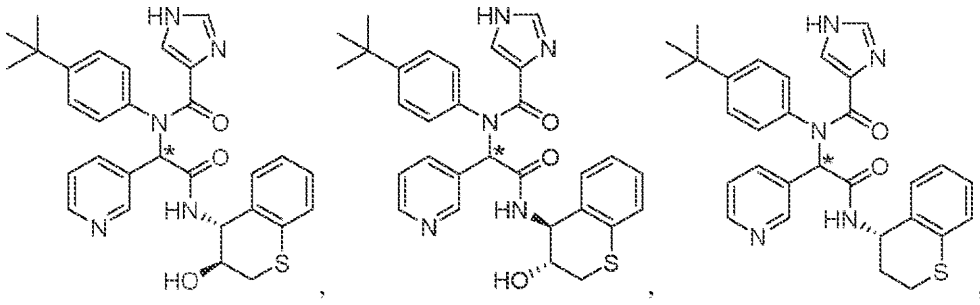
10

20

30

40

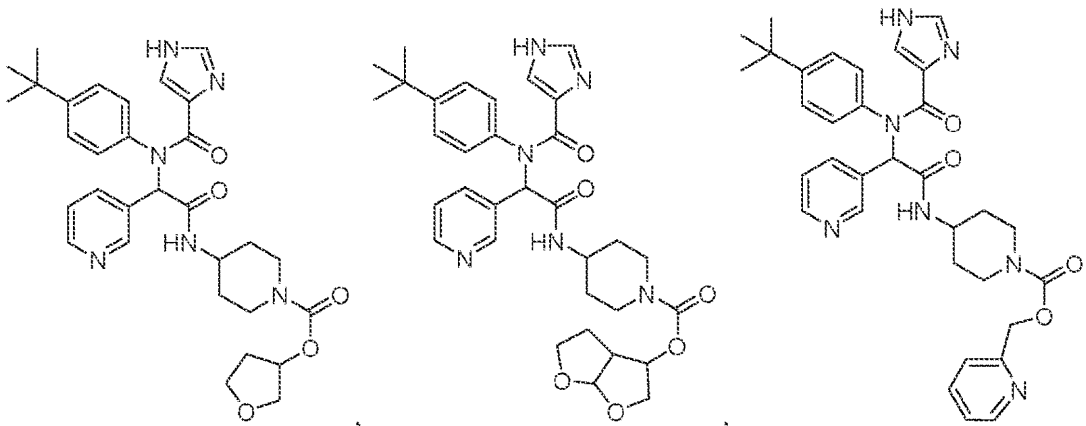
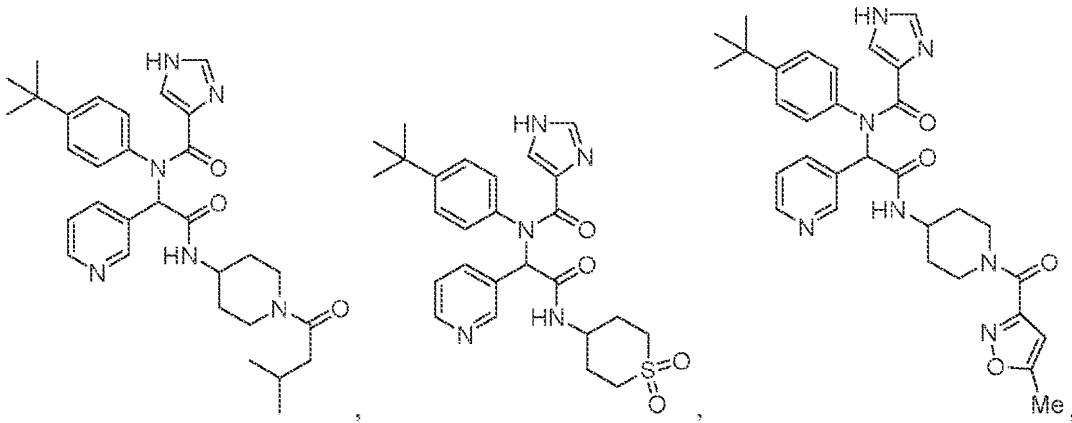
50

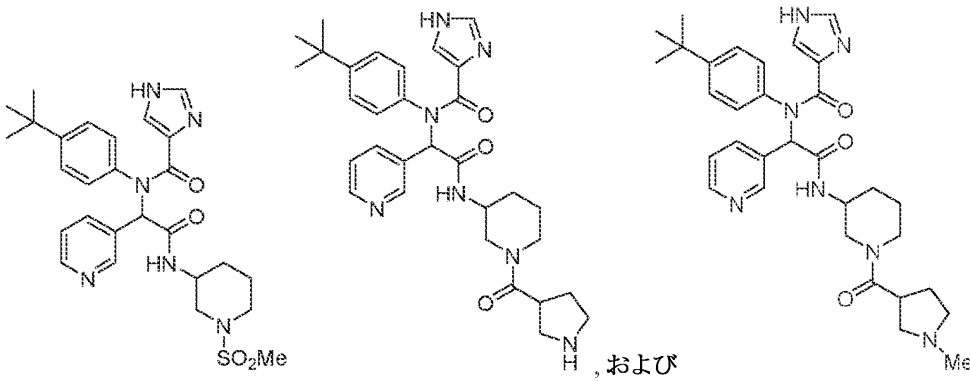
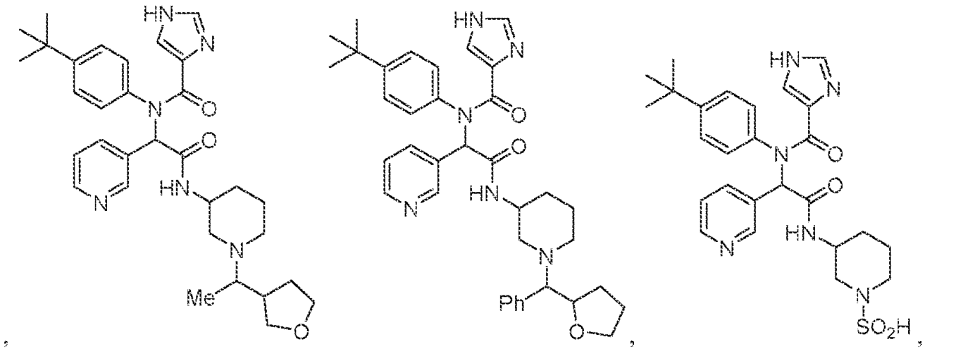
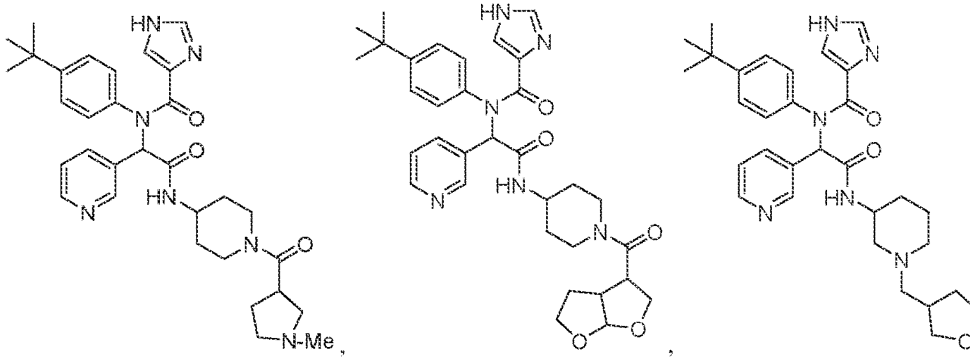
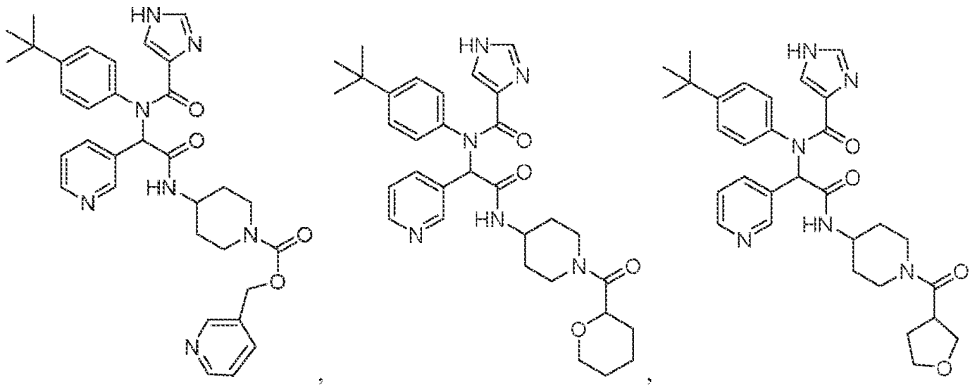


より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項20】

式(1)の化合物が、





より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項21】

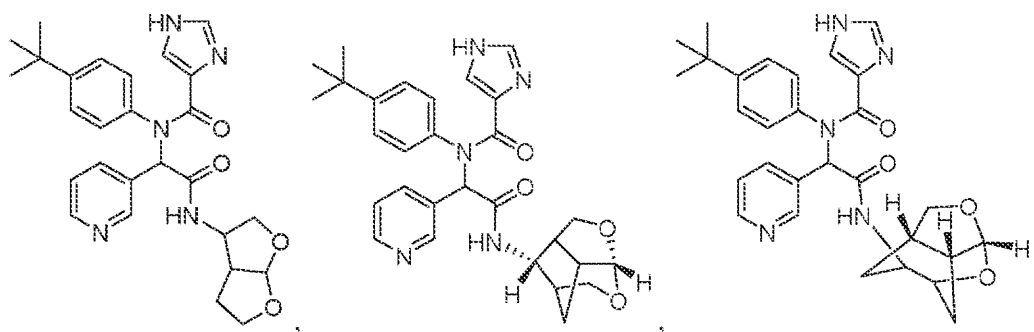
式(1)の化合物が、

10

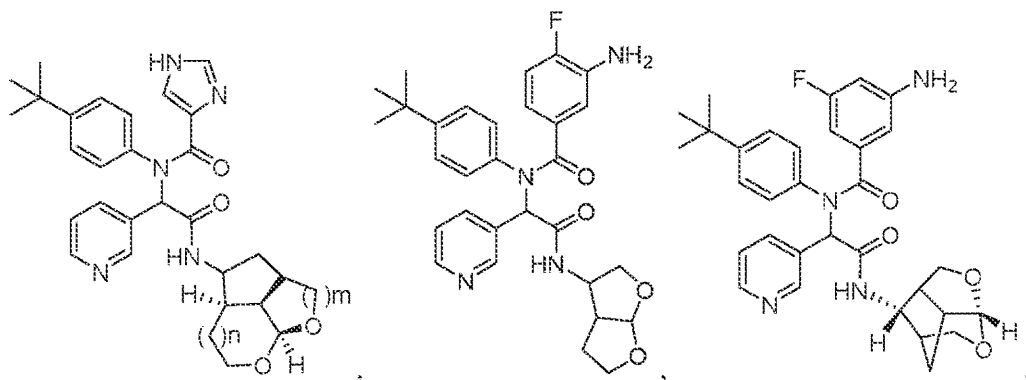
20

30

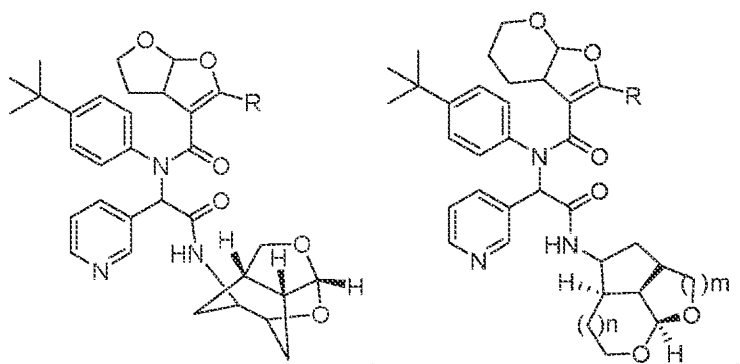
40



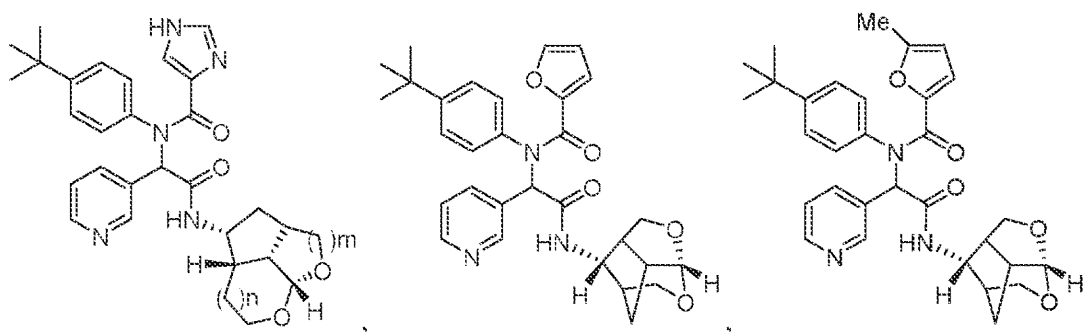
10



20

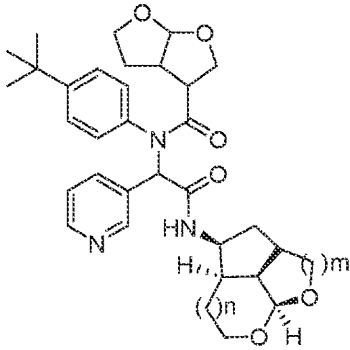
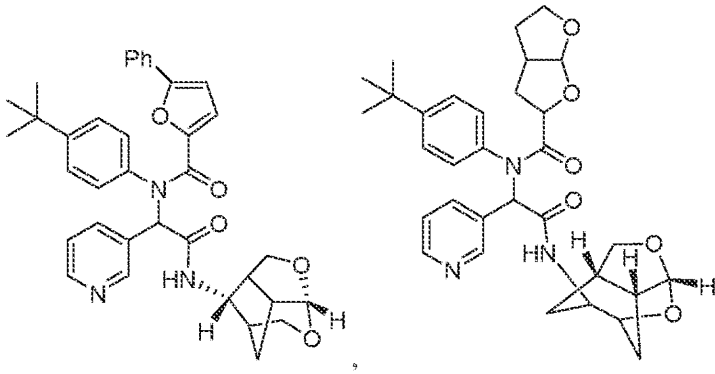


30



40

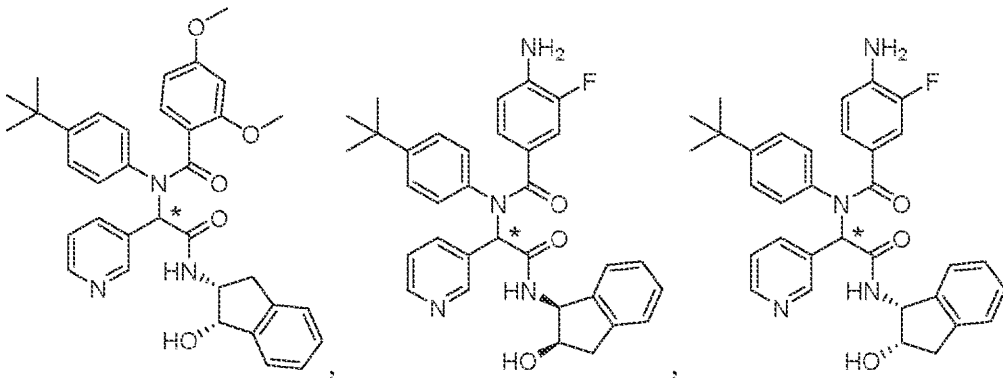
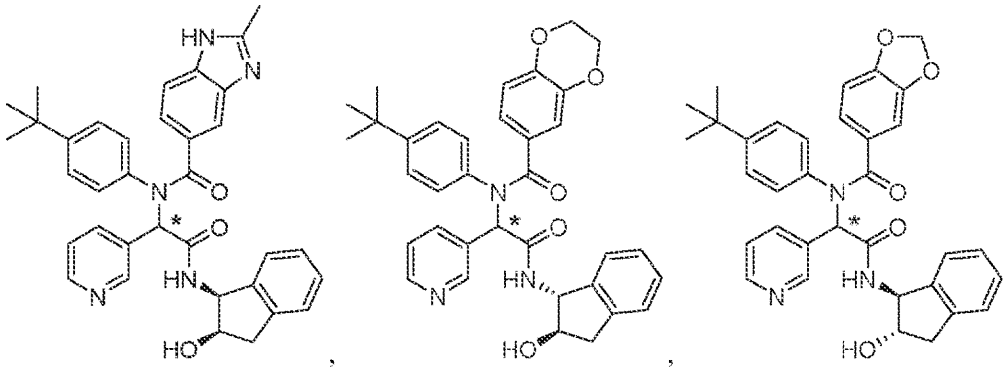
50

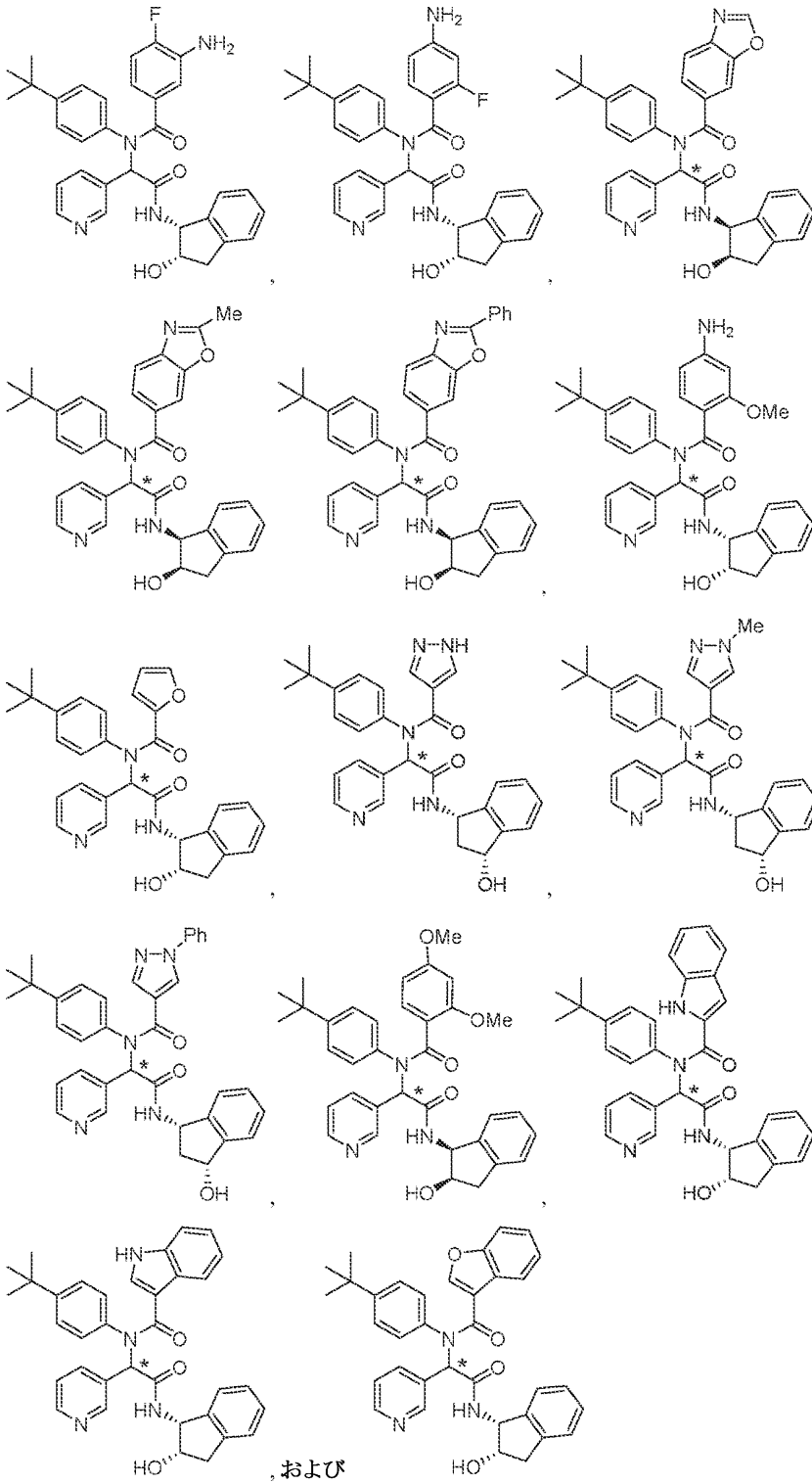


より選択され、ここで、 $m$ が0または1でありかつ $n$ が0または1である、請求項1記載の化合物。

【請求項22】

式(1)の化合物が、





10

20

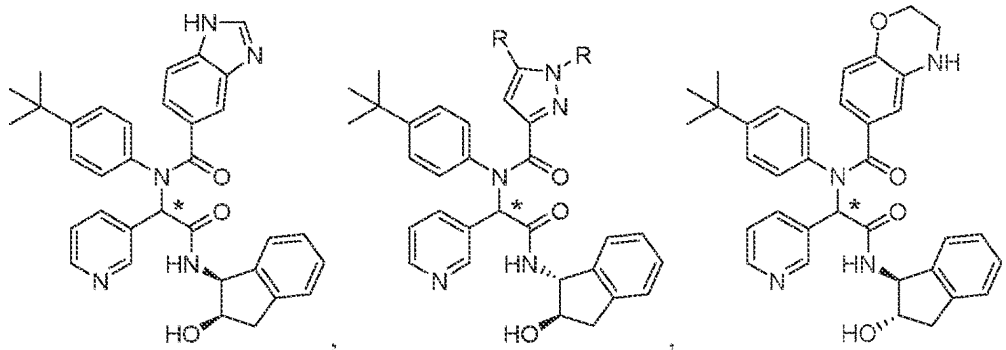
30

40

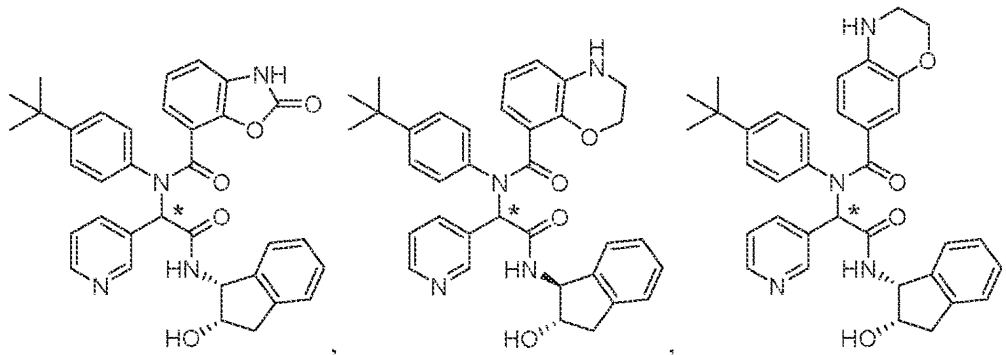
より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項23】

式(1)の化合物が、



10

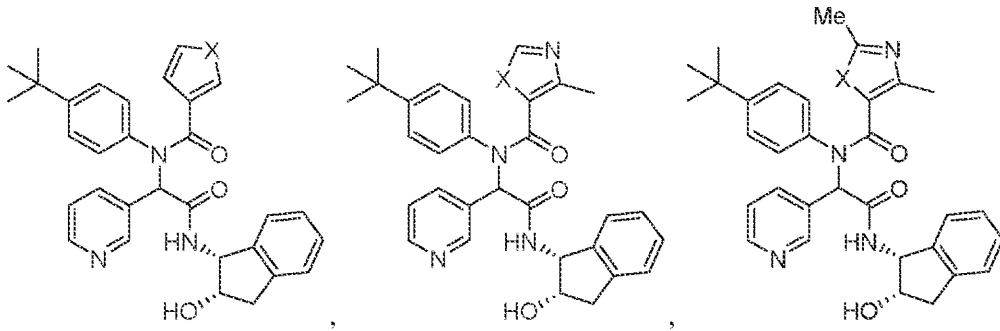


20

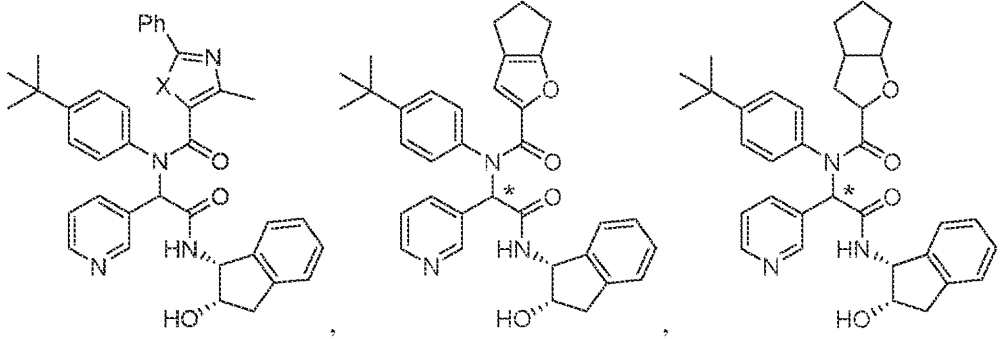
30

40

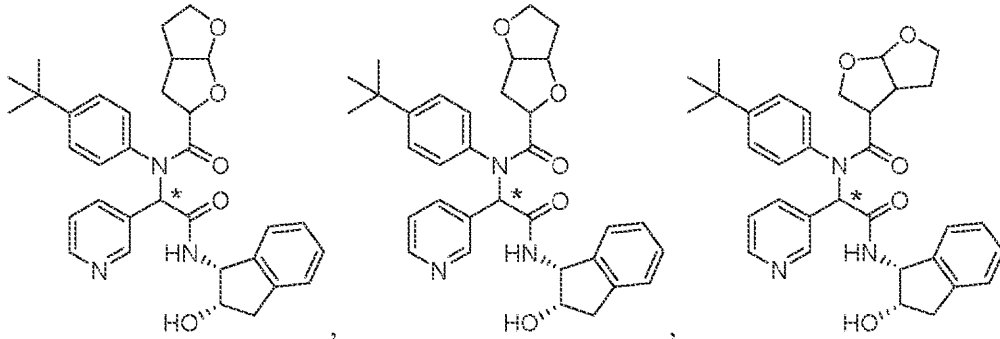
50



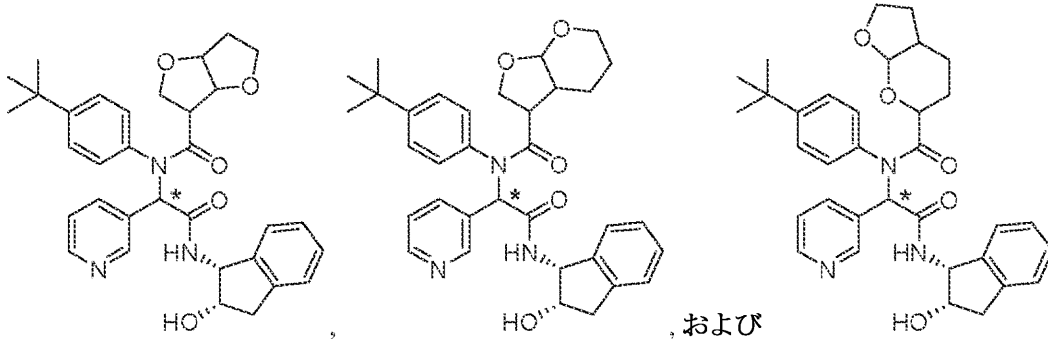
10



20



30



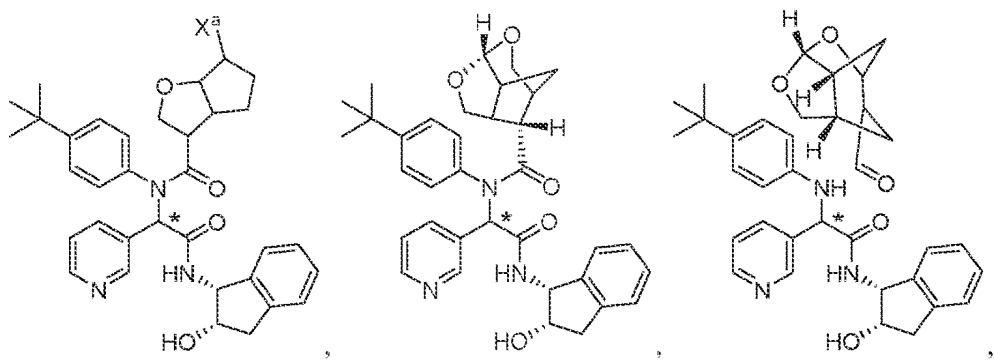
,および

より選択され、ここで、XがO、S、または-N(Me)である、請求項1記載の化合物。

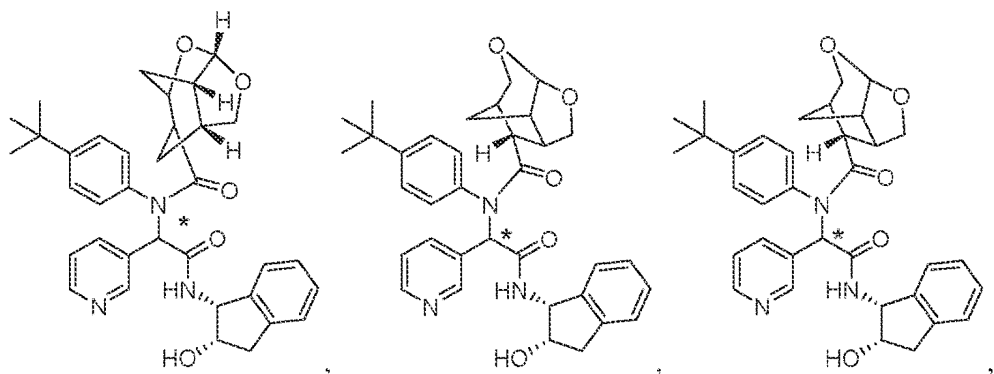
【請求項24】

式(1)の化合物が、

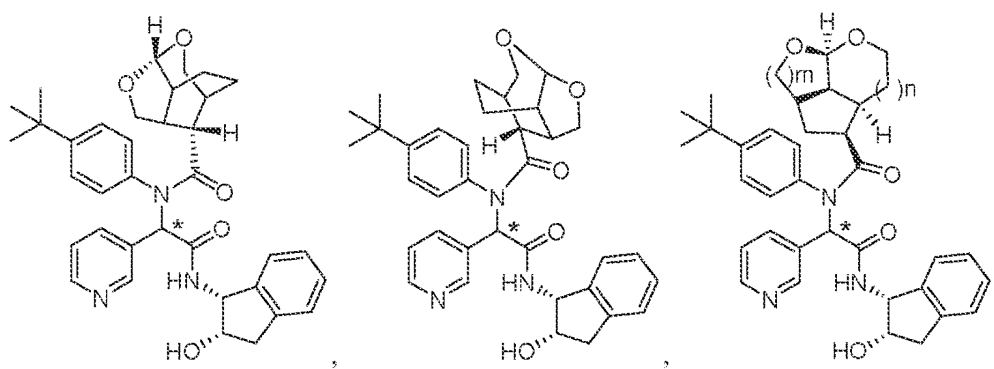
40



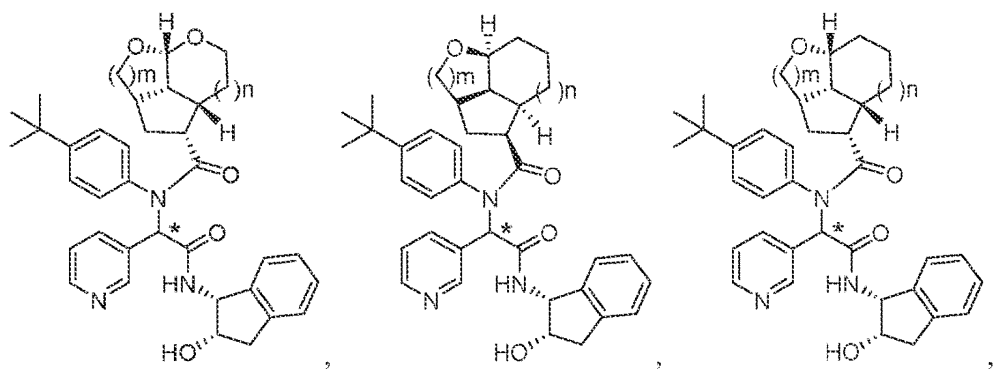
10



20

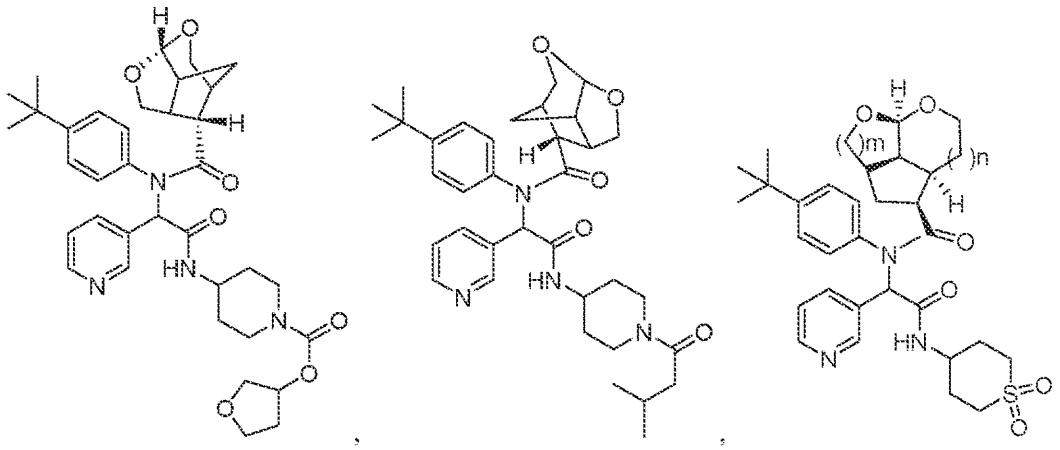


30

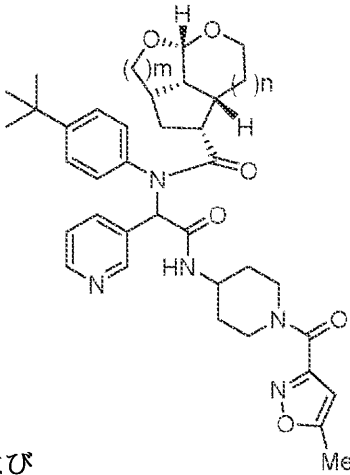


40

50



10



20

および

より選択され、ここで、 $X^a$ がMe、OH、OMe、または-N(H)Meであり、 $m$ が0または1であり、かつ $n$ が0または1である、請求項1記載の化合物。

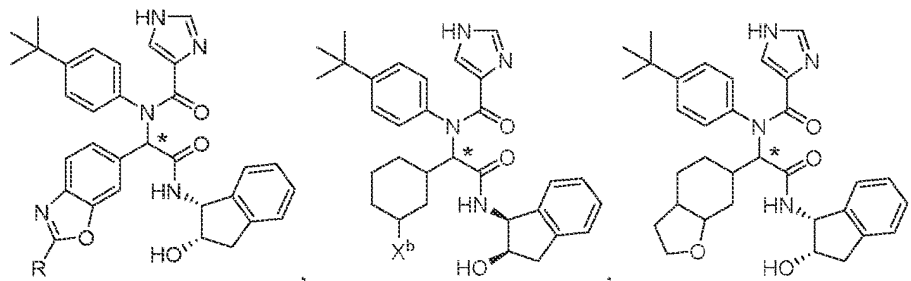
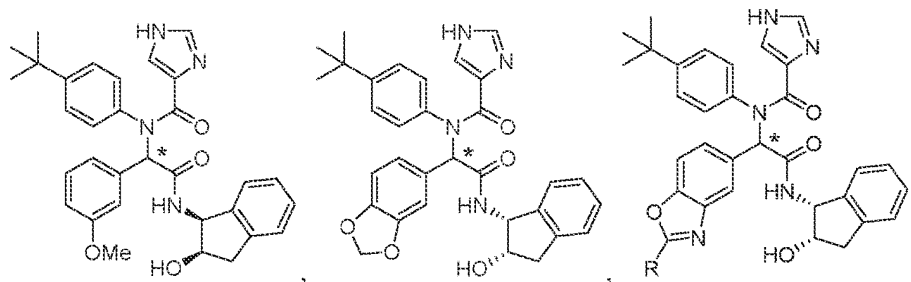
【請求項25】

式(1)の化合物が、

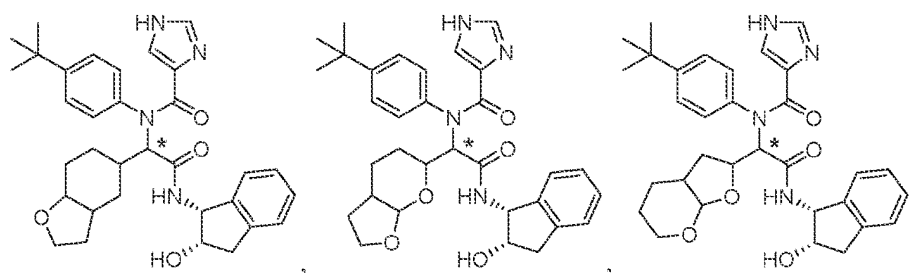
30

40

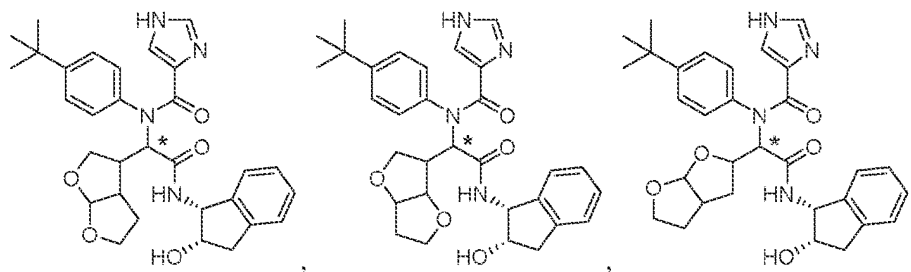
50



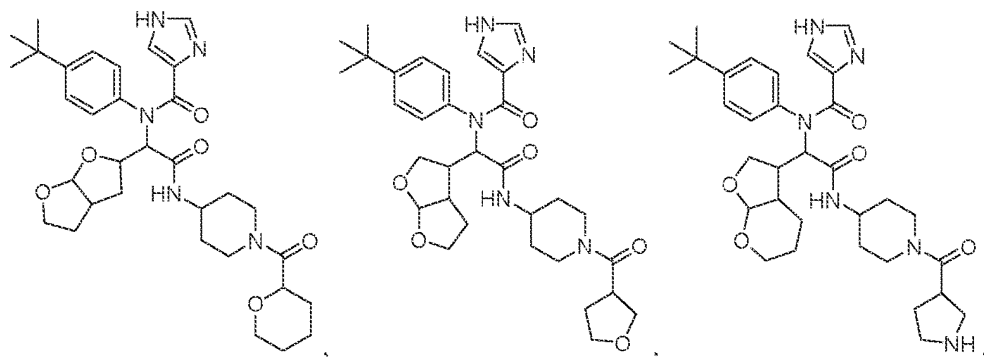
10



20

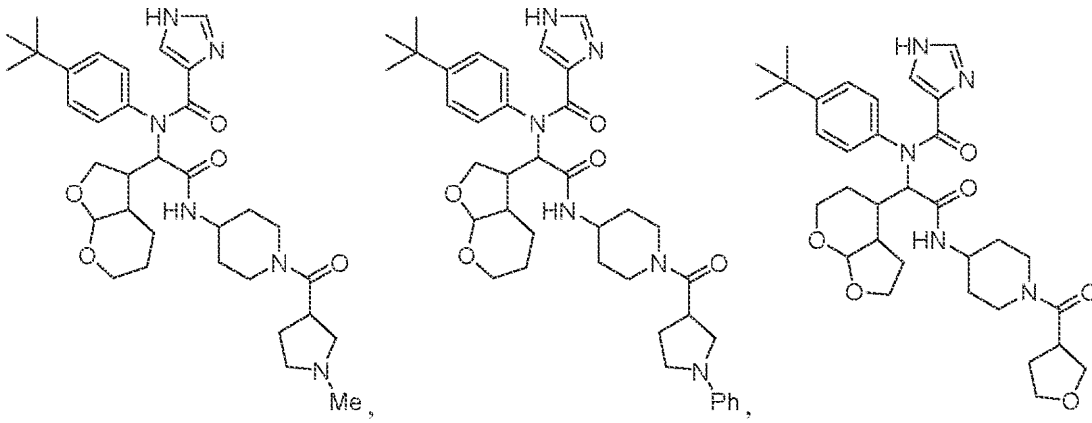


30

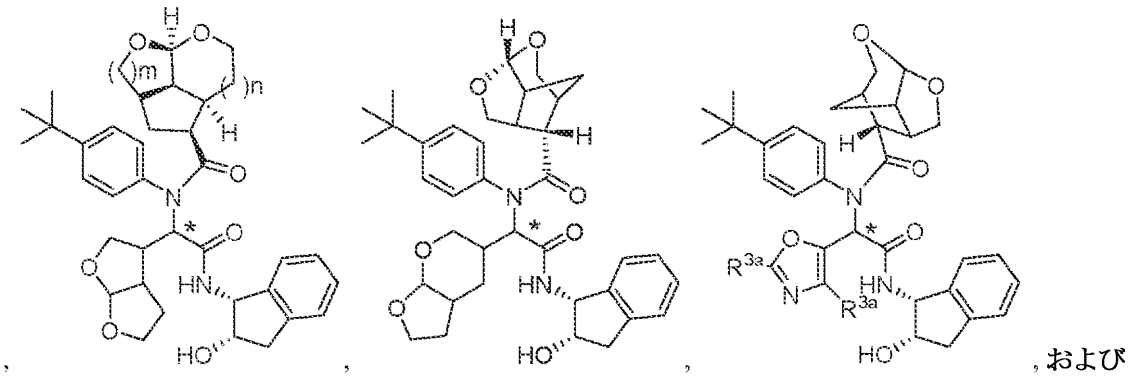


40

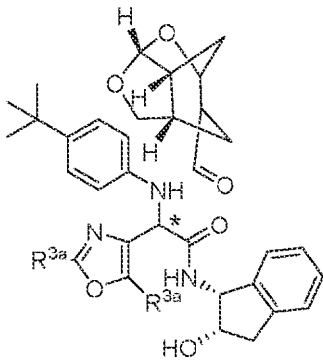
50



10



20

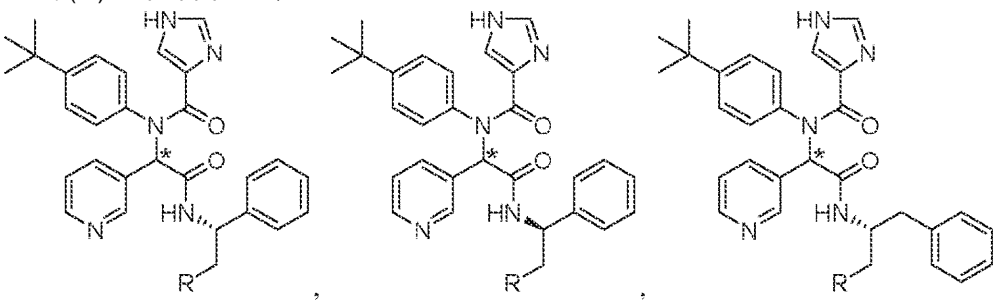


30

より選択され、ここで、 $m$ が0または1でありかつ $n$ が0または1である、請求項1記載の化合物。

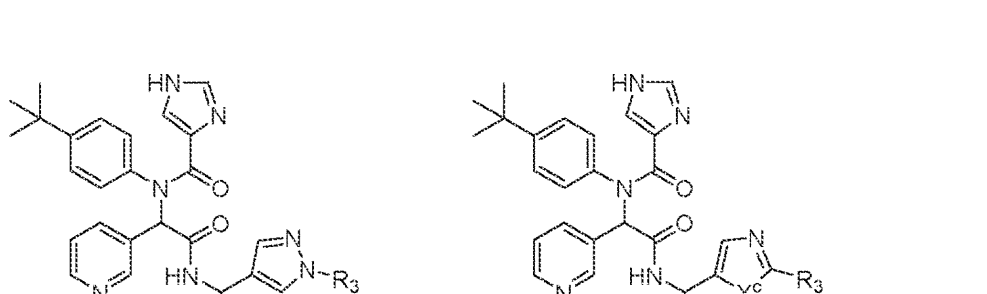
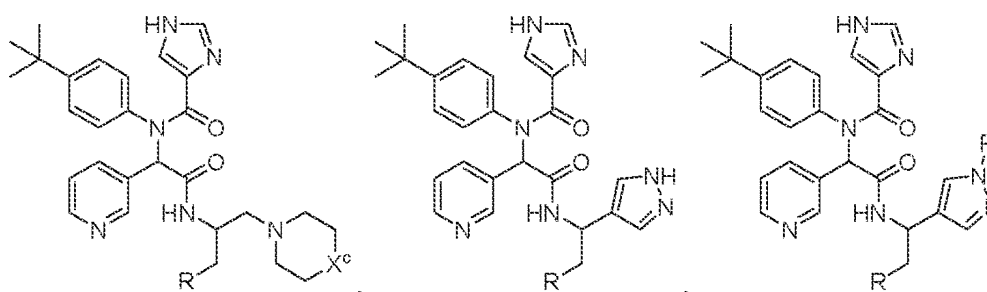
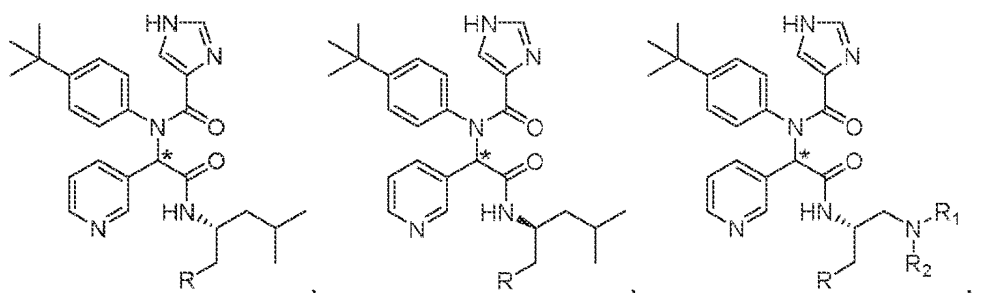
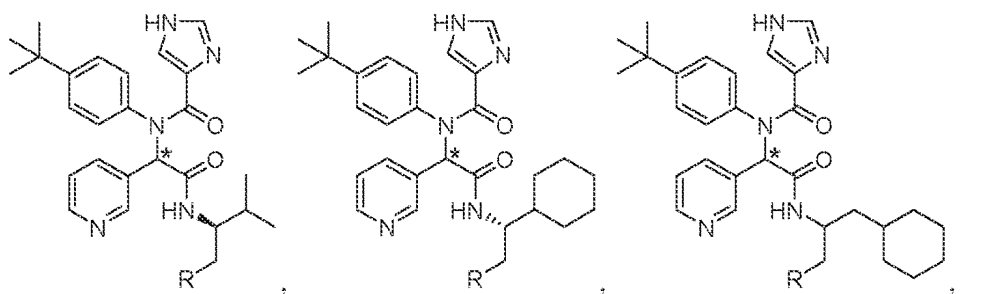
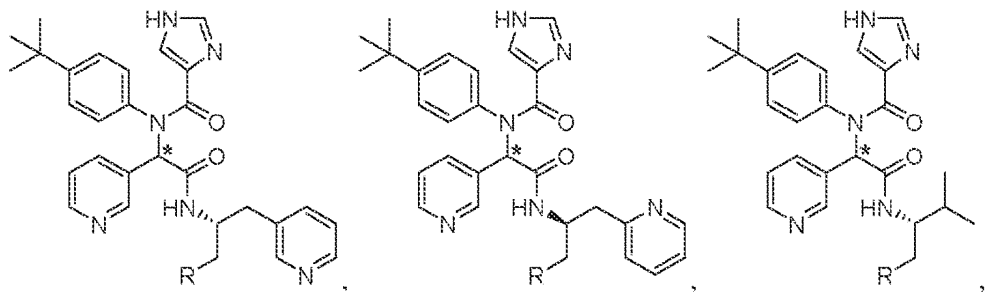
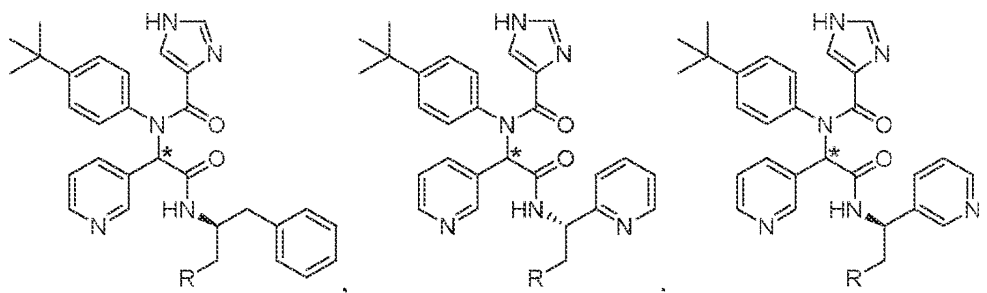
【請求項26】

式(1)の化合物が、



40

50



,および

10

20

30

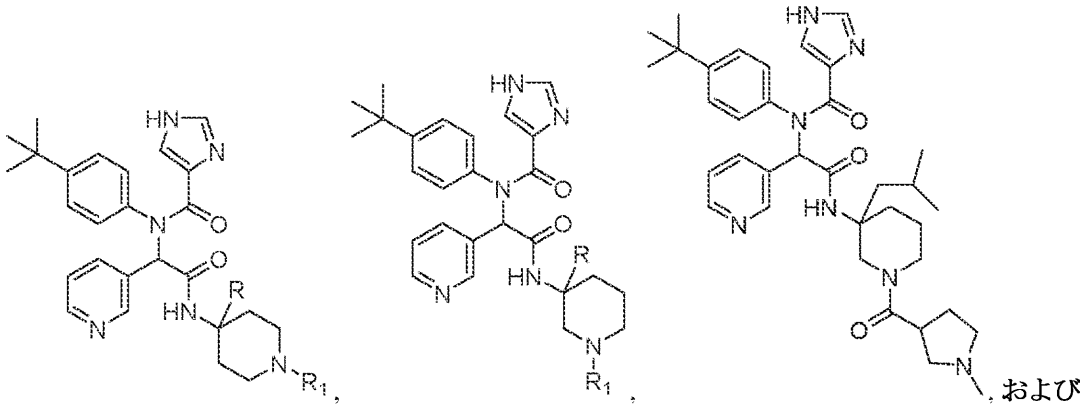
40

50

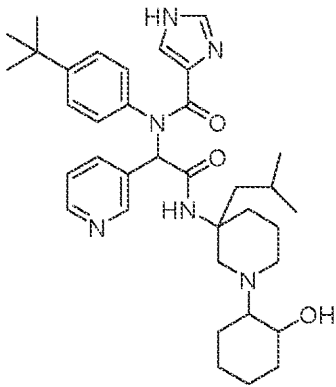
より選択され、ここで、RがH、OR、OR<sub>1</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(H)R<sub>1</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>であり；R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が独立してH、Me、または環であり；XがOまたはSであり；かつR<sub>3</sub>がアルキルまたはアリールである、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

式(1)の化合物が、



10



20

より選択される、請求項1記載の化合物。

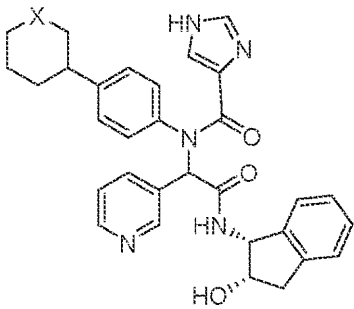
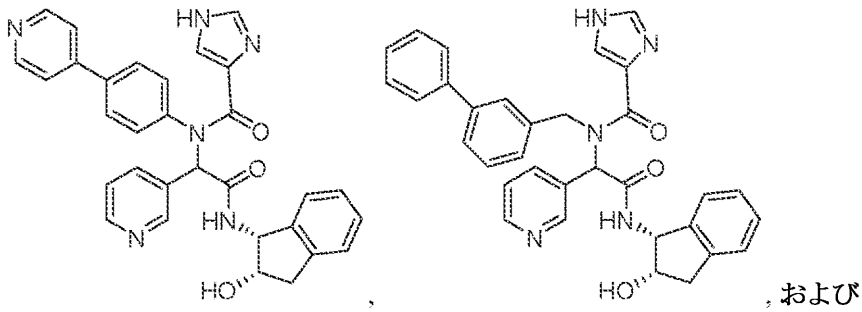
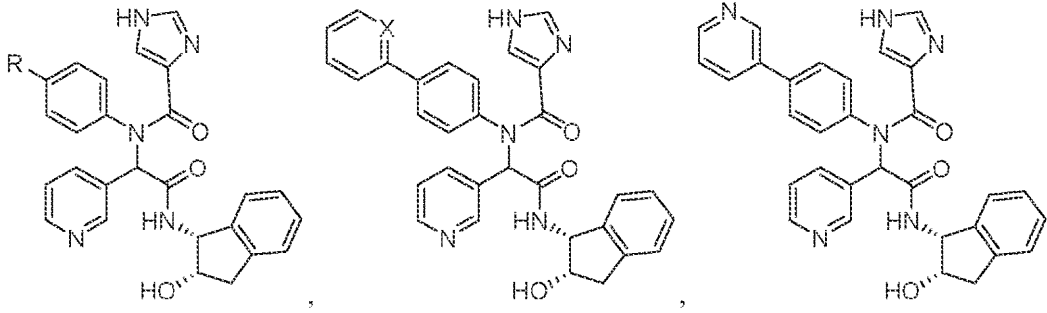
【請求項28】

式(1)の化合物が、

30

40

50



より選択され、ここで、Rが*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、またはヘテロ環であり、かつXがCH<sub>2</sub>、O、SO<sub>2</sub>、またはアミンである、請求項1記載の化合物。

【請求項29】

式(1)の化合物が、

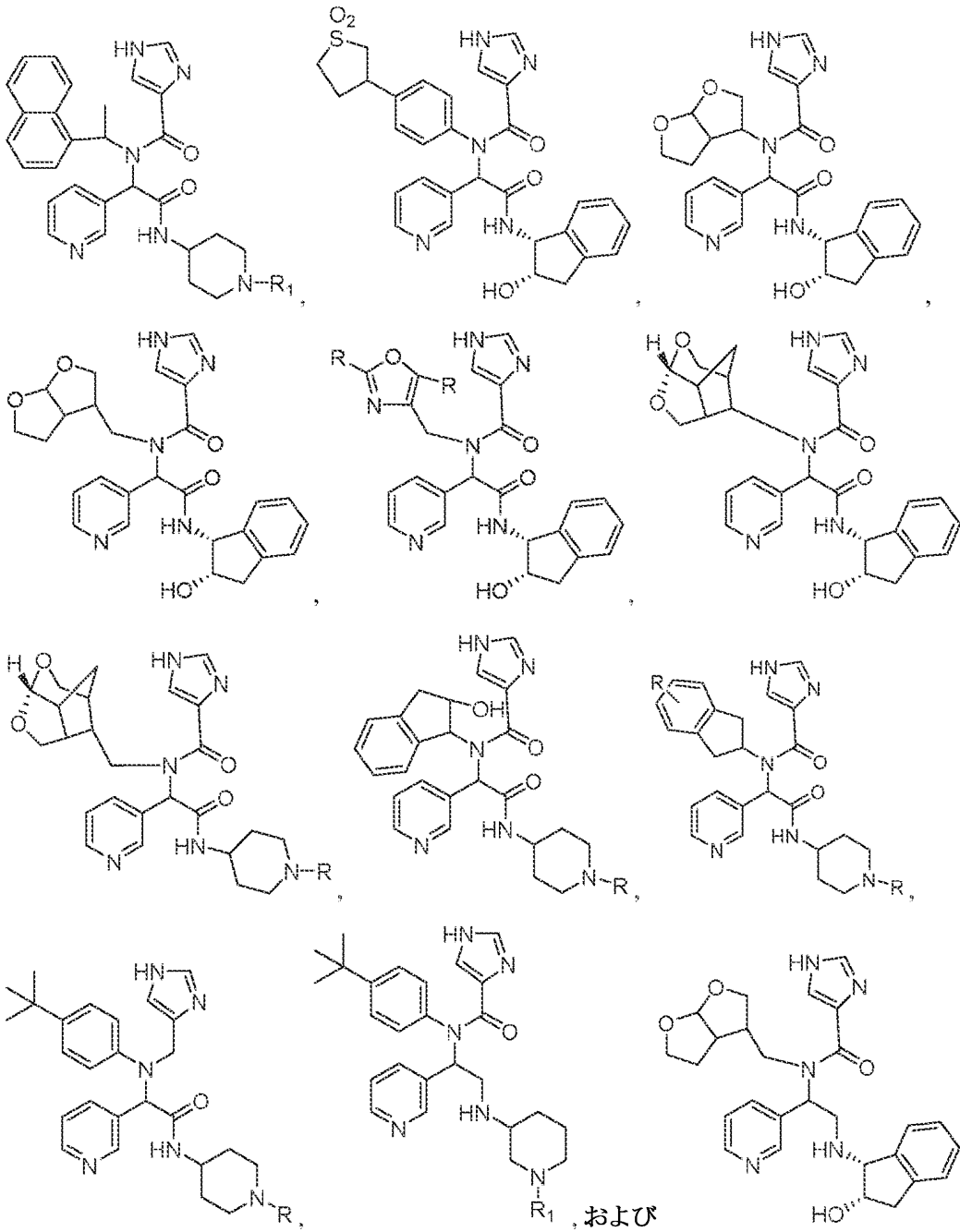
10

20

30

40

50



より選択され、ここで、 $R_1$ が*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、およびヘテロ環であり、かつRがアルキルまたはアルコキシメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項30】

式(1)の化合物が、

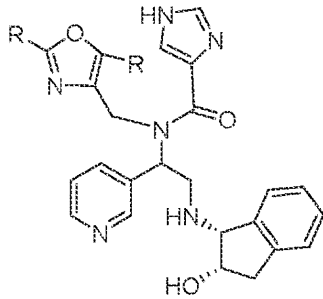
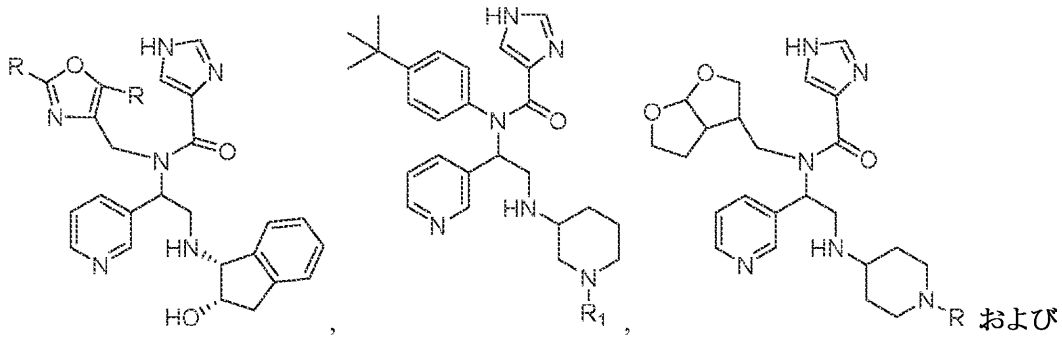
10

20

30

40

50



より選択され、ここで、Rがアルキルであり、かつR<sub>1</sub>がアルキル、アルキルアリアル、アミド、またはカルバメートである、請求項1記載の化合物。

20

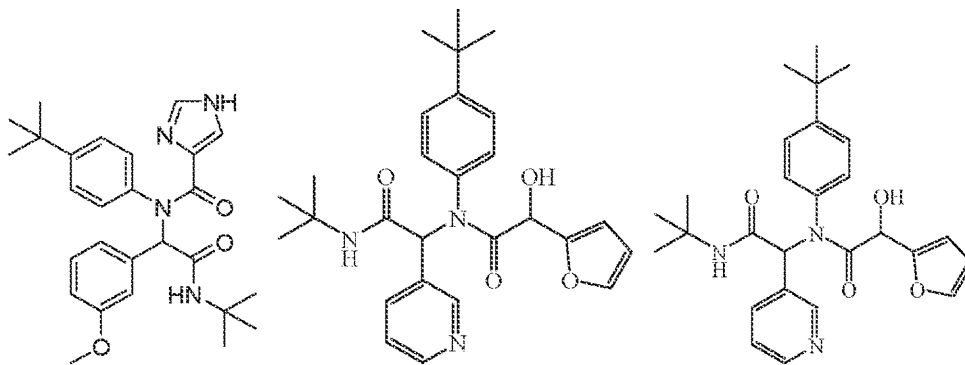
【請求項31】

式(1)の化合物が、

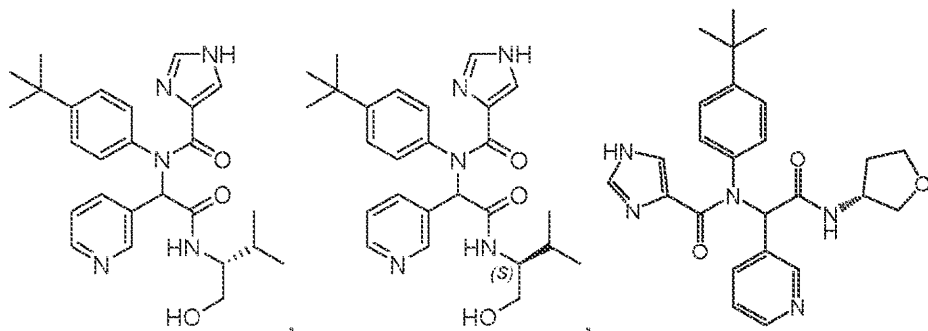
30

40

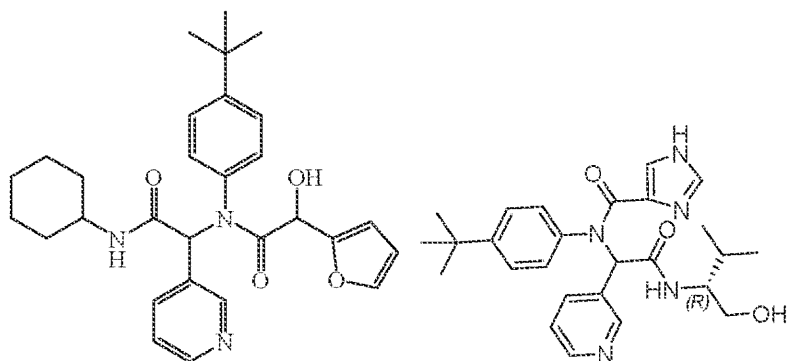
50



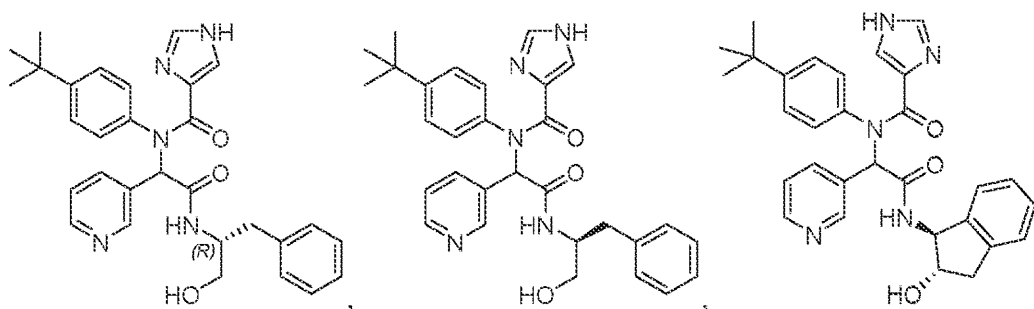
10



20

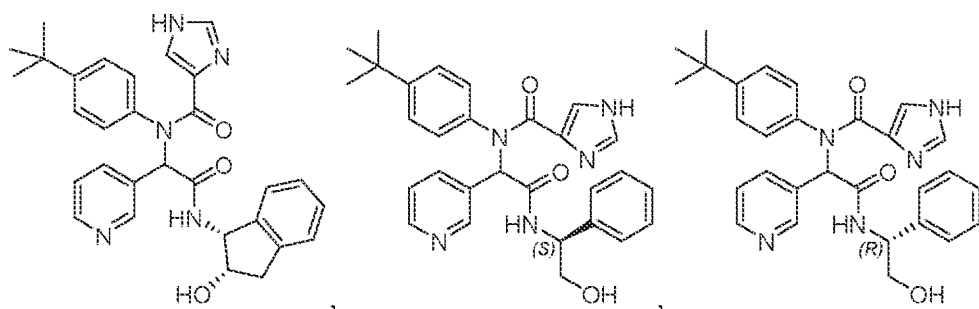


30

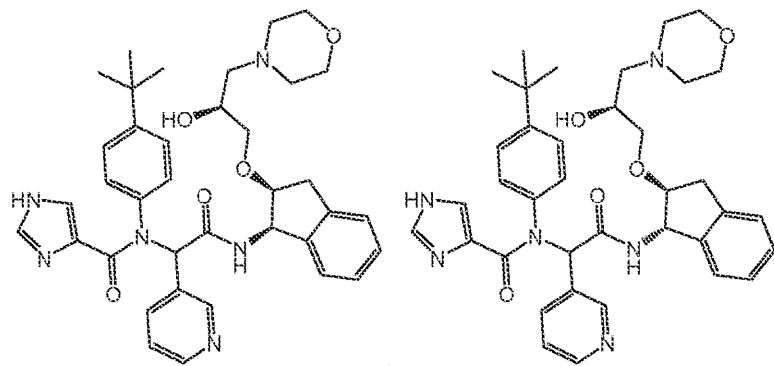


40

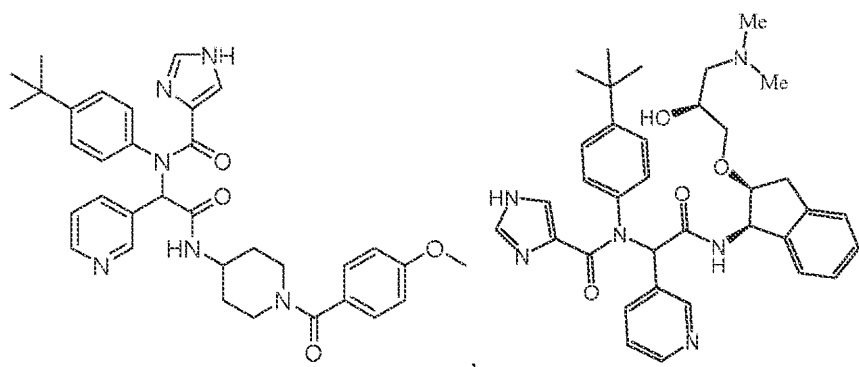
50



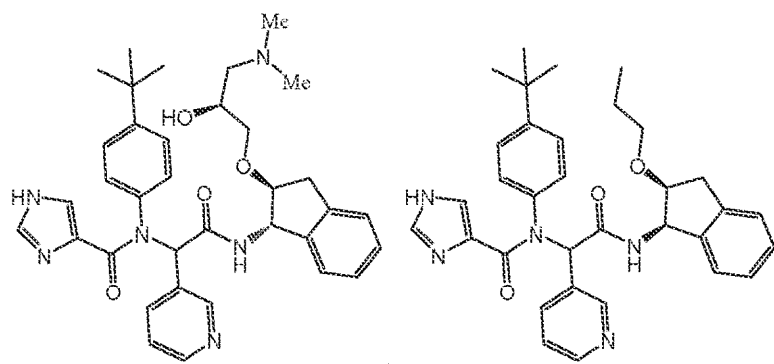
10



20

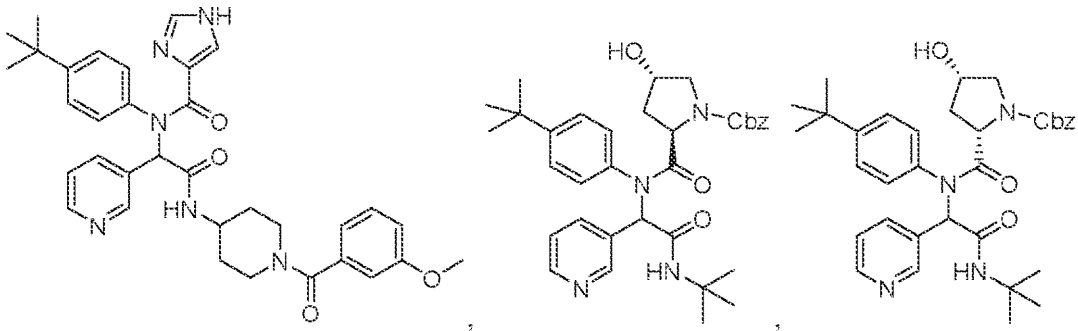


30

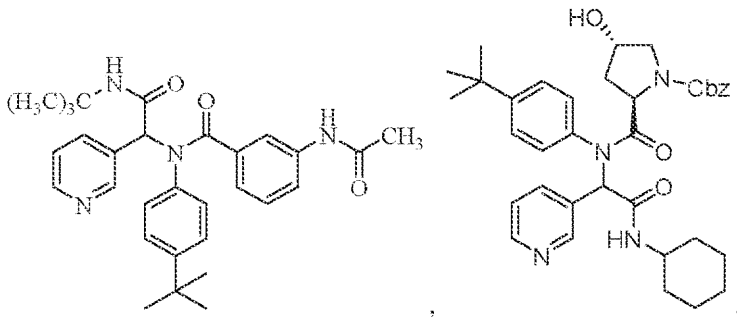


40

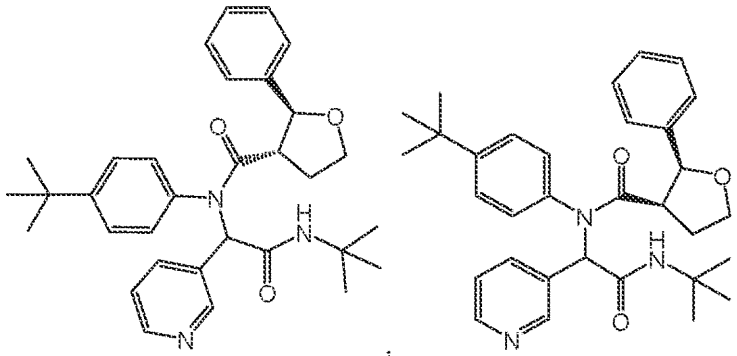
50



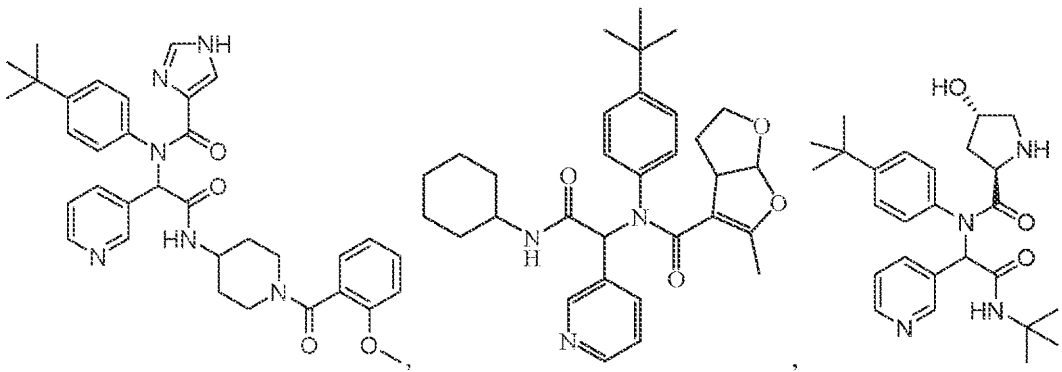
10



20

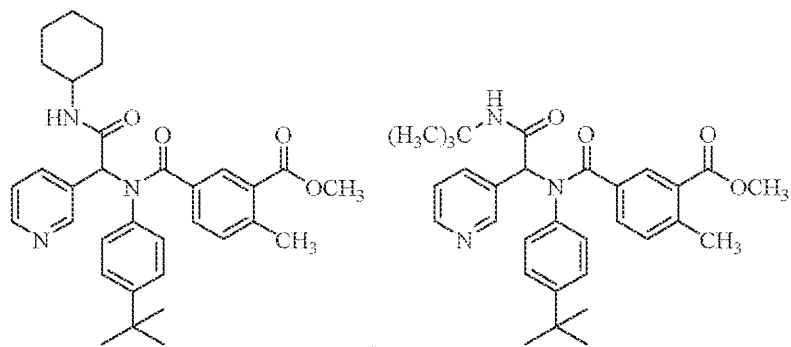


30

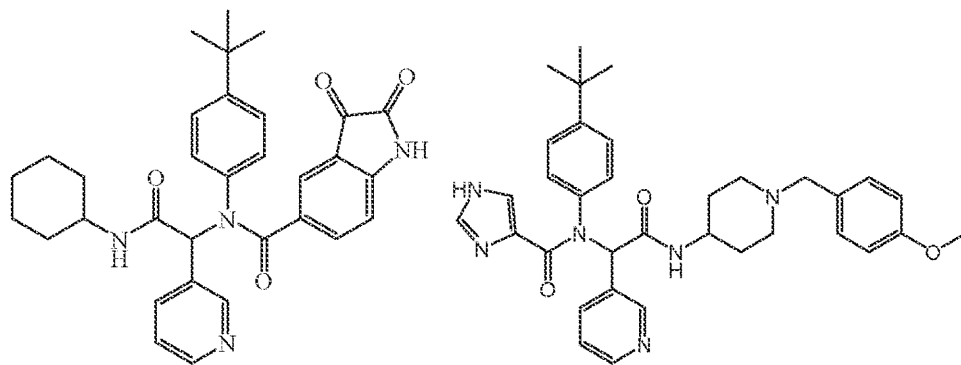


40

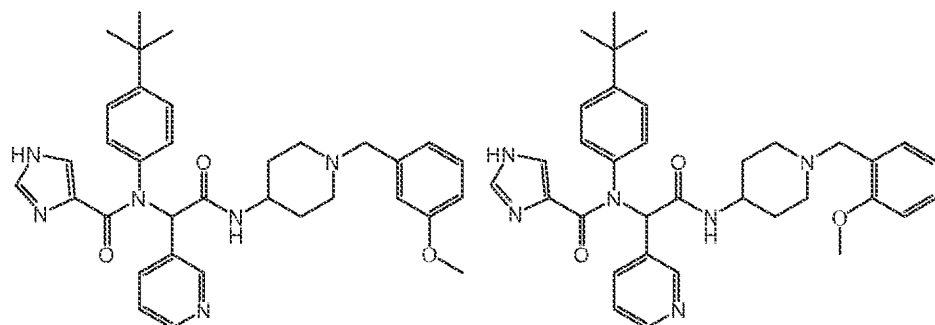
50



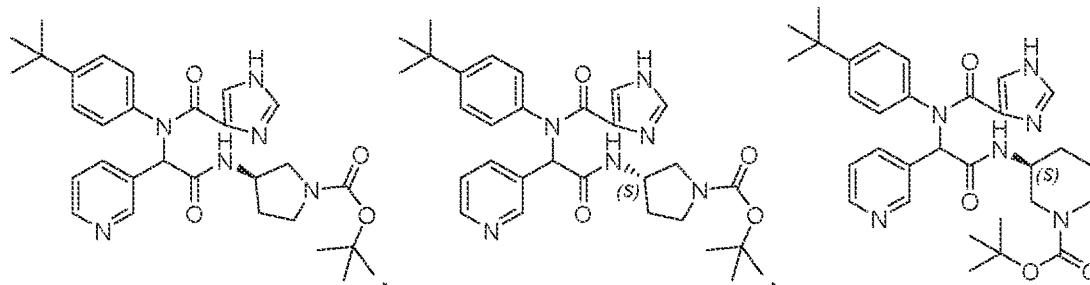
10



20

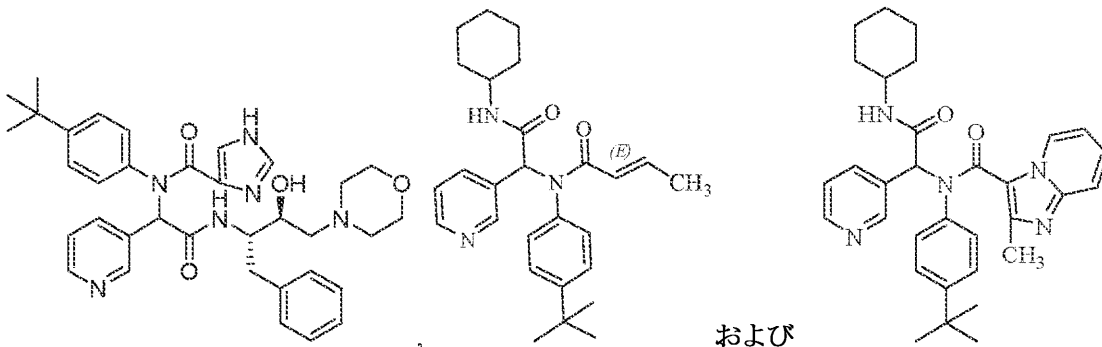
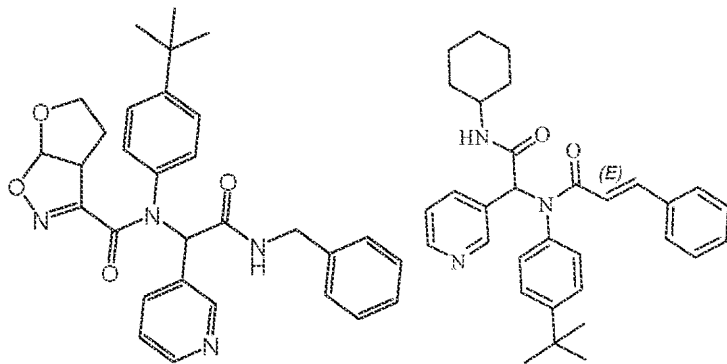
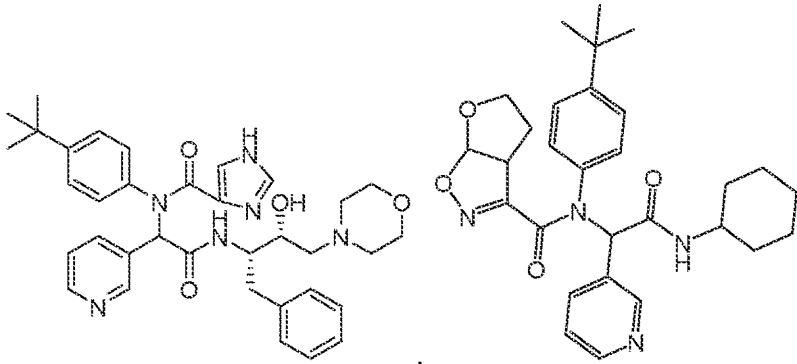
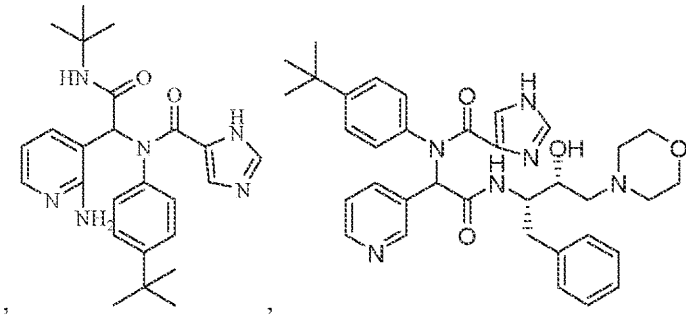


30



40

50



および

より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項32】

式(1)の化合物が、

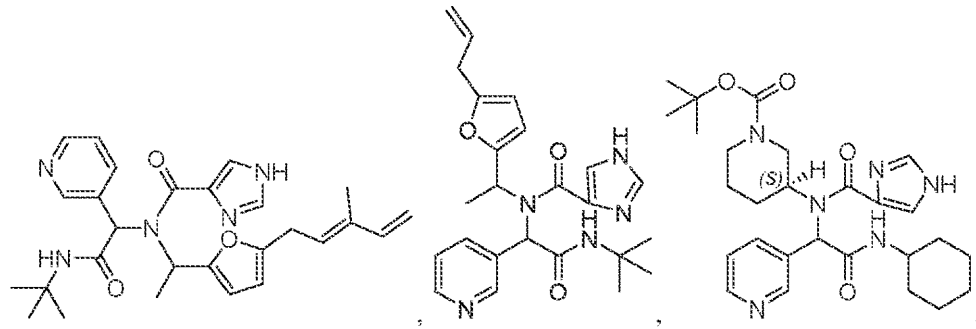
10

20

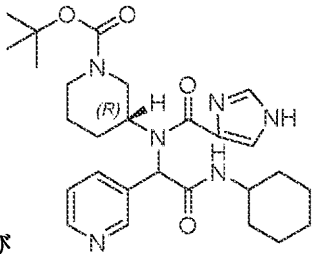
30

40

50



10



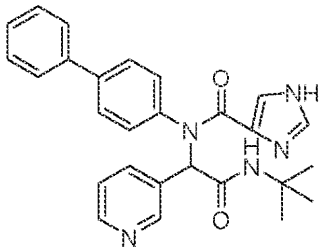
および

より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項33】

式(1)の化合物が、

20

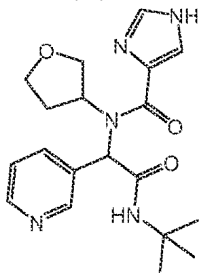


である、請求項1記載の化合物。

【請求項34】

式(1)の化合物が、

30

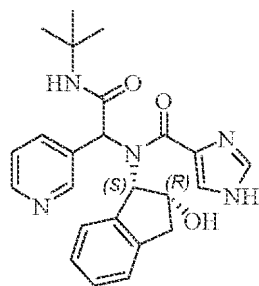
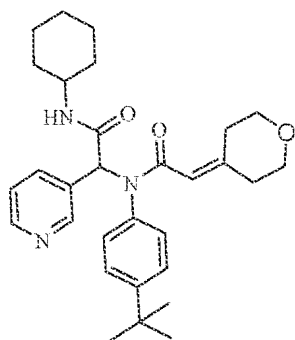


である、請求項1記載の化合物。

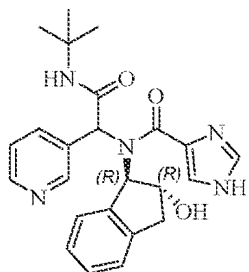
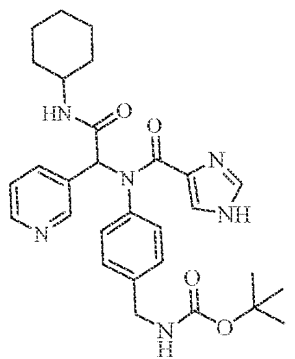
【請求項35】

式(1)の化合物が、

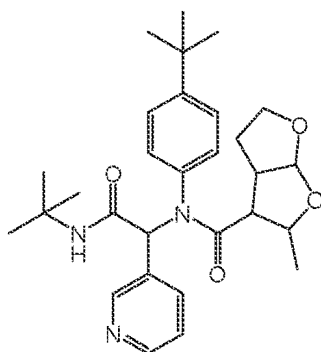
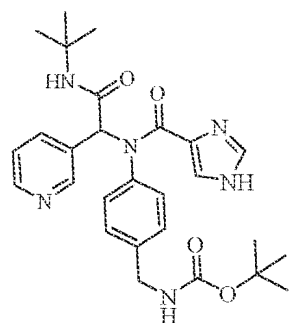
40



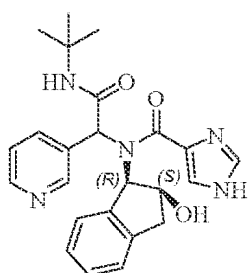
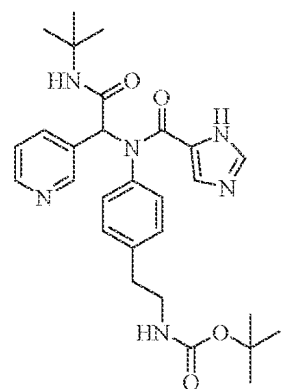
10



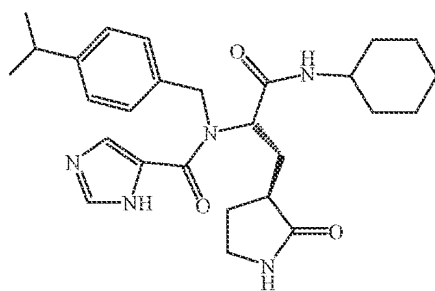
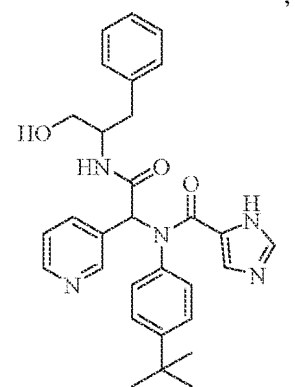
20



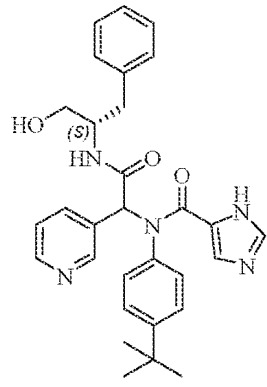
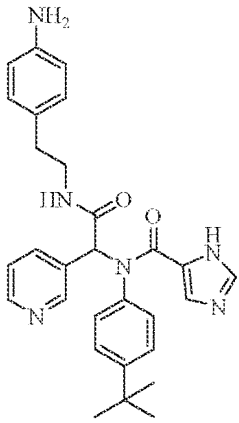
30



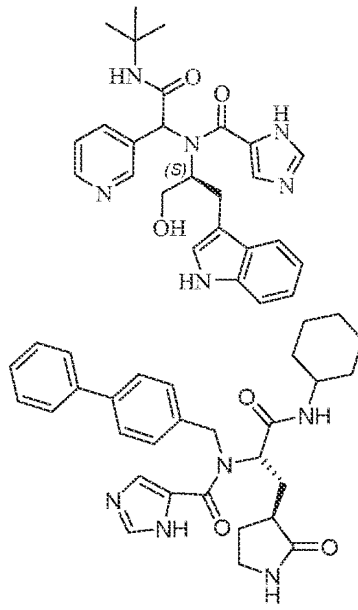
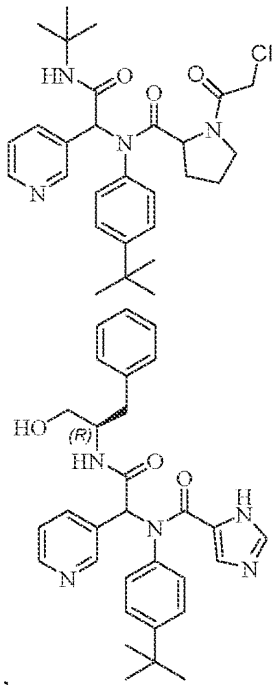
40



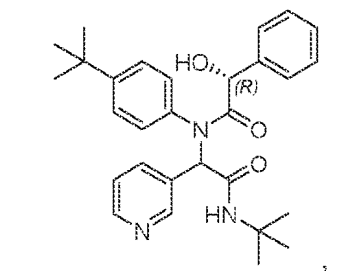
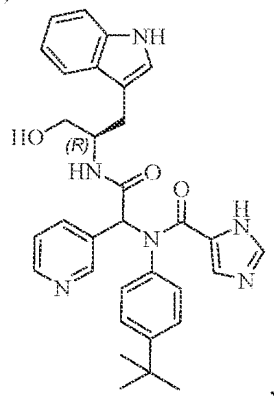
50



10



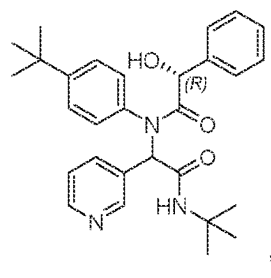
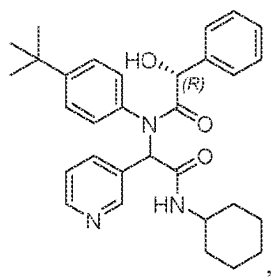
20



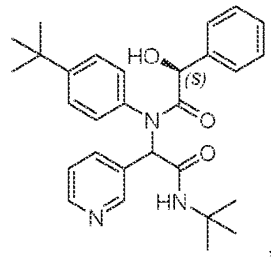
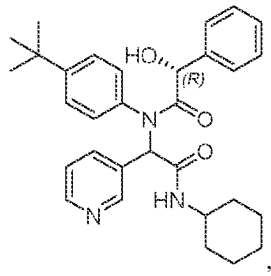
30

40

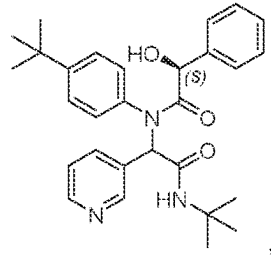
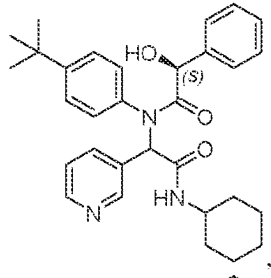
50



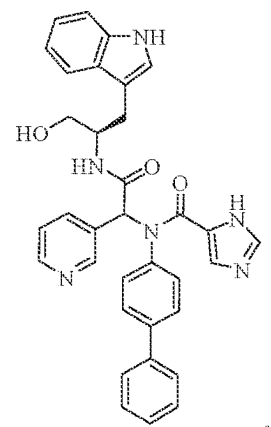
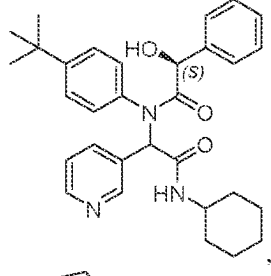
10



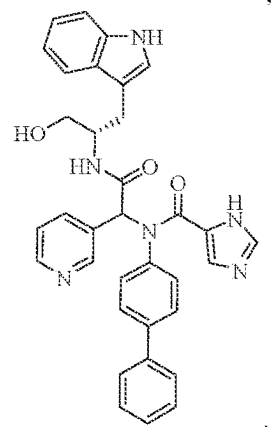
20



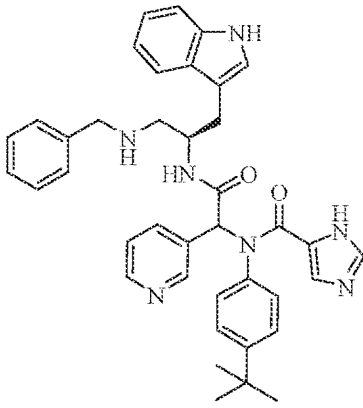
30



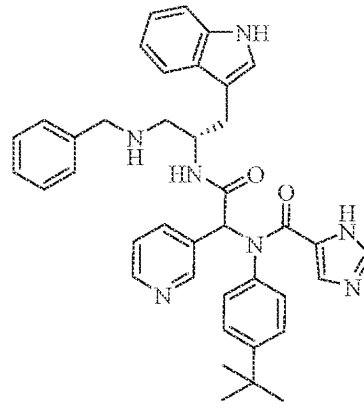
40



50



および



10

より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項36】

治療有効量の請求項1～35のいずれか一項記載の化合物の1つまたは複数と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項37】

重症急性呼吸器症候群を治療するための方法であって、

治療有効量の請求項1～35のいずれか一項記載の化合物の1つもしくは複数または請求項36記載の薬学的組成物を、その必要のある患者に投与する工程を含み、その結果、前記患者が重症急性呼吸器症候群に対して治療される、前記方法。

20

【請求項38】

前記重症急性呼吸器症候群がCOVID-19である、請求項37記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2020年5月15日に本願の出願の米国仮特許出願第63/025,775号および2020年12月1日に本願の出願の米国仮特許出願第63/120,091号の優先権を主張し、これら両方とも全体として参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

米国政府の支援に関する記載

本発明は、国立衛生研究所により授与されたAI150466の下で政府の支援を受けて行われた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

背景

コロナウイルス(CoV)はポジティブセンス一本鎖RNAを有するエンベロープウイルスであり、様々な自然宿主と関連している。CoVは、  
、  
、および  
グループに分けられ、  
グループはさらにA、B、C、およびDというサブグループからなる。これらのうち、  
グループにおけるHCoV-229E(229E)およびHCoV-NL63(NL63)、  
サブグループAにおけるHCoV-OC43(OC43)およびHCoV-HKU1(HKU1)、  
サブグループBにおける重症急性呼吸器症候群CoV(SARS-CoV)、  
ならびに  
サブグループCにおける中東呼吸器症候群CoV(MERS-CoV)を含む、6つのCoVがヒトに感染し得る(HCoV)。

40

【0004】

今世紀では、SARS-CoVおよびMERS-CoVが人類に出現し、憂慮すべきほどに高い致死率で重度の肺疾患を引き起こしてきた。2002年にSARS-CoV感染症が初めて中国で現れ、その後30か国超に世界的な大流行として急速に広がり、8,273人の感染者および775人の死者(ほぼ10%の死亡率)があった。2012年にはMERS-CoVがサウジアラビアで発生し、中東全体に広がった。2015年にはMERS-CoVの2回目の大発生が韓国で起き、

50

第3世代および第4世代の症例がある異常に多くの感染伝播を発生した事例が生じた。世界保健機関は2018年8月時点では27か国で791人の死者を含む2,229人のMERS-CoV感染の検査確定例(約35%の致死率)を報告した(ワールド・ワイド・ウェブではwho[dot]int/emergencies/mers-cov/en/)。一方で、229E、OC43、およびNL63などの残りの一般的なHCoVは通常はヒトの上気道に感染して風邪を引き起こすが、それらは子供、高齢者、および免疫不全患者における重篤かつ致命的でさえある疾患の原因にもなっている。これらの状況は、それら一般的なHCoVがヒトにとって致命的な脅威となる可能性もあることを示唆している。HCoVは急速に変異することに留意されたい。新規なゲノムを持つOC43分離株が継続的に特定されている。

【0005】

10

コロナウイルス疾患(COVID-19)の現在進行中の大発生は2019年12月に中国を起源とし、2020年3月までに世界的な大流行となった。COVID-19は新型コロナウイルスである重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2(SARS-CoV-2)によって引き起こされる。2つの他のコロナウイルス、すなわち、SARS-CoV(2002~2003)および中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)(2012~現在)が過去20年間に世界的な大発生を引き起こした。現状ではCOVID-19の治療法は存在しない。したがって、SARS-CoV-2を阻害し得る薬物の開発は緊急のアンメット・メディカル・ニーズに対処することになるであろう。

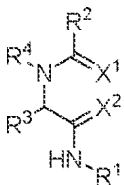
【発明の概要】

【0006】

20

概要

本開示は、式(1)：



(1)

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

R<sup>1</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、-C(H)R<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、アルキレン-アリール、またはN(R<sup>1c</sup>)アルキルであり；

R<sup>1a</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1b</sup>はアルキル、アルキレン-OR<sup>1c</sup>、-OR<sup>1c</sup>、またはアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり；

各R<sup>1c</sup>は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合のR<sup>1c</sup>は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

40

R<sup>2</sup>は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；

R<sup>3</sup>は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルであり；

R<sup>4</sup>は、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロシクリル、アルキレン-ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は独立してOまたは-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり；かつ

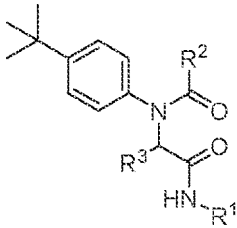
R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール

50

、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、またはアルキレン-ヘテロシクロアルキルである。

【0007】

本開示は、式(II)：



(II)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

20

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

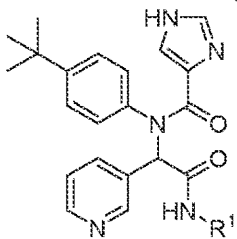
$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；かつ

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルである。

【0008】

本開示は、式(III)：



(III)

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

40

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；かつ

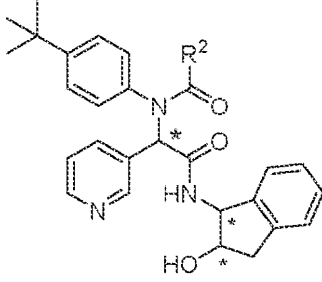
つ

50

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得る。

【0009】

本開示は、式(IV)：



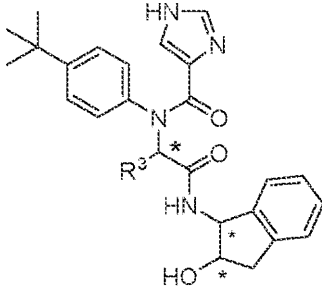
(IV)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、式中、 $R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリアル、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリアル、 $-C(O)$ -ヘテロアリアル、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルである。

【0010】

本開示は、式(V)：



(V)

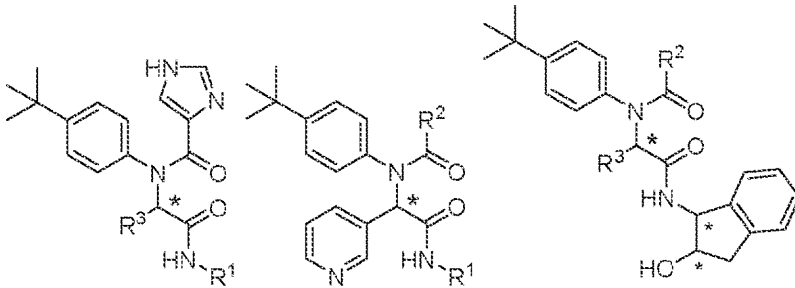
20

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、式中、 $R^3$ はアルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、シクロアルキル、または8～10員ヘテロ-ピシクリルである。

【0011】

本開示は、式(I f)、(I g)、もしくは(I h)：



(I f)

(I g)

(I h)

40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、式中、

50

R<sup>1</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、9～10員トリシクリル、C(H)R<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、アルキレン-アリール、またはN(R<sup>1c</sup>)アルキルであり；

R<sup>1a</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり；

R<sup>1b</sup>はアルキル、アルキレン-OR<sup>1c</sup>、-OR<sup>1c</sup>、またはアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり；

各R<sup>1c</sup>は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合のR<sup>1c</sup>は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得；

R<sup>2</sup>は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；かつ

R<sup>3</sup>は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8～10員ヘテロ-ピシクリルである。

#### 【0012】

本開示は、治療有効量の化合物の1つまたは複数と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物にさらに関する。

#### 【0013】

本開示はまた、重症急性呼吸器症候群を治療するための方法にさらに関する。方法は、治療有効量の化合物の1つもしくは複数またはそれを含む薬学的組成物を、その必要のある患者に投与する工程を含む。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0014】

##### 詳細な説明

本開示の概念は本明細書における図面および説明において詳細に示されかつ記載されているが、図面およびそれらの説明における結果は特徴を限定するものではなく例示であると考えられるべきであり；例示的な態様のみが示されかつ記載されていること、ならびに本開示の精神内に包含されるすべての変更および改変の保護が所望されていることが理解される。

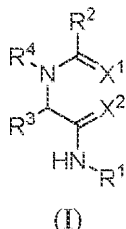
#### 【0015】

本開示はSARS-CoV-2を阻害する化合物に関する。化合物は重症急性呼吸器系の治療に有用である。

#### 【0016】

##### 化合物

本開示は、式(1)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

R<sup>1</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、9～10員トリシクリル、-C(H)R<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>、アルキレン-アリール、またはN(R<sup>1c</sup>)アルキルであり、

R<sup>1a</sup>は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり；

10

20

30

40

50

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；  
各 $R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8～10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^4$ は、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロシクリル、アルキレン-ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

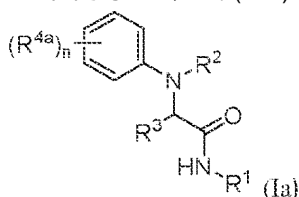
10

$X^1$ および $X^2$ は独立してOまたは $-CR^5R^6$ であり；かつ

$R^5$ および $R^6$ は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、またはアルキレン-ヘテロシクロアルキルである。

【0017】

本開示は、式(1a)：



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、9～10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

30

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか；または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

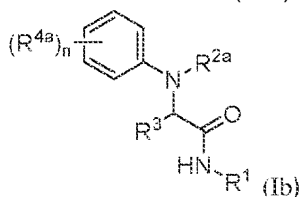
$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8～10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつ  
nは0、1、2、3、4、または5である。

40

【0018】

本開示は、式(1b)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

50

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか；または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

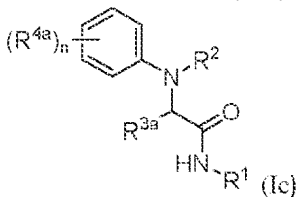
$R^{2a}$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり； 10

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつnは0、1、2、3、4、または5である。

【0019】

本開示は、式(Ic)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり； 30

$R^{1b}$ は、アルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか；または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

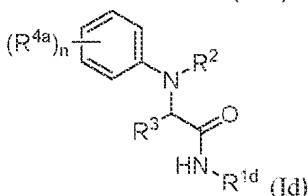
$R^2$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；

$R^{3a}$ はアルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはシクロアルキルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつnは0、1、2、3、4、または5である。 40

【0020】

本開示は、式(Id)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

$R^{1d}$ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

$R^2$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

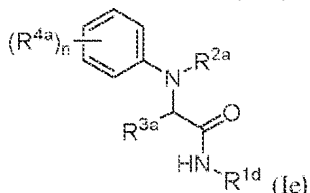
$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8～10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつ  $n$ は0、1、2、3、4、または5である。

10

【0021】

本開示は、式(1e)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

20

$R^{1d}$ は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、または9～10員トリシクリルであり；

$R^{2a}$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、-C(O)-アリール、-C(O)-ヘテロアリール、-C(O)-ヘテロシクロアルキル、またはヘテロシクリルであり；

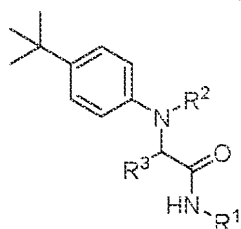
$R^{3a}$ はアルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはシクロアルキルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつ  $n$ は0、1、2、3、4、または5である。

【0022】

本開示は、式(II)：

30



(II)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

40

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8～10員ピシクリル、9～10員トリシクリル、または-C(H) $R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、またはN( $R^{1c}$ )アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン-N( $R^{1c}$ )<sub>2</sub>であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン-OR<sup>1c</sup>、またはアルキレン-N( $R^{1c}$ )<sub>2</sub>であり；かつ

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか；または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5～6員環を形成し得；

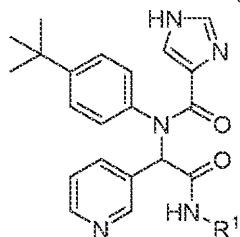
50

$R^2$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；かつ

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルである。

【0023】

本開示は、式(III)：



(III)

10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、  
式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

20

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

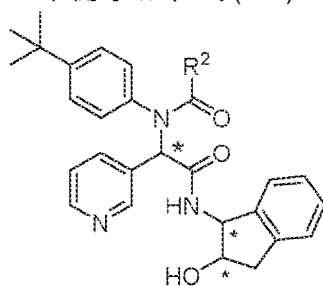
$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；かつ

各 $R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか；または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得る。

【0024】

本開示は、式(IV)：

30



(IV)

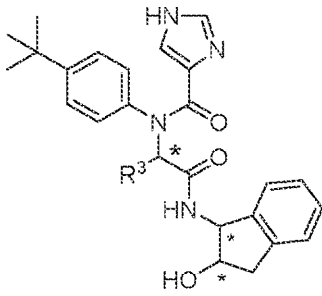
40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、式中、 $R^2$ は、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルである。

【0025】

本開示は、式(V)：

50



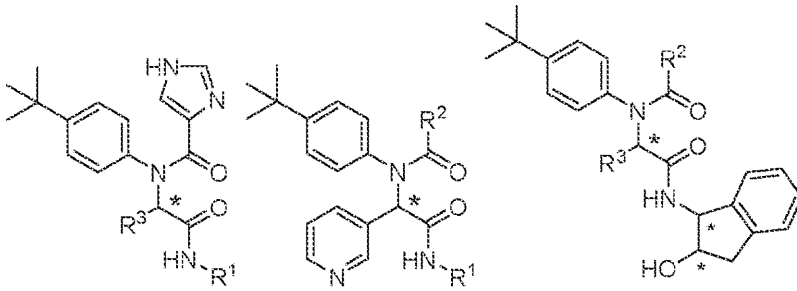
(V)

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、 $R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルである。

【0026】

本開示は、式(I<sub>f</sub>)、(I<sub>g</sub>)、もしくは(I<sub>h</sub>)：



(If)

(Ig)

(Ih)

20

の化合物に関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

30

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；かつ

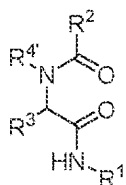
40

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルである。

【0027】

本開示は、式(VI)：

50



(VI)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩にも関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

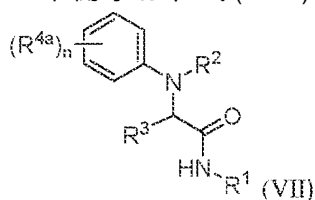
$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルであり；かつ

$R^{4'}$ はアリールまたはアルキレン-アリールである。

【0028】

本開示は、式(VII)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、

式中、

$R^1$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-C(H)R^{1a}R^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または $N(R^{1c})$ アルキルであり；

$R^{1a}$ は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1b}$ はアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、 $-OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり；

$R^{1c}$ は独立してHもしくはアルキルであるか、または、2つある場合の $R^{1c}$ は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得；

$R^2$ は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -アリール、 $-C(O)$ -ヘテロアリール、 $-C(O)$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または9~10員トリシクリルであり；

$R^3$ は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または8~10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$R^{4a}$ はアルキル、OH、ハロゲン、アミノ、アミド、アリール、または-CNであり；かつ

10

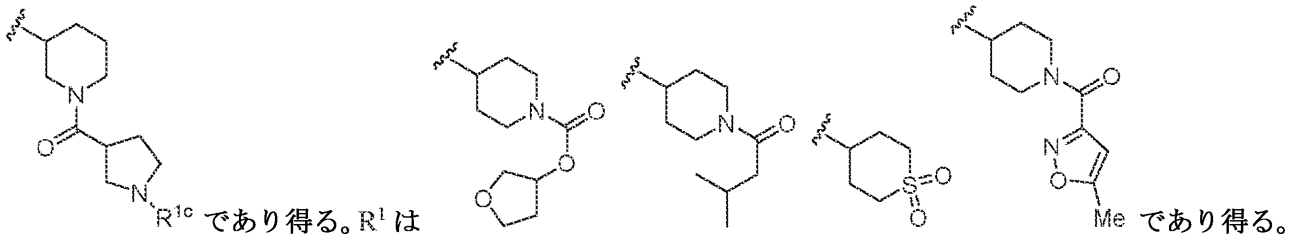
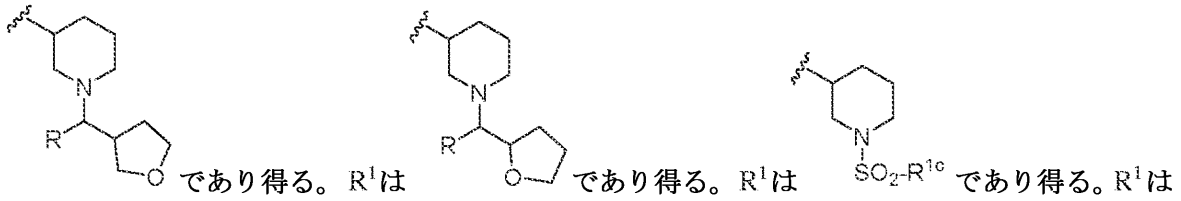
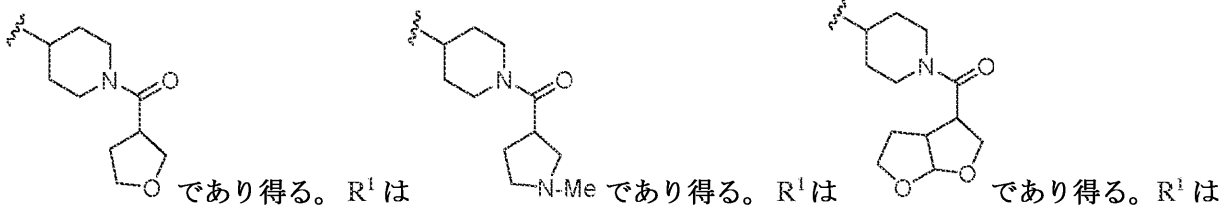
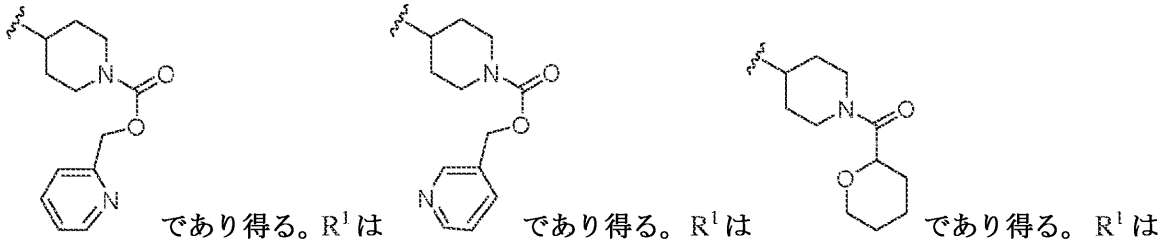
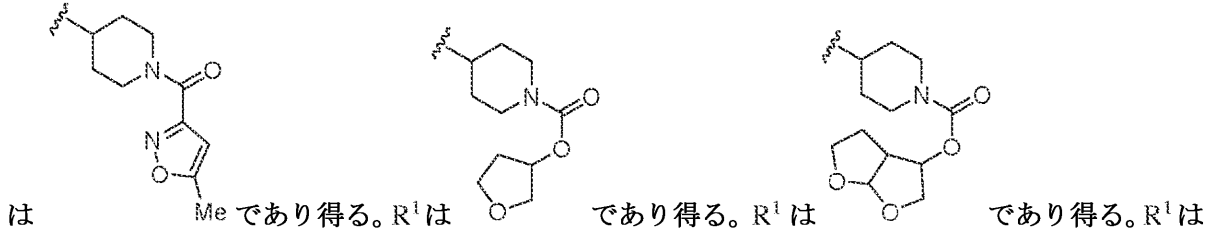
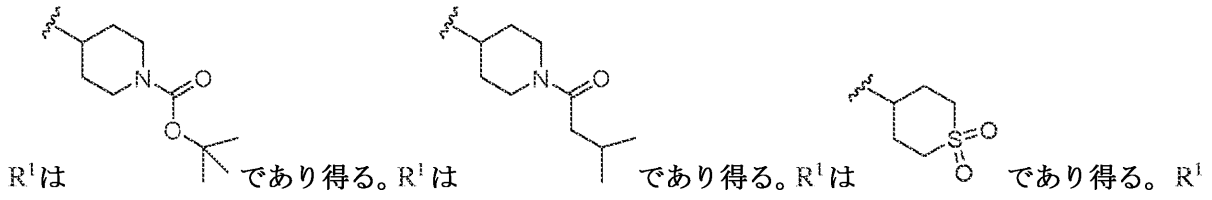
20

30

40

50





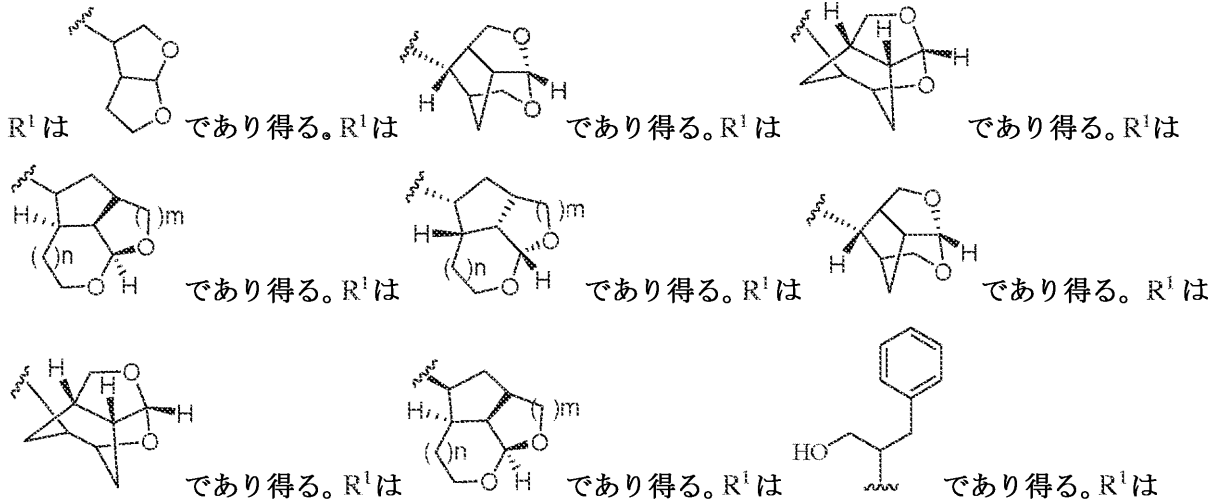
10

20

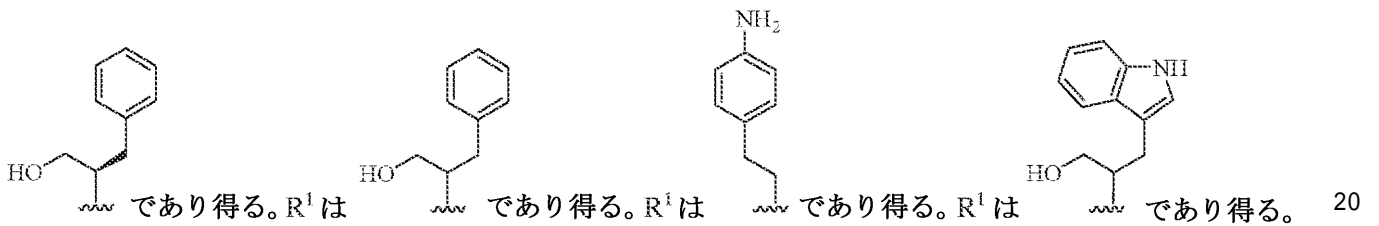
30

40

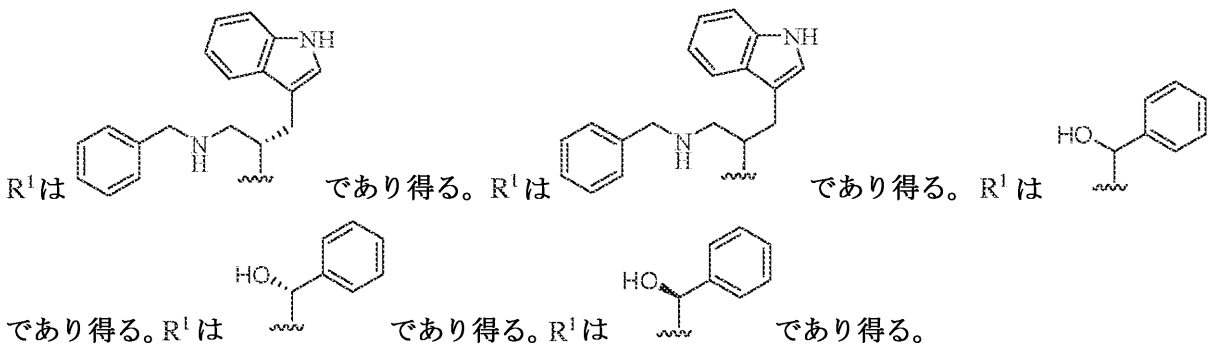
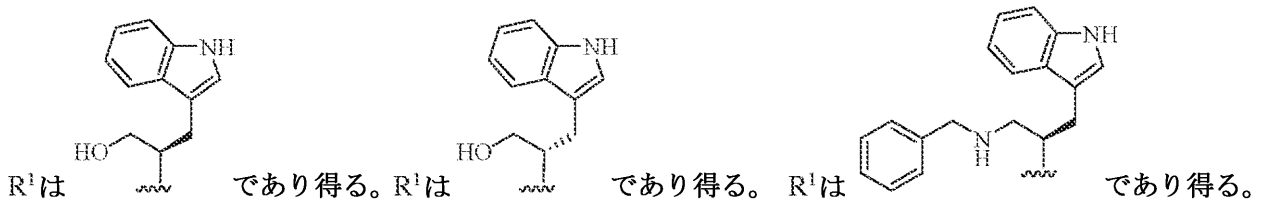
50



10



20



30

## 【0030】

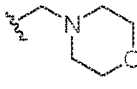
$R^{1a}$ はアルキルであり得る。 $R^{1a}$ はシクロアルキルであり得る。 $R^{1a}$ はアリールであり得る。 $R^{1a}$ はヘテロアリールであり得る。 $R^{1a}$ はアルキレン-アリールであり得る。 $R^{1a}$ はアルキレン-ヘテロアリールであり得る。 $R^{1a}$ はアルキレン-シクロアルキルであり得る。 $R^{1a}$ はアルキレン-ヘテロシクロアルキルであり得る。 $R^{1a}$ はアルキレン- $N(R^{1c})_2$ であり得る。

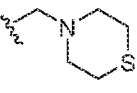
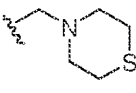
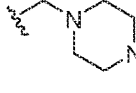
40

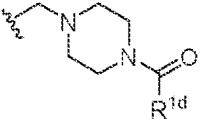
## 【0031】

$R^{1a}$ はフェニルであり得る。 $R^{1a}$ は- $C(H)_2$ -フェニルであり得る。 $R^{1a}$ はピリジニルであり得る。 $R^{1a}$ は- $C(H)_2$ -ピリジニルであり得る。 $R^{1a}$ はメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、または*t*-ブチルであり得る。 $R^{1a}$ はシクロヘキシルであり得る。 $R^{1a}$ は- $C(H)_2$ -シクロヘキシルであり得る。 $R^{1a}$ は- $C(H)_2$ - $N(R^{1c})_2$ であり得る。

50

R<sup>1a</sup>は  であり得る。

R<sup>1a</sup>は  であり得る。R<sup>1a</sup>は  であり得る。R<sup>1a</sup>は  であり得る。

R<sup>1a</sup>は  であり得る。

10

R<sup>1a</sup>は置換または非置換ピラゾリルであり得る。R<sup>1a</sup>は置換または非置換オキサゾリルであり得る。R<sup>1a</sup>は置換または非置換チアゾリルであり得る。

【0032】

R<sup>1b</sup>はHであり得る。R<sup>1b</sup>はアルキルであり得る。R<sup>1b</sup>はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルであり得る。R<sup>1b</sup>はアルキレン-OR<sup>1c</sup>であり得る。R<sup>1b</sup>は-C(H)<sub>2</sub>-OR<sup>1c</sup>であり得る。R<sup>1b</sup>はアルキレン-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり得る；R<sup>1b</sup>は-C(H)<sub>2</sub>-N(R<sup>1c</sup>)<sub>2</sub>であり得る。

【0033】

R<sup>1c</sup>はHであり得る。R<sup>1c</sup>はアルキルであり得る。R<sup>1c</sup>はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルであり得る。R<sup>1c</sup>はメチルであり得る。2つある場合のR<sup>1c</sup>は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得る。R<sup>1c</sup>はそれぞれの場合で同一であり得る。R<sup>1c</sup>はそれぞれの場合で異なり得る。

20

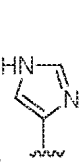
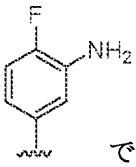
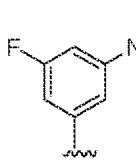
【0034】

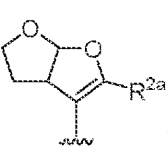
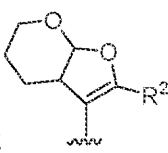
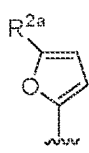

R<sup>1d</sup>はR<sup>1c</sup>であり得る。R<sup>1d</sup>はOR<sup>1c</sup>であり得る。R<sup>1d</sup>はアリールであり得る。R<sup>1d</sup>はフェニルであり得る。

【0035】

前述のR<sup>1</sup>基と組み合わせて：R<sup>2</sup>はアルケニルであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換アルキレン-アリールであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換アルキレン-ヘテロシクリルであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換-C(O)-アリールであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換-C(O)-ヘテロアリールであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換-C(O)-ヘテロシクロアルキルであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換ヘテロシクリルであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換アリールであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換8~10員ピシクリルであり得る。R<sup>2</sup>は置換または非置換9~10員トリシクリルであり得る。

30

R<sup>2</sup>は  であり得る。R<sup>2</sup>は  であり得る。R<sup>2</sup>は  であり得る。R<sup>2</sup>は

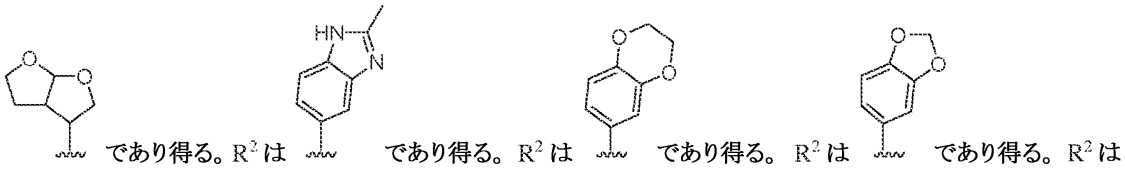
 であり得る。R<sup>2</sup>は  であり得る。R<sup>2</sup>は  であり得る。R<sup>2</sup>は 

40

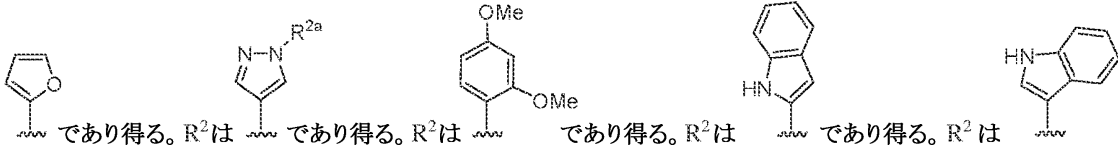
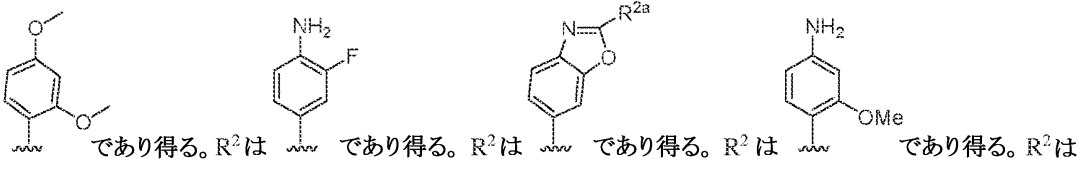
であり得る。

50

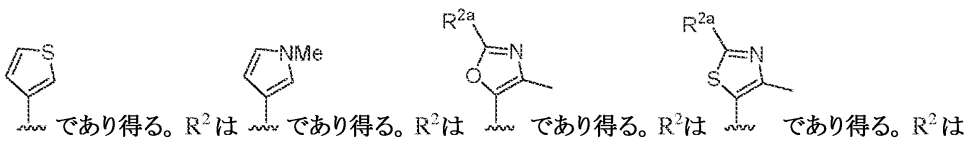
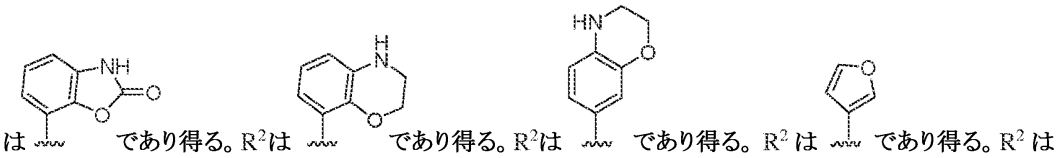
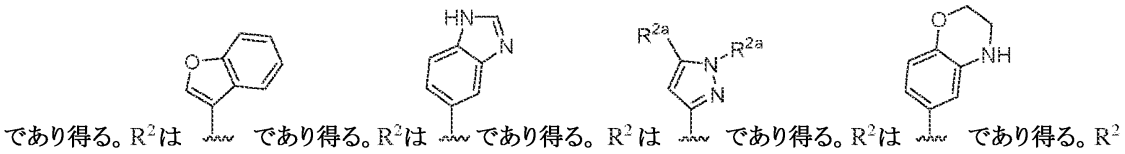
R<sup>2</sup>は



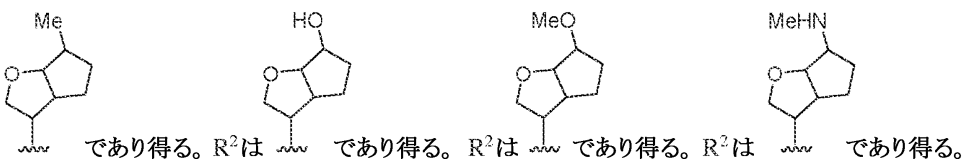
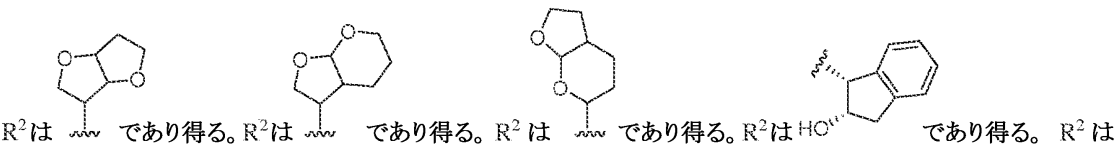
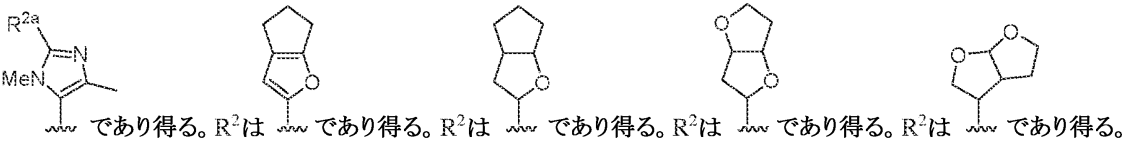
10



20

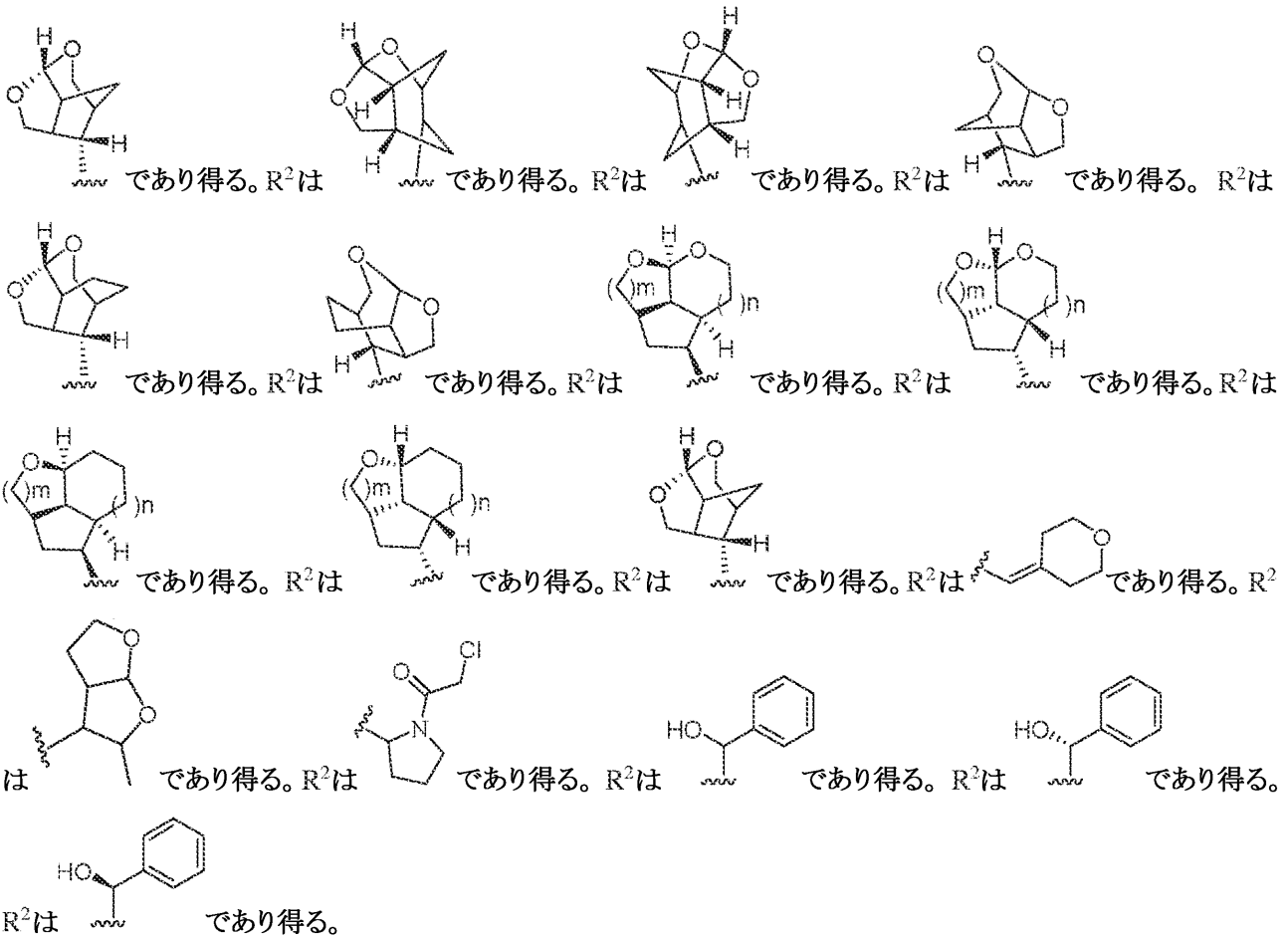


30



40

R<sup>2</sup>は



10

20

【0036】

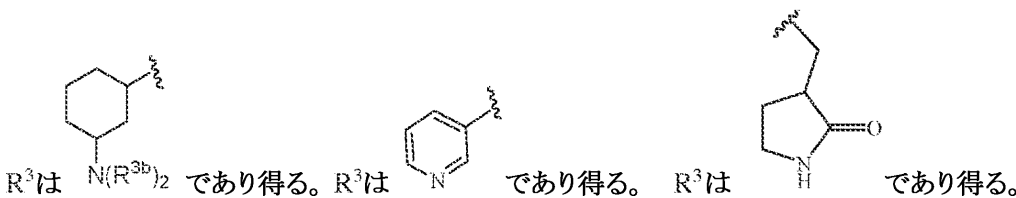
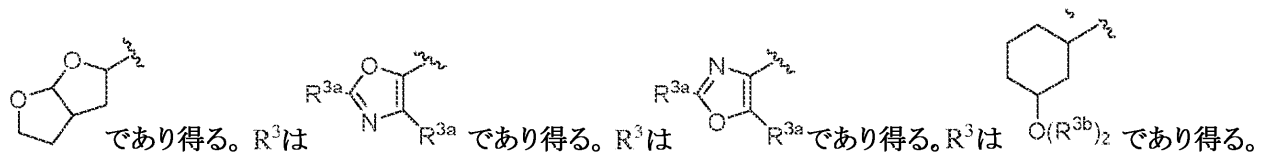
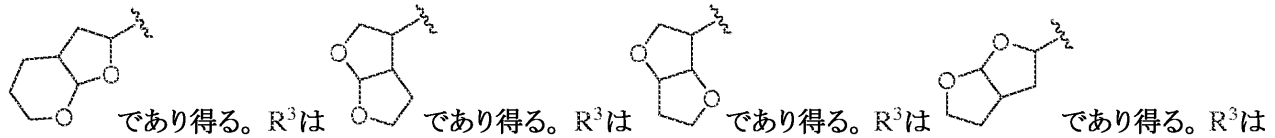
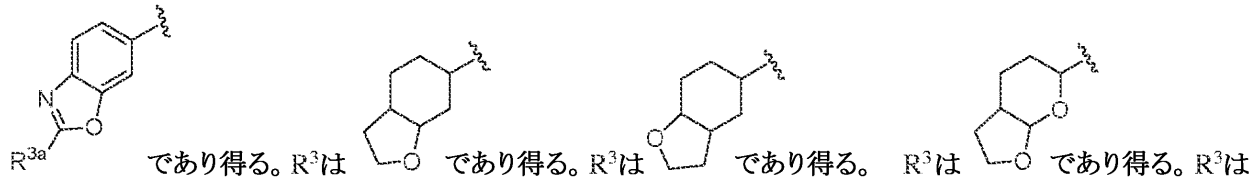
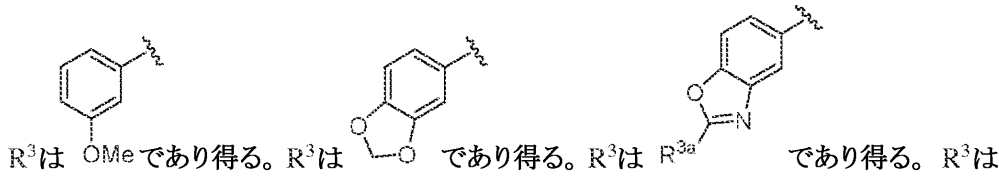
R<sup>2a</sup>はHであり得る。R<sup>2a</sup>はアルキルであり得る。R<sup>2a</sup>はシクロアルキルであり得る。R<sup>2a</sup>はアリールであり得る。R<sup>2a</sup>はヘテロアリールであり得る。R<sup>2a</sup>はアルキレン-アリールであり得る。R<sup>2a</sup>はアルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>2a</sup>はアルキレン-シクロアルキルであり得る。R<sup>2a</sup>はアルキレン-ヘテロシクロアルキルであり得る。

30

【0037】

前述のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>基のうち少なくとも1つと組み合わせて：R<sup>3</sup>はアルキルであり得る。R<sup>3</sup>は置換または非置換アルキレン-ヘテロシクリルであり得る。R<sup>3</sup>は非置換ヘテロシクリルであり得る。R<sup>3</sup>は置換ヘテロシクリルであり得る。R<sup>3</sup>は非置換ヘテロアリールであり得る。R<sup>3</sup>は置換ヘテロアリールであり得る。R<sup>3</sup>は置換アリールであり得る。R<sup>3</sup>は置換アリールであり得る。R<sup>3</sup>は非置換シクロアルキルであり得る。R<sup>3</sup>は置換シクロアルキルであり得る。R<sup>3</sup>は置換または非置換8~10員ヘテロビシクリルであり得る。

40



## 【0038】

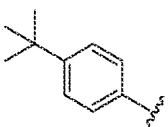
R<sup>3a</sup>はHであり得る。R<sup>3a</sup>はアルキルであり得る。R<sup>3a</sup>はシクロアルキルであり得る。R<sup>3a</sup>はアリールであり得る。R<sup>3a</sup>はヘテロアリールであり得る。R<sup>3a</sup>はアルキレン-アリールであり得る。R<sup>3a</sup>はアルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>3a</sup>はアルキレン-シクロアルキルであり得る。R<sup>3a</sup>はアルキレン-ヘテロシクロアルキルであり得る。

## 【0039】

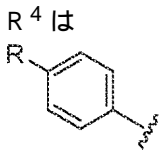
R<sup>3b</sup>はHであり得る。R<sup>3</sup>はアルキルであり得る。R<sup>3b</sup>はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、またはt-ブチルであり得る。2つある場合のR<sup>3b</sup>は、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得る。R<sup>3b</sup>はそれぞれの場合で同一であり得る。R<sup>3b</sup>はそれぞれの場合で異なり得る。

## 【0040】

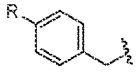
前述のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>基のうちの少なくとも1つと組み合わせて：R<sup>4</sup>は置換または非置換アリールであり得る。R<sup>4</sup>は置換または非置換アルキレン-アリールであり得る。R<sup>4</sup>は置換または非置換ヘテロシクリルであり得る。R<sup>4</sup>は置換または非置換アルキレン-ヘテロシクリルであり得る。R<sup>4</sup>は置換または非置換ヘテロアリールであり得る。R<sup>4</sup>は置換ヘテロアリールであり得る。R<sup>4</sup>は非置換アルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>4</sup>は置換アルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>4</sup>は置換または非置換8~10員ピシクリルであり得る。R<sup>4</sup>は9~10員トリシクリルであり、R<sup>4</sup>は



であり得る。

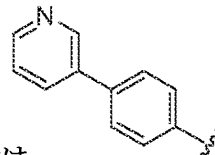
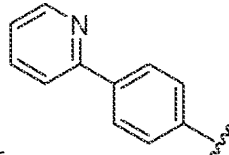
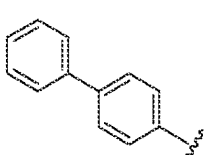


であり得、ここで、Rはi-Pr、i-Bu、炭素環、およびヘテロ環である。R<sup>4</sup>は

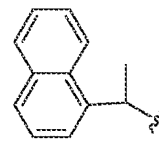
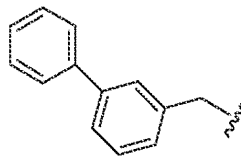
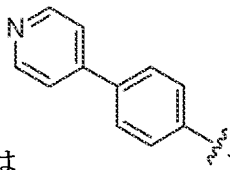


であり得、ここで、Rはi-Pr、i-Bu、炭素環、およびヘテロ環である。

10

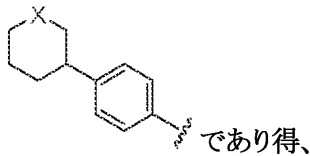


R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>



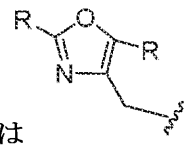
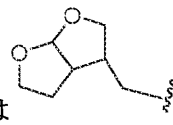
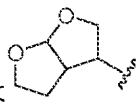
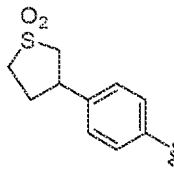
は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は

20



ここで、Xは-CH<sub>2</sub>、O、-SO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、または置換アミンである。

R<sup>4</sup>は



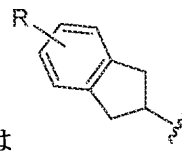
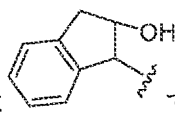
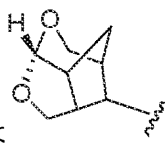
であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は

30

であり得、

ここで、各Rは独立してアルキルまたはアルコキシメチルである。

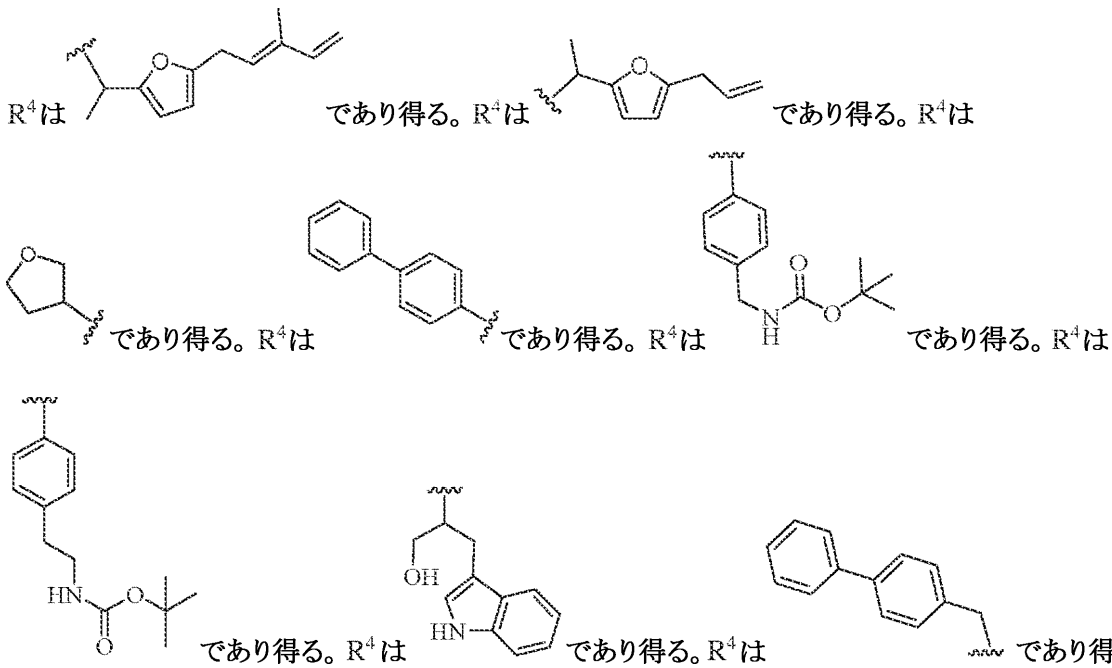
40



R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得る。R<sup>4</sup>は であり得、

ここで、Rはアルキルまたはアルコキシメチルである。

50



10

## 【0041】

X<sup>1</sup>はOであり得る。X<sup>1</sup>は-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり得る。

20

## 【0042】

X<sup>2</sup>はOであり得る。X<sup>2</sup>は-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>であり得る。

## 【0043】

R<sup>5</sup>はアルキルであり得る。R<sup>5</sup>はシクロアルキルであり得る。R<sup>5</sup>はアリールであり得る。R<sup>5</sup>はヘテロアリールであり得る。R<sup>5</sup>はアルキレン-アリールであり得る。R<sup>5</sup>はアルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>5</sup>はアルキレン-シクロアルキルであり得る。R<sup>5</sup>はアルキレン-ヘテロシクロアルキルであり得る。

## 【0044】

R<sup>6</sup>はアルキルであり得る。R<sup>6</sup>はシクロアルキルであり得る。R<sup>6</sup>はアリールであり得る。R<sup>6</sup>はヘテロアリールであり得る。R<sup>6</sup>はアルキレン-アリールであり得る。R<sup>6</sup>はアルキレン-ヘテロアリールであり得る。R<sup>6</sup>はアルキレン-シクロアルキルであり得る。R<sup>6</sup>はアルキレン-ヘテロシクロアルキルであり得る。

30

## 【0045】

mは0であり得る。mは1であり得る。

## 【0046】

nは0であり得る。nは1であり得る。

## 【0047】

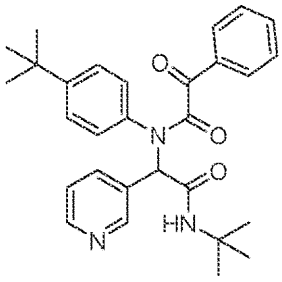
アルキル、アルキレン、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、ビスクリル、ヘテロ-ビスクリル、およびトリシクリルは、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、スルファモイル、スルフィニル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族部分、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(O)<sub>2</sub>-アルキル、-C(O)NH<sub>2</sub>、-N(H)CO-アルキル、-N(H)-アルキレン-アリール、-C(F<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、または-C(F)H<sub>2</sub>より選択される1つまたは複数の基で置換され得る。ある部分が2つ以上の置換基で置換されている場合、置換基は同一または異なり得る。2つの置換基が一緒になって環を形成し得る。

40

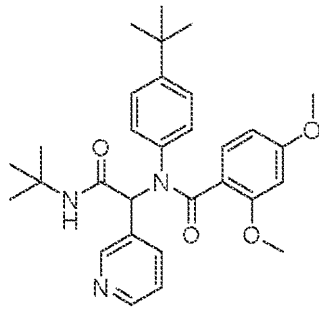
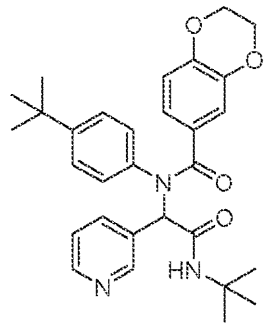
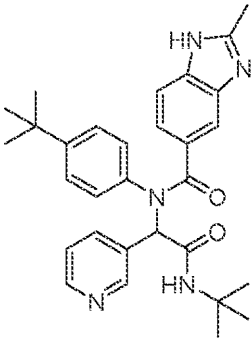
## 【0048】

式(1)の化合物は、

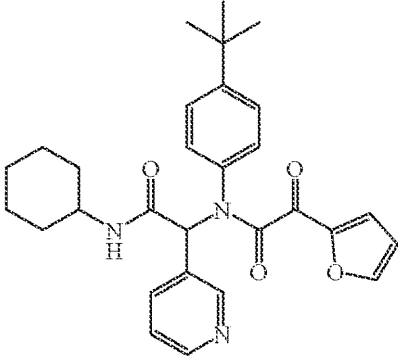
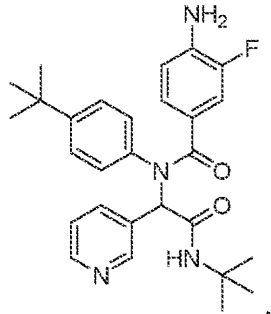
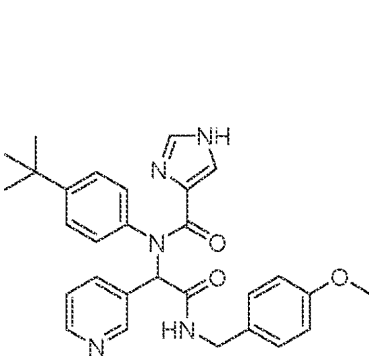
50



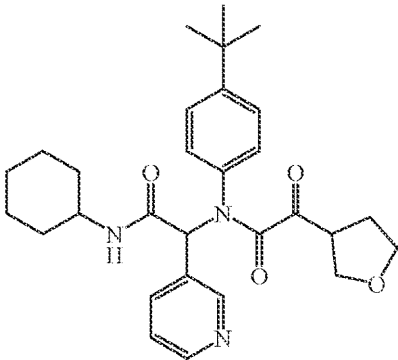
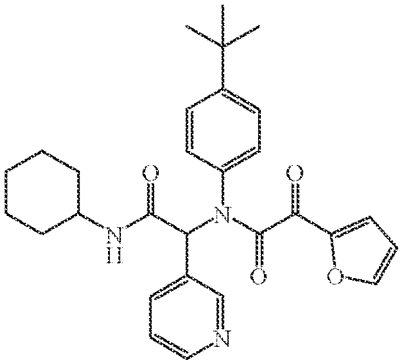
,



10



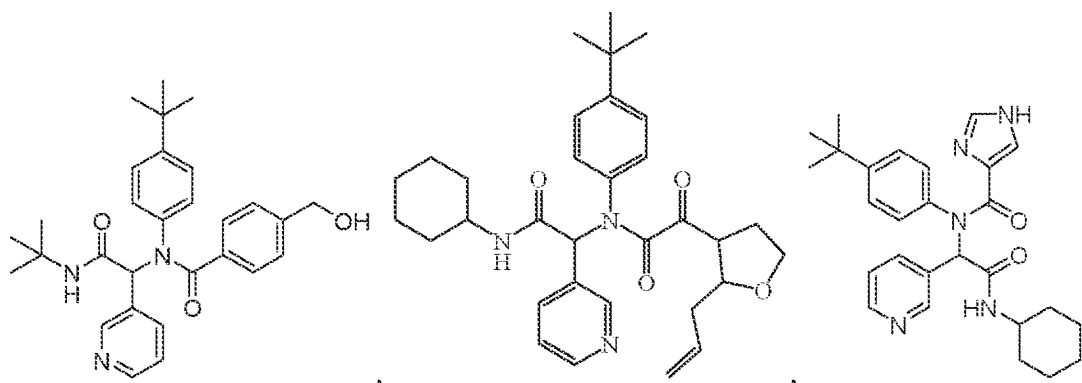
20



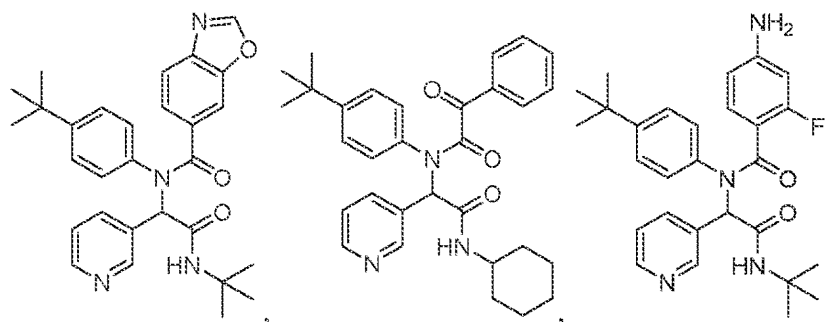
30

40

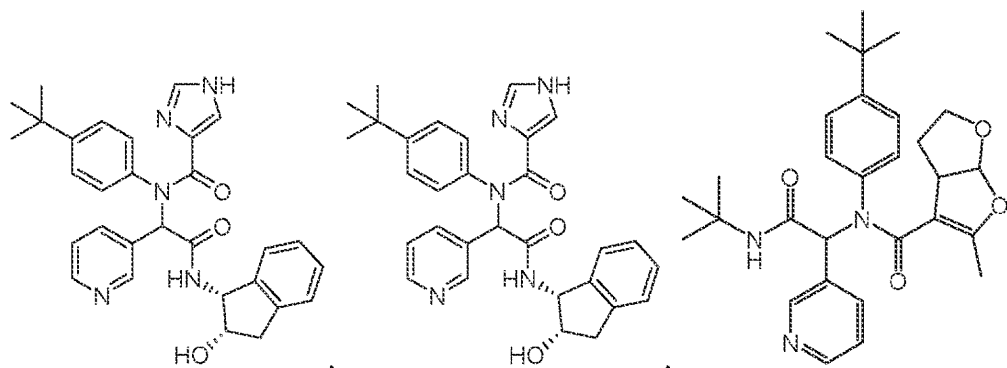
50



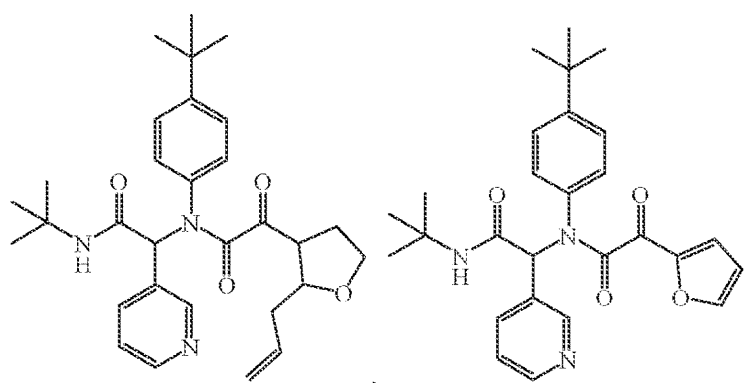
10



20

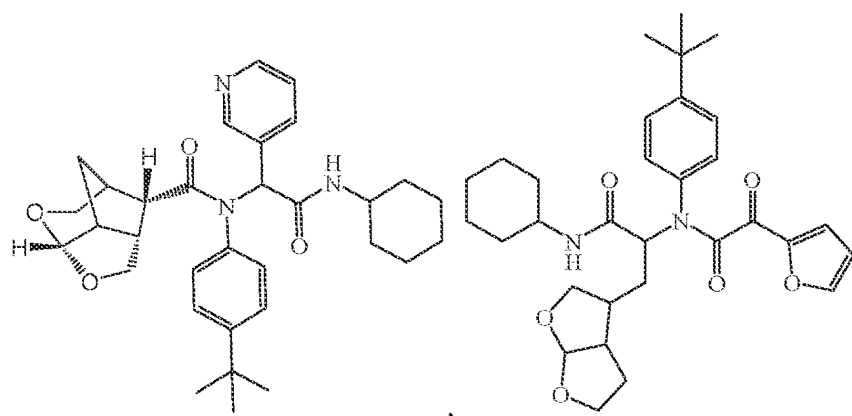
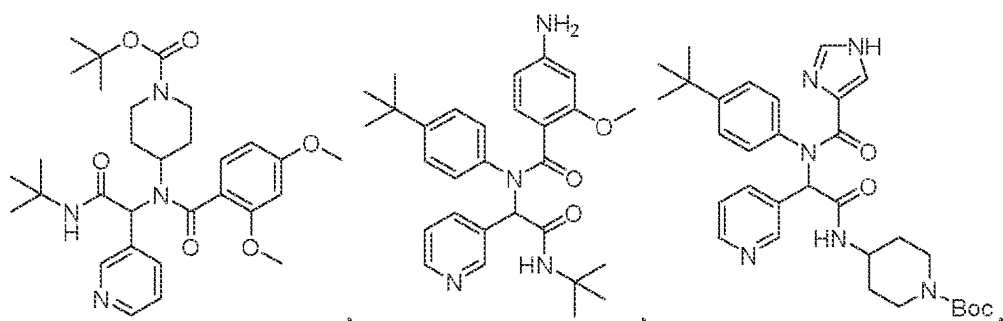
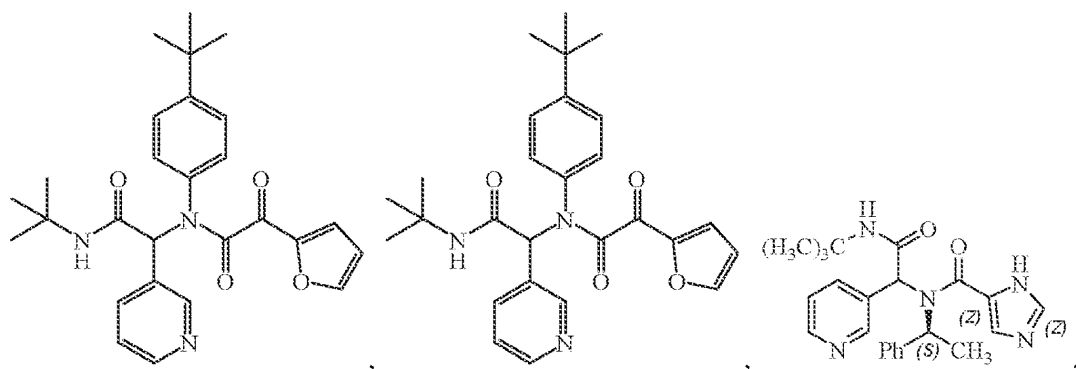
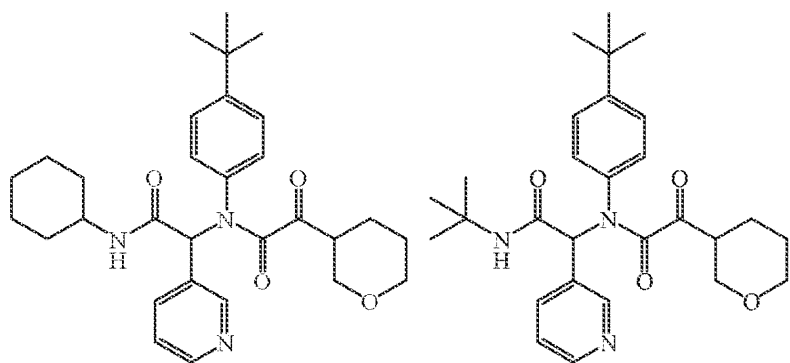


30



40

50



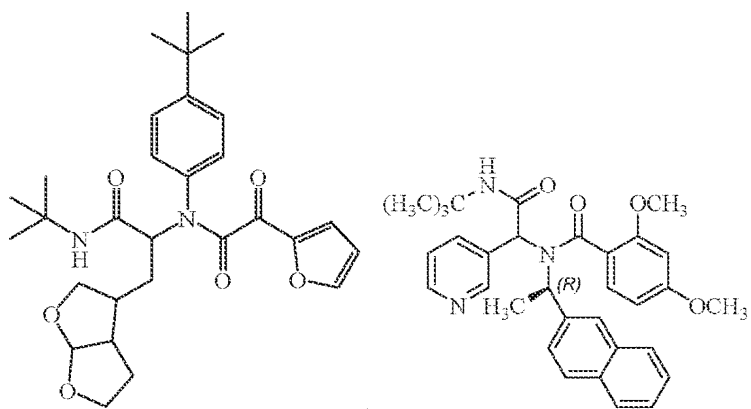
10

20

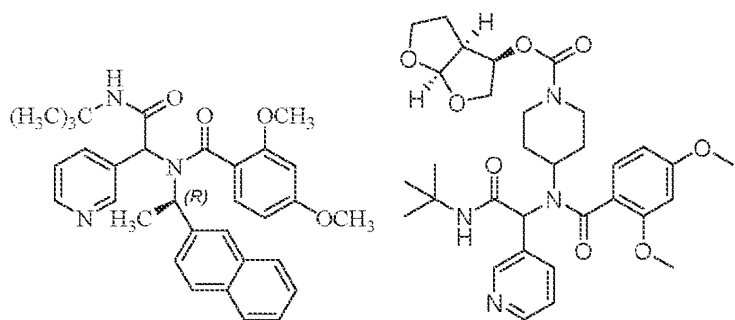
30

40

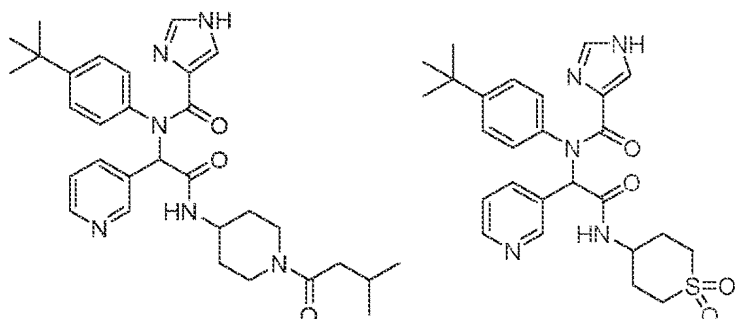
50



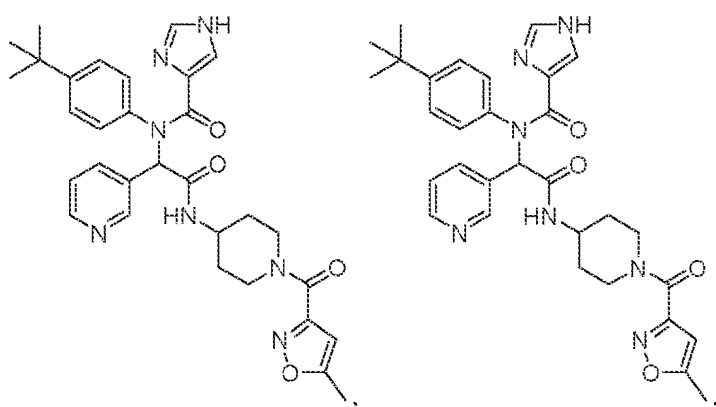
10



20

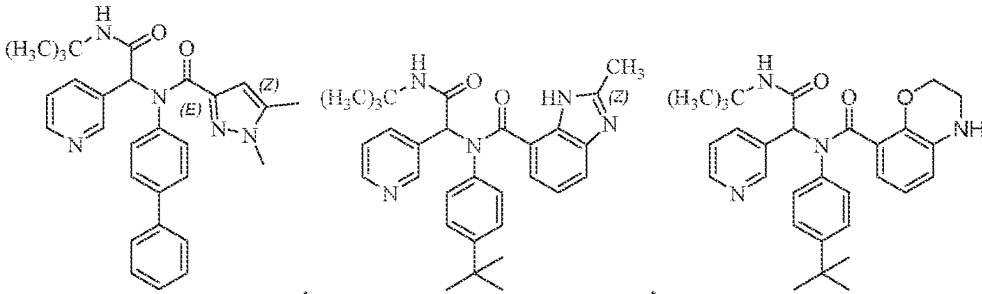
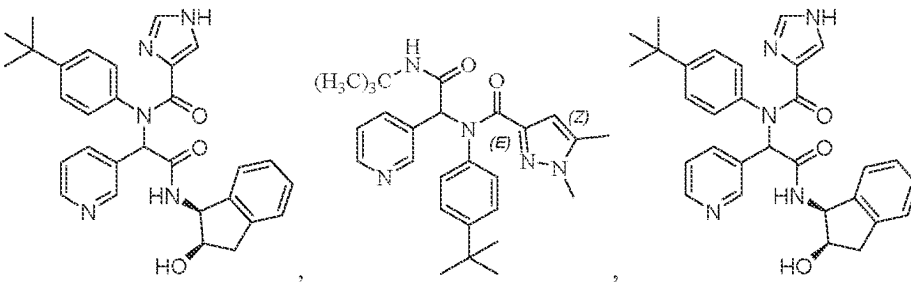
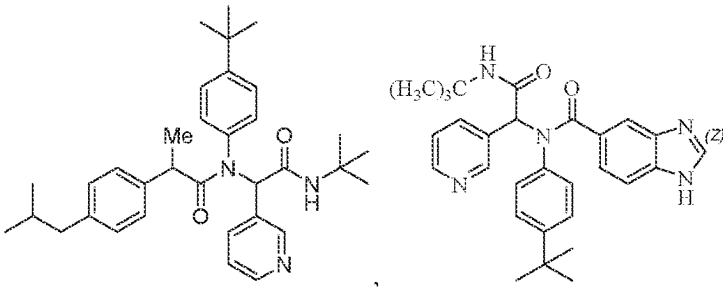
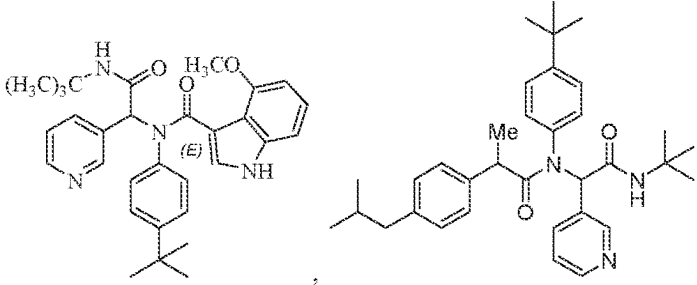
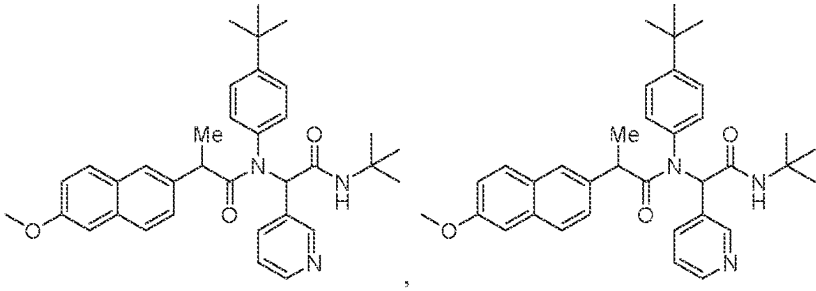


30



40

50



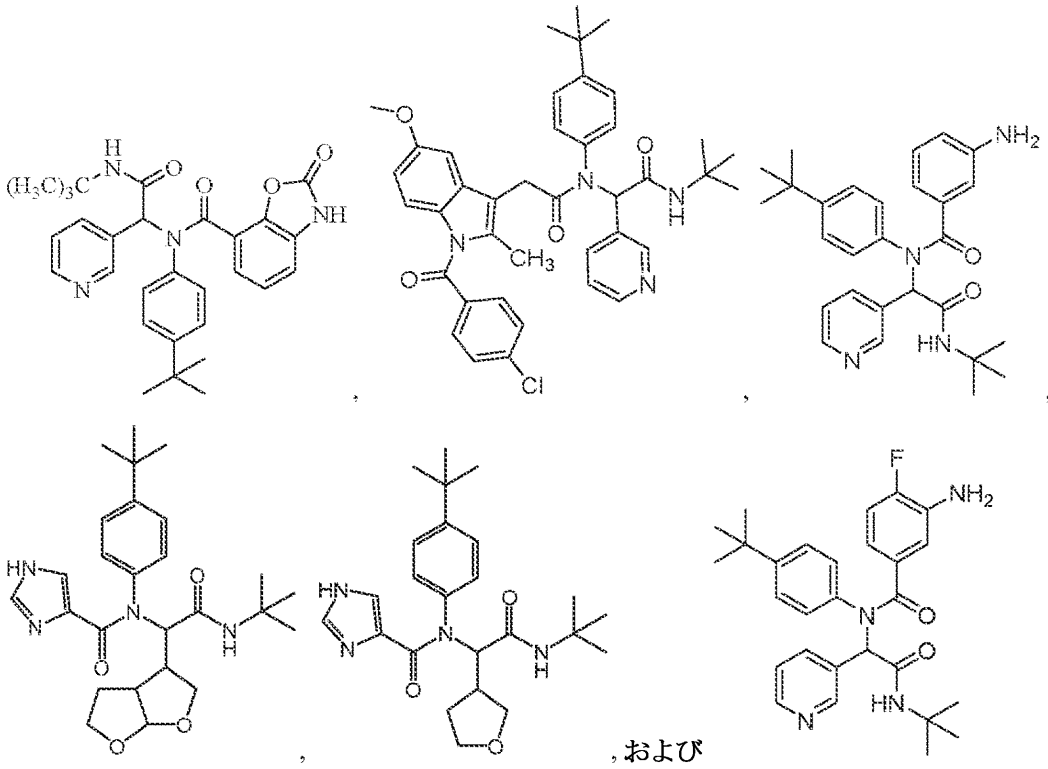
10

20

30

40

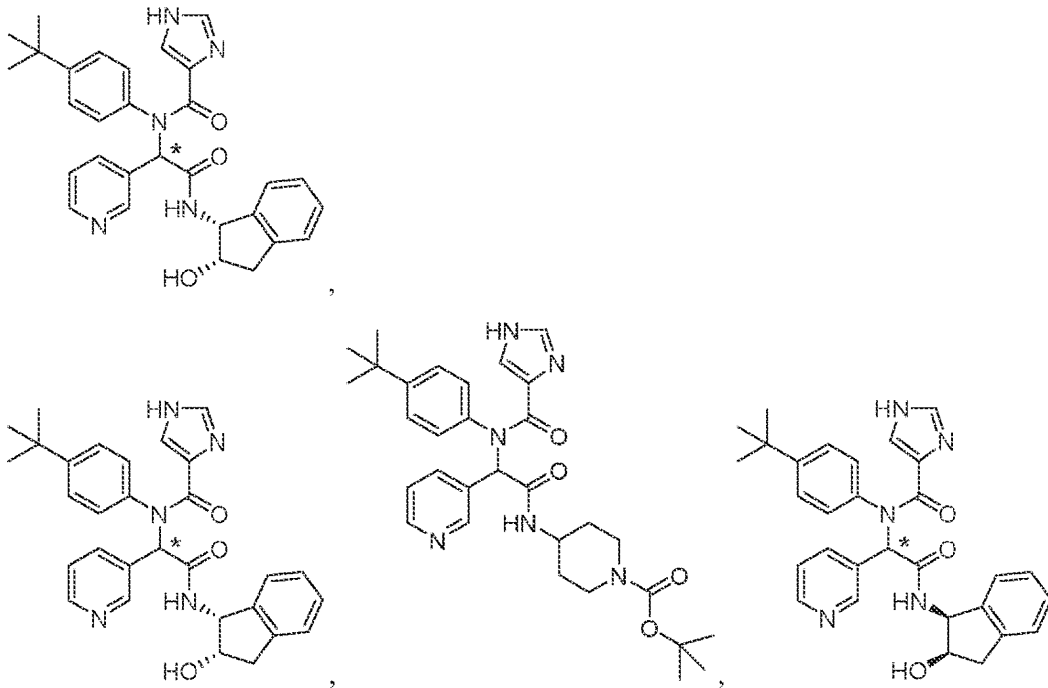
50

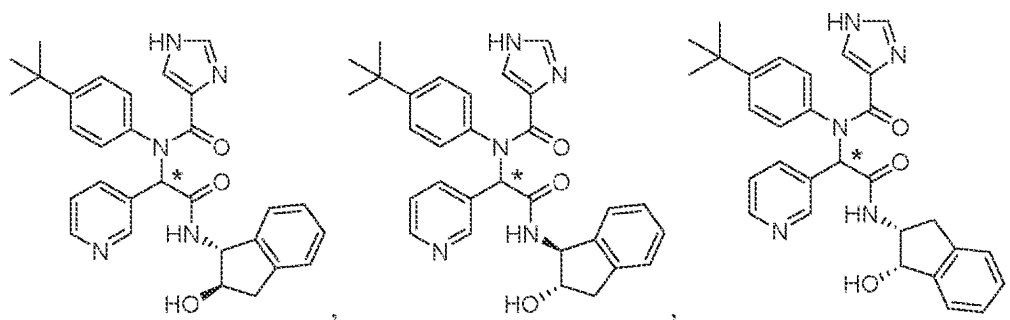


より選択し得る。

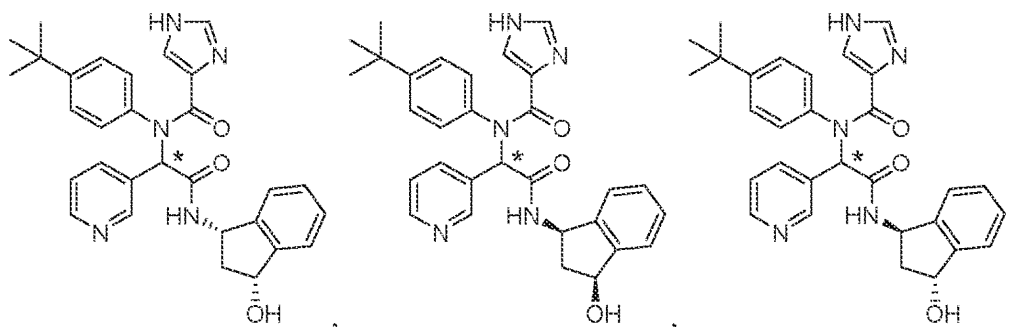
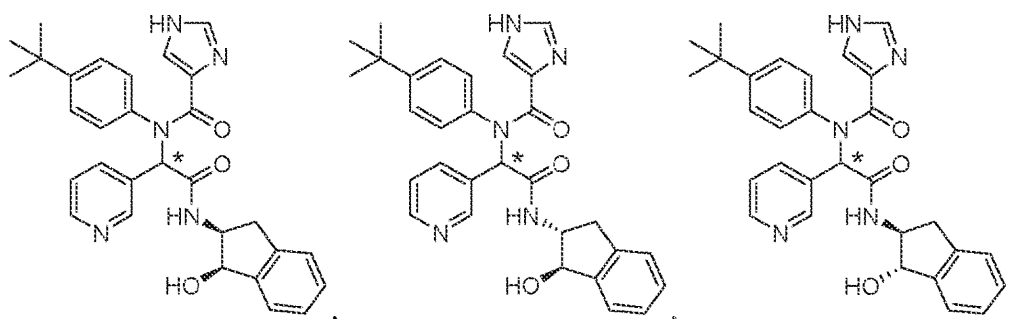
【0049】

式(1)の化合物は、

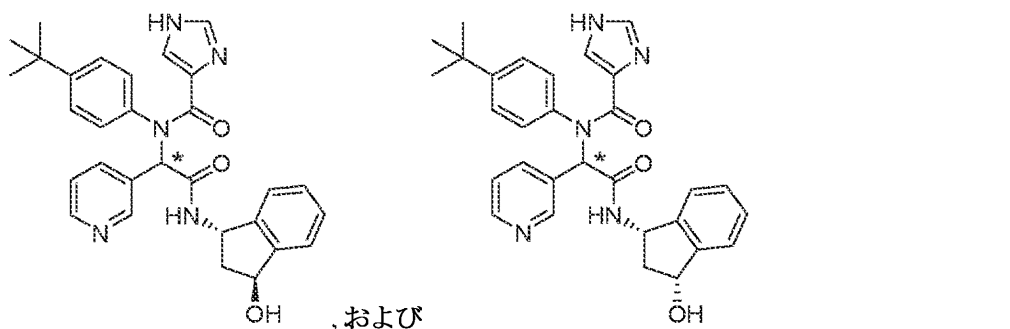




10



20



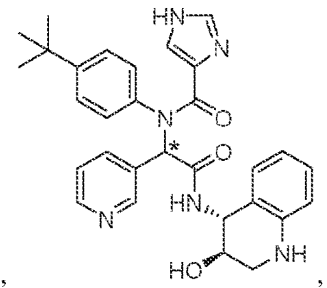
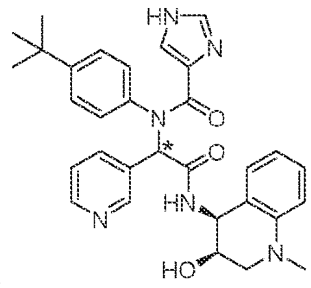
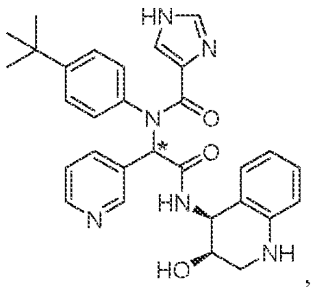
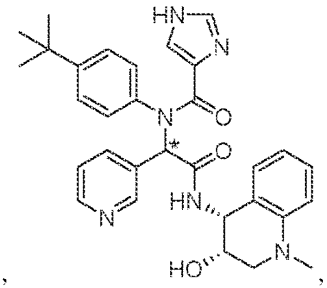
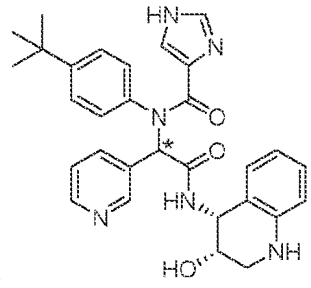
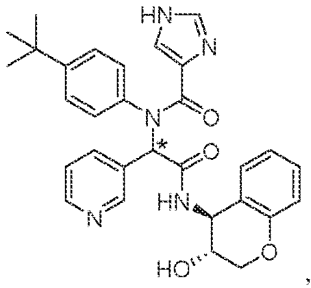
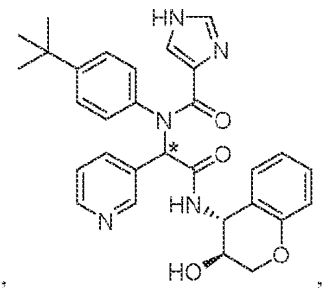
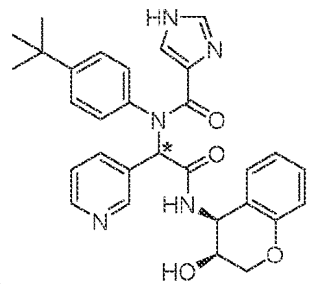
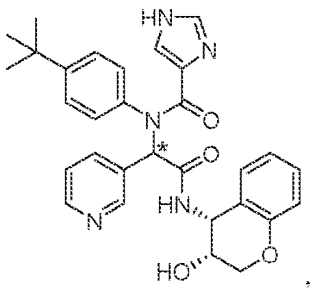
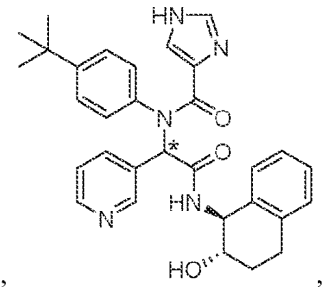
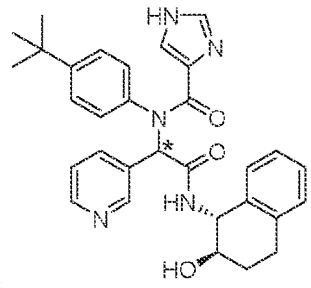
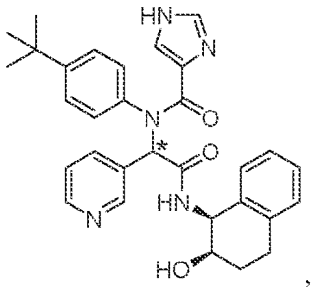
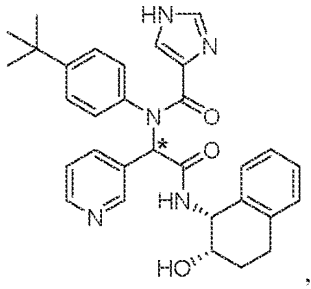
30

より選択し得る。

【0050】

式(1)の化合物は、

40



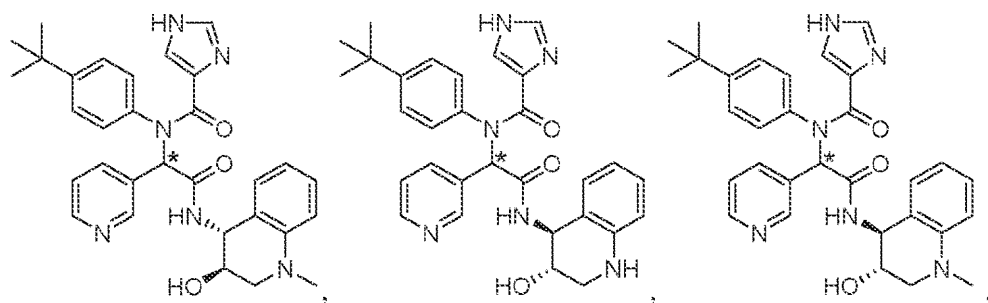
10

20

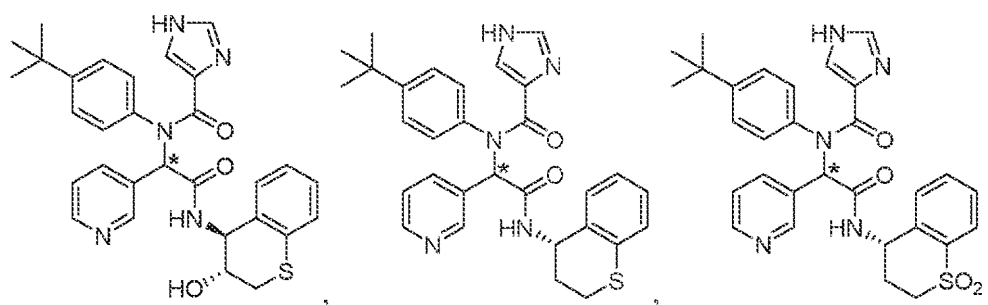
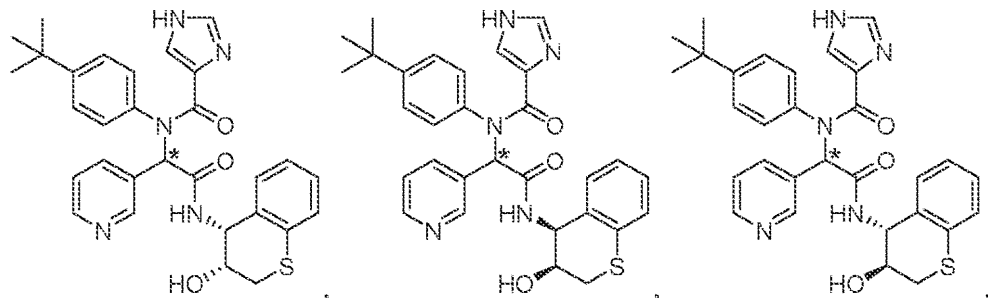
30

40

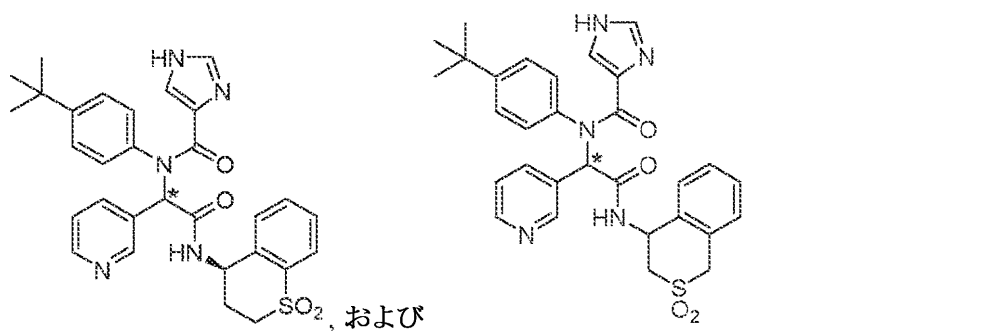
50



10



20



30

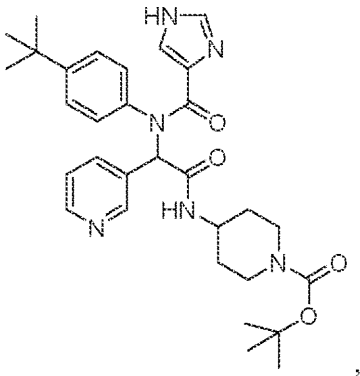
より選択し得る。

【 0 0 5 1 】

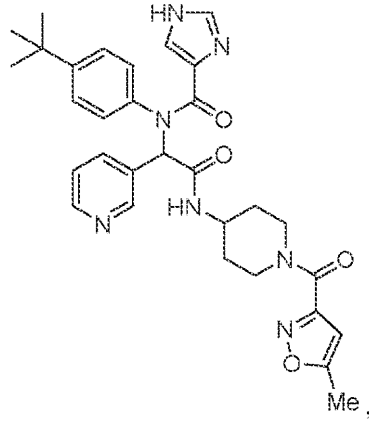
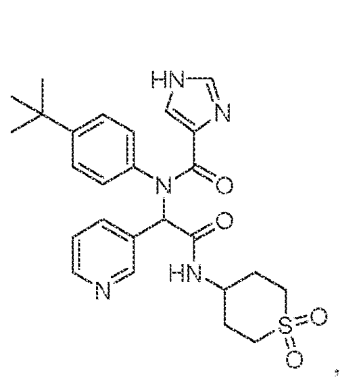
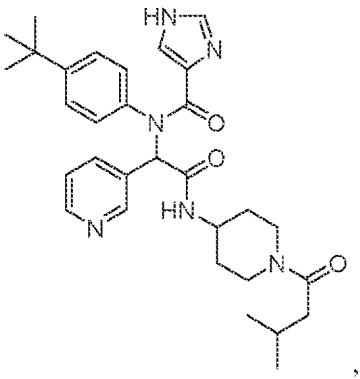
式(1)の化合物は、

40

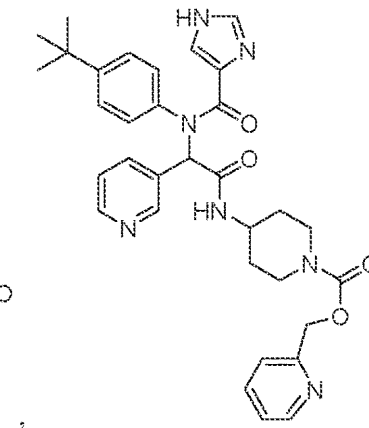
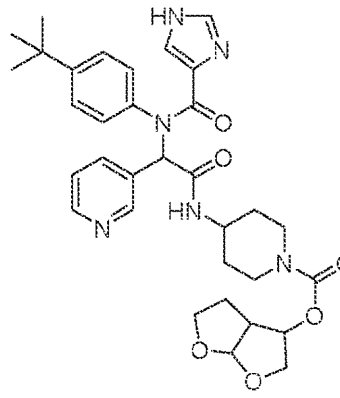
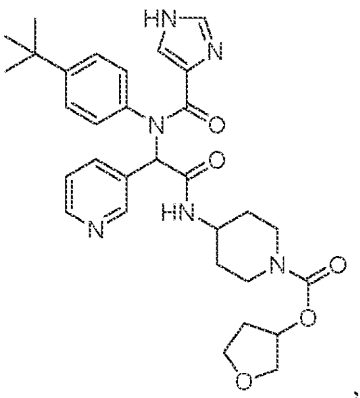
50



10



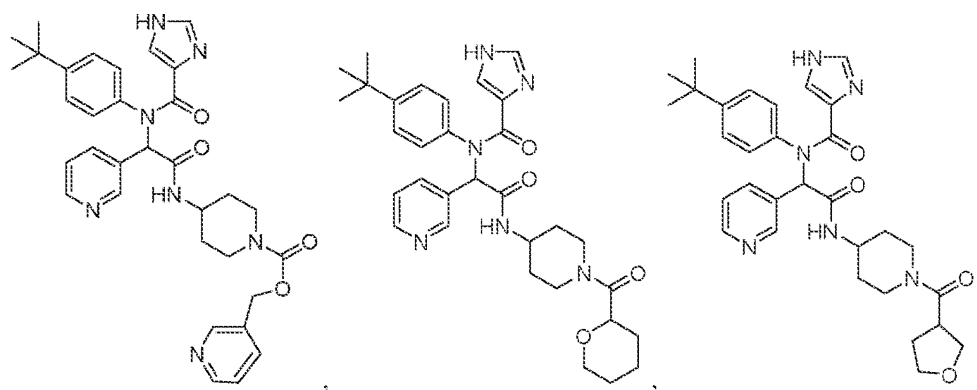
20



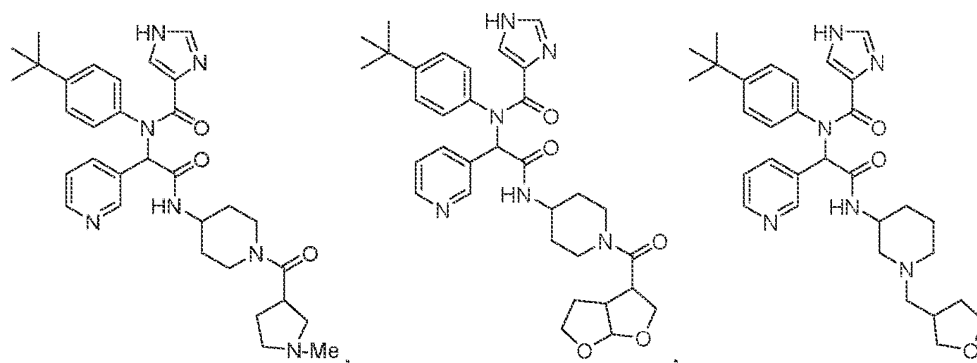
30

40

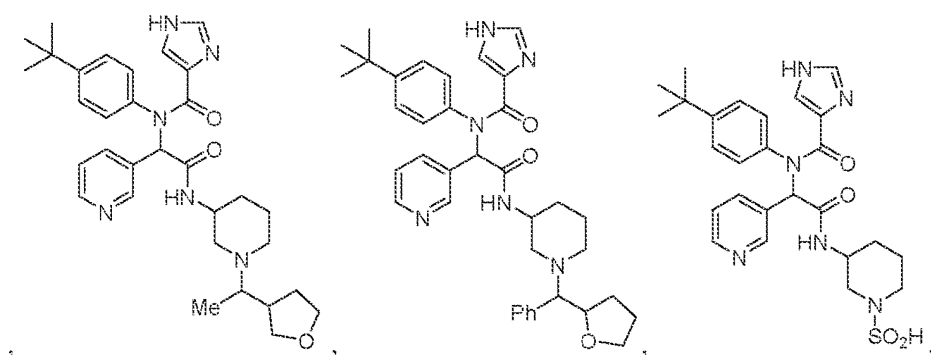
50



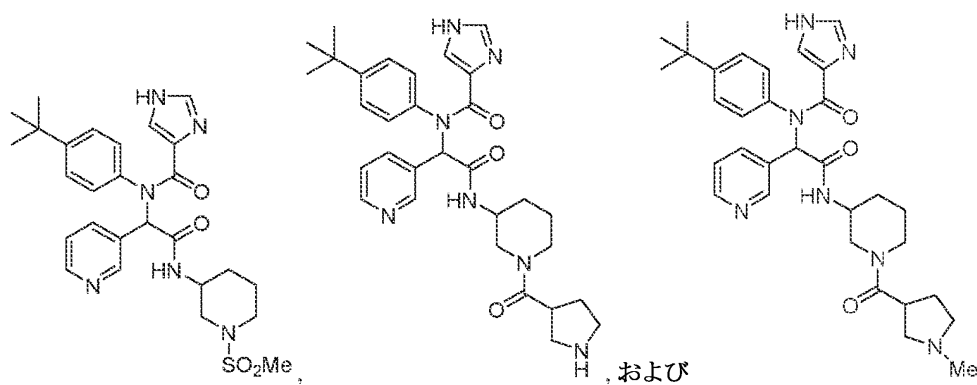
10



20



30

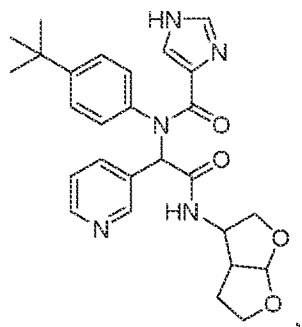


40

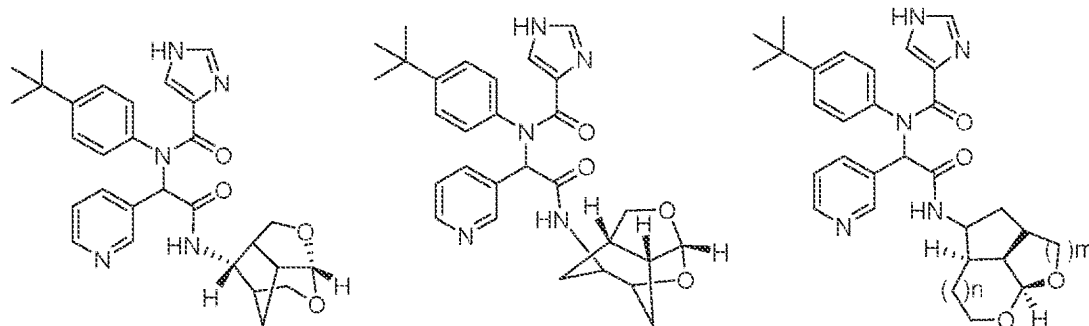
より選択し得る。

【 0 0 5 2 】

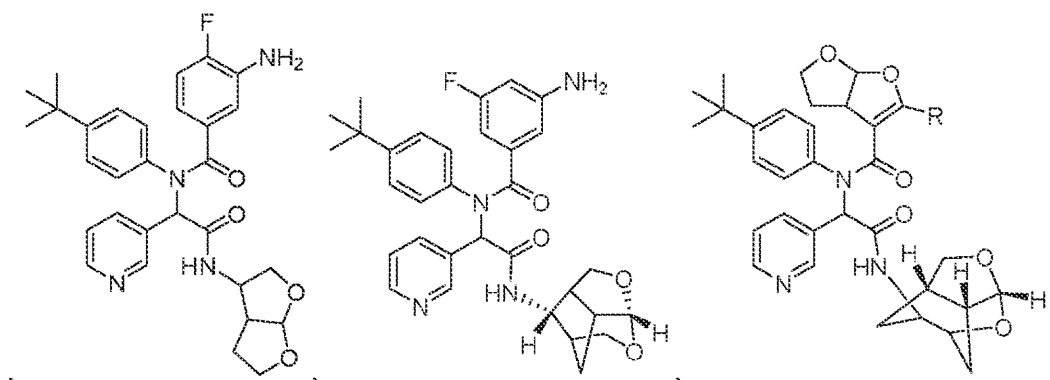
式(1)の化合物は、



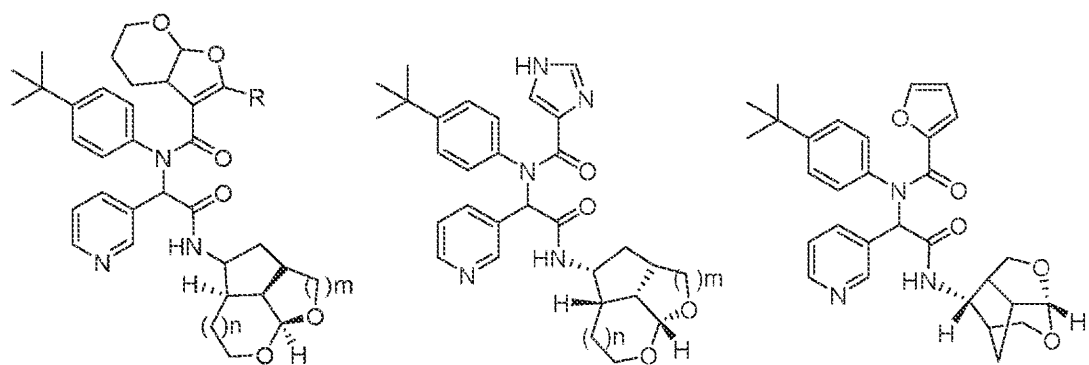
10



20

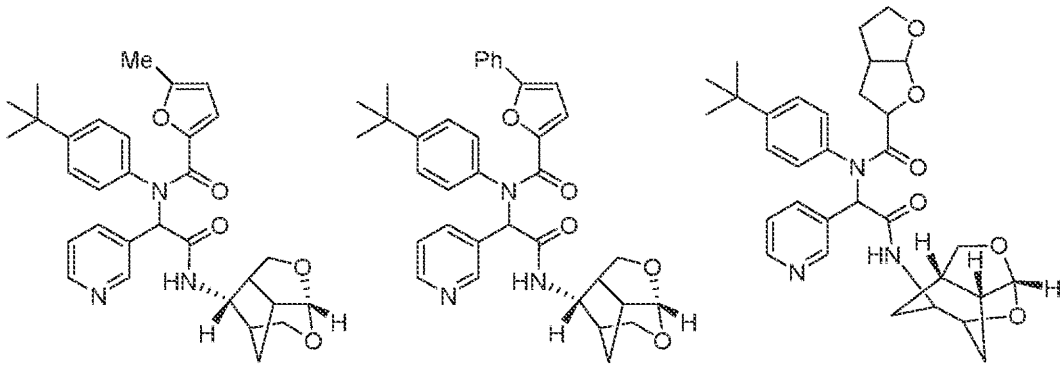


30

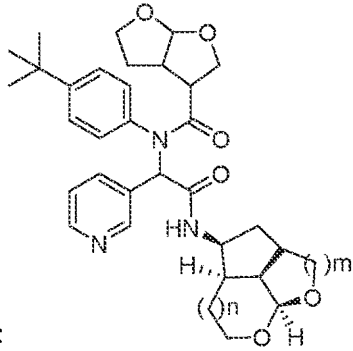


40

50



10



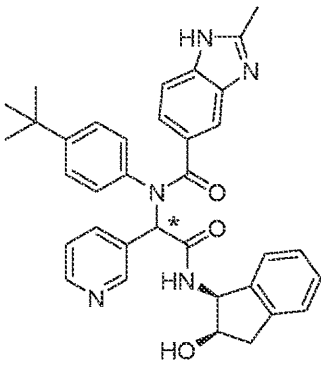
20

および

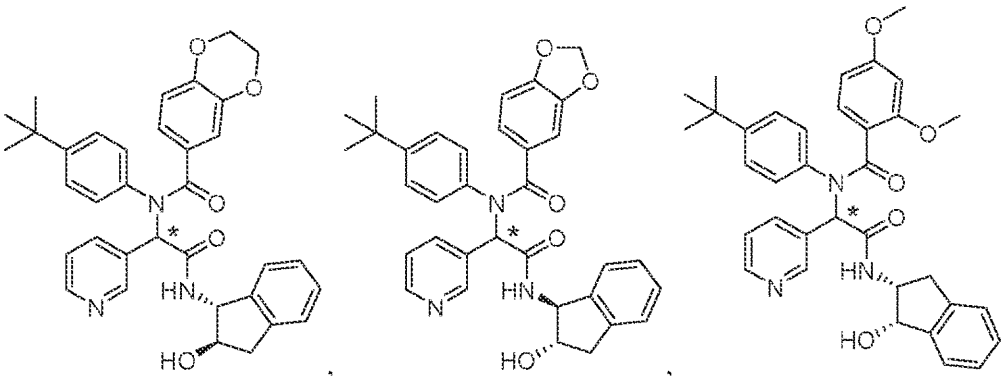
より選択し得、ここで、mは0または1でありかつnは0または1である。

【 0 0 5 3 】

式(1)の化合物は、

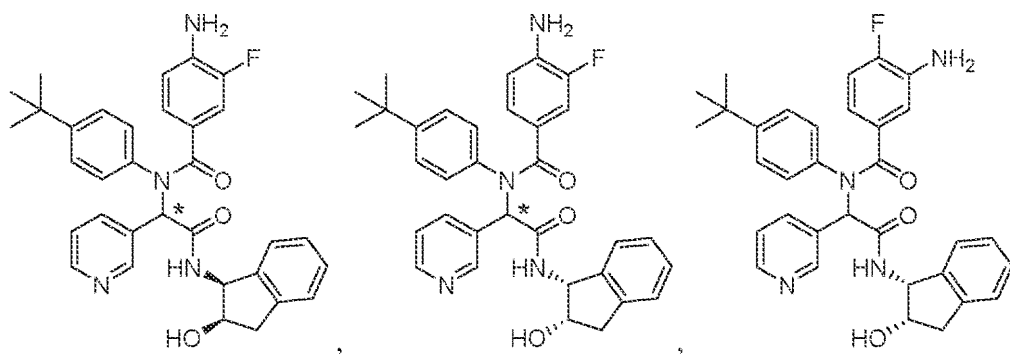


30

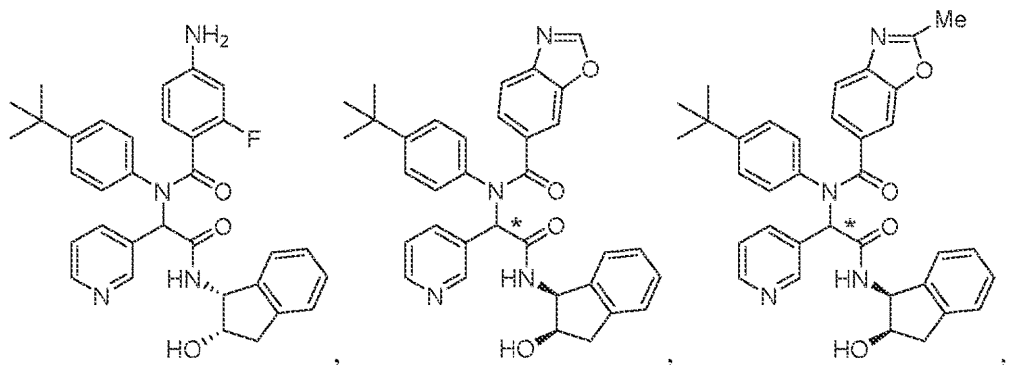


40

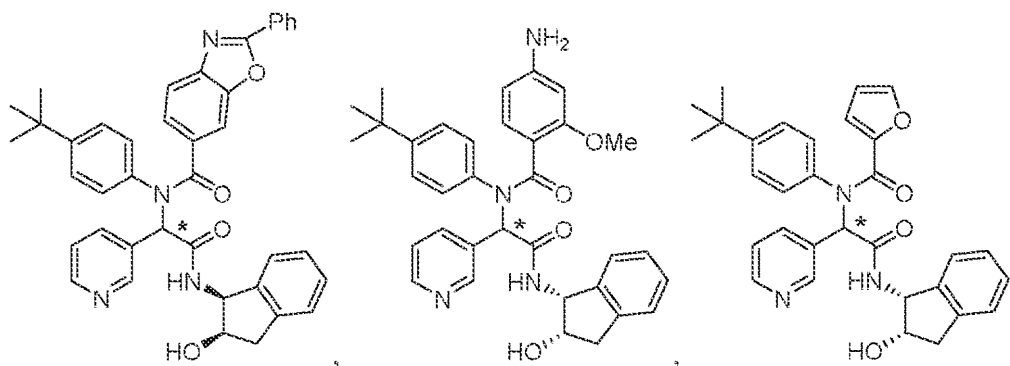
50



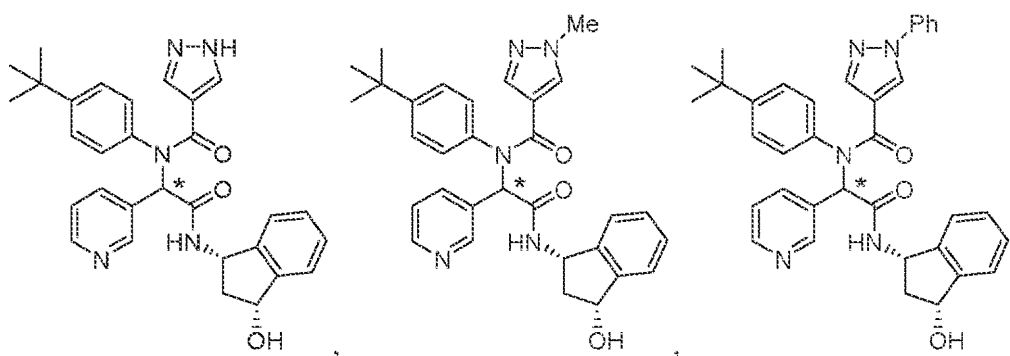
10



20

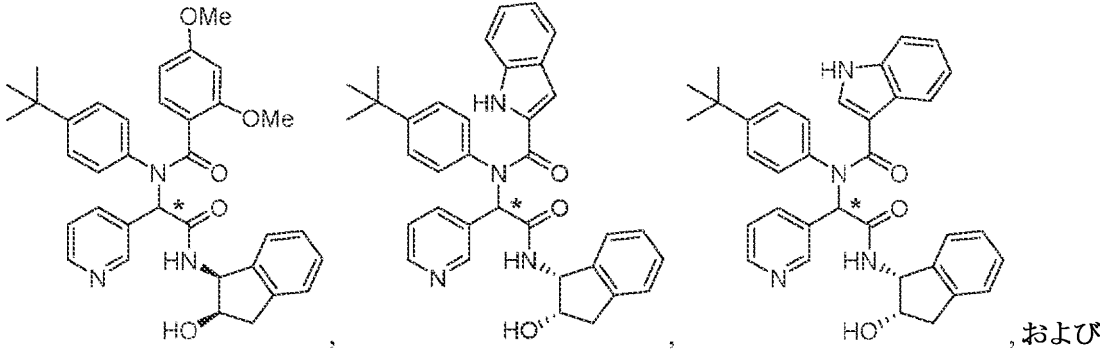


30

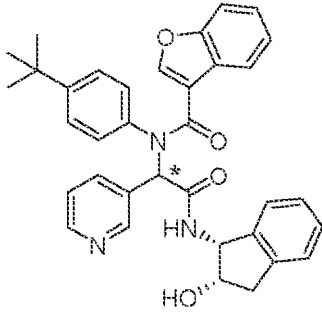


40

50



10

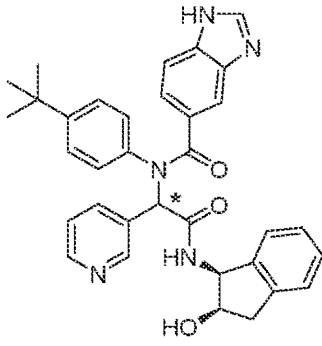


より選択し得る。

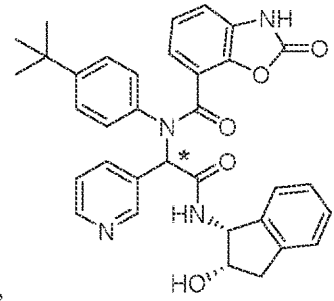
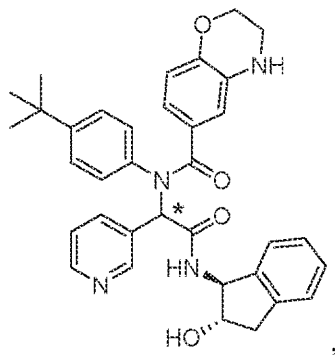
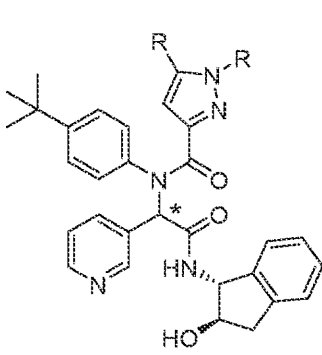
20

【0054】

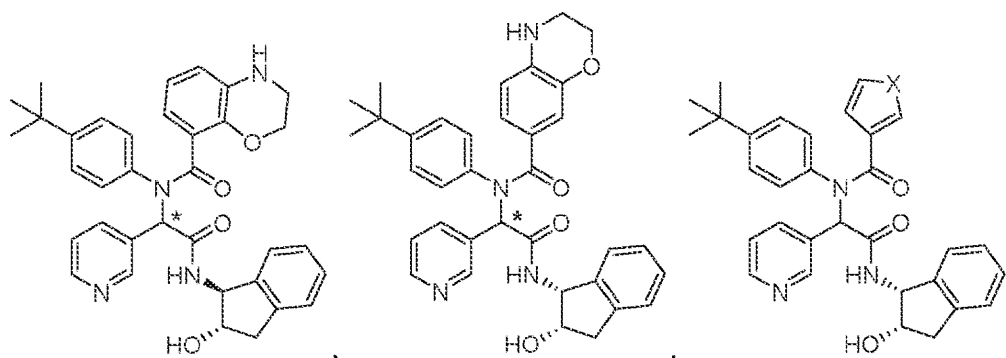
式(1)の化合物は、



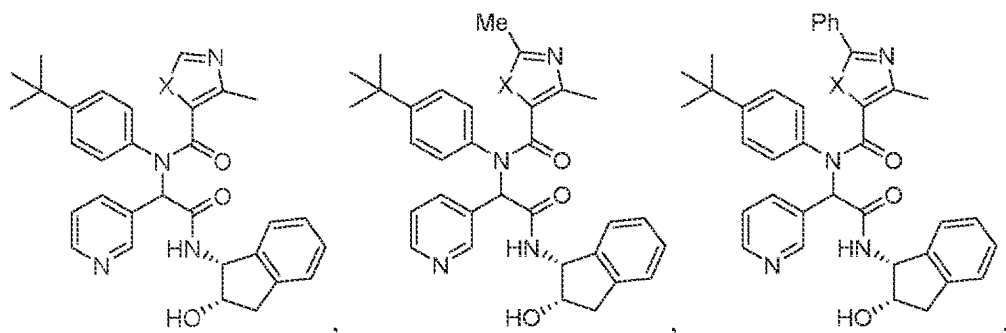
30



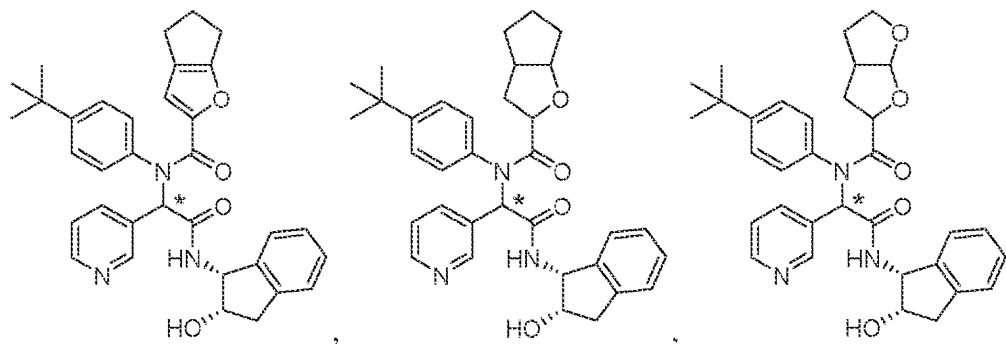
40



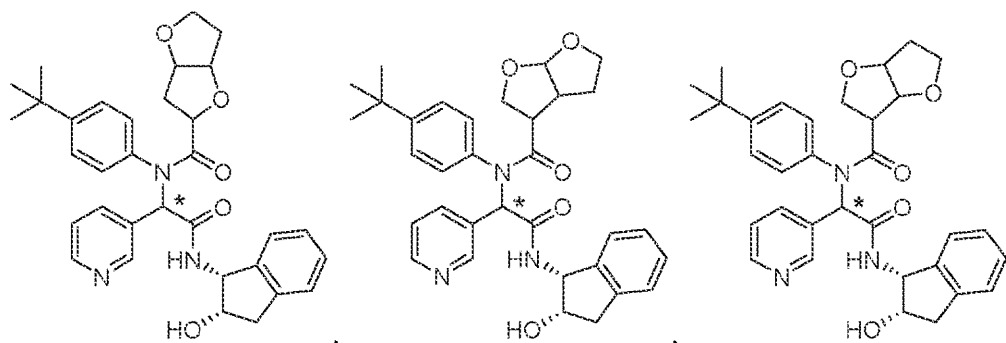
10



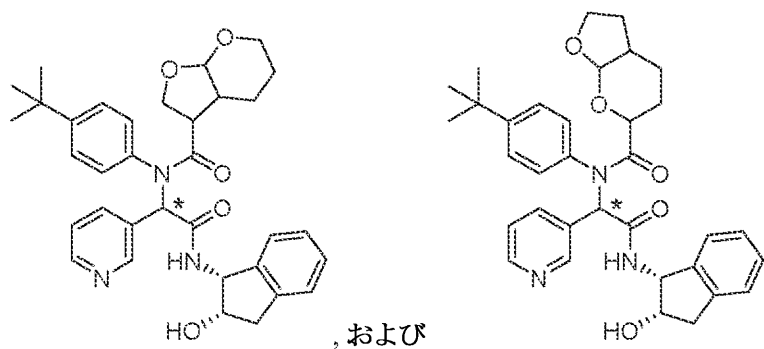
20



30



40

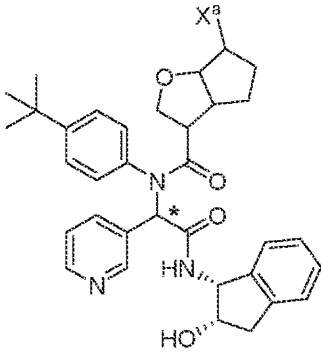


より選択し得、ここで、XはO、S、または-N(Me)である。

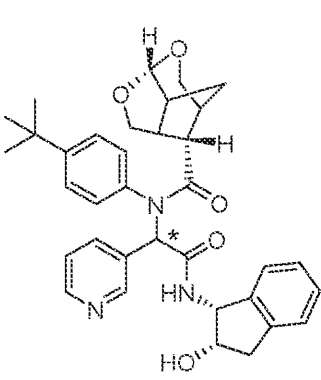
50

【 0 0 5 5 】

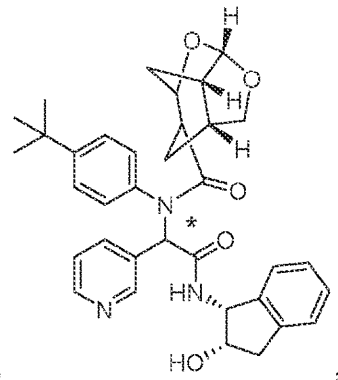
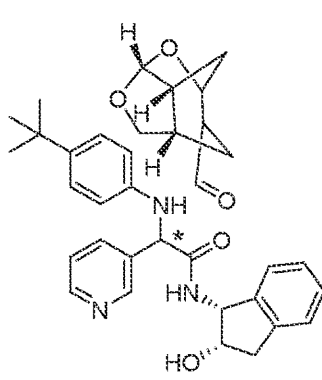
式(1)の化合物は、



10



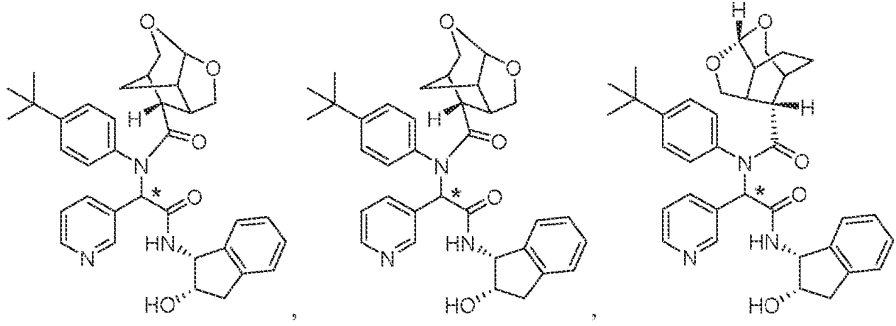
20



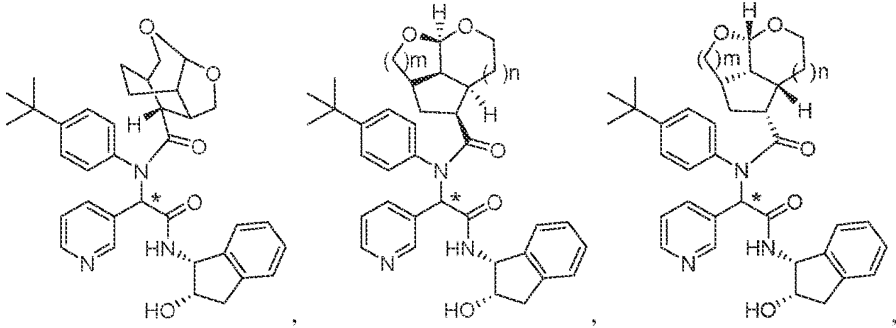
30

40

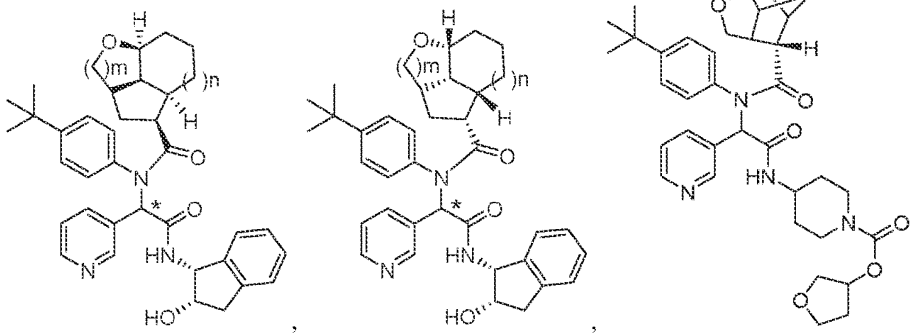
50



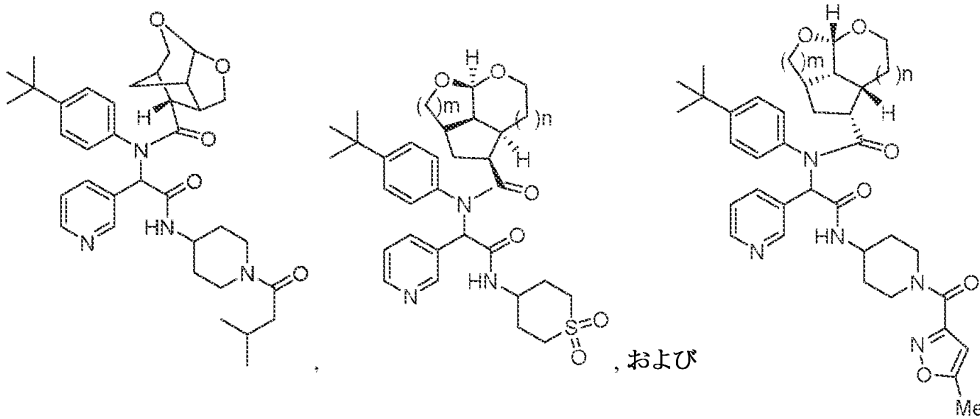
10



20



30

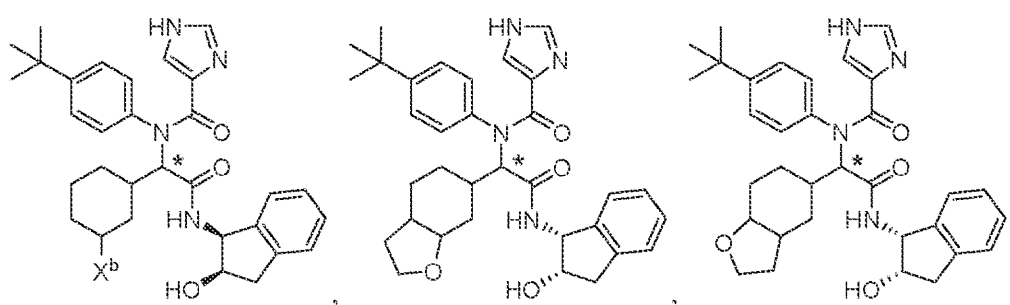
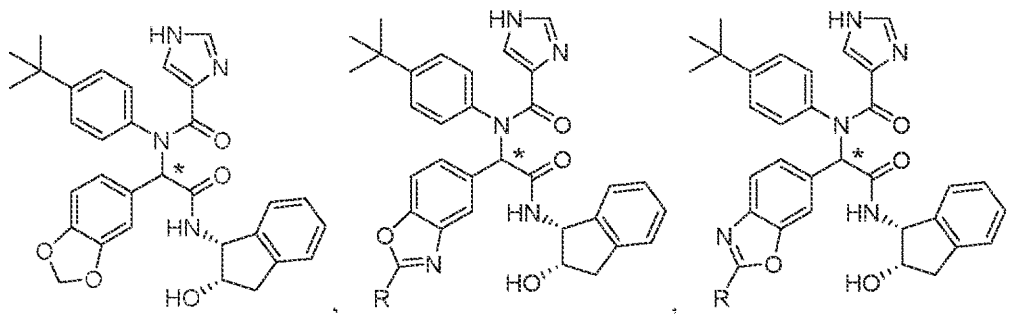
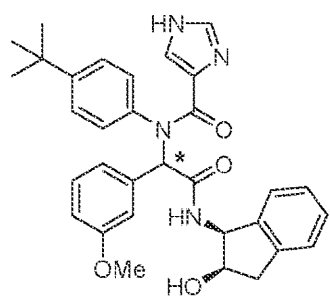


40

より選択し得、ここで、 $X^a$ はMe、OH、OMe、または-N(H)Meであり、mは0または1であり、かつnは0または1である。

【0056】

式(1)の化合物は、



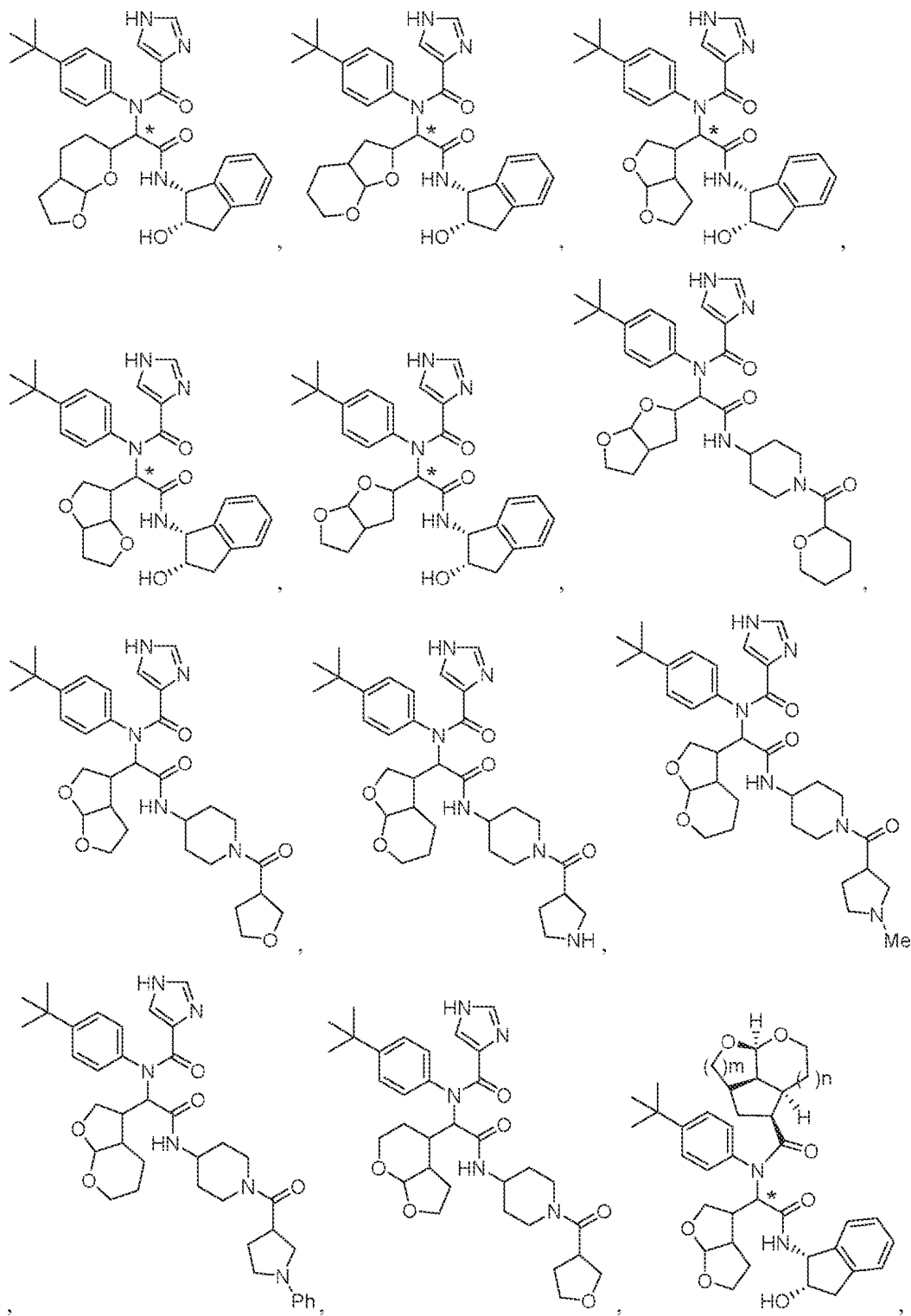
10

20

30

40

50



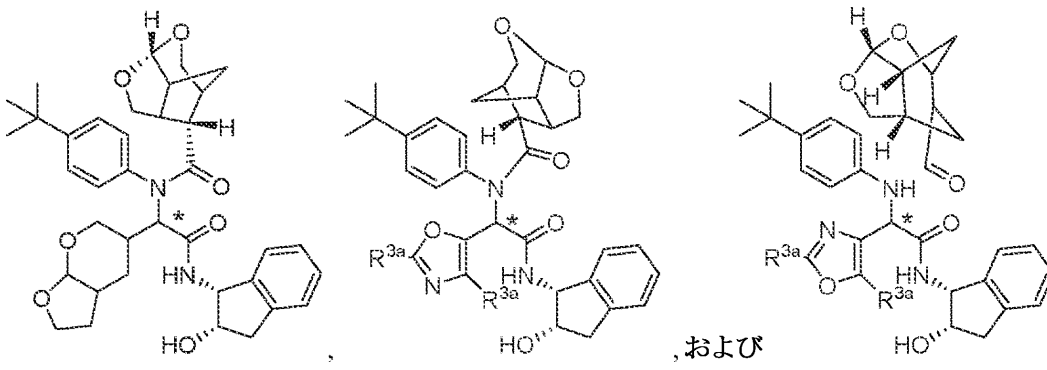
10

20

30

40

50

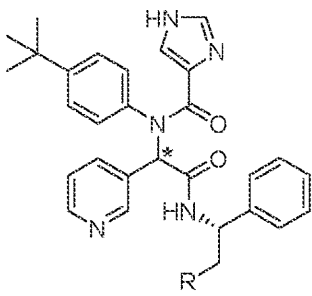


10

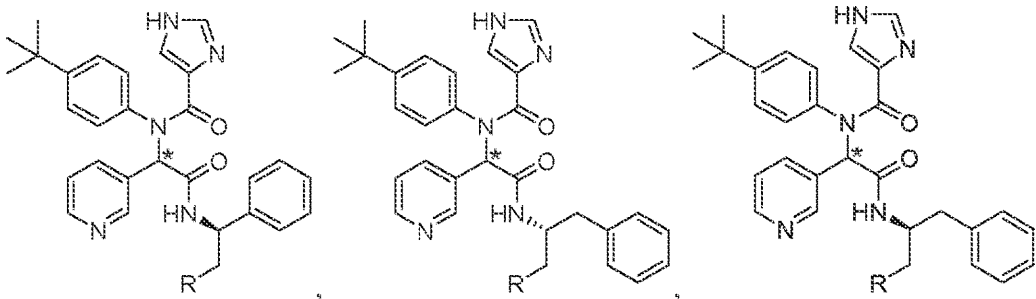
より選択し得、ここで、mは0または1であり、かつnは0または1である。

【0057】

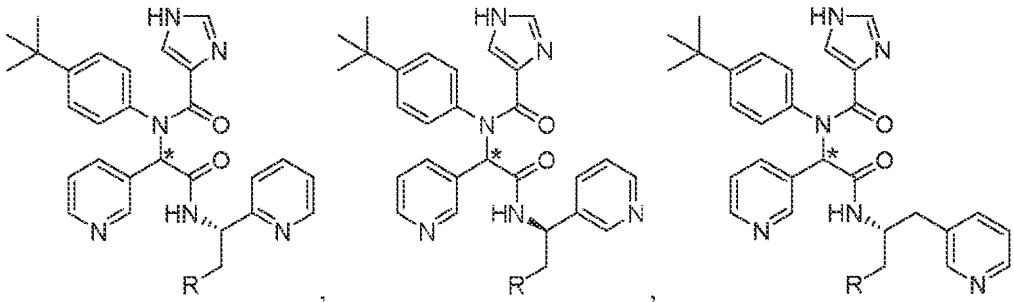
式(1)の化合物は、



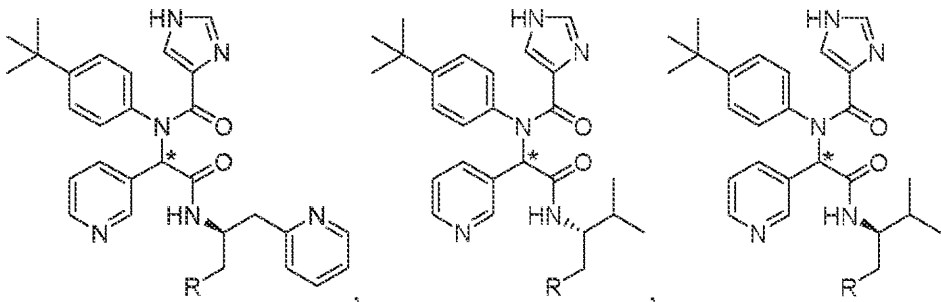
20



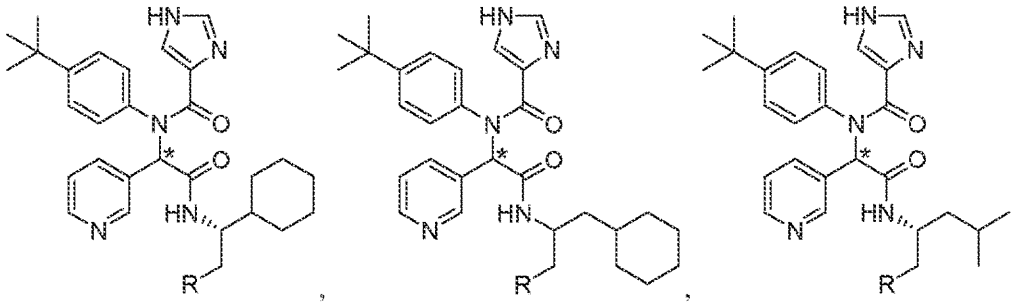
30



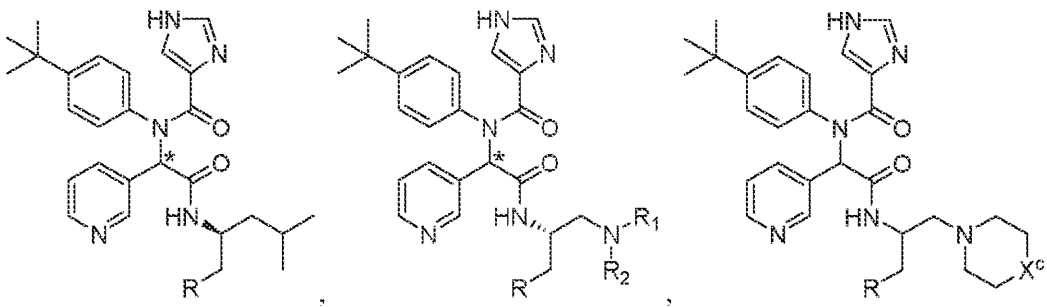
40



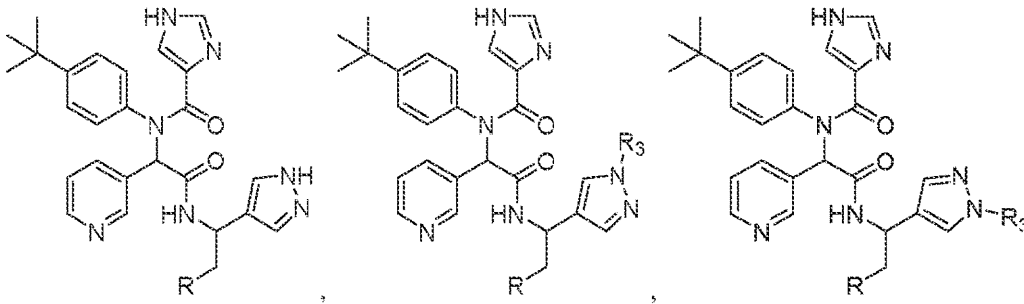
50



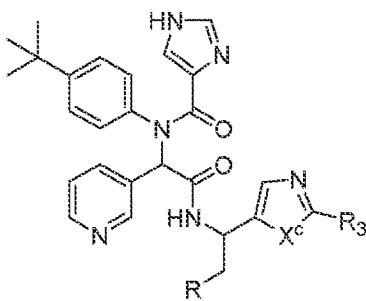
10



20



30



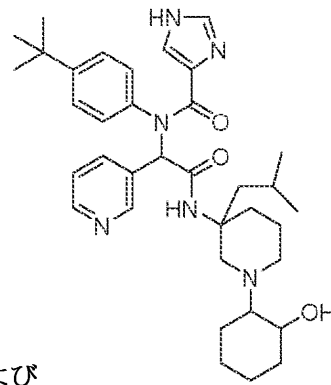
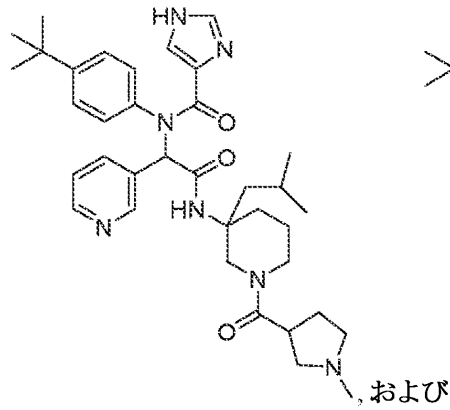
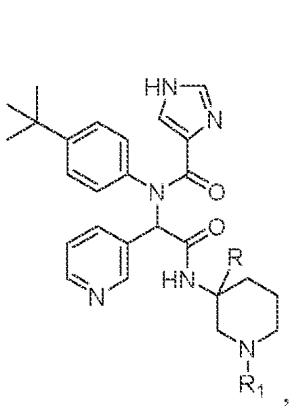
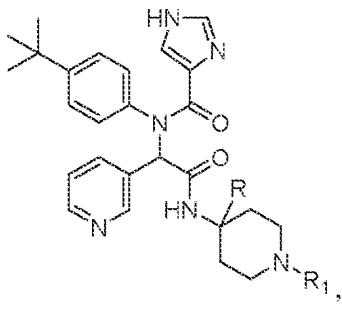
40

より選択し得、ここで、RはH、OR、OR<sub>1</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(H)R<sub>1</sub>、または-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>であり；R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は独立してH、Me、アリール、またはヘテロシクリルであり；XはOまたはSであり；かつR<sub>3</sub>は、アルキル、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロシクリル、またはアルキレン-ヘテロシクリルである。

【0058】

式(1)の化合物は、

50



より選択し得る。

【 0 0 5 9 】

式(1)の化合物は、

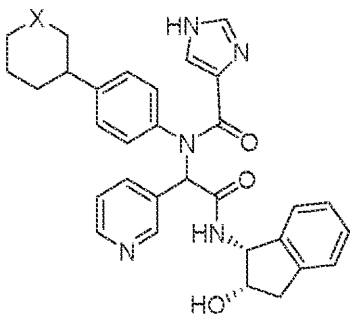
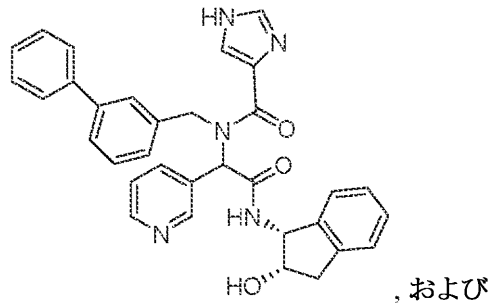
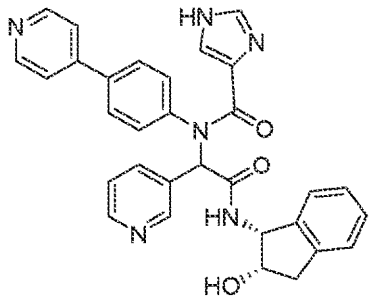
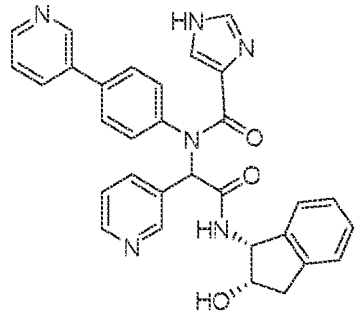
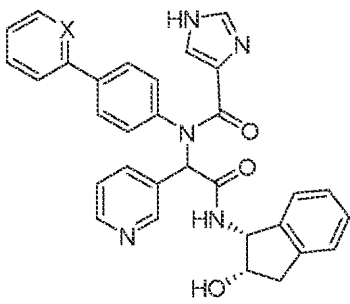
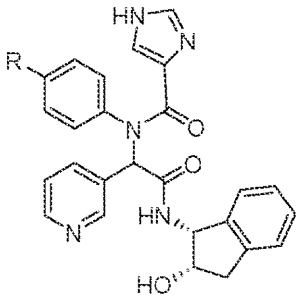
10

20

30

40

50



より選択し得、ここで、Rは*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、またはヘテロ環であり、かつXはCH<sub>2</sub>、O、SO<sub>2</sub>、またはアミンである。

【0060】

式(1)の化合物は、

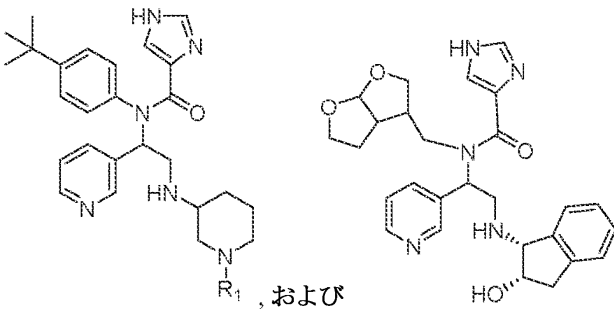
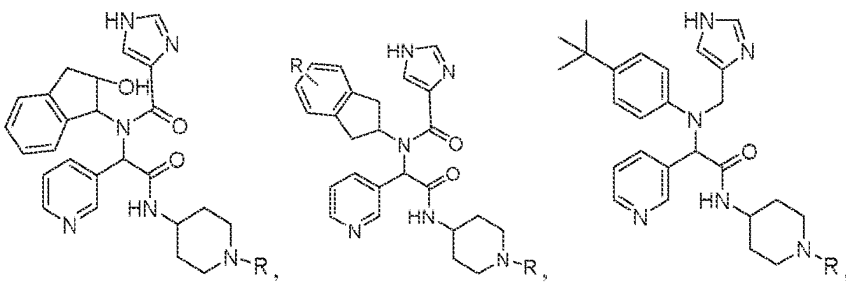
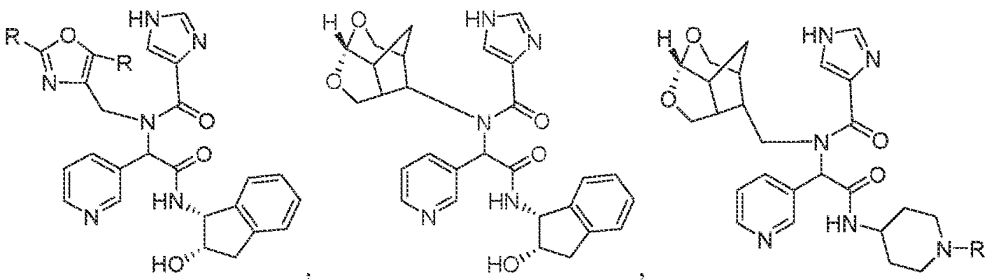
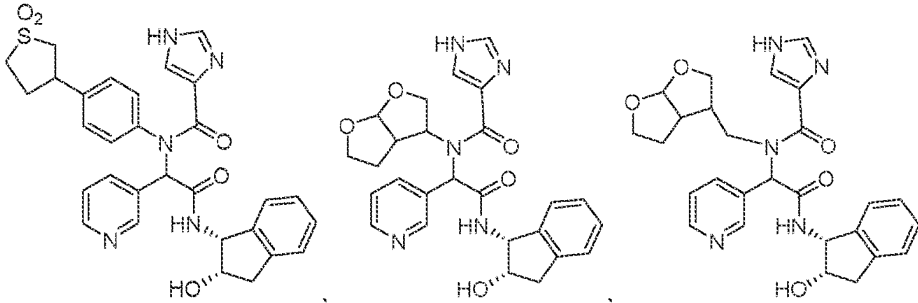
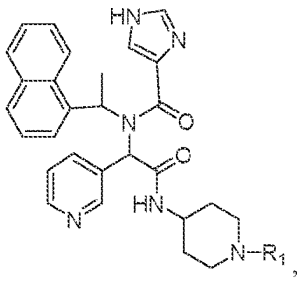
10

20

30

40

50



より選択し得、ここで、 $R_1$ は*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、およびヘテロ環であり、かつRはアルキルまたはアルコキシメチルである。

【0061】

式(1)の化合物は、

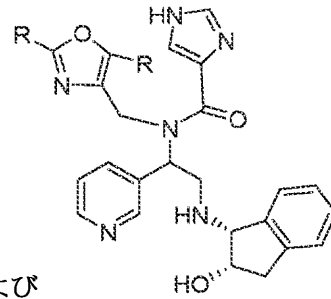
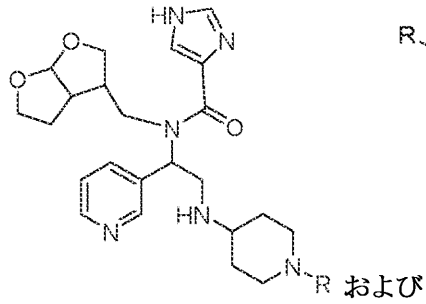
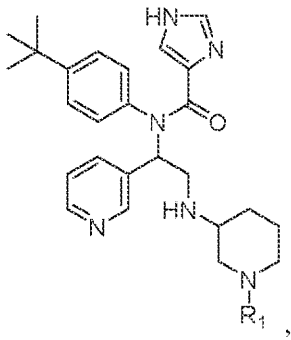
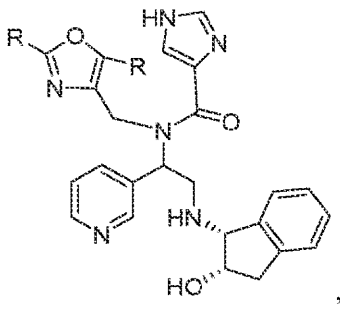
10

20

30

40

50



より選択し得、ここで、Rはアルキルであり、かつR<sub>1</sub>はアルキル、アルキルアリール、アミド、またはカルバメートである。

【0062】

式(1)の化合物は、

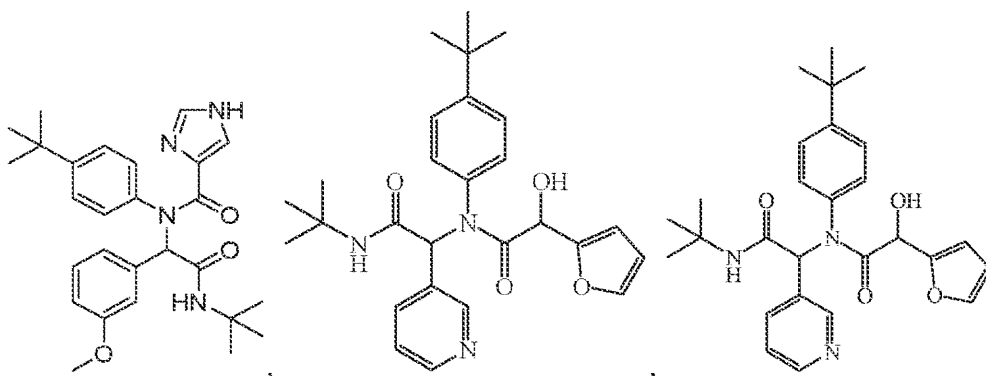
10

20

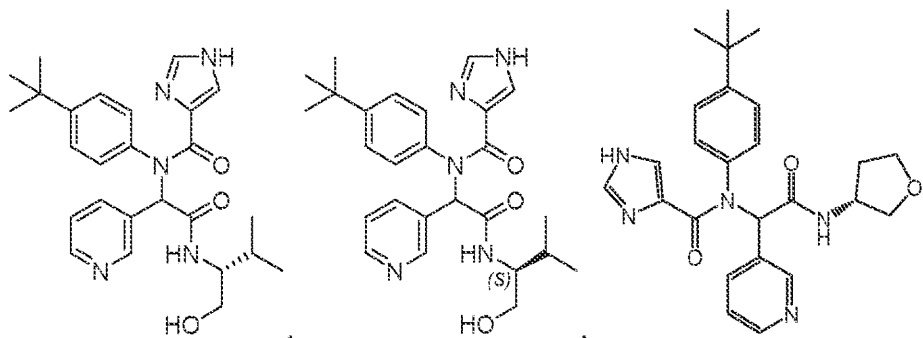
30

40

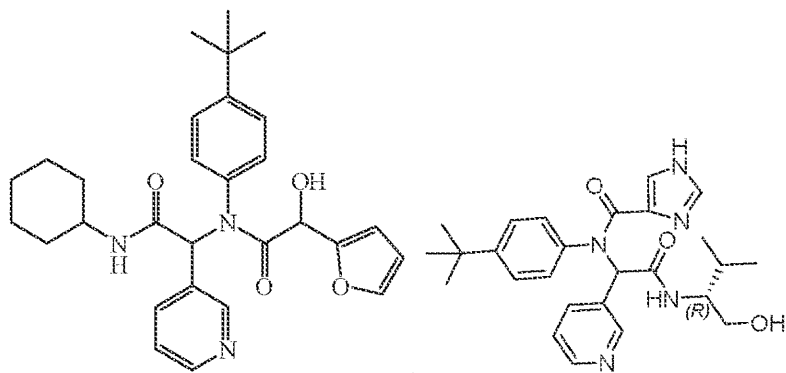
50



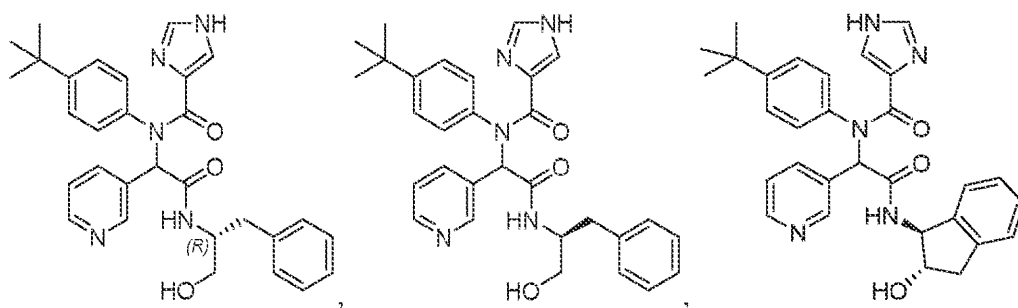
10



20

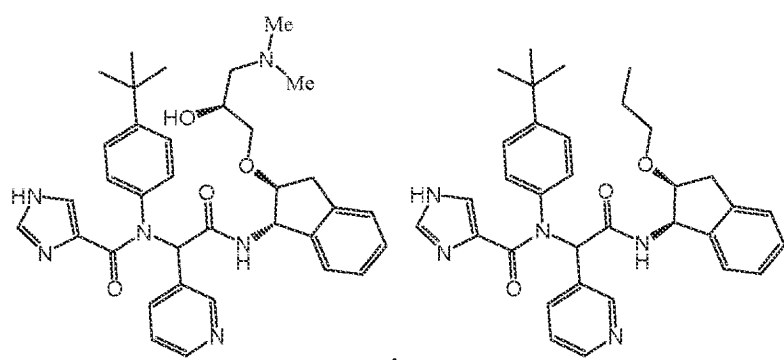
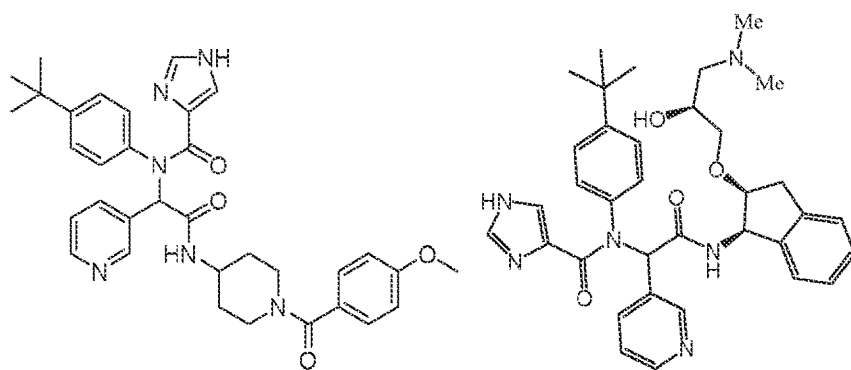
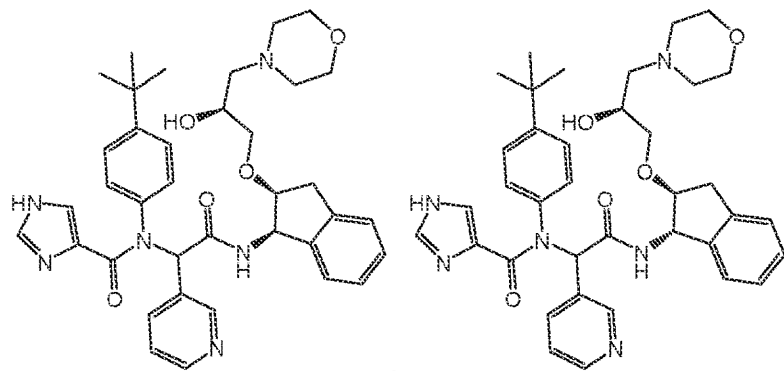
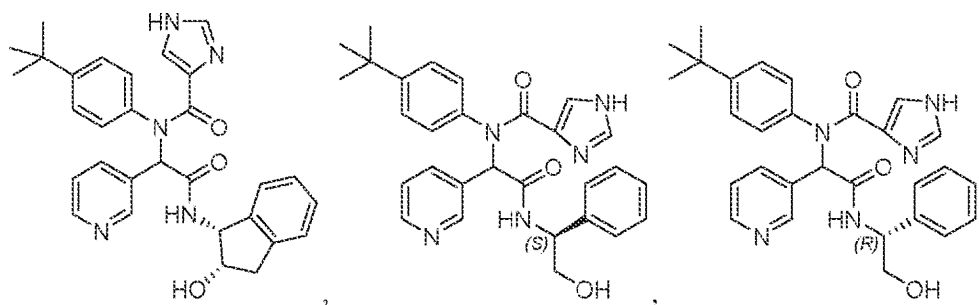


30



40

50



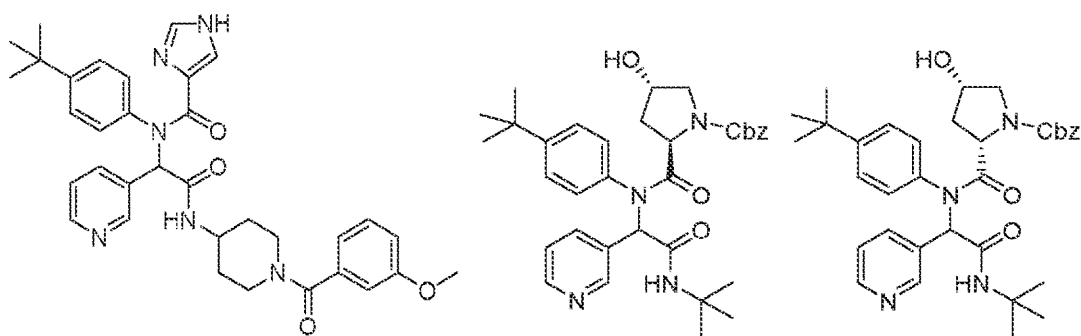
10

20

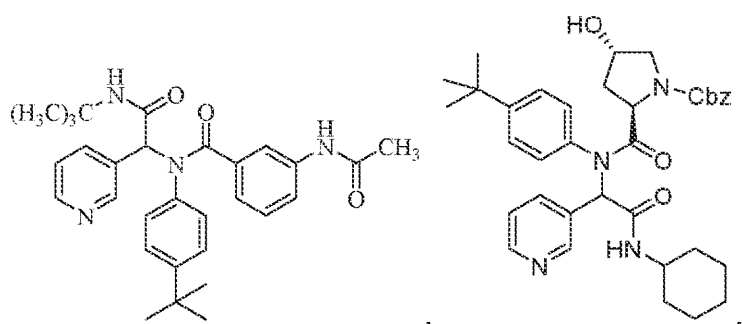
30

40

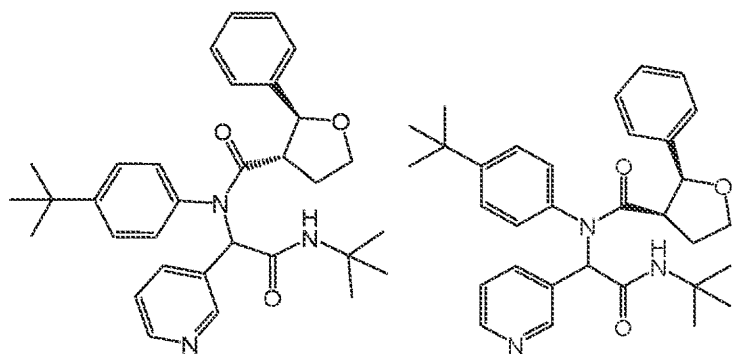
50



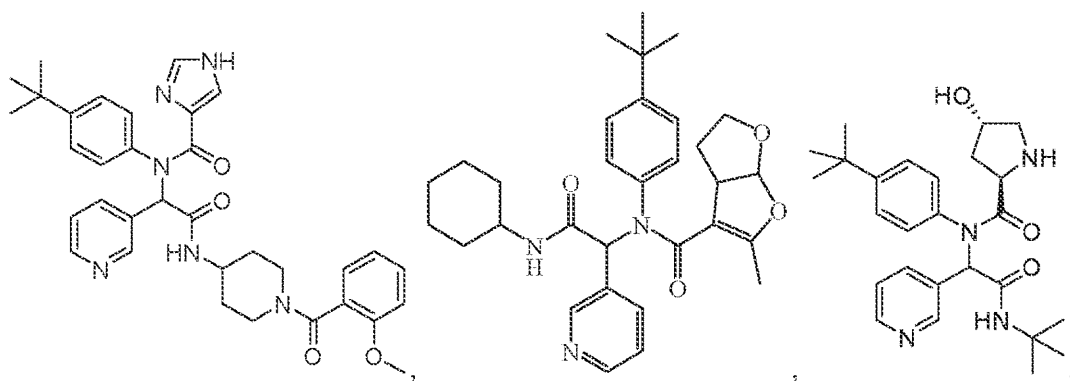
10



20

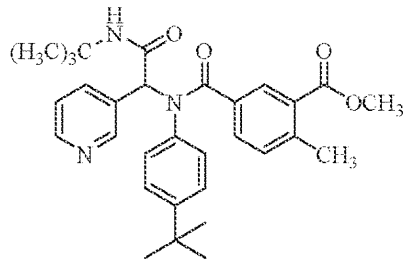
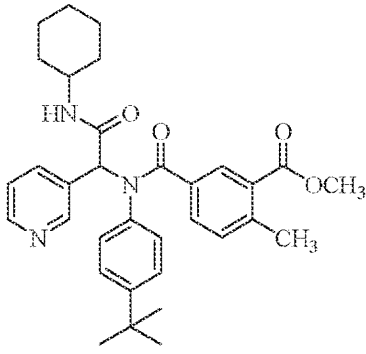


30

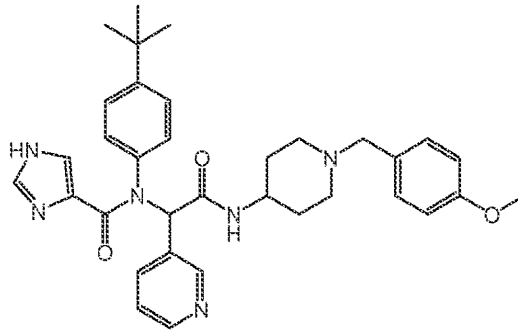
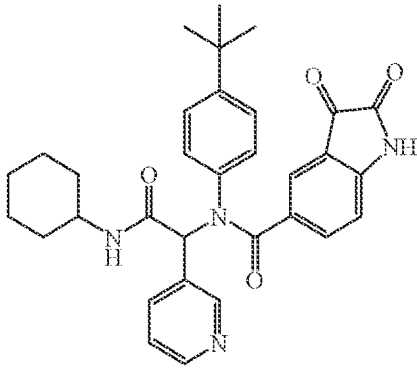


40

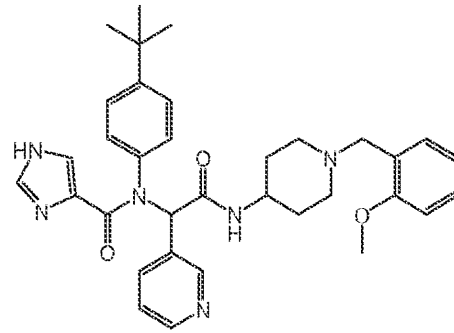
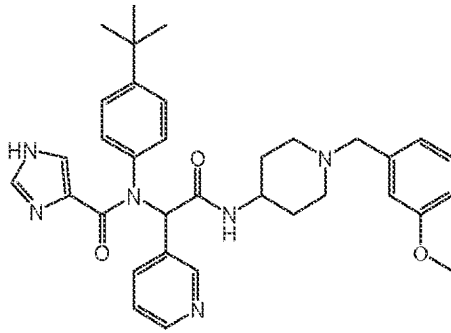
50



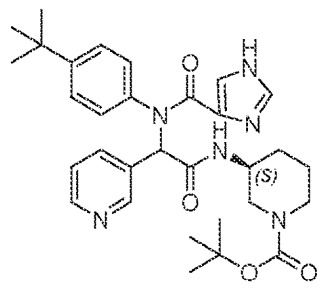
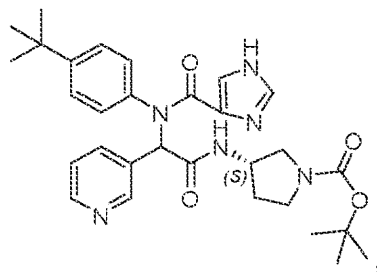
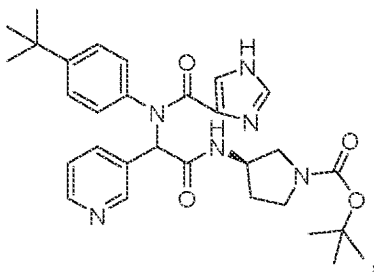
10



20

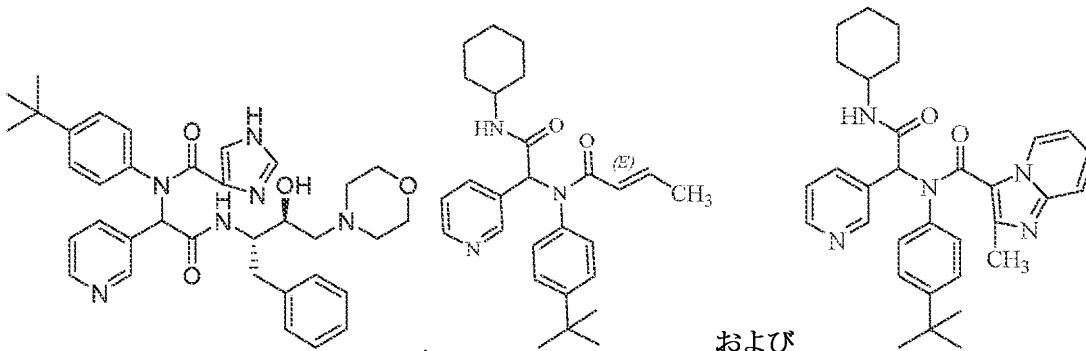
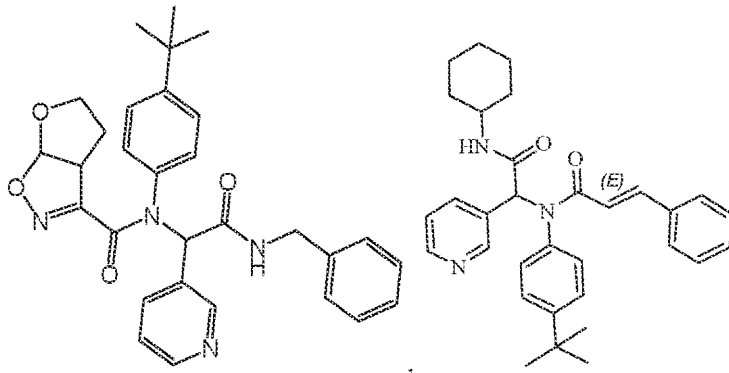
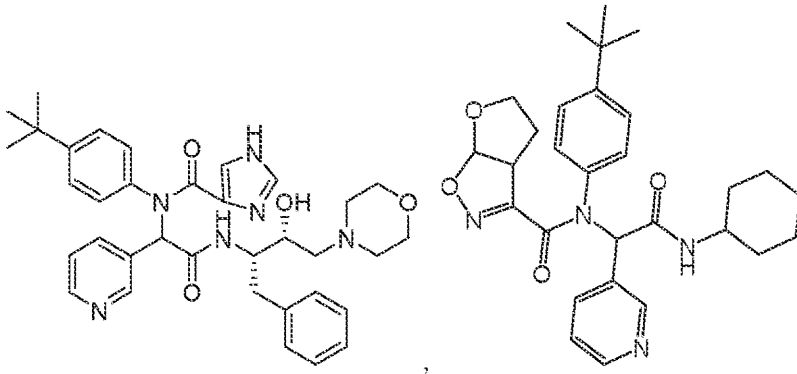
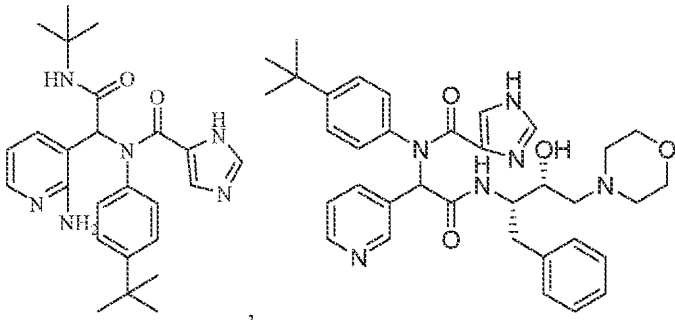


30



40

50



より選択し得る。

【 0 0 6 3 】

式(1)の化合物は、

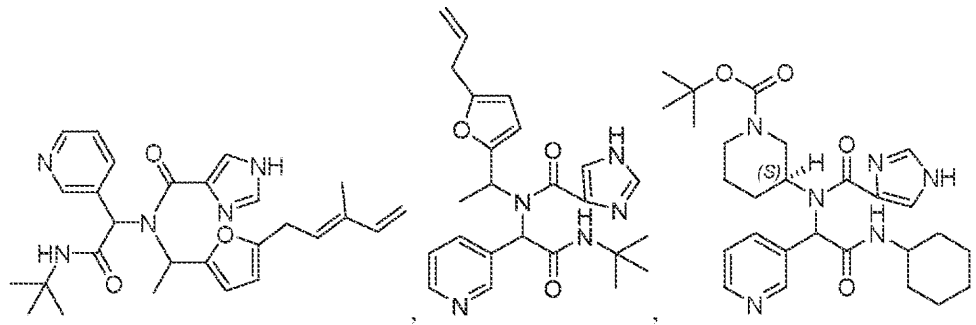
10

20

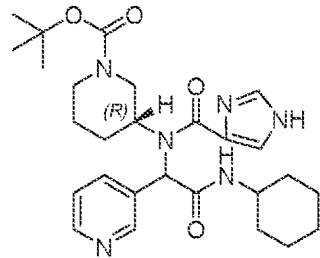
30

40

50



10



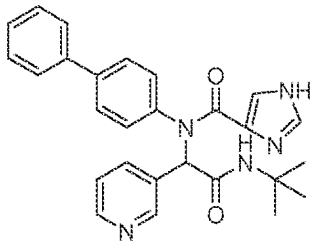
および

より選択し得る。

【0064】

式(1)の化合物は、

20

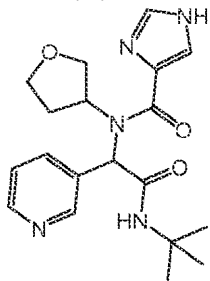


であり得る。

【0065】

式(1)の化合物は、

30



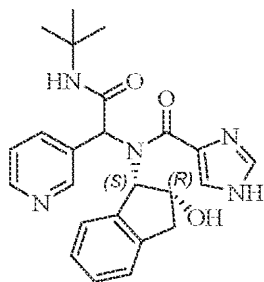
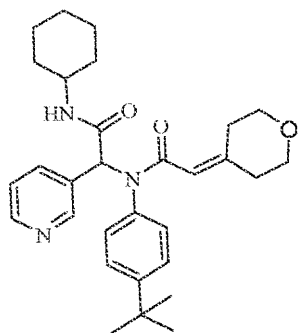
40

であり得る。

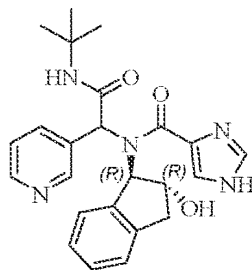
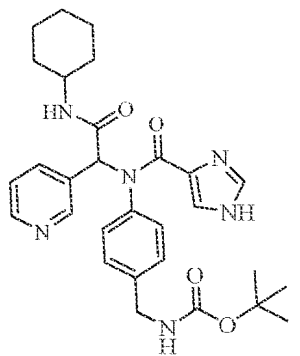
【0066】

式(1)の化合物は、

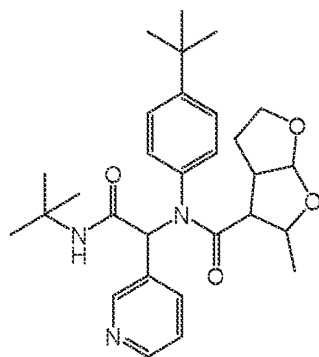
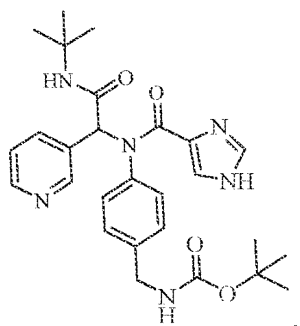
50



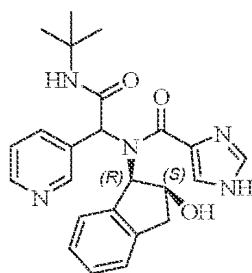
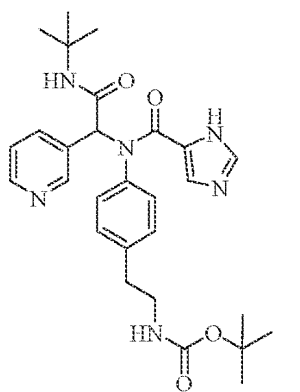
10



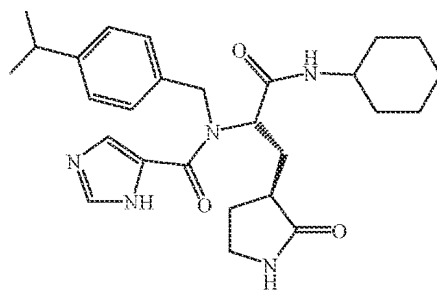
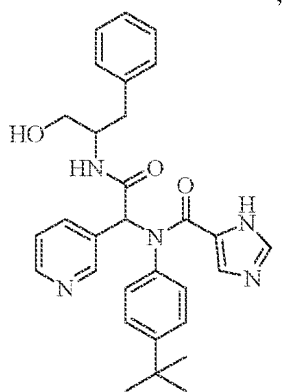
20



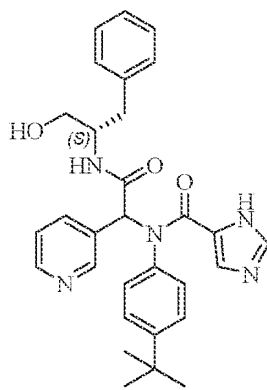
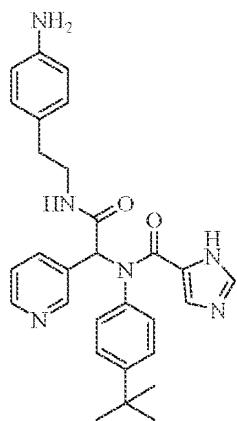
30



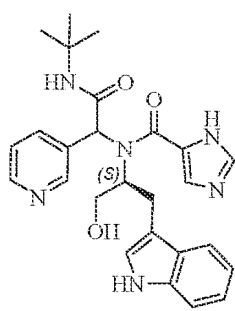
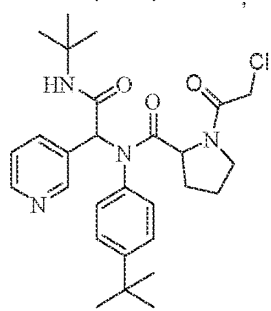
40



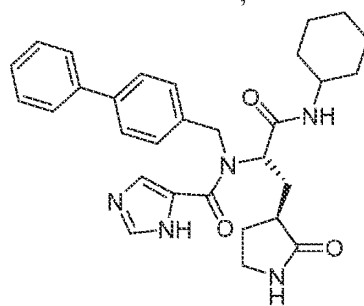
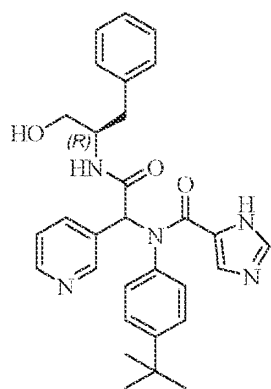
50



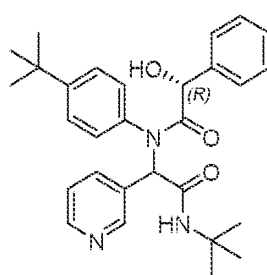
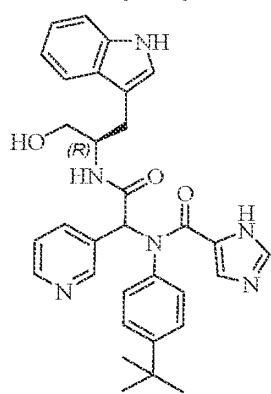
10



20

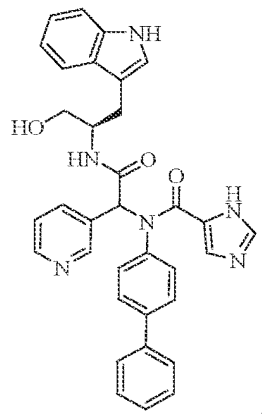
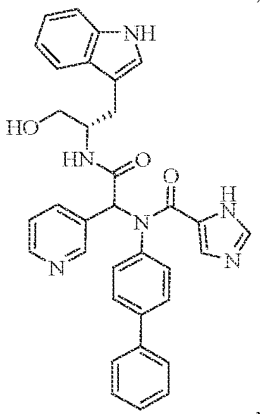
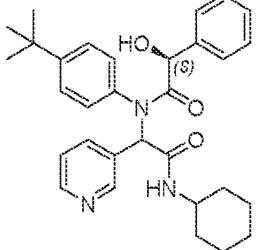
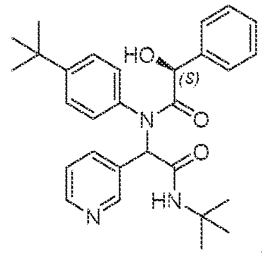
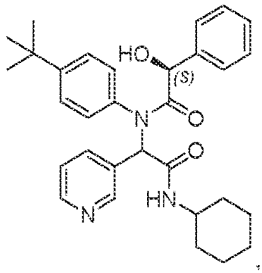
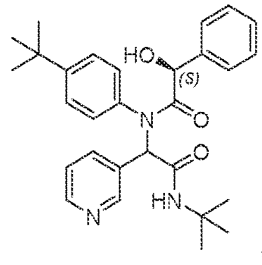
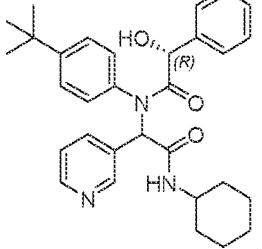
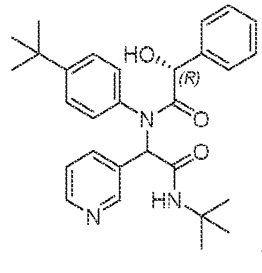
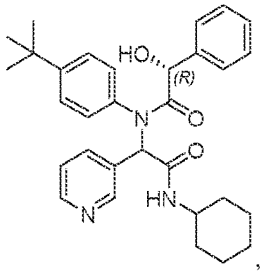


30



40

50



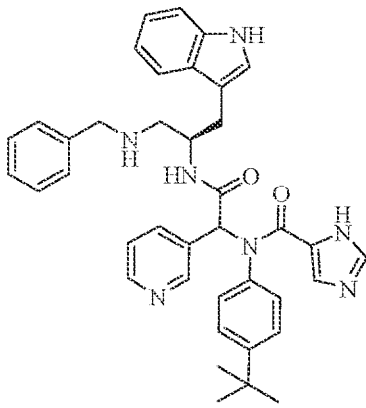
10

20

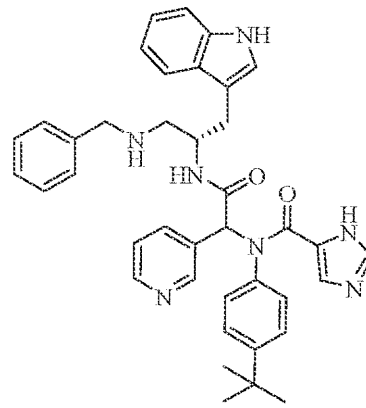
30

40

50



および



10

より選択し得る。

【0067】

治療方法

本開示は、重症急性呼吸器症候群を治療するための方法に関し、前記方法は、その必要のある患者に、治療有効量の前記化合物のうちのいずれか1つまたはそれを含む薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0068】

重症急性呼吸器症候群はコロナウイルス感染によるものであり得る。コロナウイルスは COVID-19であり得る。

20

【0069】

したがって、本開示は、SARS-CoV-2と関連する疾患または障害を治療するための方法を提供し、前記方法は、それを患っている対象に、治療有効量の化合物またはそれを含む薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0070】

薬学的組成物、投与経路、および用量

化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物が提供される。薬学的組成物は、複数の化合物と、薬学的に許容される担体とを含み得る。薬学的組成物は化合物の薬学的に許容される塩を含み得る。

30

【0071】

薬学的組成物は少なくとも1つの追加の薬学的に活性な作用物質をさらに含み得る。少なくとも1つの追加の薬学的に活性な作用物質は虚血再灌流傷害の治療に有用な剤であり得る。

【0072】

薬学的組成物は、1つまたは複数の化合物を、薬学的に許容される担体と、および任意で、1つまたは複数の追加の薬学的に活性な作用物質と組み合わせることによって調製し得る。

【0073】

上記のように、「有効量」とは所望の生物学的効果を達成するのに十分な任意の量を指す。本明細書において提供される教示と組み合わせて、様々な活性化合物ならびに効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者の体重、有害な副作用の重篤度および投与様式などの重要な要因のうちから選択することによって、実質的な望ましくない毒性を引き起こさないが特定の対象を治療するために有効となる、効果的な予防的または治療的治療レジメンを計画し得る。任意の特定の用途に有効な量は治療される疾患もしくは状態、投与される特定の化合物、対象の大きさ、または疾患もしくは状態の重篤度などの要因に応じて異なり得る。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の化合物および/または他の治療用物質の有効量を実験により決定し得る。極量、すなわち、何らかの医学的判断による最も高い安全用量を用い得る。化合物の適切な全身レベルを達成するために1日あたり複数回の用量が企図され得る。適切な全身レベルは、例えば、患者の薬物のピー

40

50

クまたは持続的血漿レベルの測定によって決定し得る。「用量」および「投与量」は本明細書において互換的に用いられる。本明細書において記載される「投与量単位形態」とは治療される哺乳類対象のための単一の投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は要求される薬学的担体と関連して所望の治療効果を提供するように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本発明の投与量単位形態ごとの仕様は、活性化化合物の特有の性質および達成すべき特定の治療効果、ならびに個体における感受性の治療のためのそのような活性化化合物を配合する技術に固有の制限によって決まり、これらによって直接的に左右される。本明細書において記載される様々な態様の化合物またはその適切な薬学的組成物が有効である哺乳類(例えば、ヒト)における状態の治療のための治療的使用において、本明細書において記載される様々な態様の化合物は有効量で投与され得る。本発明に好適な投与量は組成物、薬学的組成物、または本明細書において記載される任意の他の組成物であり得る。

10

**【0074】**

概して、化合物の1日の経口用量は、ヒト対象については、約0.01ミリグラム/kg/日~1000ミリグラム/kg/日である。1日あたり1回または複数回の投与では、0.5~50ミリグラム/kgの範囲の経口用量が治療結果をもたらし得る。投与量は、投与様式に応じて、局所または全身の所望の薬物レベルを達成するために適切に調整され得る。例えば、静脈内投与は1日あたり1桁から数桁低い用量まで異なり得る。対象における応答がそのような用量では不十分である場合には、患者の耐性が許す範囲でよりさらに高い用量(または別のより局所的な送達経路による効果的なより高い用量)を用い得る。化合物の適切な全身レベルを達成するために1日あたり複数回の用量が企図される。

20

**【0075】**

任意の化合物について、治療有効量はまず動物モデルから決定し得る。治療有効量はまた、ヒトで試験された化合物について、および他の関連する活性剤などの同様の薬理学的活性を示すことが公知である化合物についてのヒトデータから決定し得る。非経口投与にはより高い用量が必要になり得る。適用される用量は投与される化合物の相対的な生物学的利用能および効力に基づいて調整し得る。当技術分野において周知のように、上に記載の方法および他の方法に基づいて最大の効力を達成するように用量を調整することは十分に当業者の能力の範囲内である。

30

**【0076】**

臨床使用のためには、任意の化合物を1日あたり対象の体重1キログラム(kg)あたり0.2~2,000ミリグラム(mg)の化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物は1日あたり対象の体重1kgあたり2~2,000mgの化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物は1日あたり対象の体重1kgあたり20~2,000mgの化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物は1日あたり対象の体重1kgあたり50~2,000mgの化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物は1日あたり対象の体重1kgあたり100~2,000mgの化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物は1日あたり対象の体重1kgあたり200~2,000mgの化合物に等しいかまたは相当する量で投与し得る。化合物の前駆体またはプロドラッグを投与する場合には、上記の量の化合物に相当する、すなわち、それを送達するのに十分な量で投与される。

40

**【0077】**

前記化合物の製剤は治療有効量でヒト対象に投与し得る。典型的な用量範囲は1日あたり約0.01 $\mu$ g/kg~約2mg/kg体重である。投与される薬物の投与量は、障害の種類および程度、特定の対象の全身の健康状態、投与される具体的な化合物、化合物を製剤化するために用いられる賦形剤、およびその投与経路などの変数に応じて異なる可能性がある。通常の実験を用いて任意の特定の化合物の用量および投与頻度を最適化し得る。

**【0078】**

前記化合物は約0.001 $\mu$ g/kg~約500mg超/kgの範囲の濃度で投与し得る。例えば、濃度は0.001 $\mu$ g/kg、0.01 $\mu$ g/kg、0.05 $\mu$ g/kg、0.1 $\mu$ g/kg、0.5 $\mu$ g/kg、1.0 $\mu$ g/kg、10.0 $\mu$ g/kg、50.0 $\mu$ g/kg、100.0 $\mu$ g/kg、500 $\mu$ g/kg、1.0mg/kg、5.

50

0mg/kg、10.0mg/kg、15.0mg/kg、20.0mg/kg、25.0mg/kg、30.0mg/kg、35.0mg/kg、40.0mg/kg、45.0mg/kg、50.0mg/kg、60.0mg/kg、70.0mg/kg、80.0mg/kg、90.0mg/kg、100.0mg/kg、150.0mg/kg、200.0mg/kg、250.0mg/kg、300.0mg/kg、350.0mg/kg、400.0mg/kg、450.0mg/kg～約500.0mg超/kgまたはそれらの任意の増分値であってもよい。これらの値および範囲の間にあるすべての値および範囲が包含されることが意味されていると理解されたい。

【0079】

前記化合物は約0.2mg/kg/日～約100mg超/kg/日の範囲の投与量で投与し得る。例えば、投与量は0.2mg/kg/日～100mg/kg/日、0.2mg/kg/日～50mg/kg/日、0.2mg/kg/日～25mg/kg/日、0.2mg/kg/日～10mg/kg/日、0.2mg/kg/日～7.5mg/kg/日、0.2mg/kg/日～5mg/kg/日、0.25mg/kg/日～100mg/kg/日、0.25mg/kg/日～50mg/kg/日、0.25mg/kg/日～25mg/kg/日、0.25mg/kg/日～10mg/kg/日、0.25mg/kg/日～7.5mg/kg/日、0.25mg/kg/日～5mg/kg/日、0.5mg/kg/日～50mg/kg/日、0.5mg/kg/日～25mg/kg/日、0.5mg/kg/日～20mg/kg/日、0.5mg/kg/日～15mg/kg/day、0.5mg/kg/日～10mg/kg/日、0.5mg/kg/日～7.5mg/kg/日、0.5mg/kg/日～5mg/kg/日、0.75mg/kg/日～50mg/kg/日、0.75mg/kg/日～25mg/kg/日、0.75mg/kg/日～20mg/kg/日、0.75mg/kg/日～15mg/kg/日、0.75mg/kg/日～10mg/kg/日、0.75mg/kg/日～7.5mg/kg/日、0.75mg/kg/日～5mg/kg/日、1.0mg/kg/日～50mg/kg/日、1.0mg/kg/日～25mg/kg/日、1.0mg/kg/日～20mg/kg/日、1.0mg/kg/日～15mg/kg/日、1.0mg/kg/日～10mg/kg/日、1.0mg/kg/日～7.5mg/kg/day、1.0mg/kg/日～5mg/kg/日、2mg/kg/日～50mg/kg/日、2mg/kg/日～25mg/kg/日、2mg/kg/日～20mg/kg/日、2mg/kg/日～15mg/kg/日、2mg/kg/日～10mg/kg/日、2mg/kg/日～7.5mg/kg/日、または2mg/kg/日～5mg/kg/日であり得る。

10

20

【0080】

前記化合物は約0.25mg/kg/日～約25mg/kg/日の範囲の投与量で投与し得る。例えば、投与量は0.25mg/kg/日、0.5mg/kg/日、0.75mg/kg/日、1.0mg/kg/日、1.25mg/kg/日、1.5mg/kg/日、1.75mg/kg/日、2.0mg/kg/日、2.25mg/kg/日、2.5mg/kg/日、2.75mg/kg/日、3.0mg/kg/日、3.25mg/kg/日、3.5mg/kg/日、3.75mg/kg/日、4.0mg/kg/日、4.25mg/kg/日、4.5mg/kg/日、4.75mg/kg/日、5mg/kg/日、5.5mg/kg/日、6.0mg/kg/日、6.5mg/kg/日、7.0mg/kg/日、7.5mg/kg/日、8.0mg/kg/日、8.5mg/kg/日、9.0mg/kg/日、9.5mg/kg/日、10mg/kg/日、11mg/kg/日、12mg/kg/日、13mg/kg/日、14mg/kg/日、15mg/kg/日、16mg/kg/日、17mg/kg/日、18mg/kg/日、19mg/kg/日、20mg/kg/日、21mg/kg/日、22mg/kg/日、23mg/kg/日、24mg/kg/日、25mg/kg/日、26mg/kg/日、27mg/kg/日、28mg/kg/日、29mg/kg/日、30mg/kg/日、31mg/kg/日、32mg/kg/日、33mg/kg/日、34mg/kg/日、35mg/kg/日、36mg/kg/日、37mg/kg/日、38mg/kg/日、39mg/kg/日、40mg/kg/日、41mg/kg/日、42mg/kg/日、43mg/kg/日、44mg/kg/日、45mg/kg/日、46mg/kg/日、47mg/kg/日、48mg/kg/日、49mg/kg/日、または50mg/kg/日であり得る。

30

40

【0081】

前記化合物またはその前駆体は0.01μM～500μM以上の範囲の濃度で投与し得る。例えば、用量は0.01μM、0.02μM、0.05μM、0.1μM、0.15μM、0.2μM、0.5μM、0.7μM、1.0μM、3.0μM、5.0μM、7.0μM、10.0μM、15.0μM、20.0μM、25.0μM、30.0μM、35.0μM、40.0μM、45.0μM、50.0μM、60.0μM、70.0μM、80.0μM、90.0μM、100.0μM、150.0μM、200.0μM、250.0μM、300.0μM、350.0μM、400.0μM、450.0μM～約500.0μM超またはそれらの任意の増分値であってもよい。これらの値および範囲の間にあるすべての値および範囲が包含されることが意味されていると理解されたい。

【0082】

50

前記化合物またはその前駆体は0.10 µg/mL ~ 500.0 µg/mLの範囲の濃度で投与し得る。例えば、濃度は0.10 µg/mL、0.50 µg/mL、1 µg/mL、2.0 µg/mL、5.0 µg/mL、10.0 µg/mL、20 µg/mL、25 µg/mL、30 µg/mL、35 µg/mL、40 µg/mL、45 µg/mL、50 µg/mL、60.0 µg/mL、70.0 µg/mL、80.0 µg/mL、90.0 µg/mL、100.0 µg/mL、150.0 µg/mL、200.0 µg/mL、250.0 g/mL、250.0 µg/mL、300.0 µg/mL、350.0 µg/mL、400.0 µg/mL、450.0 µg/mL ~ 約500.0 µg/mL超/mLまたはそれらの任意の増分値であってもよい。これらの値および範囲の間にあるすべての値および範囲が包含されることが意味されていると理解されたい。

**【0083】**

前記製剤は薬学的に許容される溶液で投与し得、これは、通常は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、防腐剤、適合性担体、アジュバント、および任意で他の治療成分を含有し得る。

10

**【0084】**

治療法における使用については、有効量の化合物は化合物を所望の表面に送達する任意の様式によって対象に投与し得る。薬学的組成物を投与することは当業者に公知の任意の手段によって達成し得る。投与経路は静脈内、筋肉内、腹腔内、膀胱内(膀胱)、経口、皮下、直接的注入(例えば、腫瘍または膿瘍へ)、粘膜(例えば、眼への局所的な)、吸入、および局所を非限定的に含む。

**【0085】**

静脈内および他の非経口投与経路については、化合物は凍結乾燥調製物として、リポソーム挿入またはリポソームカプセル化活性化化合物の凍結乾燥調製物として、水性懸濁液中の脂質複合体として、または塩複合体として製剤化し得る。凍結乾燥製剤は、概して、好適な水溶液、例えば、滅菌水または生理食塩水中で投与の直前に再構成される。

20

**【0086】**

経口投与には、化合物は活性化化合物を当技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化し得る。そのような担体は、治療される対象による経口摂取向けに、化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することを可能にする。経口使用向けの薬学的調製物は固体賦形剤として取得され得、任意で、得られた混合物を摩砕し、所望される場合は好適な助剤を加えた後に顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣錠コアが得られる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤;セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などである。所望される場合は、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加し得る。任意で、経口製剤はまた、内部の酸性条件を中和するための生理食塩水または緩衝液、例えば、EDTA中で製剤化し得、またはいかなる担体も用いずに投与し得る。

30

**【0087】**

前記化合物の経口剤形も企図される。誘導体の経口送達が有効となるように化合物を化学的に修飾し得る。概して、企図される化学修飾は化合物自体への少なくとも1つの部分の結合であり、ここで前記部分は(a)酸加水分解の阻害および(b)胃または腸からの血流への取り込みを可能にする。化合物の全体的な安定性の増加および体内での循環時間の増加も望ましい。そのような部分の例はポリエチレングリコール、エチレングリコールおよびプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびポリプロリンを含む。Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts" In: Enzymes as Drugs, Hoenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., J Appl Biochem 4:185-189 (1982)。用い得る

40

50

他のポリマーはポリ-1,3-ジオキソランおよびポリ-1,3,6-チオキソカン(tioxocane)である。上に示すように、薬学的用途についてはポリエチレングリコール部分が好適である。

【0088】

化合物の放出場所は胃、小腸(十二指腸、空腸、または回腸)、または大腸であり得る。当業者であれば、胃では溶解しないが十二指腸内または腸の他の場所で物質を放出する入手可能な製剤を有している。放出は、化合物の保護によるか、または胃環境を超えて、例えば、腸内における化合物の放出によってのいずれかで、胃環境の有害な影響を回避し得る。

【0089】

胃に対する十分な耐性を確実にするためには、少なくともpH5.0までは不浸透性であるコーティングが不可欠になる。腸溶コーティングとして用いられる、より一般的な不活性成分の例は酢酸トリメリット酸セルロース(CAT)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCP)、HPMCP50、HPMCP55、ポリ酢酸フタル酸ビニル(PVAP)、オイドラギット(登録商標)L30D、アクアテリック(登録商標)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、オイドラギット(登録商標)L、オイドラギット(登録商標)S、およびシエラックである。これらのコーティングは混合フィルムとして用い得る。

【0090】

コーティングまたはコーティングの混合物は胃からの保護を意図していない錠剤にも用い得る。これは糖コーティング、または錠剤を飲み込みやすくするコーティングを含み得る。カプセルは乾燥治療剤(例えば、粉末)の送達のためのハードシェル(ゼラチンなど)からなり得る；液体形態にはソフトゼラチンシェルを用い得る。カシェ剤のシェル材料は厚いデンプンまたは他の食用紙であり得る。丸剤、トローチ、成形された錠剤、または錠剤の粉砕物には、湿塊化(moist massing)技術を用い得る。

【0091】

治療用物質は約1mmの粒子サイズの顆粒またはペレット形態の微細な多粒子として製剤に含むことができる。カプセル投与用の材料の製剤はまた、粉末として、軽く圧縮されたプラグ、またはさらには錠剤としてであり得る。治療剤は圧縮によって調製し得る。

【0092】

着色料および香料がすべて含まれ得る。例えば、化合物は製剤化され(リポソームまたはマイクロスフェアカプセル化によってなど)、次いで着色料および香料を含有する冷蔵飲料などの飲食可能製品内にさらに含有され得る。

【0093】

不活性材料で治療用物質を希釈するかまたはその量を増加させ得る。これらの希釈剤は炭水化物、特にマンニトール、 $\alpha$ -ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、加工デキストランおよびデンプンを含んでもよい。三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウムおよび塩化ナトリウムを含む特定の無機塩も充填剤として用い得る。いくつかの市販の希釈剤はFast-Flo(登録商標)、Emdex(登録商標)、STA-Rx 1500、Emcompress(登録商標)、およびAvicel(登録商標)である。

【0094】

固体剤形の治療用物質の製剤に崩壊剤が含まれ得る。崩壊剤として用いられる材料は、デンプンに基づく市販の崩壊剤であるExplotabを含む、デンプンを非限定的に含む。デンプングリコール酸ナトリウム、アンパーライト(商標)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラアミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸性カルボキシメチルセルロース、天然スポンジおよびペントナイトをすべて用い得る。崩壊剤の別の形態は不溶性カチオン交換樹脂である。粉末ガムは崩壊剤としておよび結合剤として用い得、これらは寒天、カラヤまたはトラガカントなどの粉末ガムを含み得る。アルギン酸およびそのナトリウム塩も崩壊剤として有用である。

【0095】

結合剤は治療用物質と一緒に保持して硬い錠剤を形成するために用い得、アカシア、ト

10

20

30

40

50

ラガカント、デンプンおよびゼラチンなどの天然物からの材料を含む。その他はメチルセルロース(MC)、エチルセルロース(EC)およびカルボキシメチルセルロース(CMC)を含む。ポリビニルピロリドン(PVP)およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)はいずれも治療用物質を造粒するためにアルコール溶液中で用い得る。

【0096】

製剤化プロセス時の粘着を防止するために減摩剤を治療剤の製剤に含み得る。潤滑剤を治療剤と型の壁面の間の層として用い得、これらはそのマグネシウムおよびカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、流動パラフィン、植物油およびワックスを非限定的に含み得る。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、カルボワックス4000および6000などの可溶性潤滑剤も用い得る。

10

【0097】

製剤化時の薬物の流動特性を改善することがある、および圧縮時の再編成(rearrangement)を補助するための、滑沢剤を添加してもよい。滑沢剤はデンプン、タルク、焼成シリカ、および水和珪アルミン酸塩を含み得る。

【0098】

水性環境への治療剤の溶解を補助するために湿潤剤として界面活性剤を加えてもよい。界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、およびスルホン酸ジオクチルナトリウムなどの陰イオン性洗剤を含み得る。カチオン性洗剤は用い得かつ塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含み得る。界面活性剤として製剤に含まれ得る可能な非イオン性洗剤はラウロマクロゴール400、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、50、および60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート40、60、65、および80、シヨ糖脂肪酸エステル、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースを含む。これらの界面活性剤は化合物または誘導体の製剤中に単独でまたは異なる比率の混合物としてのいずれかで存在し得る。

20

【0099】

経口的に用い得る薬学的調製物は、ゼラチンからなるプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とからなる軟質の密封カプセルを含む。プッシュフィットカプセルはラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意で安定剤と混合させた活性成分を含有し得る。ソフトカプセルでは、活性化合物は脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁させ得る。さらに、安定剤を添加し得る。経口投与向けに製剤化されたマイクロスフェアも用い得る。そのようなマイクロスフェアは当技術分野で明確に規定されている。経口投与向けのすべての製剤がそのような投与に好適な投与量であるのがよい。

30

【0100】

頬側投与には、組成物は従来の様式で製剤化された錠剤またはトローチの形態を取り得る。

【0101】

局所投与には、化合物は当技術分野で周知のように溶液、ゲル、軟膏、クリーム、懸濁液などとして製剤化し得る。全身製剤は、注射、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、髄腔内または腹腔内注射による投与向けに設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または肺投与向けに設計されたものを含む。

40

【0102】

薬学的組成物の経鼻送達も企図される。経鼻送達により、治療製品を鼻に投与した直後に、肺における製品の沈着を必要とせずに、血流への薬学的組成物の移行が可能になる。経鼻送達用の製剤はデキストランまたはシクロデキストリンを用いた製剤を含む。

【0103】

前記化合物は、それらを全身的に送達することが望ましい場合、注射による、例えば、

50

ポーラス注射または持続点滴による非経口投与向けに製剤化され得る。注射用製剤は防腐剤を加えた単位剤形で、例えば、アンプルまたは複数回投与容器中に提供し得る。組成物は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態を取り得、懸濁剤、安定剤および/または分散剤などの配合剤を含有し得る。

【0104】

非経口投与向けの薬学的製剤は水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁液は適切な油性注射用懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルはゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームを含む。水性注射用懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意で、懸濁液は、高濃度溶液の調製を可能にするために、化合物の溶解性を増加させる好適な安定剤または作用物質も含有し得る。

10

【0105】

あるいは、活性化合物は、使用前では、好適なビヒクル、例えば、無菌パイロジェンフリー水との構成用に粉末形態であり得る。

【0106】

前記化合物はまた、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または保持浣腸剤などの直腸または腔用組成物で製剤化され得る。

【0107】

上に記載の製剤に加えて、化合物はまた持効性調製物として製剤化され得る。そのような長時間作用型製剤は、好適な高分子もしくは疎水性材料(例えば、許容可能油中のエマルジョンとして)またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

20

【0108】

前記薬学的組成物は好適な固相もしくはゲル相担体または賦形剤も含み得る。そのような担体または賦形剤の例は炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーを非限定的に含む。

【0109】

好適な液体または固体の薬学的調製物形態は、例えば、吸入用の水溶液もしくは生理食塩水であるか、マイクロカプセル化されたか、カプセル化されたか、微細な金粒子にコーティングされたか、リポソームに含有されたか、霧状にされたか、エアロゾルであるか、皮膚に埋め込むためのペレットであるか、または鋭利なものに乾燥させて皮膚に擦り付けるものである。薬学的組成物は顆粒、粉末、錠剤、コーティング錠、(マイクロ)カプセル、坐剤、シロップ、エマルジョン、懸濁液、クリーム、液滴、または活性化合物を長く放出させる調製物も含み、それらの調製では賦形剤および添加剤および/または助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、潤滑剤、香料、甘味剤もしくは可溶化剤が上に記載のように慣習的に用いられる。薬学的組成物は様々な薬物送達システムにおける使用に好適である。薬物送達のための方法の端的な検討には、Langer R, Science 249:1527-1533 (1990)を参照されたい。

30

40

【0110】

前記化合物および任意で、1つまたは複数の他の治療用物質は、そのまま(ニート)または薬学的に許容される塩の形態で投与され得る。医薬に用いられる場合、塩は薬学的に許容されるのがよいが、薬学的に許容されない塩はその薬学的に許容される塩を調整するために都合よく用いられ得る。そのような塩は以下の酸から調製されるものを非限定的に含む:塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。また、そのような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類塩として調製され得る。

50

## 【0111】

好適な緩衝剤は酢酸および塩(1~2% w/v); クエン酸および塩(1~3% w/v); ホウ酸および塩(0.5~2.5% w/v); ならびにリン酸および塩(0.8~2% w/v)を含む。好適な防腐剤は塩化ベンザルコニウム(0.003~0.03% w/v); クロロブタノール(0.3~0.9% w/v); パラベン(0.01~0.25% w/v)およびチメロサル(0.004~0.02% w/v)を含む。

## 【0112】

薬学的組成物は、薬学的に許容される担体に含まれた有効量の本明細書において記載される化合物と、任意で、1つまたは複数の治療用物質とを含有する。「薬学的に許容される担体」という用語はヒトまたは他の脊椎動物への投与に好適な1つまたは複数の適合性のある固体もしくは液体の充填剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。「担体」という用語は、適用を容易にするために活性成分が組み合わされる、天然または合成の有機または無機成分を表す。薬学的組成物の構成要素はまた、所望の薬学的効果を実質的に損なうであろう相互作用がないような様式で、化合物と、および互いと混ぜ合わせ得る。

10

## 【0113】

化合物を含むがこれに限定されない、前記治療用物質は、粒子中に提供され得る。「粒子」は、本明細書において記載される化合物または他の治療用物質から全体的にまたは部分的に構成され得るナノ粒子またはマイクロ粒子(または、いくつかの場合では、より大きな粒子)を意味する。粒子は、腸溶コーティングを非限定的に含むコーティングに囲まれたコア内に治療用物質を含有し得る。治療用物質はまた粒子全体に分散され得る。治療用物質はまた粒子に吸着され得る。粒子はゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、およびそれらの任意の組み合わせなどを含む、任意の次数の放出動態のものであり得る。粒子は、治療用物質に加えて、侵食性、非侵食性、生分解性、または非生分解性の材料またはそれらの組み合わせを非限定的に含む薬学および医学の技術分野で日常的に用いられる材料のいずれかを含み得る。粒子は溶液または半固体状態の化合物を含有するマイクロカプセルであり得る。粒子は事実上あらゆる形状であり得る。

20

## 【0114】

非生分解性高分子材料および生分解性高分子材料の両方を、治療用物質を送達するための粒子の製造に用い得る。そのような高分子は天然または合成高分子であり得る。高分子は放出が望まれる期間に基づいて選択される。特に関心のある生体接着性高分子はSawhney et al., *Macromolecules* 26:581-587 (1993)に記載の生体侵食性ヒドロゲルを含み、その教示は参照により本明細書に具体的に組み入れられる。これらはポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルテン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギネート、キトサン、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸エチル)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸イソブチル)、ポリ(メタクリル酸ヘキシル)、ポリ(メタクリル酸イソデシル)、ポリ(メタクリル酸ラウリル)、ポリ(メタクリル酸フェニル)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸イソプロピル)、ポリ(アクリル酸イソブチル)、およびポリ(アクリル酸オクタデシル)を含む。

30

## 【0115】

前記治療用物質は制御放出システムに含有され得る。「制御放出」という用語は、製剤からの薬物放出の様式およびプロファイルが制御された任意の薬物含有製剤を指すことを意図している。これは即時および非即時放出製剤を指し、非即時放出製剤は持続放出および遅延放出製剤を非限定的に含む。「持続放出」(「長期放出」とも呼ばれる)という用語は、長期間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、かつ長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中濃度をもたらし得る薬物製剤を指すためのその従来の意味で用いられる。「遅延放出」という用語は製剤の投与とそこからの薬物の放出の間に時間的な遅延がある薬物製剤を指すためのその従来の意味で用いられる。「遅延放出」は長期間にわたる薬物の漸進的な放出を伴うことができるか伴うことができず、よって「持続放出」であることができるかまたはできない。

40

## 【0116】

長期持続放出インプラントの使用は慢性状態の治療に特に好適であり得る。「長期」放

50

出は、インプラントが少なくとも7日間、最大で30～60日間まで、治療レベルの活性成分を送達するように構築および調整されていることを意味する。長期持続放出インプラントは当業者には周知であり、上に記載の放出システムのいくつかを含む。

【0117】

定義

便宜上、明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲において用いたいくつかの用語をここに集めた。これらの定義は本開示の残りの部分に照らして読まれかつ当業者によってなされるように理解されたい。特に定義した場合を除いて、本明細書において用いられる技術用語および科学用語はすべて当業者によって通常解釈されるものと同じ意味を有する。

【0118】

本明細書において用いられる冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数(すなわち、少なくとも1つ)を指す。例を挙げると、「元素(an element)」は1つの元素または1つより多い元素を意味する。

【0119】

明細書においておよび特許請求の範囲における「および/または」という表現は、そのように繋がった要素の「いずれかまたは両方」、すなわち、場合によっては繋がって存在し、別の場合では離れて存在する要素を意味すると理解されたい。「および/または」を用いて列挙された複数の要素は同様に、すなわち、そのように繋がった要素の「1つまたは複数」と解釈されたい。「および/または」節によって具体的に特定された要素以外の他の要素が、具体的に特定された要素に関連しているかどうかに関わらず、任意で存在し得る。よって、非限定的な例としては、「含む」などのオープンエンドの表現と組み合わせて用いられた場合、「Aおよび/またはB」への言及はAのみを指すか(任意でB以外の要素を含む);またはBのみを指すか(任意でA以外の要素を含む);またはさらにAおよびBの両方(任意で他の要素を含む)などを指し得る。

【0120】

明細書および特許請求の範囲において、「または」は、上に規定する「および/または」と同じ意味を有すると理解されたい。例えば、リスト中の項目を分ける場合、「または」または「および/または」は包括的である、すなわち、多数のまたはリストの要素のうちの少なくとも1つを含むが、1つより多くのもも含み、任意で、付加的なリストされていない要素も含むと解釈されるものとする。対照的なことが明確に示されている用語、例えば「～のうちの1つのみ」または「～のうちの厳密には1つ」または特許請求の範囲において用いられる場合は「～からなる」のみが、多数のまたはリストの要素のうちの厳密には1つが含まれることを指している。概して、「または」という用語は、「どちらか」、「～のうちの1つ」、「～のうちの1つのみ」、または「～のうちの厳密には1つ」などの排他的な用語が先行する場合にのみ排他的な選択肢(すなわち「一方または他方だが両方ではない」)を示すと解釈されるものとする。特許請求の範囲において用いられる場合、「～から実質的になる」は特許法の分野で用いられるその通常の意味を有するものとする。

【0121】

明細書および特許請求の範囲において、1つまたは複数の要素のリストに関連する「少なくとも1つ」という表現は、要素のリストにおけるいずれか1つまたは複数の要素より選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されたいが、必ずしも要素のリストのうちの特にリストした全ての要素のうちの少なくとも1つを含むものではなく、要素のリストにおける要素の任意の組み合わせを除外するものではない。この規定はまた「少なくとも1つ」という表現が指す要素のリスト内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定された要素に関連しているかどうかに関わらず、任意で存在し得ることを許容する。よって、非限定的な例としては、「AおよびBの少なくとも1つ」(または同様に「AまたはBの少なくとも1つ」または同様に「Aおよび/またはBの少なくとも1つ」)は、任意で1つより多いAを含む少なくとも1つのAが存在し、Bが存在しない(任意でB以外の

10

20

30

40

50

要素を含む)こと；または任意で1つより多いBを含む少なくとも1つのBが存在し、Aが存在しない(任意でA以外の要素を含む)こと；または、さらに、任意で1つより多いAを含む少なくとも1つのAが存在し、任意で1つより多いBを含む少なくとも1つのBが存在する(任意で他の要素を含む)ことなどを指し得る。

【0122】

1つを超える工程または行為を含む本明細書においてクレームした任意の方法において、対照的なことが明確に示されている場合を除いて、方法の工程または行為の順序は、方法の工程または行為が記載された順序に必ずしも限定されないということも理解されたい。

【0123】

上記の明細書と同様に特許請求の範囲においては「含む(comprising)」、「含む(including)」、「保有する(carrying)」、「有する(having)」、「含有する(containing)」、「伴う(involving)」、「保持する(holding)」、「～から構成される(composed of)」などの移行句はいずれもオープンエンドである、すなわち、～を非限定的に含む、を意味すると理解されたい。

【0124】

「キラル」という用語は鏡像相手と重ね合わせることができない性質を有する分子を指す一方で、「アキラル」という用語は鏡像相手と重ね合わせることができる分子を指す。「\*」は特定のキラル中心を表す。

【0125】

「立体異性体」という用語は同一の化学組成を有するが原子または基の空間的な配置が異なる化合物を指す。

【0126】

「ジアステレオマー」とはキラル中心が2つ以上あり、分子が互いの鏡像ではない立体異性体を指す。ジアステレオマーは物性、例えば、融点、沸点、分光特性、および反応性が異なる。ジアステレオマーの混合物は電気泳動およびクロマトグラフィーなどの高解像度分析法の下で分離し得る。

【0127】

「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、単一化合物の2つの立体異性体を指す。

【0128】

本明細書において用いられる立体化学的定義および慣習は概してS. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従っている。本発明の化合物は不斉またはキラル中心を含むことがあり、したがって異なる立体異性体形態で存在することがある。ジアステレオマー、鏡像異性体およびアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を非限定的に含む本発明の化合物のすべての立体異性体形態が本発明の一部を形成することが意図されている。多くの有機化合物が光学的に活性な形態で存在する、すなわち、平面偏光面を回転させる能力がある。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭辞DおよびL、またはRおよびSが、そのキラル中心の周りの分子の絶対配置を示すために用いられる。接頭辞dおよびl、または(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転を表す符号として用いられており、(-)またはlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdの接頭辞を伴う化合物は右旋性である。所与の化学構造に関し、これらの立体異性体は互いの鏡像であることを除いては同一である。特定の立体異性体は鏡像異性体と呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物は鏡像異性体混合物と称されることが多い。鏡像異性体の50:50混合物はラセミ混合物またはラセミ体と呼ばれ、これらは化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がない場合に発生し得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ体」という用語は光学活性を失った2つの鏡像異性体種の等モル混合物を指す。

10

20

30

40

50

## 【0129】

組成物に含有される様々な化合物は特定の幾何または立体異性体形態で存在し得る。本開示は、本開示の範囲内に包含される、シスおよびトランス異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、それらのラセミ混合物、およびそれらの他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を企図している。さらなる不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在し得る。すべてのそのような異性体ならびにそれらの混合物は本開示に含まれることが意図されている。

## 【0130】

例えば、化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、これは不斉合成によってかまたはキラル補助基を用いた誘導体化によって調製され得、ここで、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助基が切断されて、純粋な所望のエナンチオマーが得られる。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩は適切な光学的に活性な酸または塩基で形成され、続いて、当技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィー手段によってこのようにして形成されたジアステレオマーを分割し、続いて純粋なエナンチオマーが回収される。

## 【0131】

本明細書において図示される構造は、1つまたは複数の同位体を多く含む原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味している。例えば、重水素またはトリチウムによる水素、または<sup>13</sup>Cもしくは<sup>14</sup>Cを多く含む炭素による炭素の置き換えによって生成される化合物は本開示の範囲内である。

## 【0132】

「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という表現は、ある器官または身体の一部から別の器官または身体の一部へ対象化学物質を運搬するかまたは輸送することに関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合可能であり、患者に有害ではなく、実質的に非発熱性であるという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として働き得る材料の例は、(1)乳糖、ブドウ糖、およびショ糖などの糖；(2)トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；(3)セルロースならびにその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース；(4)粉末トラガント；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；(9)ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、大豆油などの油；(10)プロピレングリコールなどのグリコール；(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；(12)オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなどのエステル；(13)寒天；(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；(15)アルギン酸；(16)発熱物質不含水；(17)等張性生理食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；ならびに(21)薬学的製剤に用いられる他の非毒性で適合性のある物質、を含む。薬学的組成物は非発熱性である、すなわち、患者に投与された際に有意な温度上昇を誘発しない。

## 【0133】

「薬学的に許容される塩」という用語は化合物の相対的に非毒性である無機および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物の最終的な単離および精製時にインサイチュで、または精製化合物をその遊離塩基形態で好適な有機酸または無機酸と反応させることおよびこのようにして形成された塩を単離することを別々に行うことによって、調製し得る。代表的な塩は臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などを含む(例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical

10

20

30

40

50

Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19を参照されたい)。

【0134】

別の場合では、方法に有用な化合物は1つまたは複数の酸性官能基を含有し得、よって薬学的に許容される塩基と薬学的に許容される塩を形成し得る。これらの場合における「薬学的に許容される塩」という用語は化合物の相対的に非毒性な無機および有機塩基付加塩を意味する。これらの塩も同様に、化合物の最終的な単離および精製時にインサイチュで、または精製した化合物をその遊離酸形態で薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの好適な塩基と、アンモニアと、もしくは薬学的に許容される有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることを別々に行うことによって調製し得る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩はリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などを含む。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンはエチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む(例えば、前記Berge et alを参照されたい)。

10

【0135】

治療における使用に関して化合物の「治療有効量」(または「有効量」とは、所望の投与レジメンの一部として投与される(ヒトなどの哺乳類に)場合、治療される障害もしくは状態または美容目的のための臨床的に許容可能な基準に従って、例えば、任意の医学的処置に適用可能な合理的なベネフィット/リスク比で、症状を緩和するか、状態を改善するか、または病状の発症を遅らせる調製物中の化合物の量を指す。

20

【0136】

「予防的または治療的」処置という用語は当技術分野では認識されており、患者への、本開示の1つまたは複数の化合物の投与を含む。望ましくない状態(例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状況)の臨床的出現前に投与される場合、処置は予防的である(すなわち、望ましくない状態の発現から宿主を保護する)一方で、望ましくない状態の出現後に投与される場合、処置は治療的である(すなわち、存在する望ましくない状態またはその副作用を低減させるか、改善するか、または安定化させることを意図している)。

【0137】

「患者」または「対象」という用語は疾患、障害、または状態を患っている哺乳類を指す。患者または対象は霊長類、イヌ、ネコ、またはウマであり得る。患者は鳥であり得る。鳥はニワトリなどの家畜化された鳥であり得る。鳥は家禽であり得る。患者または対象はヒトであり得る。

30

【0138】

脂肪鎖は下に定義したアルキル、アルケニルおよびアルキニルの類を含む。直鎖脂肪鎖は非分岐炭素鎖部分に限定される。「脂肪族基」という用語は直鎖、分岐鎖、または環状脂肪族炭化水素基を指し、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの飽和および不飽和脂肪族基を含む。

【0139】

「アルキル」は、規定された数の炭素原子、または規定されていない場合は炭素原子を30個まで有する、完全に飽和した環状または非環状の分岐または非分岐炭素鎖部分を指す。例えば、炭素原子が1~8個のアルキルはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルなどの部分、ならびにこれら部分の位置異性体である部分を指す。炭素原子が10~30個のアルキルはデシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘネイコシル、ドコシル、トリコシルおよびテトラコシルを含む。直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖に炭素原子を30個以下(例えば、直鎖の場合はC<sub>1</sub>~C<sub>30</sub>、分岐鎖の場合はC<sub>3</sub>~C<sub>30</sub>)、または炭素原子を20個以下有し得る。アルキル基は置換または非置換であり得る。

40

【0140】

50

「アルキレン」という用語は、規定された数の炭素、例えば、2～12個の炭素原子を有し、その最も長い炭素鎖上に化合物の残りの部分への結合点を2つ含むアルキル基を指す。アルキレン基の非限定的な例はメチレン-(CH<sub>2</sub>)-、エチレン-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、n-プロピレン-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)-、イソプロピレン-(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>))-などを含む。アルキレン基は環状または非環状の分枝または非分枝炭素鎖部分であり得、1つまたは複数の置換基で置換され得る。

## 【0141】

「シクロアルキル」は、それぞれ炭素原子を3～12個有する、単環もしくは二環式、または架橋もしくはスピロ環式、または多環式の飽和炭素環式環を意味する。様々な局面では、シクロアルキルはそれらの環構造中に炭素原子を3～10個、または環構造中に炭素原子を3～6個有する。シクロアルキル基は置換または非置換であり得る。

10

## 【0142】

炭素数が特に規定されていない限り、「低級アルキル」は、上に定義したアルキル基であるが、その主鎖構造に炭素を1～10個、または炭素原子を1～6個有する、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、およびtert-ブチルを意味する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は同様の鎖長を有する。本明細書においてアルキルとして指定される置換基は低級アルキルであり得る。

## 【0143】

「アルケニル」は、規定された炭素原子数を有するか、または炭素原子数に対する限定が規定されていない場合は炭素原子を26個まで有し、前記部分に1つまたは複数の二重結合を有する任意の環状または非環状の分岐または非分岐不飽和炭素鎖部分を指す。炭素原子が6～26個のアルケニルはヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘネイコセニル、ドコセニル、トリコセニル、およびテトラコセニルがそれらの様々な異性体形態で例示され、ここで、不飽和結合は前記部分中の任意の場所に位置し得、二重結合の周りの(Z)または(E)配置のいずれかを有し得る。

20

## 【0144】

「アルキニル」は、アルケニルの範囲の中のヒドロカルビル部分を指すが、前記部分に1つまたは複数の三重結合を有する。

30

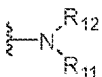
## 【0145】

「アルキルチオ」という用語は硫黄部分が結合した上に定義したアルキル基を指す。「アルキルチオ」部分は-(S)-アルキル、-(S)-アルケニル、-(S)-アルキニル、および-(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>1</sub>のうちの一つによって表され得、ここで、mおよびR<sub>1</sub>は下に定義されている。代表的なアルキルチオ基はメチルチオ、エチルチオなどを含む。「アルコキシ」または「アルコキシ」という用語は酸素部分が結合した下に定義するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどを含む。「エーテル」は酸素によって共有結合した2個の炭化水素である。したがって、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>10</sub>のうちの一つによって表され得るようなアルコキシルであるかまたはそれに類似しており、ここで、mおよびR<sub>10</sub>は下に記載されている。

40

## 【0146】

「アミン」および「アミノ」という用語は当技術分野では認識されており、非置換および置換アミンの両方、例えば、式：



によって表され得る部分を指し、式中、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>10</sub>を表すか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は、それらが結合する

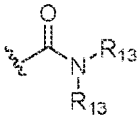
50

N原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成させ； $R_{10}$ はアルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し； $m$ はゼロまたは1～8の範囲の整数である。いくつかの場合では、 $R_{11}$ または $R_{12}$ の一方のみがカルボニルであり得、例えば、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、および窒素と一緒にあってイミドを形成しない。 $R_{11}$ および $R_{12}$ はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R_{10}$ を表し得る。よって、「アルキルアミン」という用語は、置換または非置換アルキルが結合した、すなわち、 $R_{11}$ および $R_{12}$ の少なくとも一方がアルキル基である上で定義したアミン基を意味する。アミノ基またはアルキルアミンは塩基性であり、これは $pK_a$ が7.00である共役酸を有することを意味する、すなわち、これらの官能基のプロトン化形態は水に対して約7.00を超える $pK_a$ sを有する。

10

【0147】

「アミド」という用語は基：



を指し、ここで、各 $R_{13}$ は独立して水素またはヒドロカルビル基を表すか、または2つの $R_{13}$ はそれらが結合するN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有するヘテロ環を完成する。

【0148】

20

「アリール」という用語は、環の各原子が炭素(すなわち、炭素環式アリール)であるか、または1つまたは複数の原子がヘテロ原子(すなわち、ヘテロアリール)である、3～12員の置換または非置換単環式芳香族基を含む。様々な局面では、アリール基は5～12員環または6～10員環を含む「アリール」という用語は、環のうちの少なくとも一方が芳香族であり、例えば、他方の環式環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルであり得る、2つの隣接する環が2つ以上の炭素を共有する2つ以上の環式環を有する多環式環系も含む。炭素環式アリール基はベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどを含む。ヘテロアリール基は環構造がヘテロ原子を1～4個含む、置換または非置換芳香族3～12員環構造、5～12員環、または5～10員環を含む。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。アリールおよびヘテロアリールは単環式、二環式、または多環式であり得る。アリール基の各事例は独立して置換されて得、すなわち、非置換(「非置換アリール」)であるかまたは1つもしくは複数の置換基、例えば、1～5個の置換基、1～4個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個のみの置換基で置換されている(「置換アリール」)。芳香環は、1つまたは複数の環位置で、1つまたは複数の置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィン、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族もしくはヘテロ芳香族部分、フルオロアルキル(トリフルオロメチルなど)、シアノなどで置換得る。例えば、アリール基は、非置換 $C_5 \sim C_{12}$ アリールまたは置換 $C_5 \sim C_{10}$ アリールであり得る。

30

40

【0149】

「ハロ」、「ハライド」、または「ハロゲン」という用語はハロゲンを意味し、例えば、放射性形態および非放射性形態の両方のフルオロ、クロロ、プロモ、ヨードなどを非限定的に含む。ハロはフルオロ、クロロ、およびプロモからなる群より選択し得る。

【0150】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式基」という用語は環構造がヘテロ原子を1～4

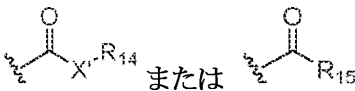
50

個含む、3～12員環構造、5～12員環、または5～10員環を指す。ヘテロ環は単環式、二環式、スピロ環式、または多環式であり得る。ヘテロ環は飽和または不飽和であり得る。ヘテロシクリル基は、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シキノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、例えば、アゼチジノンおよびピロリジノン、スルタム、スルトンなどを含む。ヘテロ環式環は、1つまたは複数の位置で、上に記載の置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換し得る。

10

## 【0151】

「カルボニル」という用語は当技術分野では認識されており、式：



20

で表され得る部分を含み、式中、 $X'$ は結合であるかまたは酸素、窒素、もしくは硫黄を表し、 $R_{14}$ は水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_{10}$ 、または薬学的に許容される塩を表し、 $R_{15}$ は水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R_{10}$ を表し、ここで、 $m$ および $R_{10}$ は上に定義した通りである。 $X'$ が酸素であり、 $R_{14}$ または $R_{15}$ が水素ではない場合、式は「エステル」を表す。 $X'$ が酸素であり、 $R_{14}$ が上で定義した通りである場合、前記部分は本明細書においてはカルボキシル基と呼ばれ、特に $R_{14}$ が水素である場合、式は「カルボン酸」を表す。 $X'$ が酸素であり、 $R_{15}$ が水素である場合、式は「ホルメート」を表す。概して、上の式の酸素原子が硫黄で置き換えられている場合、式は「チオカルボニル」基を表す。 $X'$ が硫黄であり、 $R_{14}$ または $R_{15}$ が水素でない場合、式は「チオエステル」基を表す。 $X'$ が硫黄であり、 $R_{14}$ が水素である場合、式は「チオカルボン酸」基を表す。 $X'$ が硫黄であり、 $R_{15}$ が水素である場合、式は「チオホルメート」基を表す。一方、 $X'$ が結合であり、 $R_{14}$ が水素ではない場合、上の式は「ケトン」基を表す。 $X'$ が結合であり、 $R_{14}$ が水素である場合、上の式は「アルデヒド」基を表す。

30

## 【0152】

「ニトロ」という用語は $-NO_2$ を意味し；「スルフヒドリル」という用語は $-SH$ を意味し；「ヒドロキシル」という用語は $-OH$ を意味し；「スルホニル」という用語は $-SO_2-$ を意味し；「アジド」という用語は $-N_3$ を意味し；「シアノ」という用語は $-CN$ を意味し；「イソシアナト」という用語は $-NCO$ を意味し；「チオシアナト」という用語は $-SCN$ を意味し；「イソチオシアナト」という用語は $-NCS$ を意味し；「シアナト」という用語は $-OCN$ を意味する。

40

## 【0153】

各表記、例えば、アルキル、 $m$ 、 $n$ などの定義は、任意の構造において複数回出現する場合、同一の構造における他の場所でのその定義からは独立していることが意図されている。

## 【0154】

「置換された」という用語は主鎖の1つまたは複数の炭素上の水素と置き換わった置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換された」とは、かかる置換が置換され

50

た原子および置換基の許容される原子価に従うこと、および置換が、例えば、転位、環化、脱離などの変換を自発的に行わない安定した化合物をもたらすという条件を暗に含んでいると理解されるであろう。「置換された」という用語は有機化合物のすべての許容可能な置換基を含むことを企図している。広範な局面では、許容可能な置換基は有機化合物の非環式および環式、分枝および非分枝、炭素環式およびヘテロ環式、芳香族および非芳香族置換基を含む。許容可能な置換基は、適切な有機化合物のために、1つまたは複数かつ同一または異なり得る。窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書において記載される有機化合物の任意の許容可能な置換基を有し得る。置換基は本明細書において記載される任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル(カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど)、チオカルボニル(チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど)、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、サルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アリール、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を含み得る。置換アルキル上の置換基はC1~6アルキル、C3~6シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルより選択し得る。置換アルキル上の置換基はフルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルより選択し得る。当業者であれば、適切な場合は置換基自体が置換されていてもよいことを理解するであろう。「非置換」であると特に記載されていない限り、本明細書における化学部分に対する言及は置換されたバリエーションを含むと理解される。例えば、「アリール」という基または部分に対する言及は置換バリエーションおよび非置換バリエーションの両方を暗に含んでいる。

10

20

30

40

50

**【0155】**

化学元素はHandbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87の表紙内側にあるCAS版の元素の周期表に従って同定される。

**【0156】**

明細書において言及されるすべての特許、特許出願公開公報、雑誌記事、教科書、および他の出版物は本開示が関係する技術分野における当業者の技術レベルを示している。すべてのそのような出版物は個々の出版物が参照により組み入れられることが具体的かつ個別に示されたのと同程度に参照により本明細書に組み入れられる。

**【0157】**

本明細書において例示的に記載された発明は、本明細書において具体的には開示されていない任意の要素または限定の非存在下で好適に実施され得る。よって、例えば、「~を含む」、「~から本質的になる」、および「~からなる」という用語のうちの発明におけるどの場合も他の2つの用語のいずれかと置き換えられ得る。同様に、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は文脈上そうでないことが明らかでない場合を除いて複数の指示対象を含む。よって、例えば、「方法」に対する言及は、本明細書において記載されかつ/または本開示を読めば当業者に明らかになる類の1つまたは複数の方法および/または工程を含む。

**【0158】**

用いられた用語および表現は限定ではなく説明の用語として用いられている。この点では、特定の用語が「定義」下で定義され、かつ「詳細な説明」のうちのどこかで別途定義されるか、説明されるか、または検討されている場合、そのような定義、説明、および検討はすべてそのような用語に起因することを意図している。また、そのような用語および表現の使用において、示されかつ記載された特徴またはその一部に対するあらゆる均等物を除外することを意図していない。さらに、例えば、「詳細な説明」においては「定義」などの小見出しが用いられているが、そのような使用は参照しやすくすることのみを目的としており、1つの項目において提供される任意の開示をその項目にのみ限定することを意図しておらず、むしろ、1つの小見出しの下で提供される任意の開示が他のあらゆる小見出しの下での開示にも適用されることを意図している。

## 【0159】

本明細書において記載される組成物および方法に対する他の好適な変更および改変が当業者に公知の情報に鑑みて本明細書に含まれる本開示の記載から容易に明らかになること、ならびに本開示の範囲から逸脱することなく行われ得ることは、関連する技術分野における当業者によって理解されるであろう。これまで本開示を詳細に説明してきたが、これは単なる例示を目的としており、本開示の限定を意図していない以下の実施例を参照することによりさらに明確に理解されるであろう。

## 【実施例】

## 【0160】

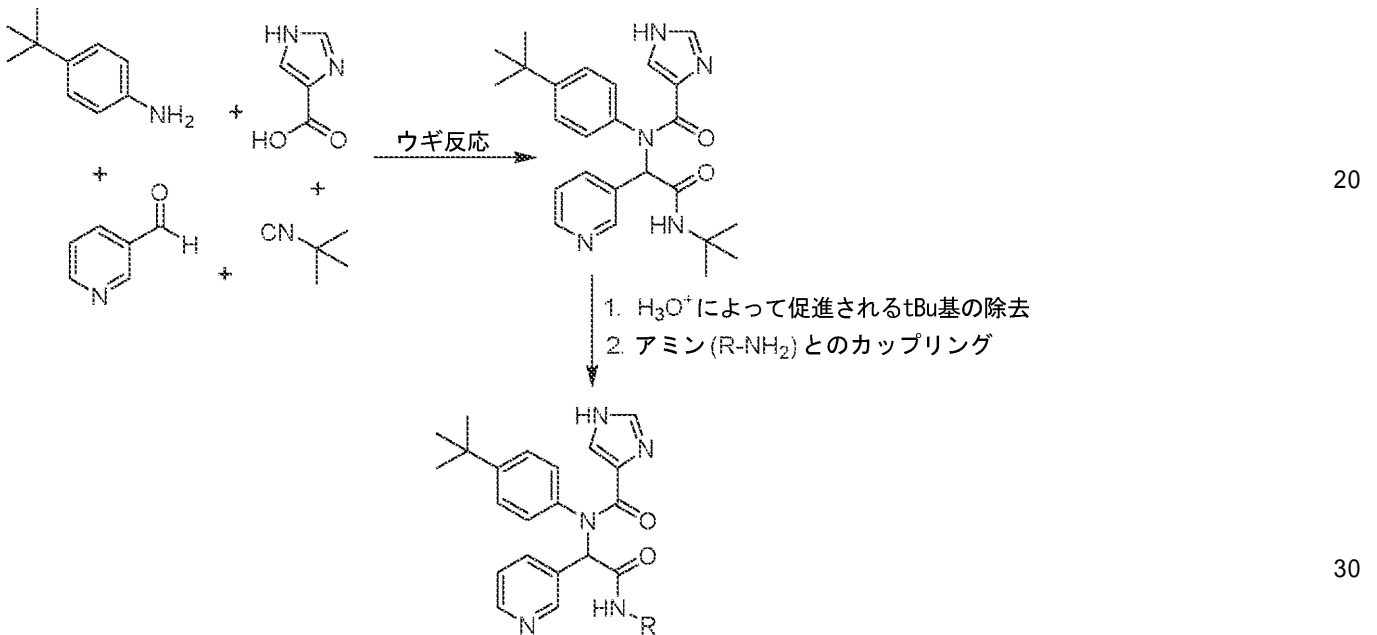
例示として提供される以下の実施例を参照することによって本発明を一層よく理解することができる。本発明は本明細書において提供される実施例に限定されない。

## 【0161】

## 合成手順

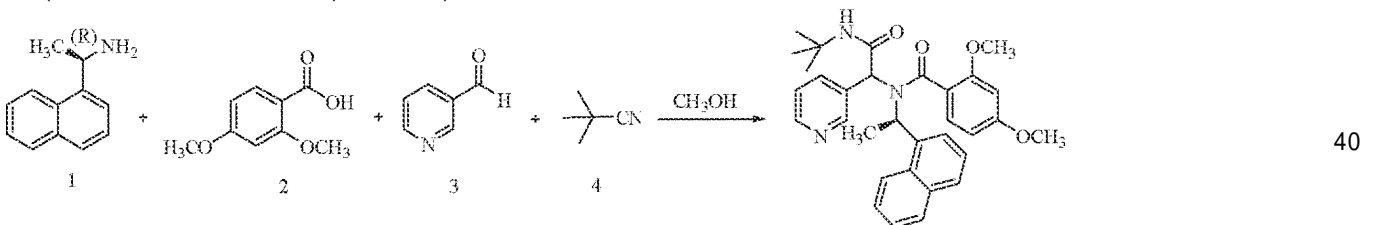
本発明の化合物はスキーム1に示すように合成し得る。

## スキーム1



## 【0162】

2,4-ジメトキシ-N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-(ピリジン-3-イル)エチル)-N-((R)-1-(ナフタレン-1-イル)エチル)ベンズアミド-エタン:



メタノール中の2,4-ジメトキシ安息香酸(1.0eq)の攪拌溶液に(R)-1-(ナフタレン-1-イル)エタン-1-アミン(1.0eq)およびニコチンアルデヒド(1.0eq)およびピバロニトリル(1.0eq)を加え、得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。この期間後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO<sub>3</sub>(5mL)で希釈し、混合物を酢酸エチル(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、その溶媒を蒸発させた。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(EtOAcおよびヘキサン)によって精製した。これにより2つのジアステレオ異性体を得られた。

50

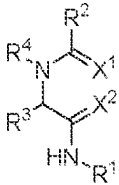
ジアステレオマー 1:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.1 (s, 2H), 7.8-7.3 (m, 9H), 7.0 (m, 1H), 6.6 (m, 3H), 5.7 (m, 1H), 5.3 (brs, 1H), 4.5 (brs, 1H), 4.0 (brs, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.1 (brs, 3H), 1.35 (brs, 9H); LRMS-ESI ( $m/z$ ): 526.2 および  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

ジアステレオマー 2:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.6 (s, 1H), 8.5 (brs, 1H), 7.8-7.3 (m, 10H), 6.6 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.85, 1.85 (brs, 3H), 0.75 (brs, 9H); LRMS-ESI ( $m/z$ ): 526.2 および  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

【 0 1 6 3 】

付番した態様

態様 1 は、式 (1) :



(1)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、  
式中、

$\text{R}^1$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、9~10員トリシクリル、 $-\text{C}(\text{H})\text{R}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、アルキレン-アリール、または  $\text{N}(\text{R}^{1c})$  アルキルであり；

$\text{R}^{1a}$  は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $\text{N}(\text{R}^{1c})_2$  であり；

$\text{R}^{1b}$  はアルキル、アルキレン- $\text{OR}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1c}$ 、またはアルキレン- $\text{N}(\text{R}^{1c})_2$  であり；

各  $\text{R}^{1c}$  は独立して H もしくはアルキルであるか、または、2つある場合の  $\text{R}^{1c}$  は、一緒になって、それらが結合する N と共に 5~6員環を形成し得；

$\text{R}^2$  は、アルケニル、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロシクリル、 $-\text{C}(\text{O})$ -アリール、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})$ -ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、8~10員ピシクリル、または 9~10員トリシクリルであり；

$\text{R}^3$  は、アルキル、アルキレン-ヘテロシクリル、ヘテロシクリル、アリール、シクロアルキル、または 8~10員ヘテロ-ピシクリルであり；

$\text{R}^4$  は、アリール、アルキレン-アリール、ヘテロシクリル、アルキレン-ヘテロシクリル、8~10員ピシクリル、または 9~10員トリシクリルであり；

$\text{X}^1$  および  $\text{X}^2$  は独立して O または  $-\text{CR}^5\text{R}^6$  であり；かつ

$\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  は独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、またはアルキレン-ヘテロシクロアルキルである。

態様 2 は、 $\text{R}^1$  がヘテロシクリルである、態様 1 の化合物に関する。

態様 3 は、 $\text{R}^1$  が 8~10員ピシクリルである、態様 1 の化合物に関する。

態様 4 は、 $\text{R}^1$  が 9~10員トリシクリルである、態様 1 の化合物に関する。

態様 5 は、 $\text{R}^1$  が  $-\text{C}(\text{H})\text{R}^{1a}\text{R}^{1b}$  である、態様 1 の化合物に関する。

態様 6 は、 $\text{R}^{1a}$  が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレン-アリール、アルキレン-ヘテロアリール、アルキレン-シクロアルキル、アルキレン-ヘテロシクロアルキル、またはアルキレン- $\text{N}(\text{R}^{1c})_2$  である、態様 1~5 のいずれかの化合物に関する。

10

20

30

40

50

態様7は、 $R^{1b}$ がアルキル、アルキレン- $OR^{1c}$ 、またはアルキレン- $N(R^{1c})_2$ である、態様1~6のいずれかの化合物に関する。

態様8は、 $R^{1c}$ が独立してHまたはアルキルである、態様6または7のいずれかの化合物に関する。

態様9は、2つある場合の $R^{1c}$ が、一緒になって、それらが結合するNと共に5~6員環を形成し得る、態様6または7のいずれかの化合物に関する。

態様10は、 $R^2$ がヘテロシクリルである、態様1~9のいずれかの化合物に関する。

態様11は、 $R^2$ がアリールである、態様1~9のいずれかの化合物に関する。

態様12は、 $R^2$ が8~10員ビシクリルである、態様1~9のいずれかの化合物に関する。

態様13は、 $R^2$ が9~10員トリシクリルである、態様1~9のいずれかの化合物に関する。 10

態様14は、 $R^3$ が置換アリールである、態様1~13のいずれかの化合物に関する。

態様15は、 $R^3$ が置換シクロアルキルである、態様1~13のいずれかの化合物に関する。

態様16は、 $R^3$ が8~10員ヘテロ-ビシクリルである、態様1~13のいずれかの化合物に関する。

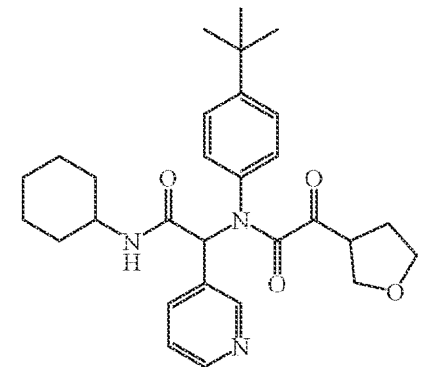
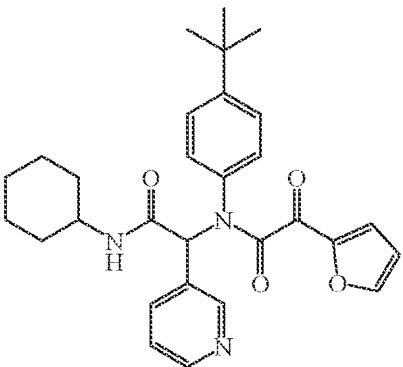
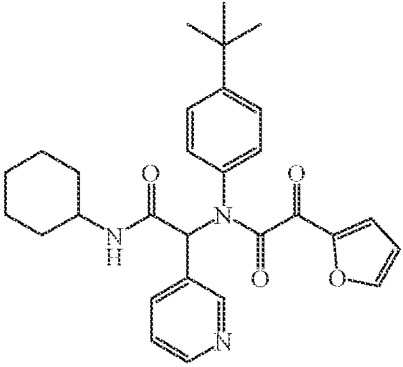
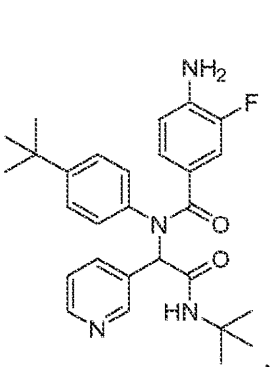
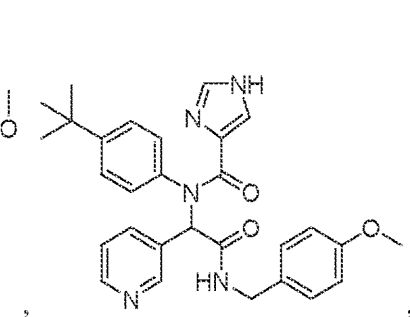
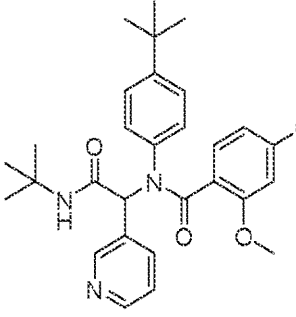
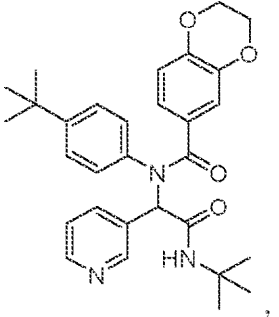
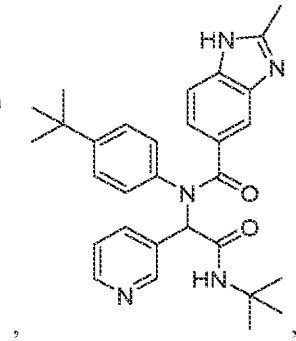
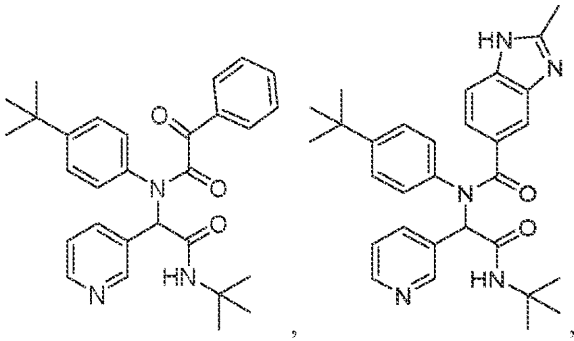
態様17は、式(1)の化合物が、

20

30

40

50



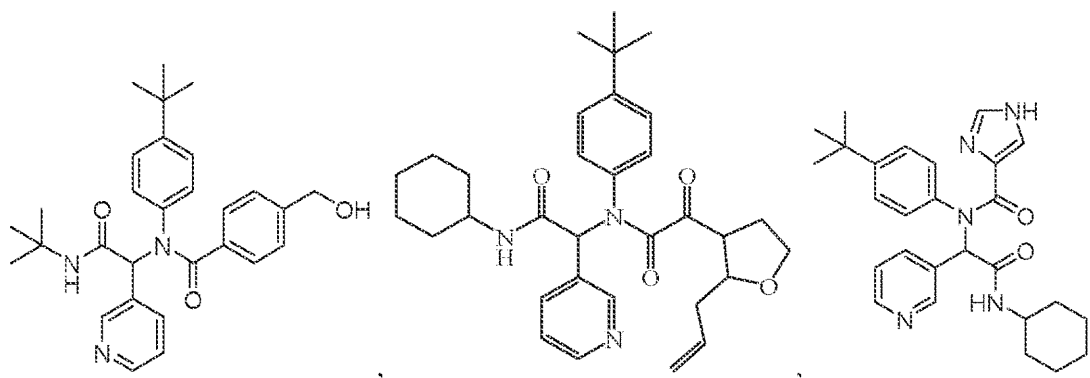
10

20

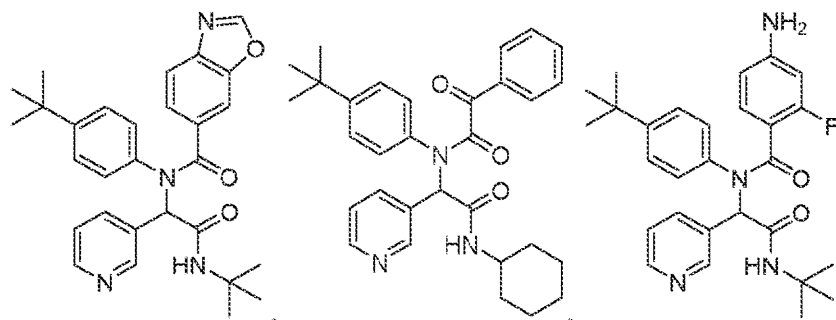
30

40

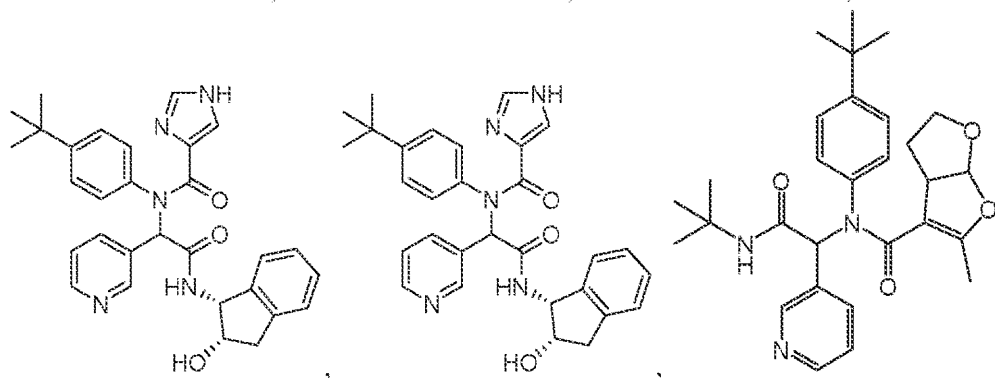
50



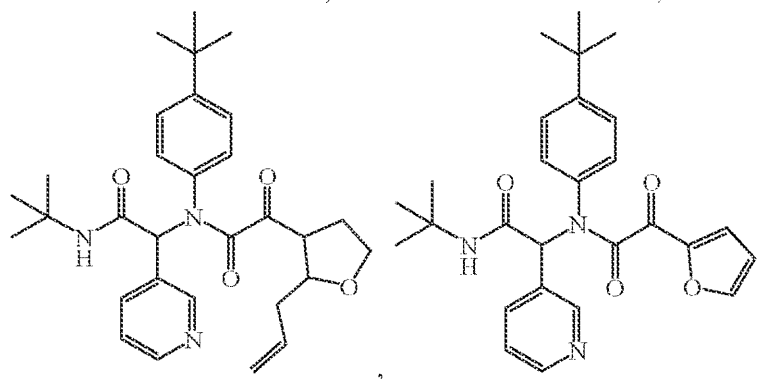
10



20

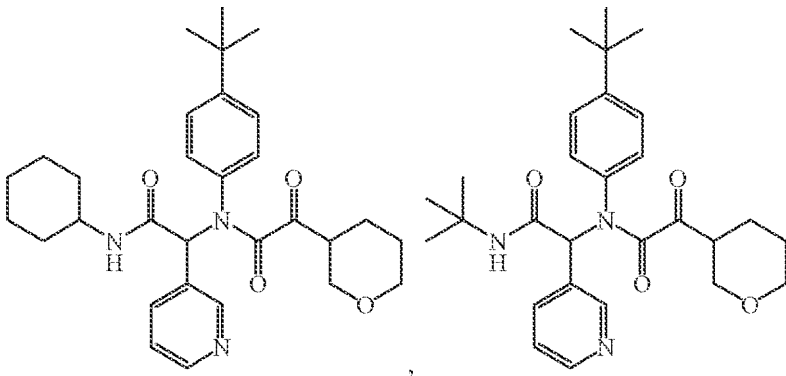


30

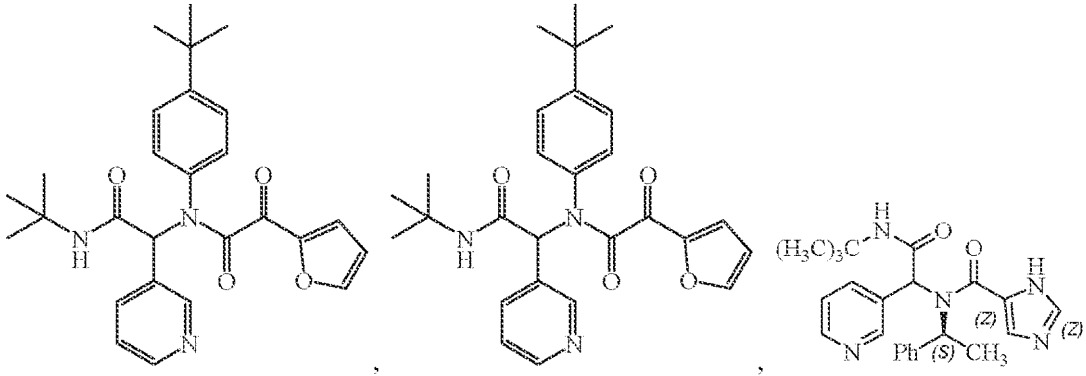


40

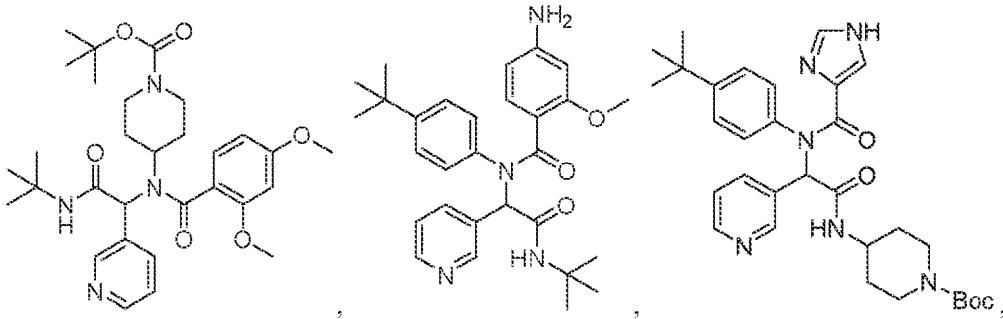
50



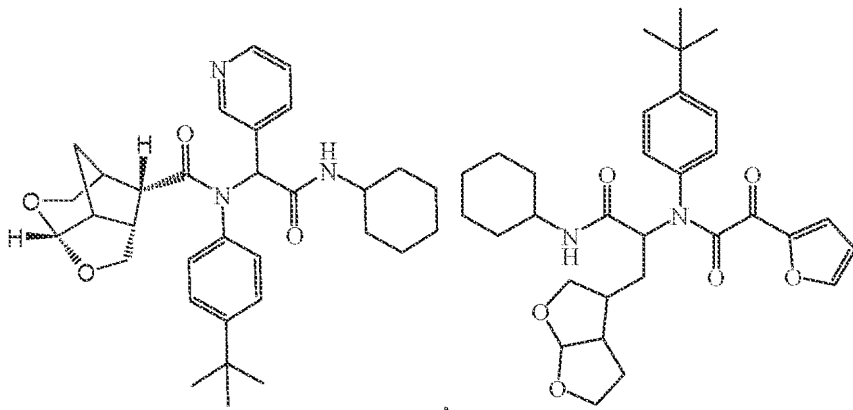
10



20

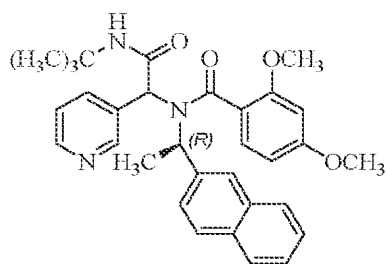
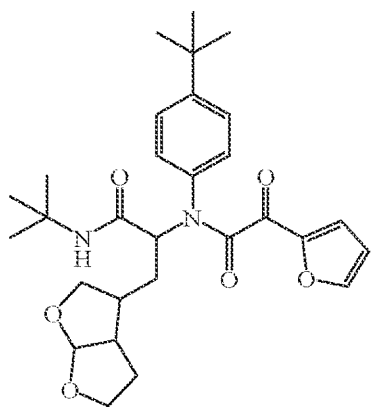


30

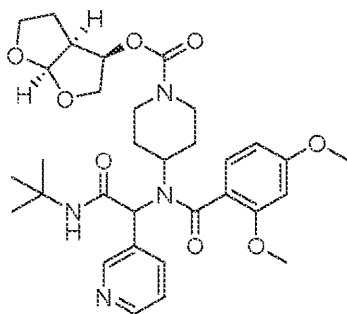
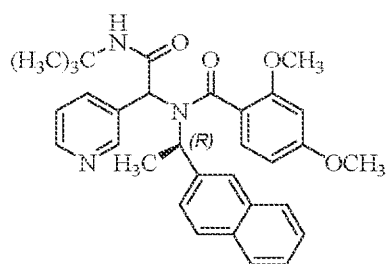


40

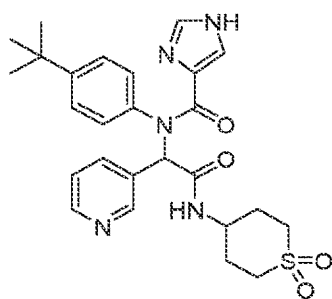
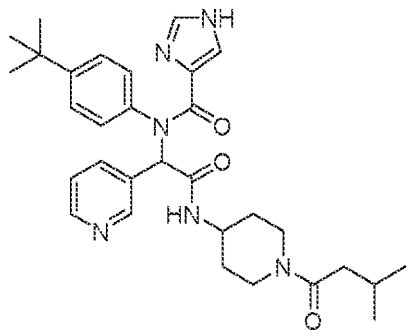
50



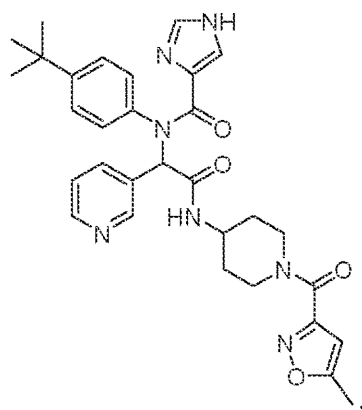
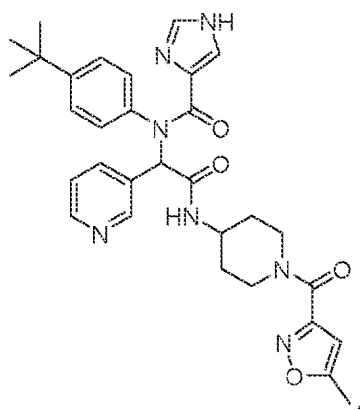
10



20

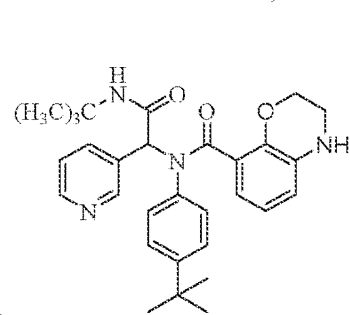
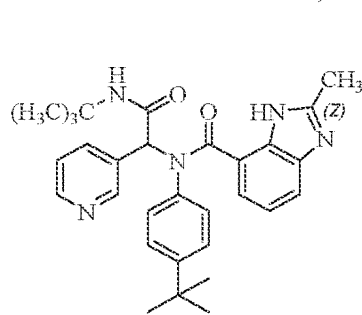
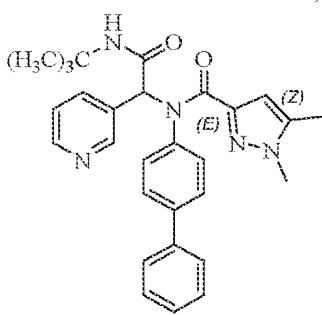
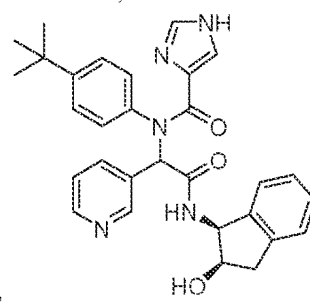
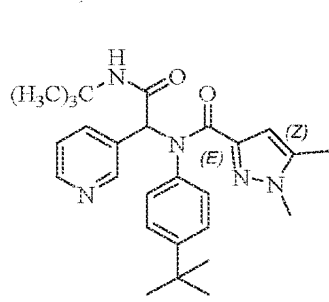
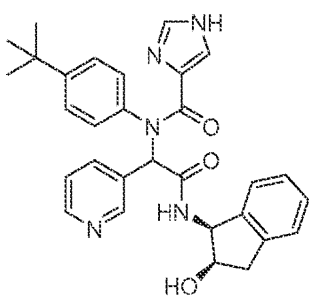
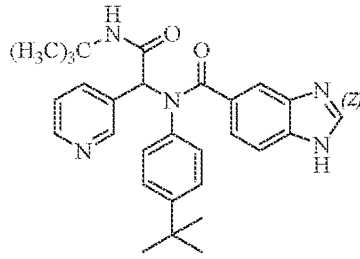
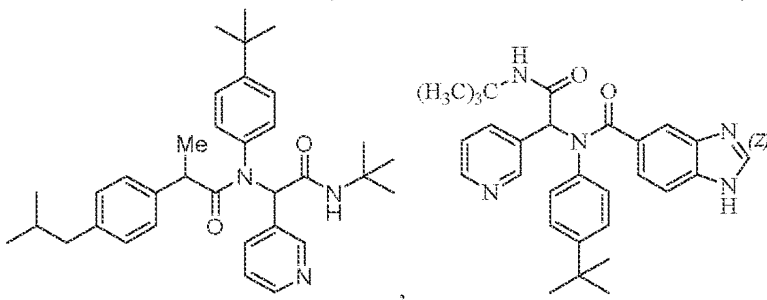
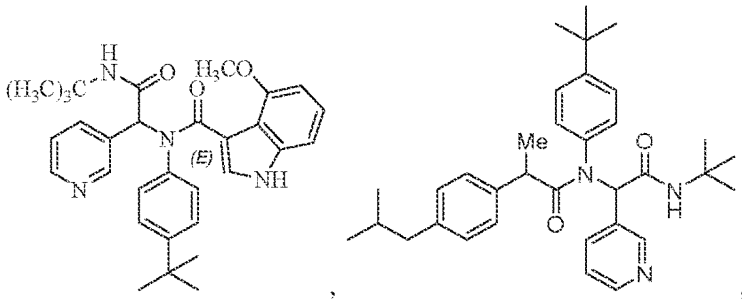
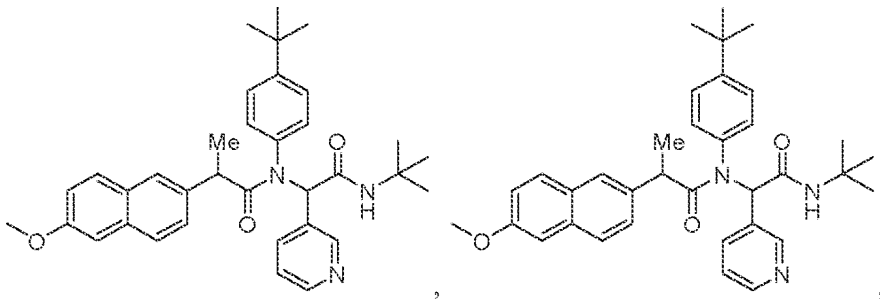


30



40

50



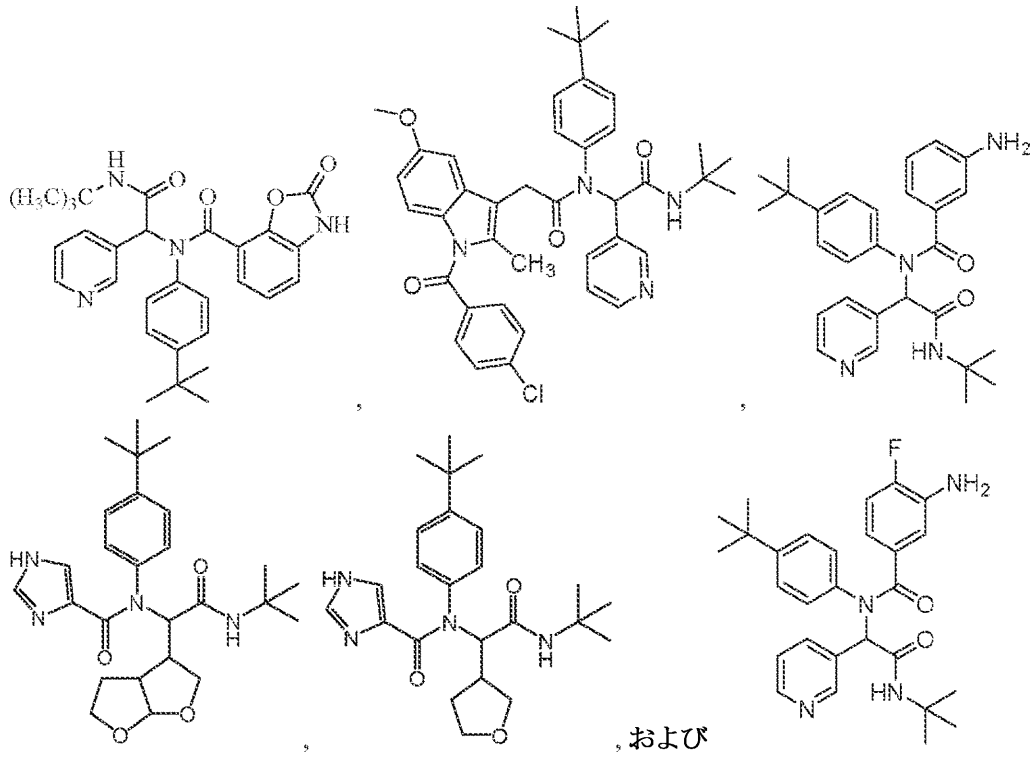
10

20

30

40

50

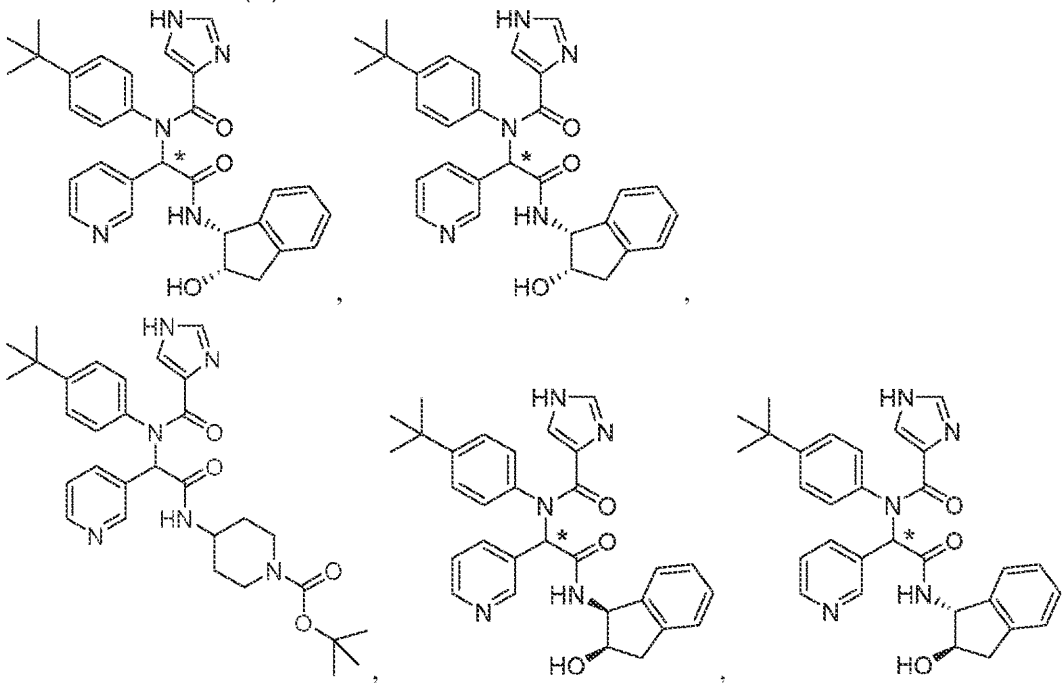


10

20

より選択される、態様1の化合物に関する。

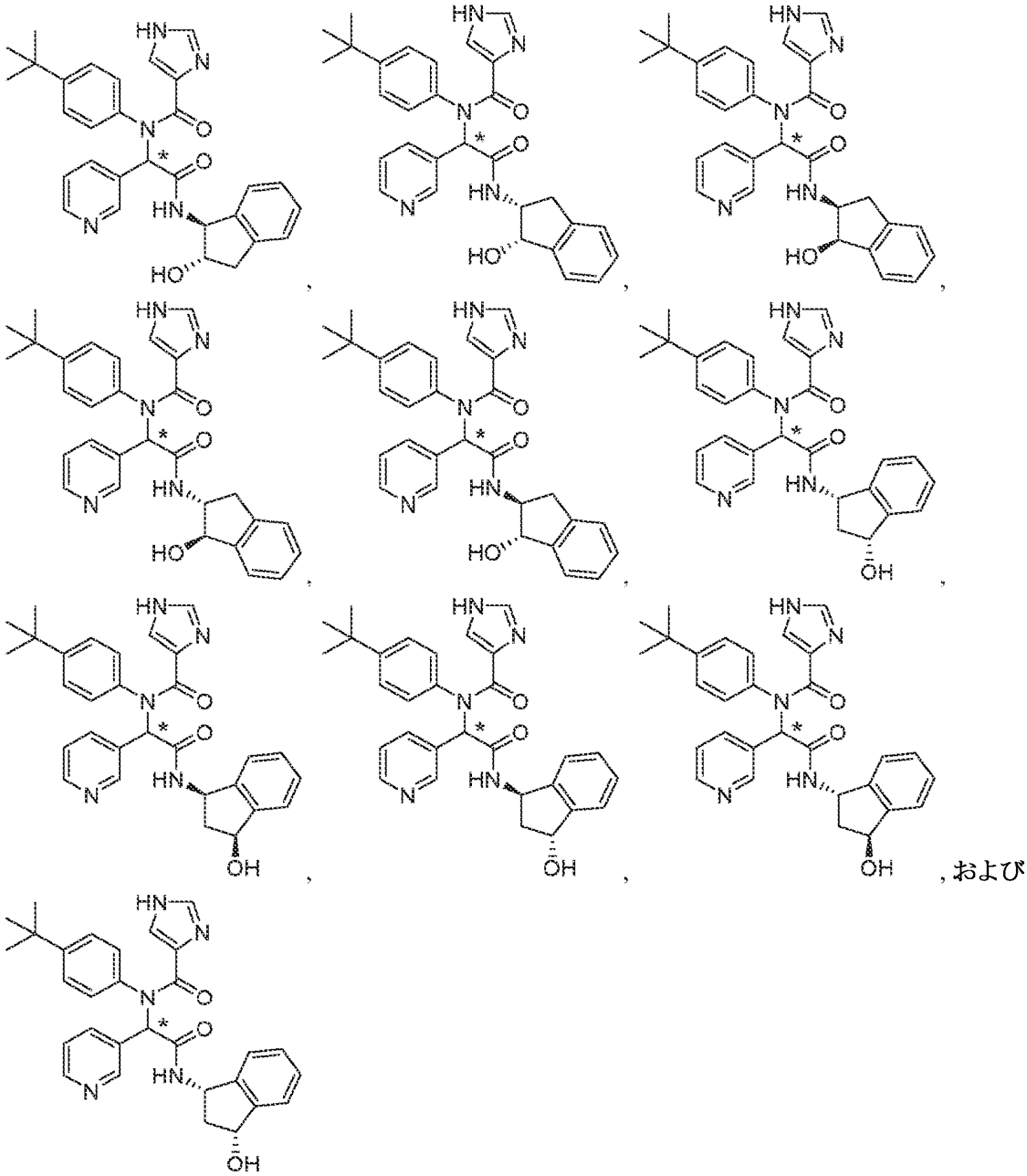
態様18は、式(1)の化合物が、



30

40

50



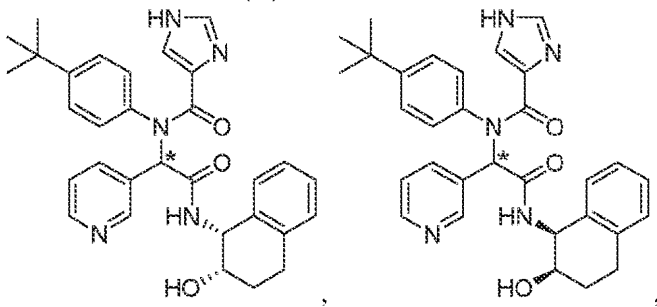
10

20

30

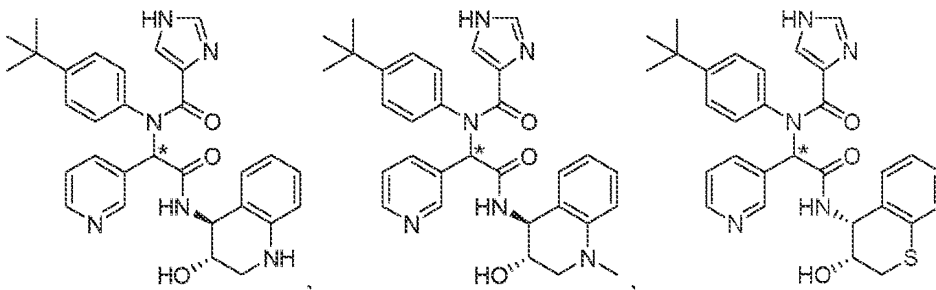
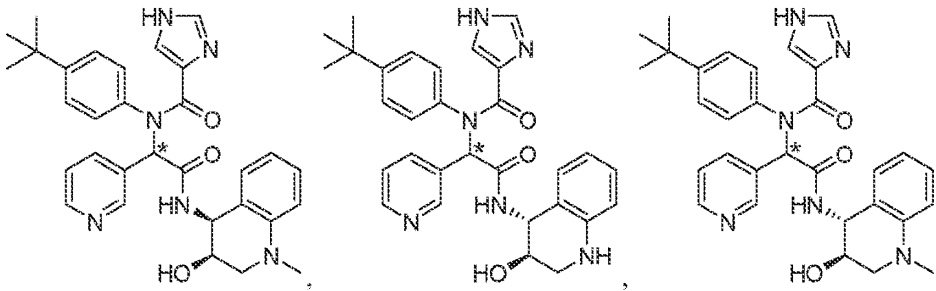
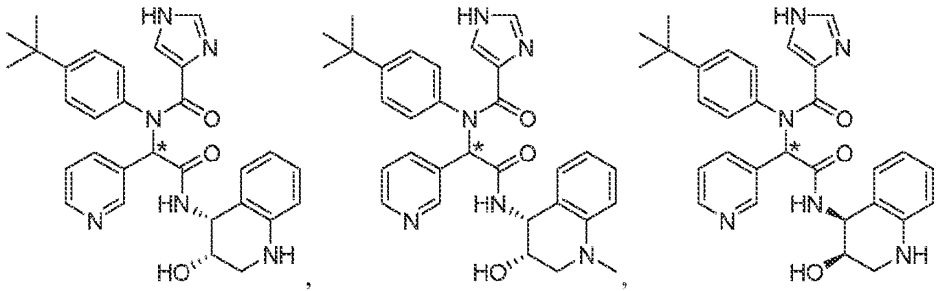
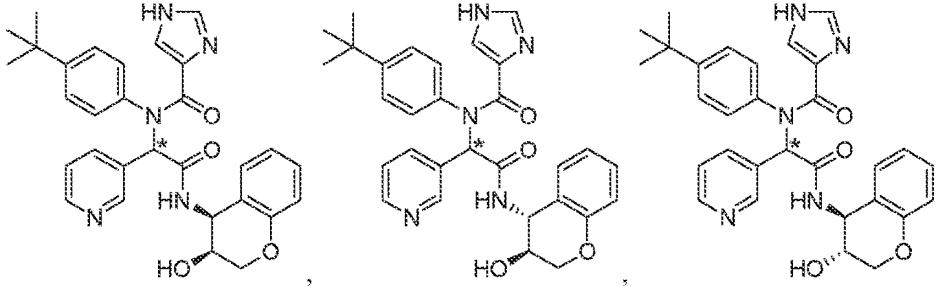
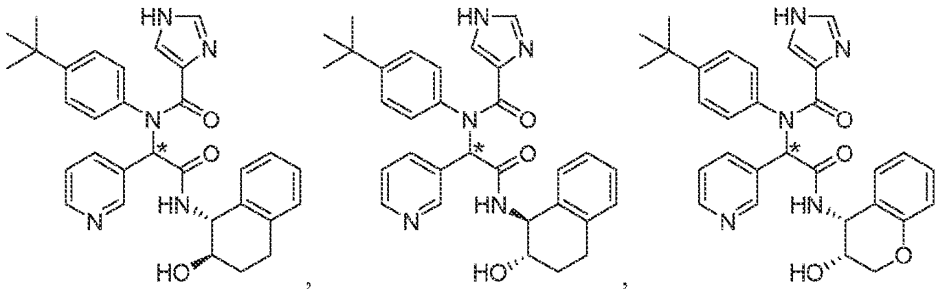
より選択される、態様1の化合物に関する。

態様19は、式(1)の化合物が、



40

50



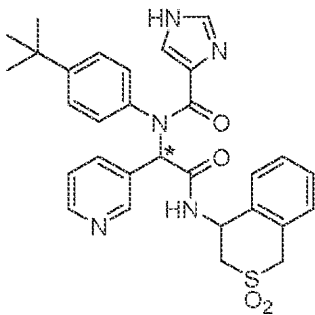
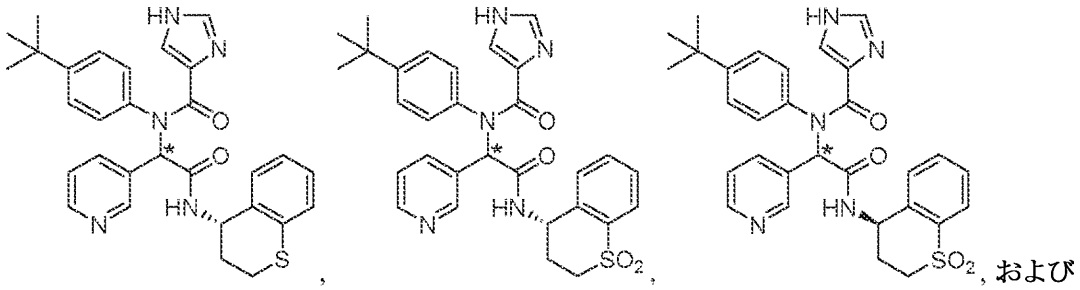
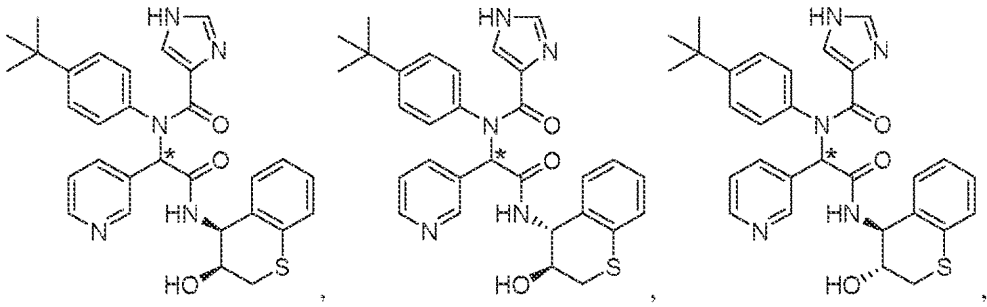
10

20

30

40

50

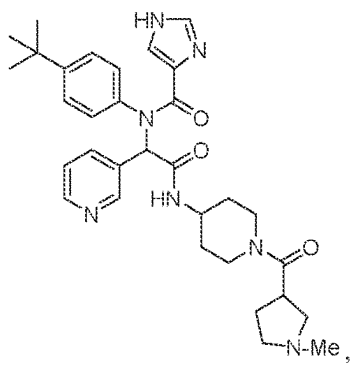
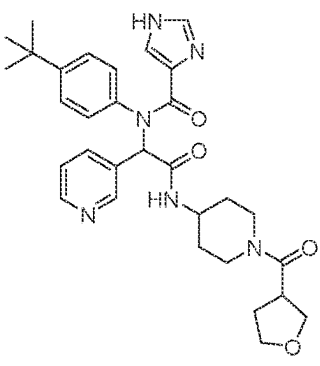
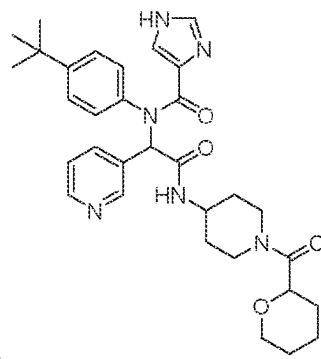
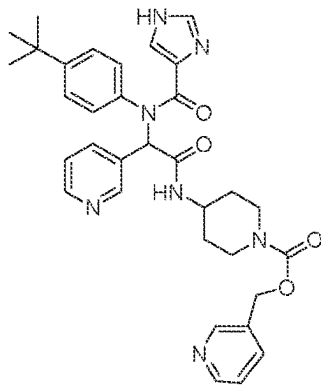
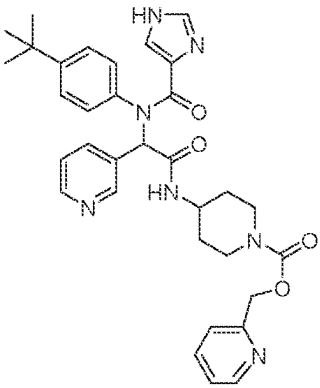
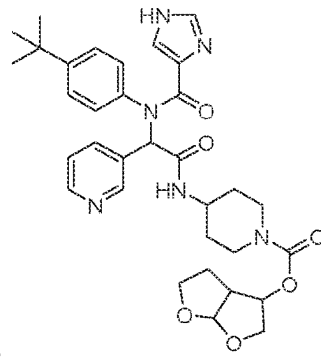
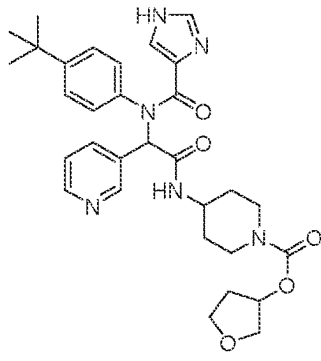
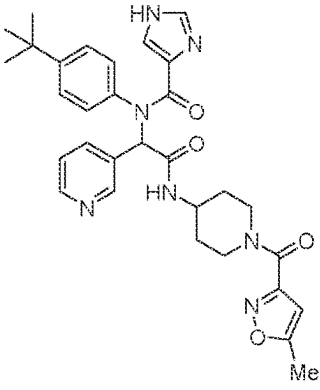
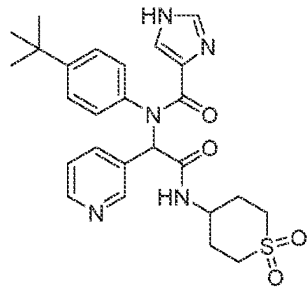
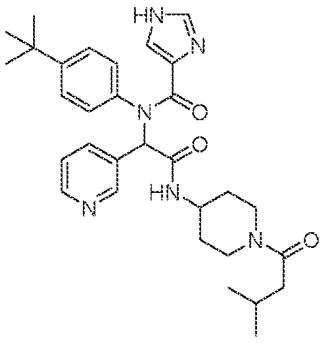


より選択される、態様1の化合物に関する。  
態様20は、式(1)の化合物が、

30

40

50



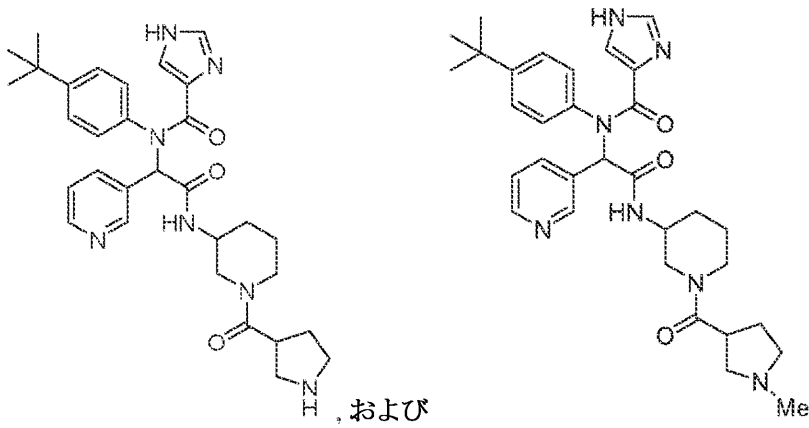
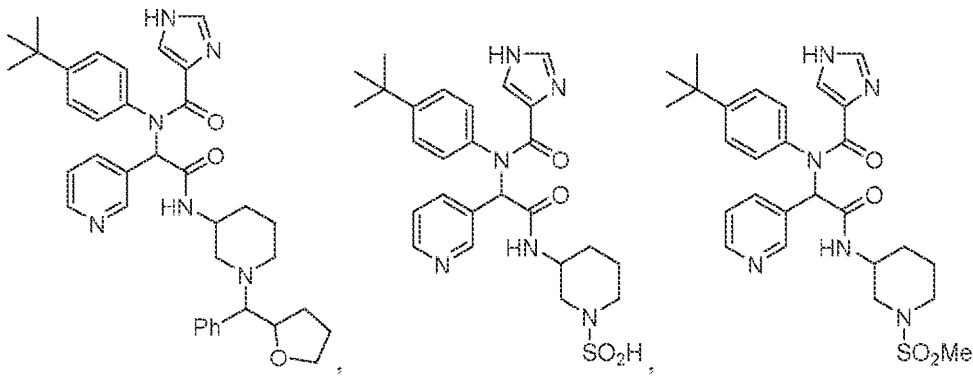
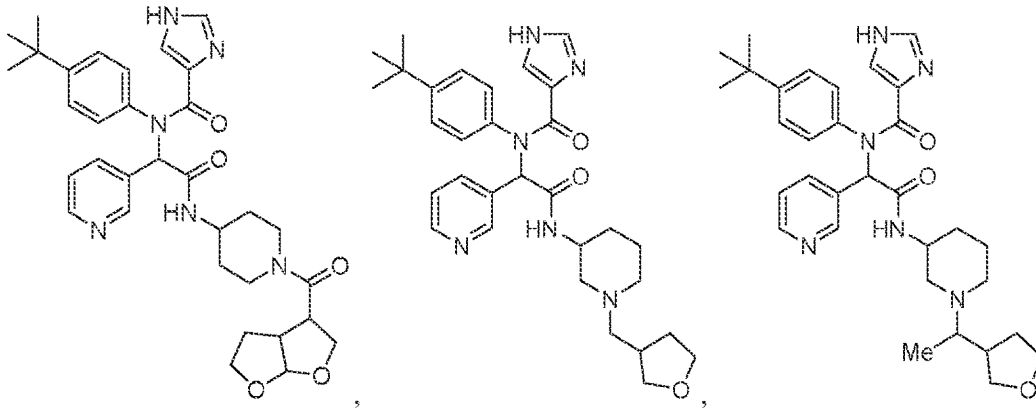
10

20

30

40

50



より選択される、態様1の化合物に関する。

態様21は、式(1)の化合物が、

10

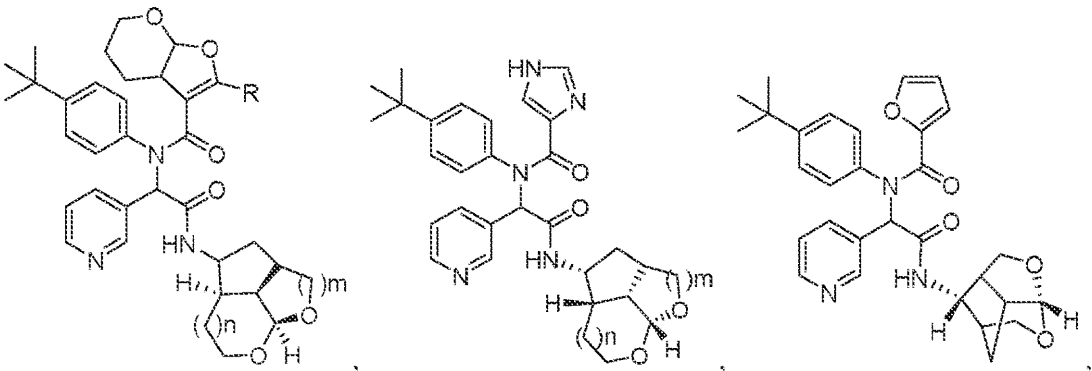
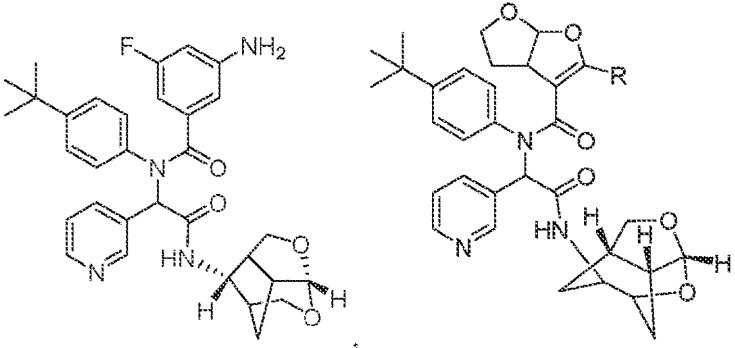
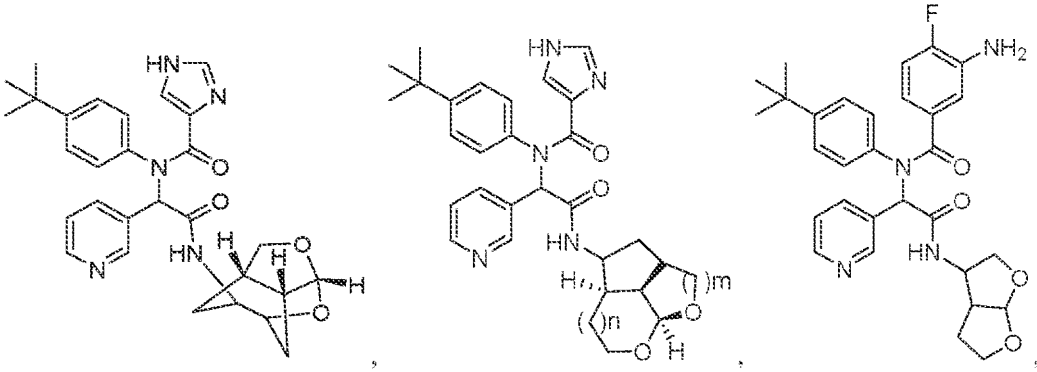
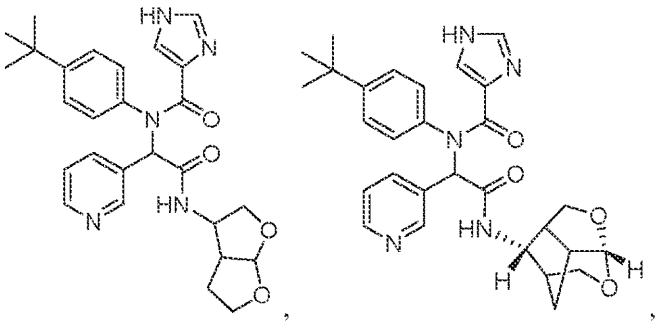
20

30

および

40

50



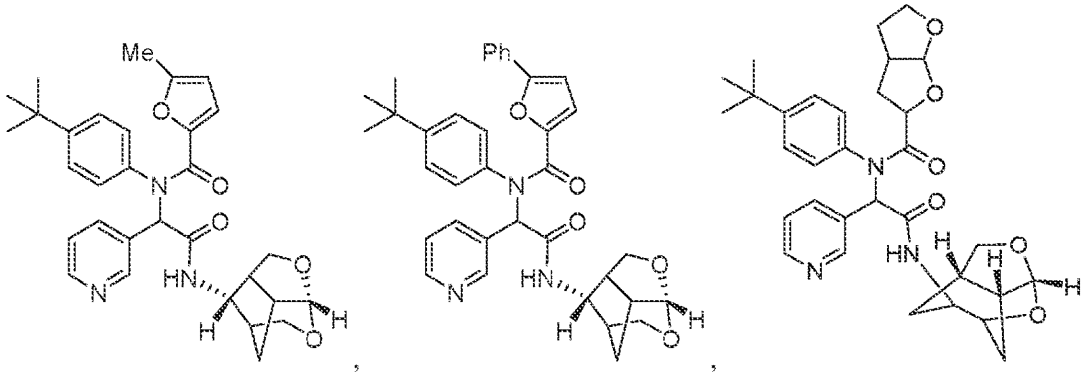
10

20

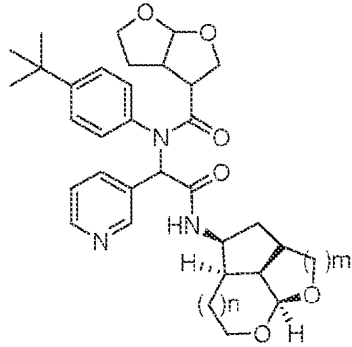
30

40

50



10

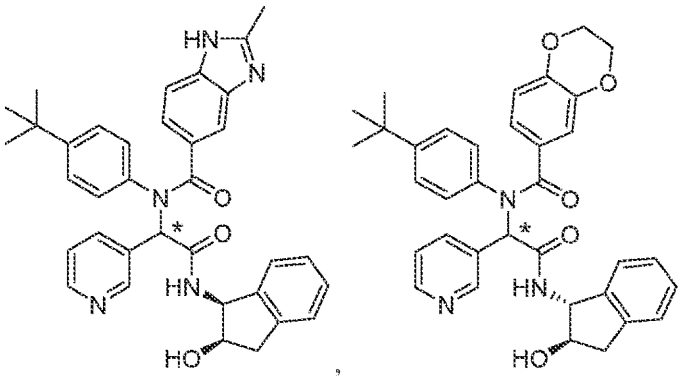


20

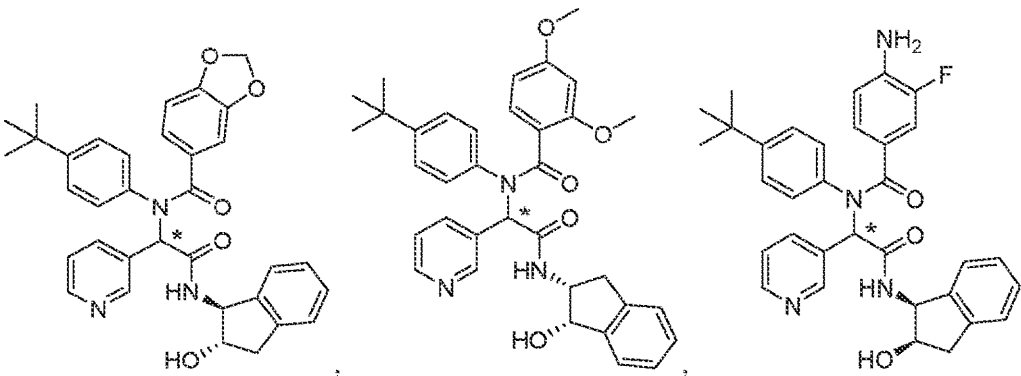
および

より選択され、ここで、 $m$ が0または1でありかつ $n$ が0または1である、態様1の化合物に関する。

態様22は、式(1)の化合物が、

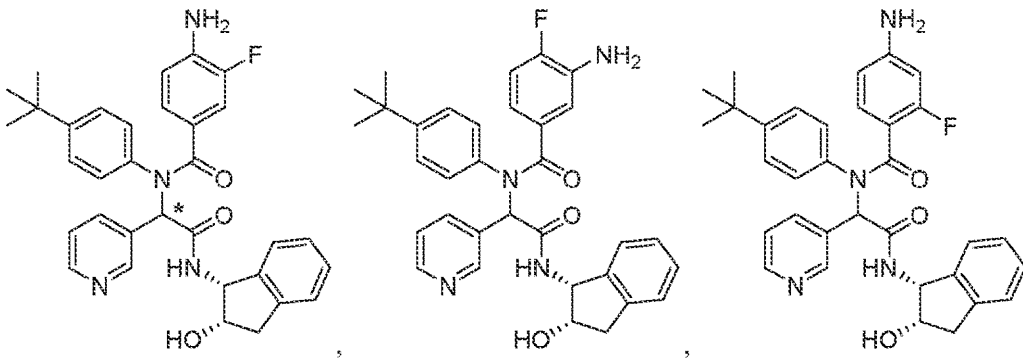


30

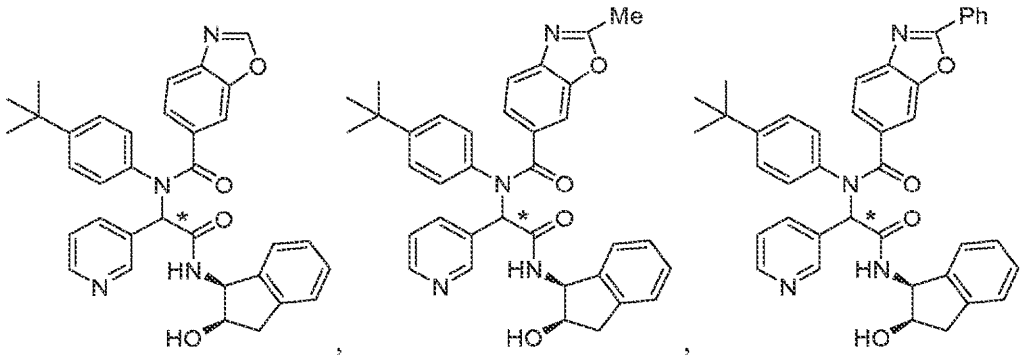


40

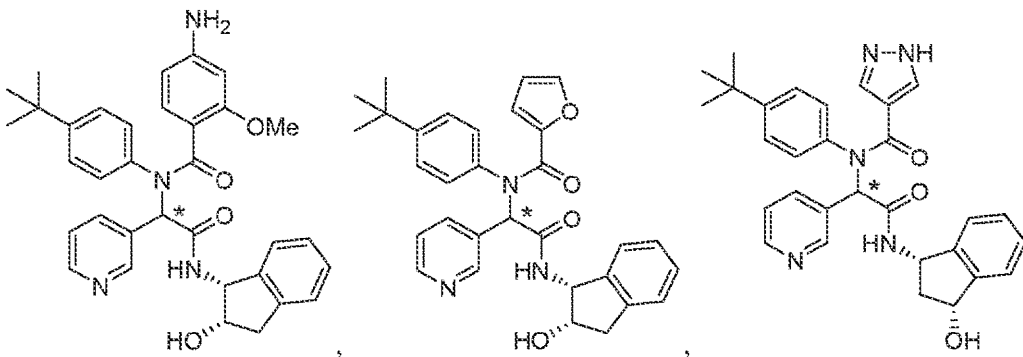
50



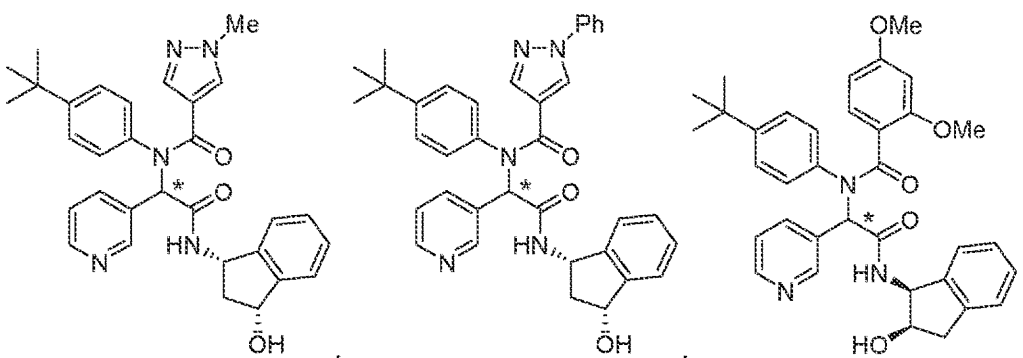
10



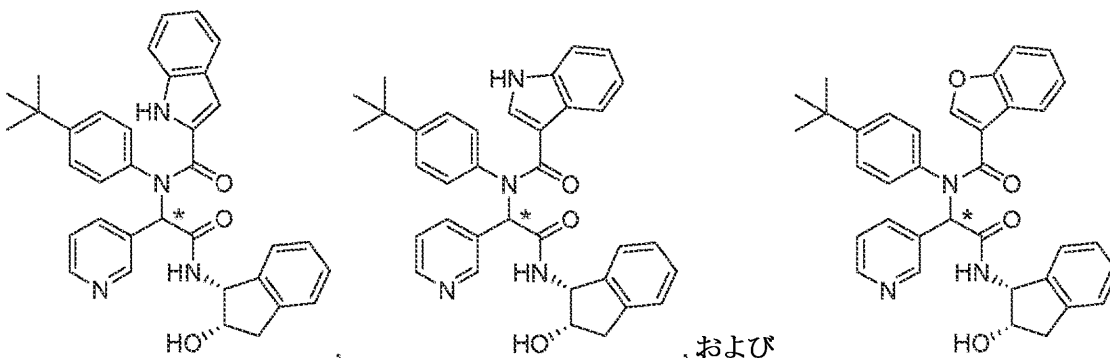
20



30



40

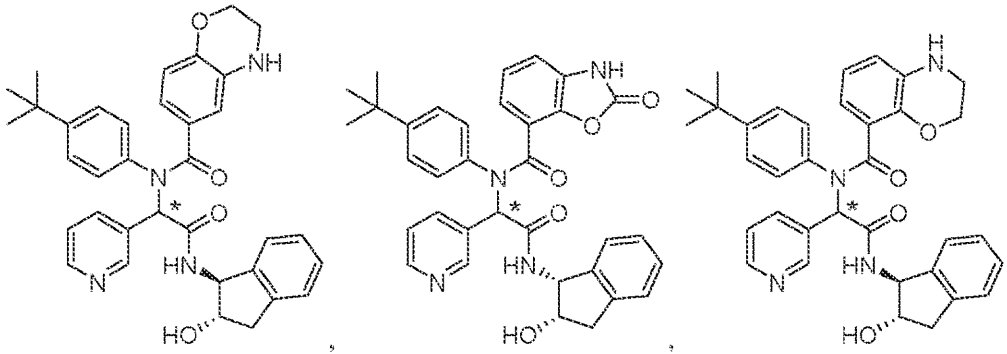
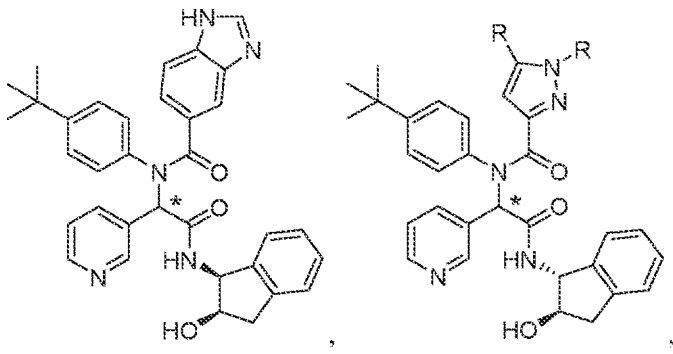


および

50

より選択される、態様1の化合物に関する。

態様23は、式(1)の化合物が、



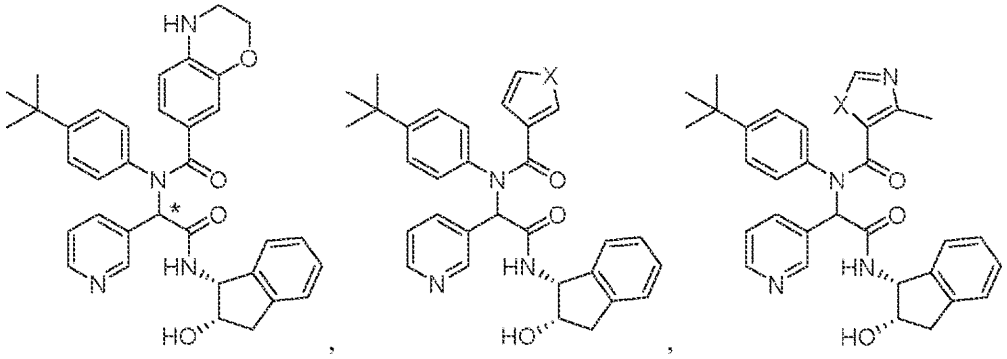
10

20

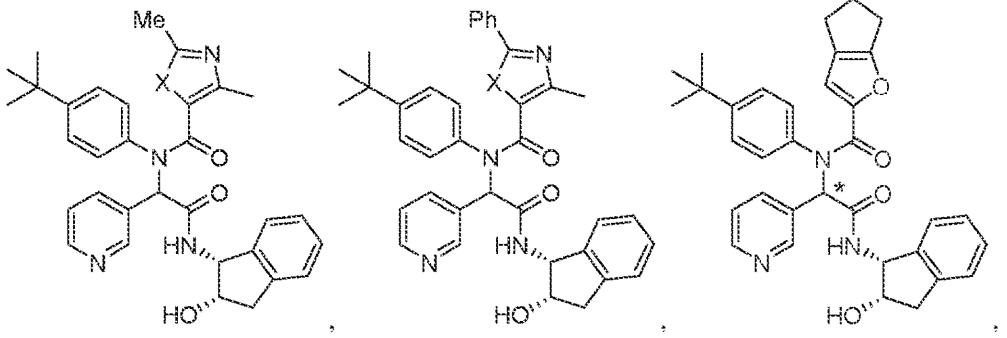
30

40

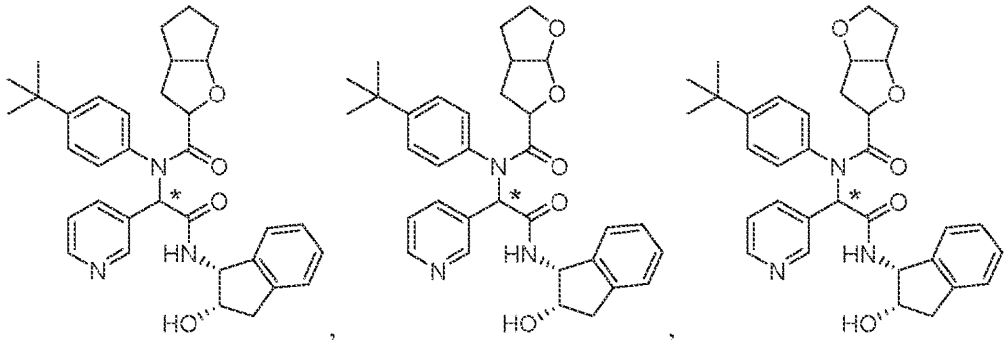
50



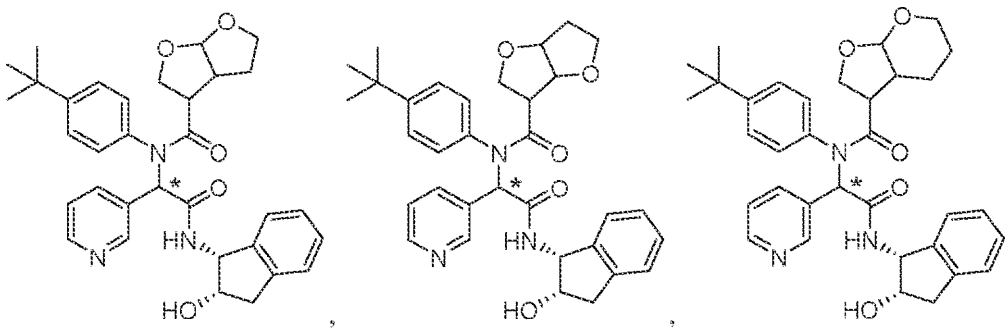
10



20

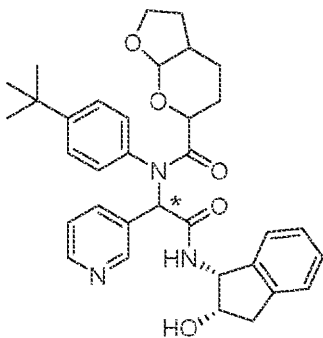


30



, および

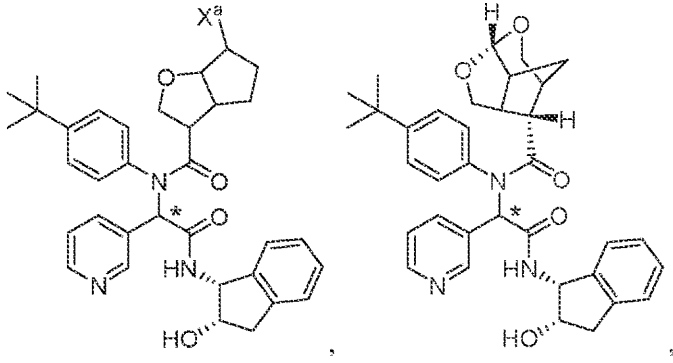
40



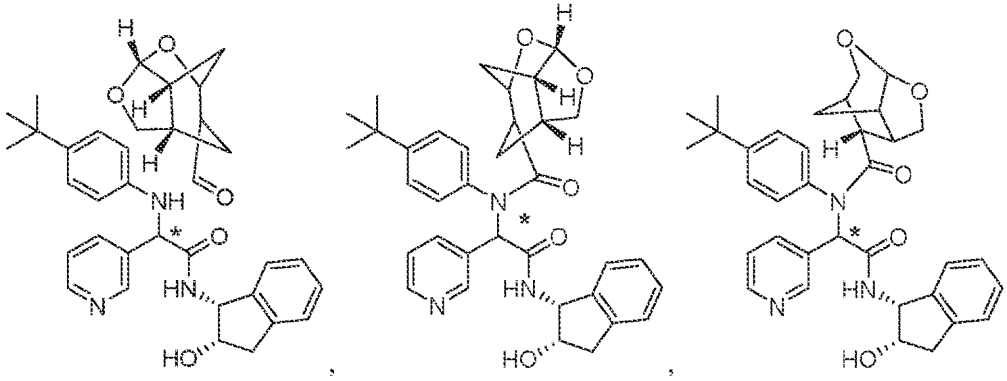
より選択され、ここで、XがO、S、または-N(Me)である、態様1の化合物に関する。

50

態様24は、式(1)の化合物が、



10

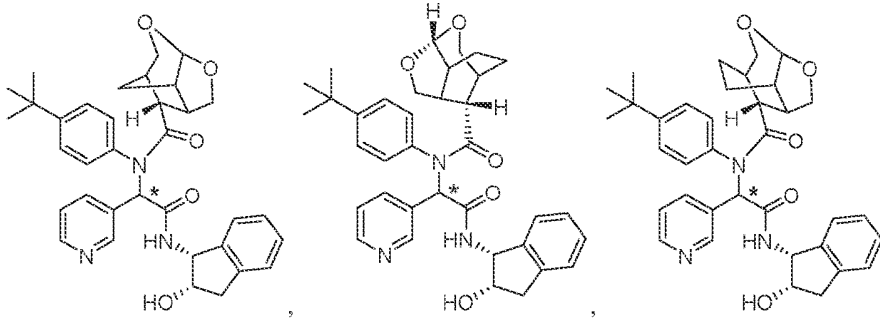


20

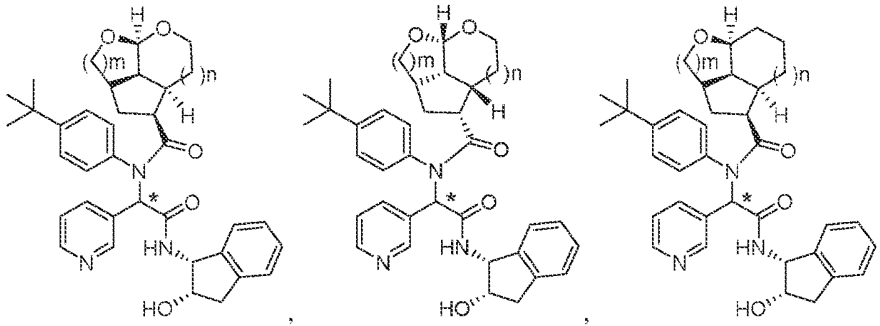
30

40

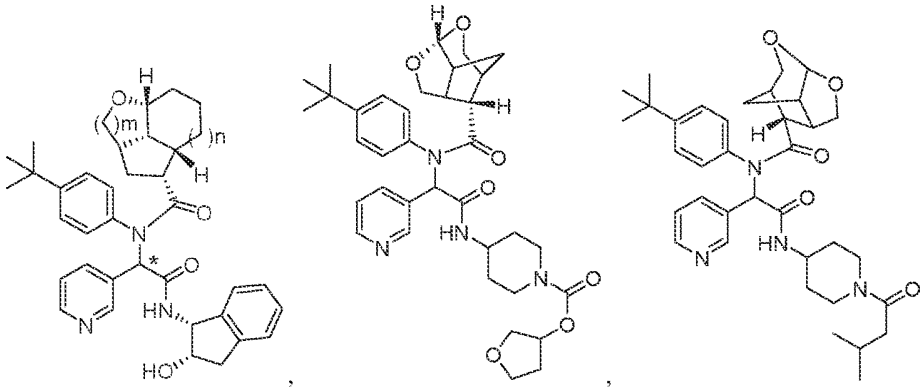
50



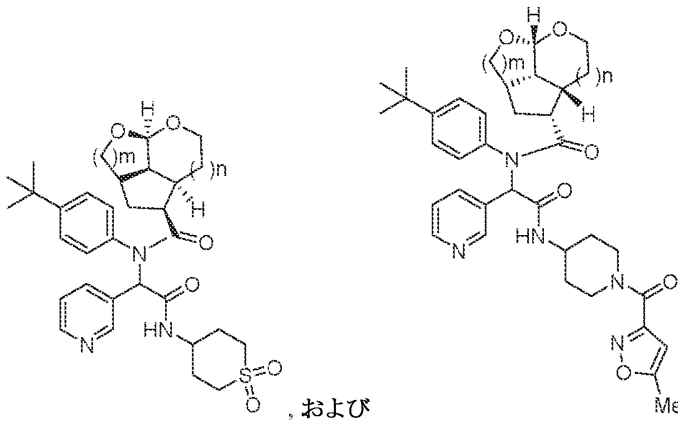
10



20



30

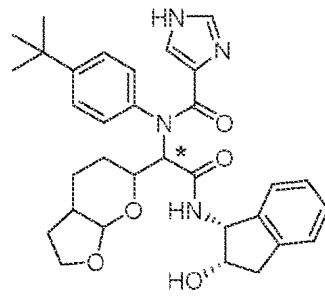
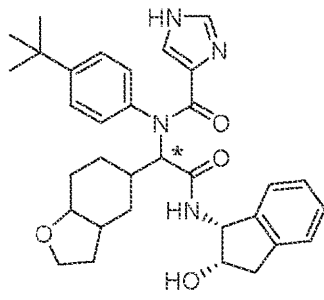
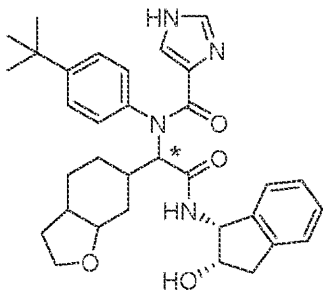
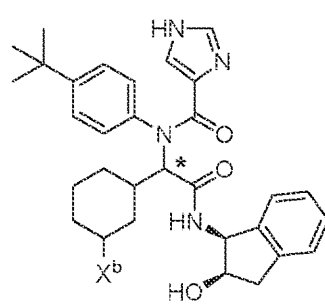
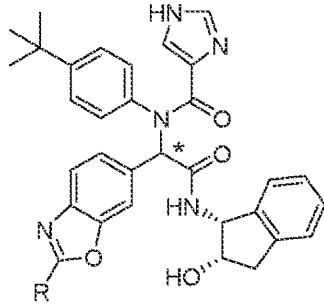
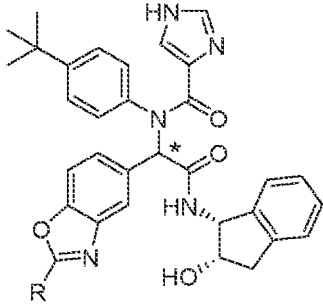
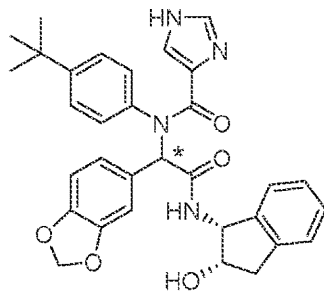
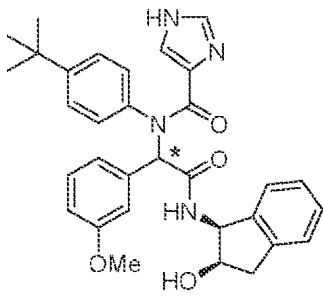


40

より選択され、ここで、 $X^a$ がMe、OH、OMe、または-N(H)Meであり、mが0または1であり、かつnが0または1である、態様1の化合物に関する。

態様25は、式(1)の化合物が、

50



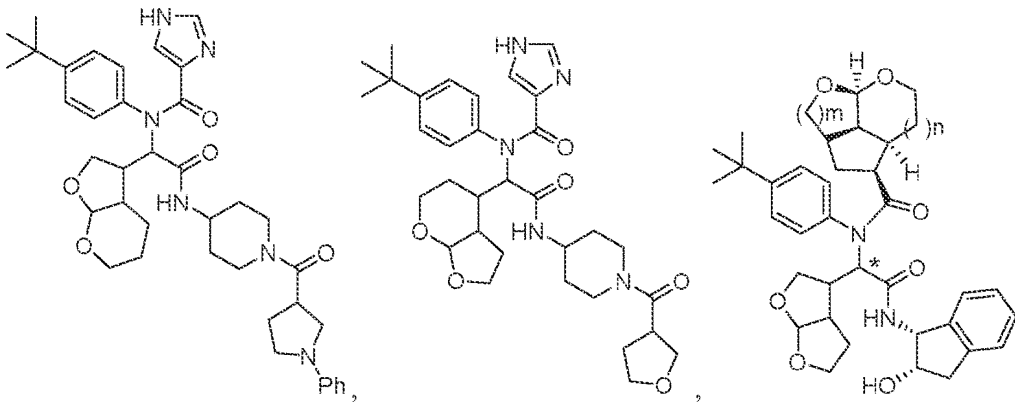
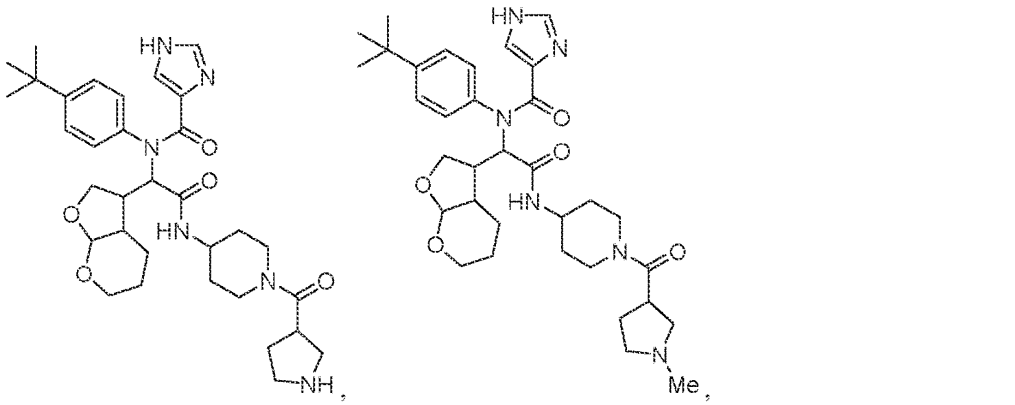
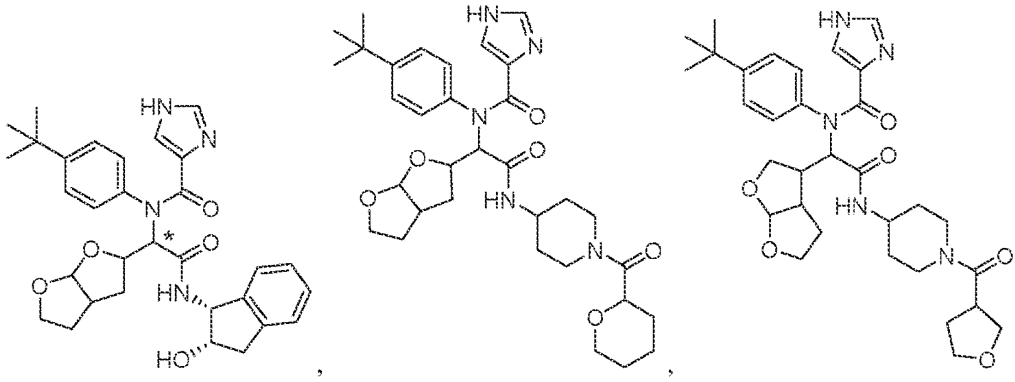
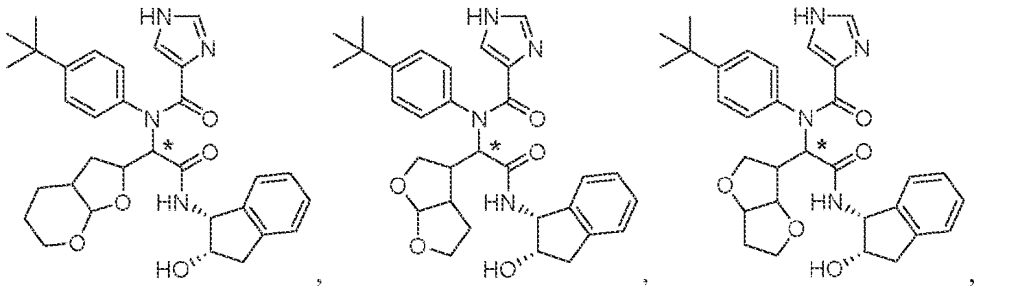
10

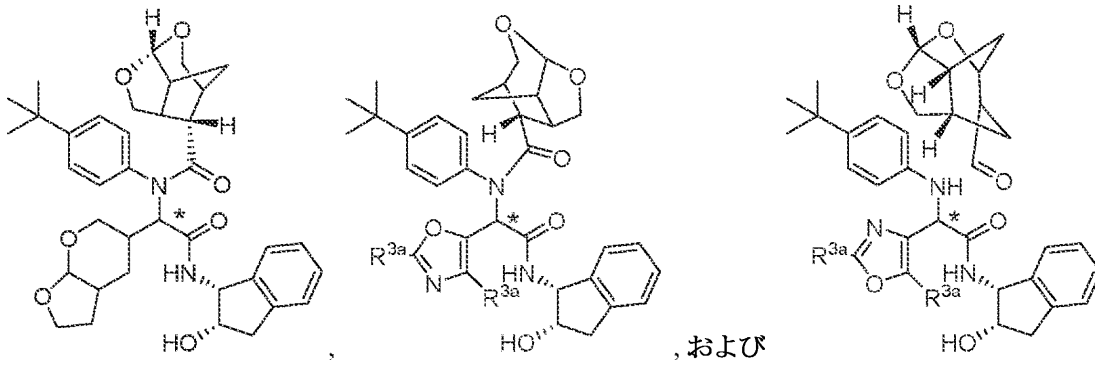
20

30

40

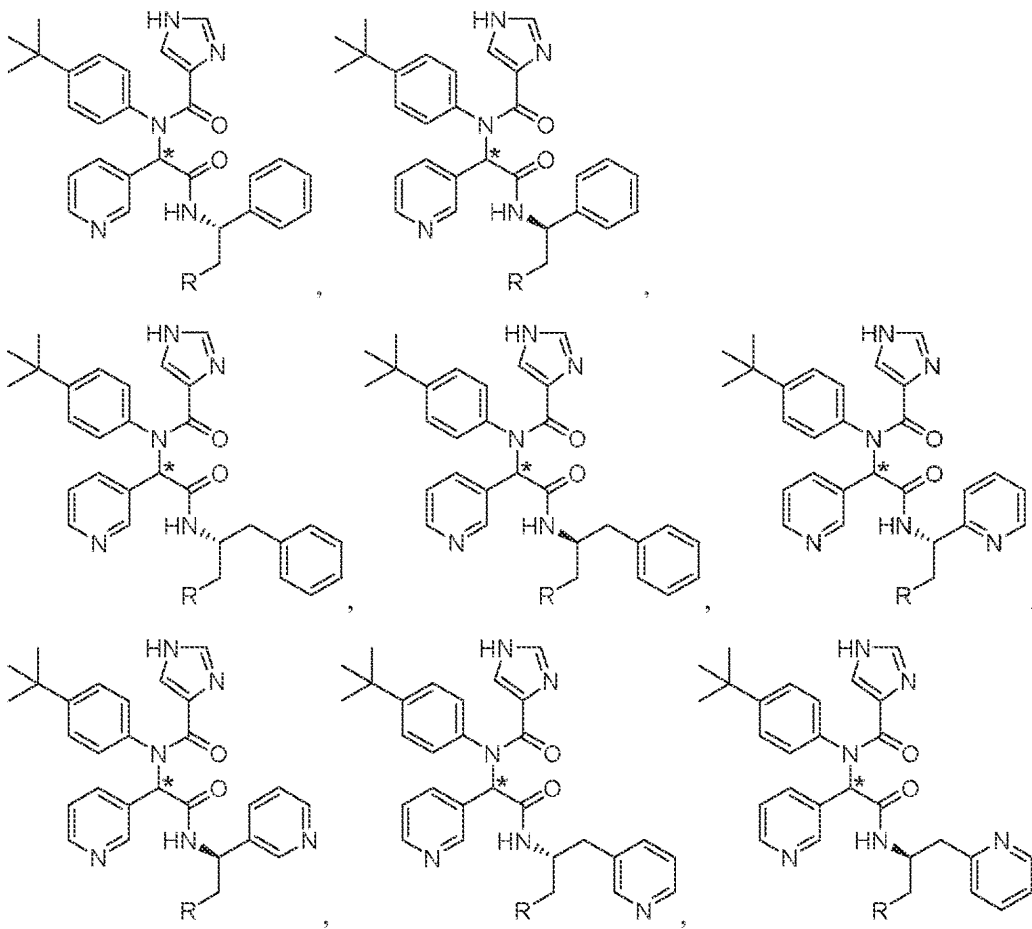
50





より選択され、ここで、 $m$ が0または1であり、かつ $n$ が0または1である、態様1の化合物に関する。

態様26は、式(1)の化合物が、



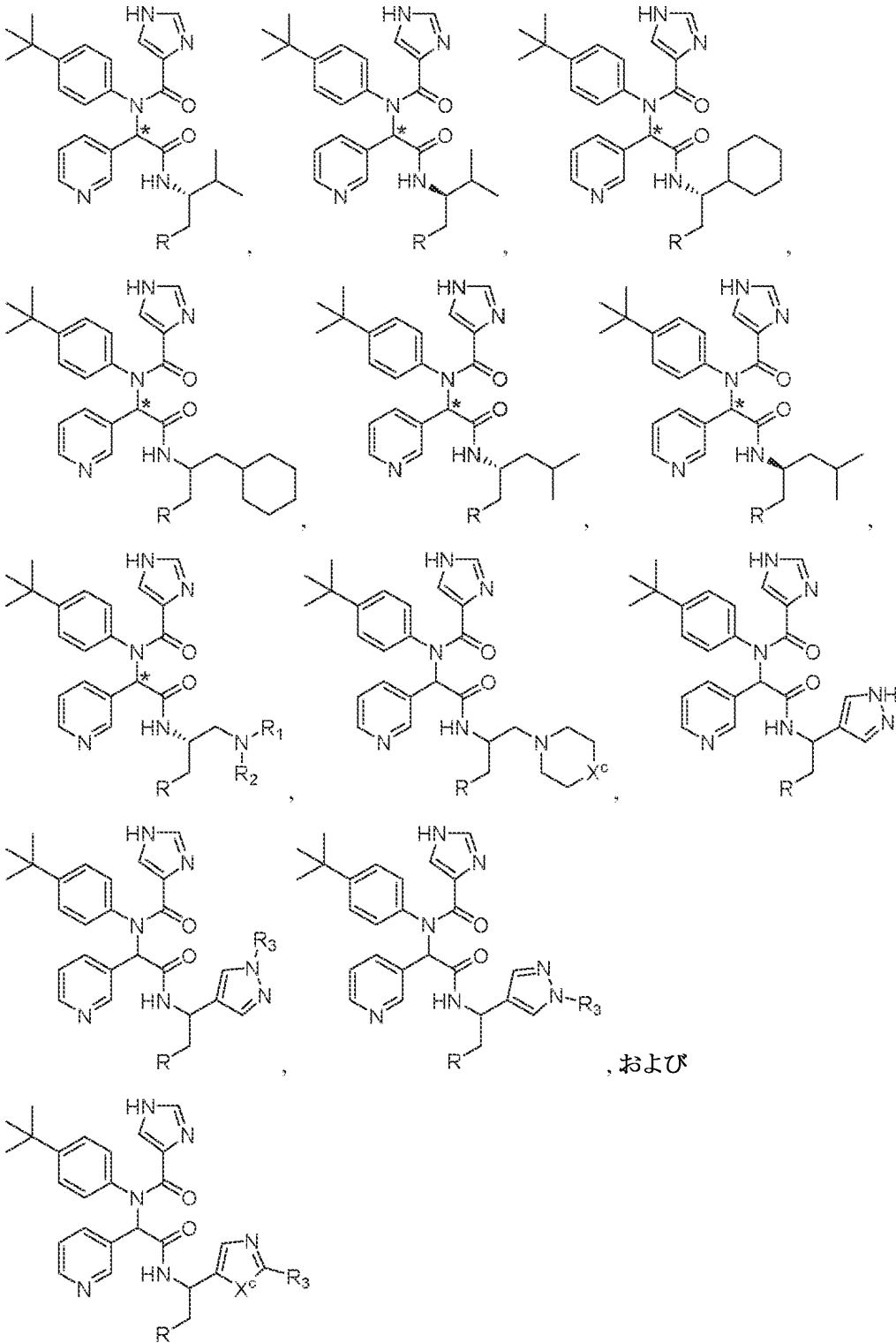
10

20

30

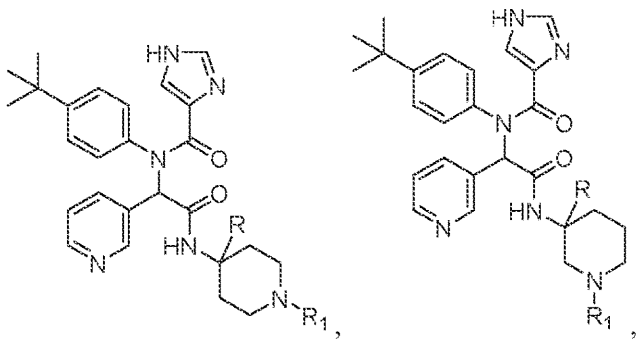
40

50

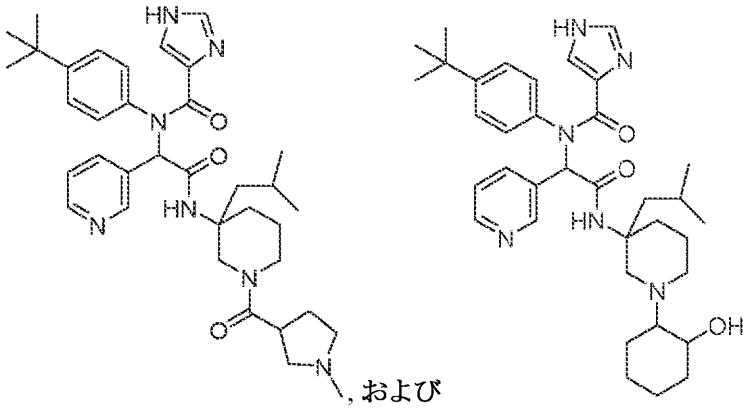


より選択され、ここで、RがH、OR、OR<sub>1</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(H)R<sub>1</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>であり；R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が独立してH、Me、または環であり；XがOまたはSであり；かつR<sub>3</sub>がアルキルまたはアリールである、態様1の化合物に関する。

態様27は、式(I)の化合物が、



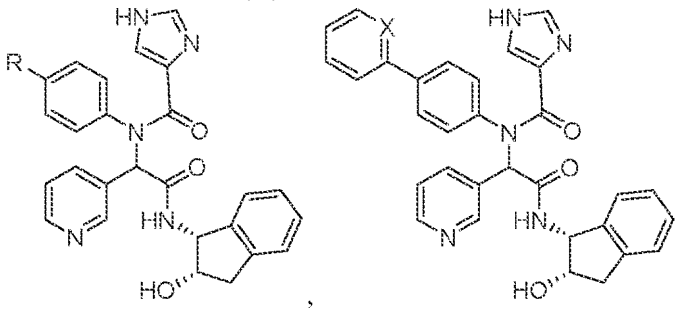
10



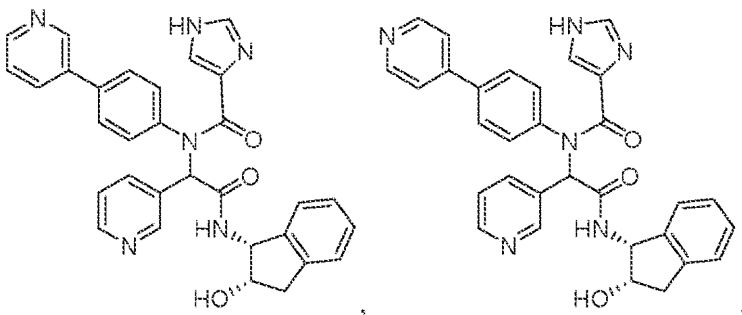
20

より選択される、態様1の化合物に関する。

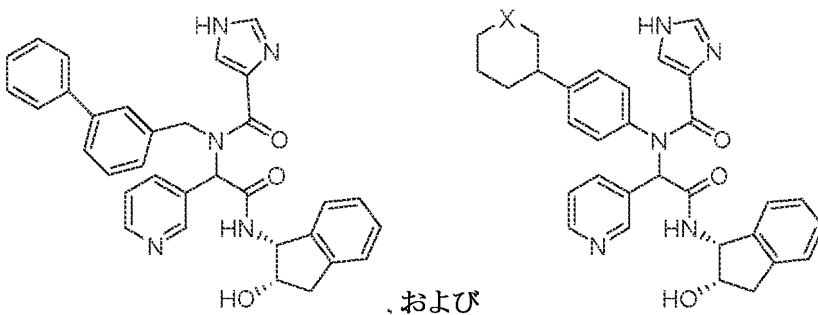
態様28は、式(1)の化合物が、



30



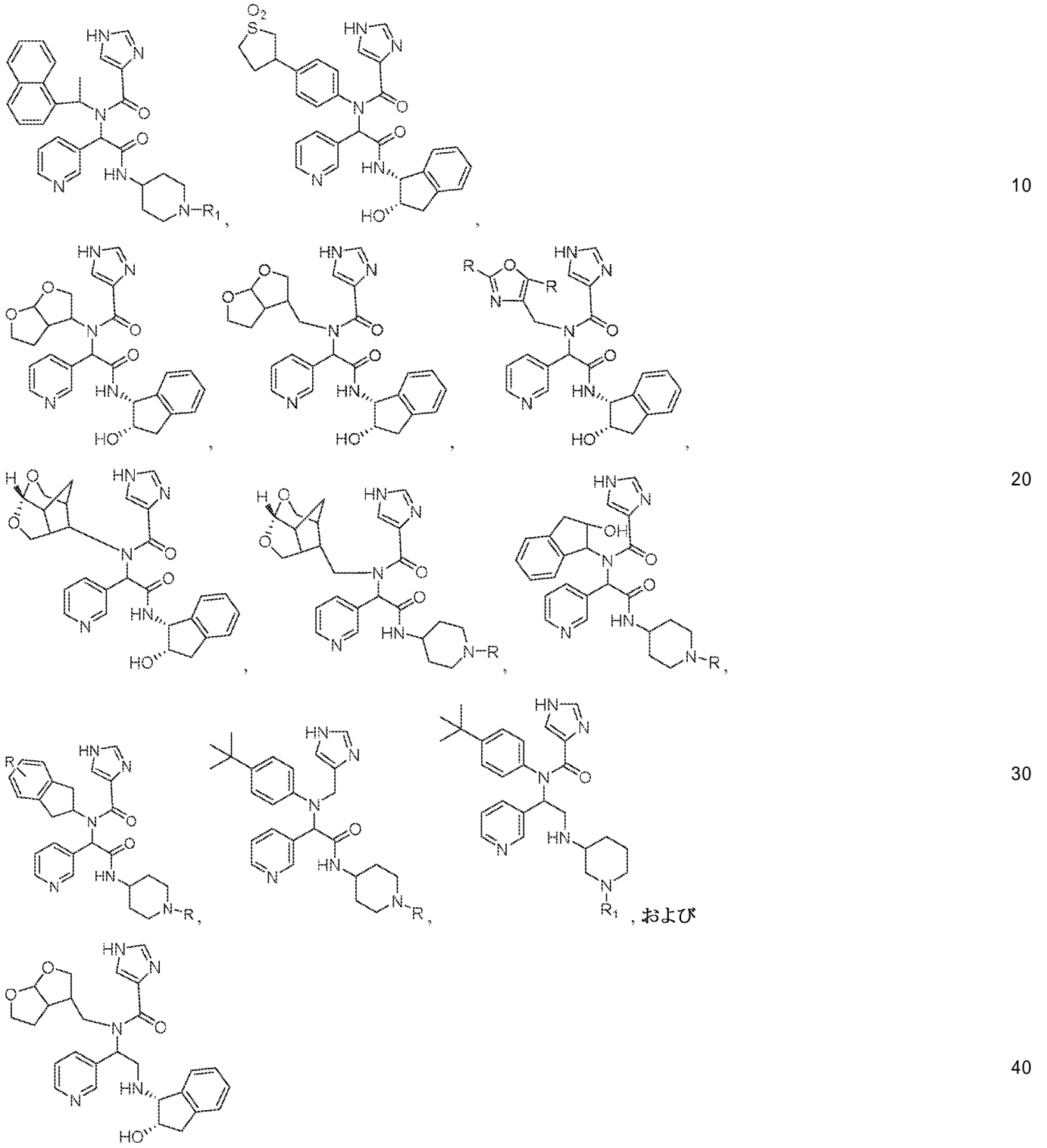
40



50

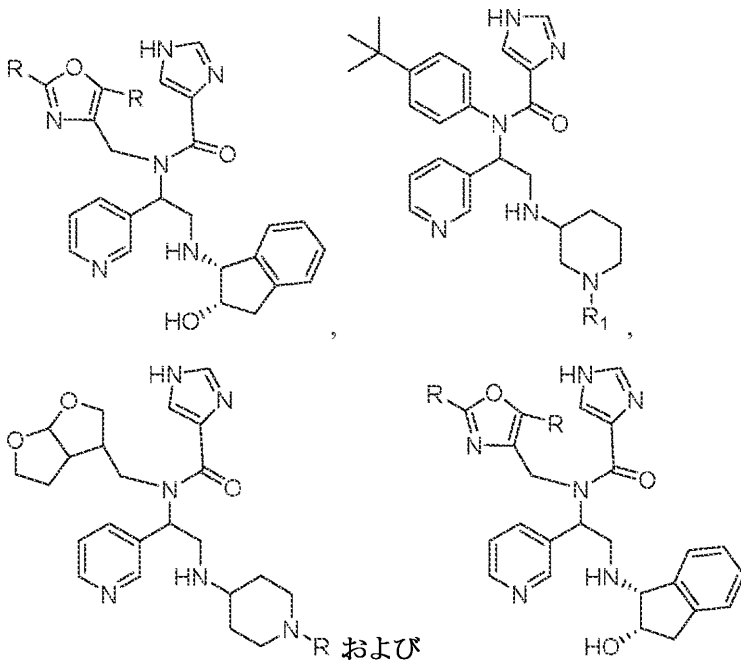
より選択され、ここで、Rが*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、またはヘテロ環であり、かつXがCH<sub>2</sub>、O、SO<sub>2</sub>、またはアミンである、態様1の化合物に関する。

態様29は、式(I)の化合物が、



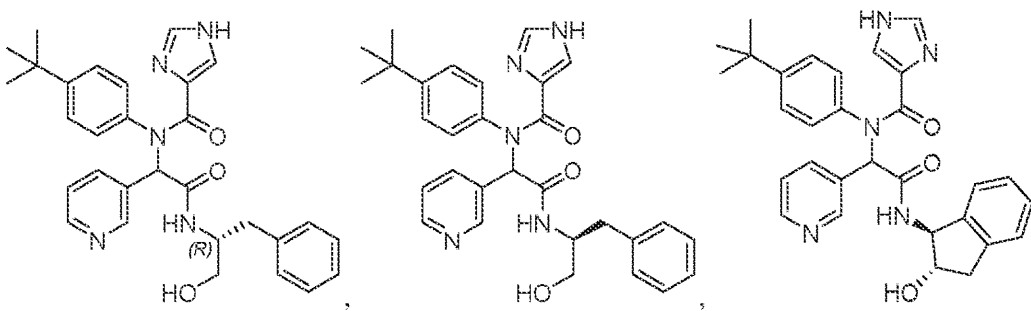
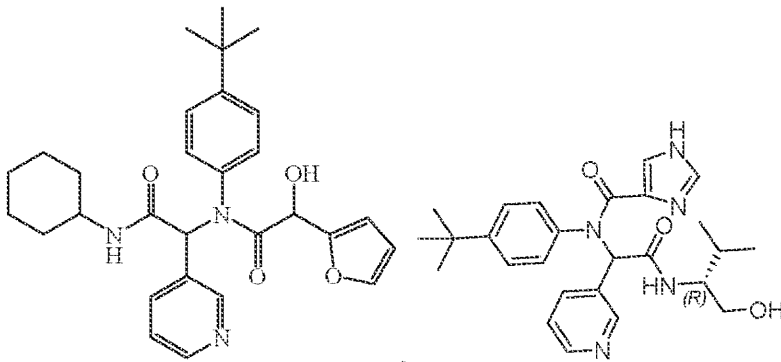
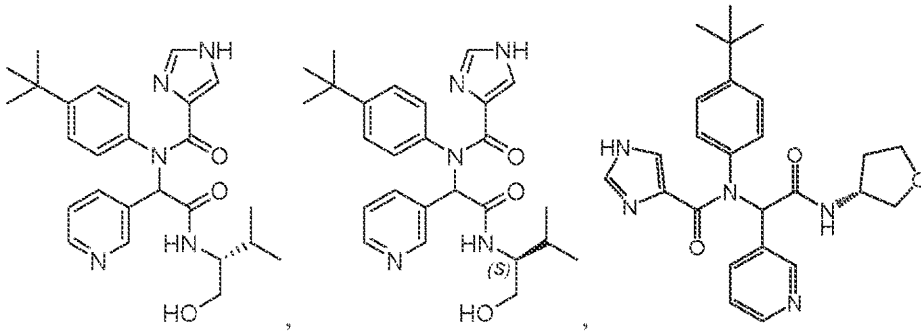
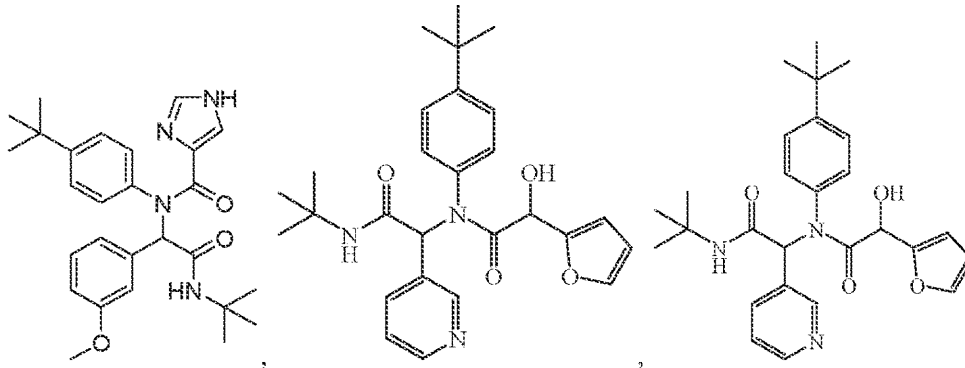
より選択され、ここで、R<sub>1</sub>が*i*-Pr、*i*-Bu、炭素環、およびヘテロ環であり、かつRがアルキルまたはアルコキシメチルである、態様1の化合物に関する。

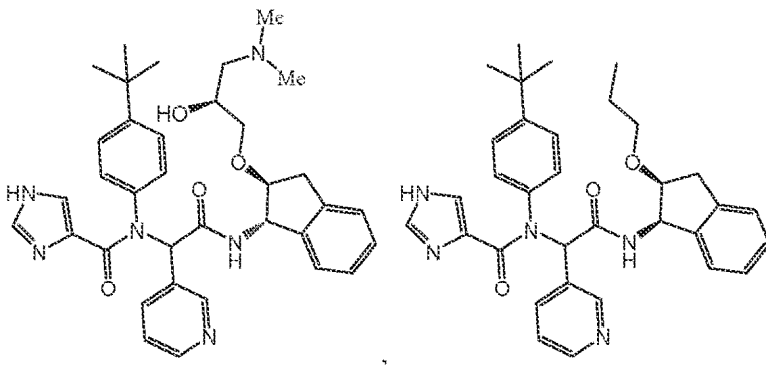
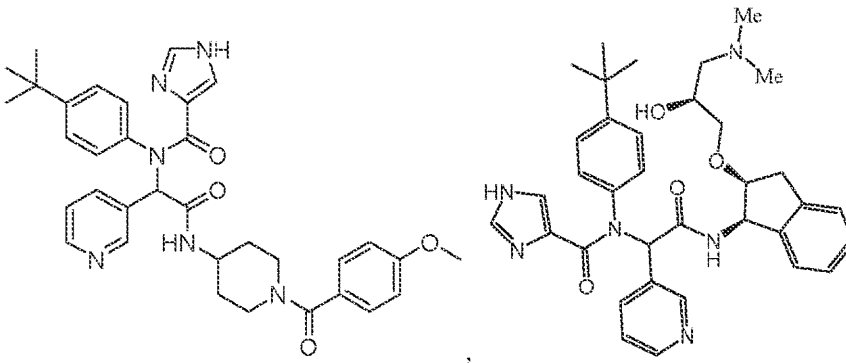
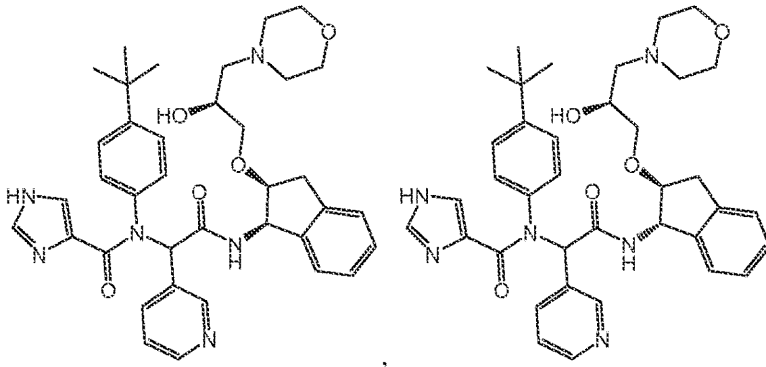
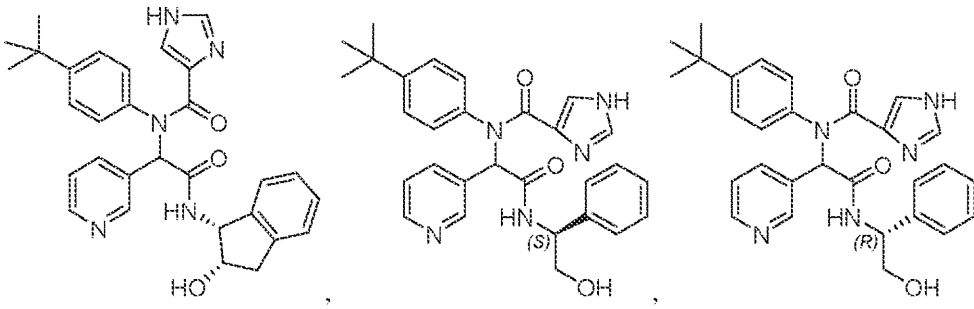
態様30は、式(I)の化合物が、



より選択され、ここで、Rがアルキルであり、かつR<sub>1</sub>がアルキル、アルキルアリアル、アミド、またはカルバメートである、態様1の化合物に関する。

態様31は、式(1)の化合物が、





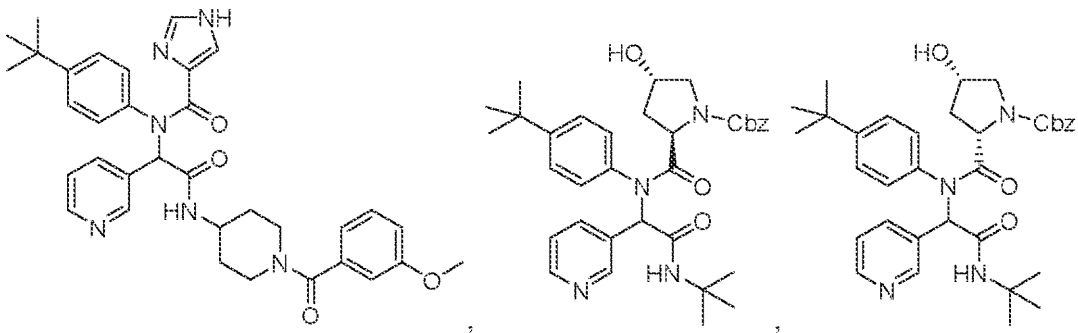
10

20

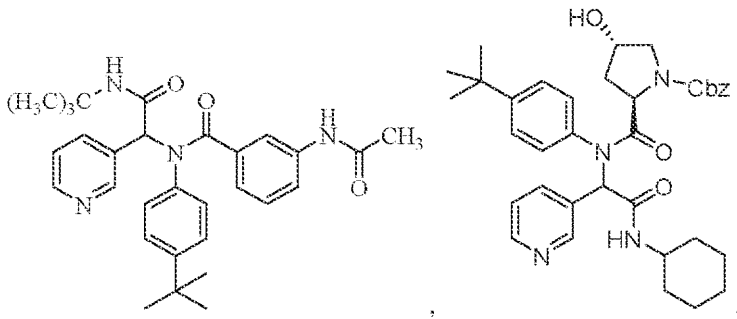
30

40

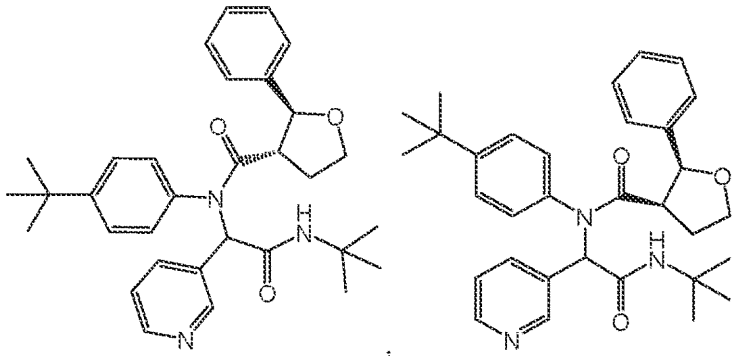
50



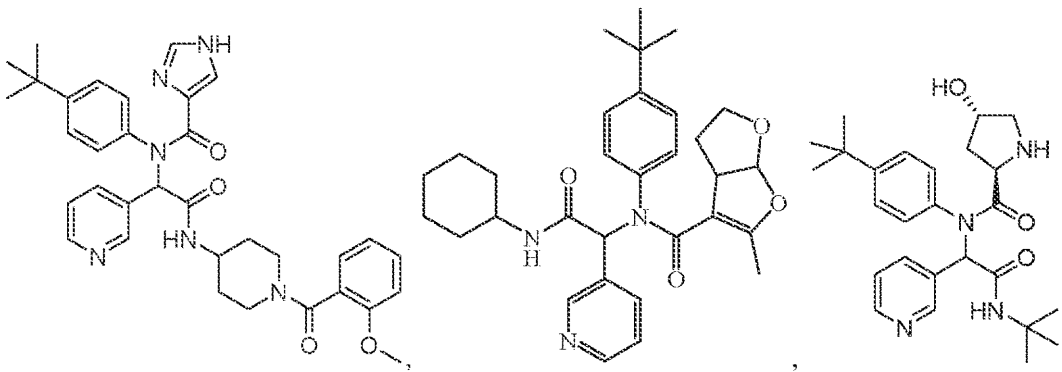
10



20

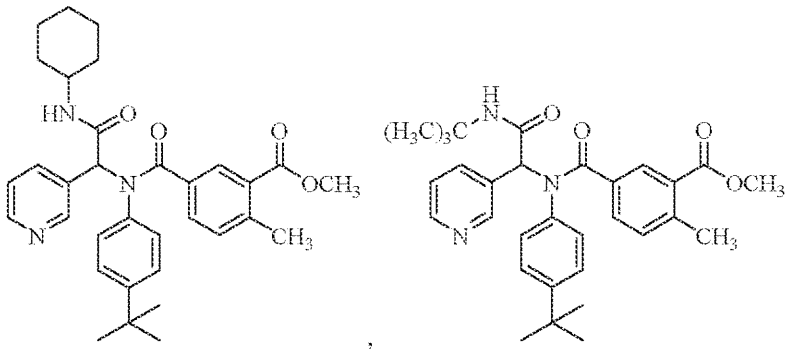


30

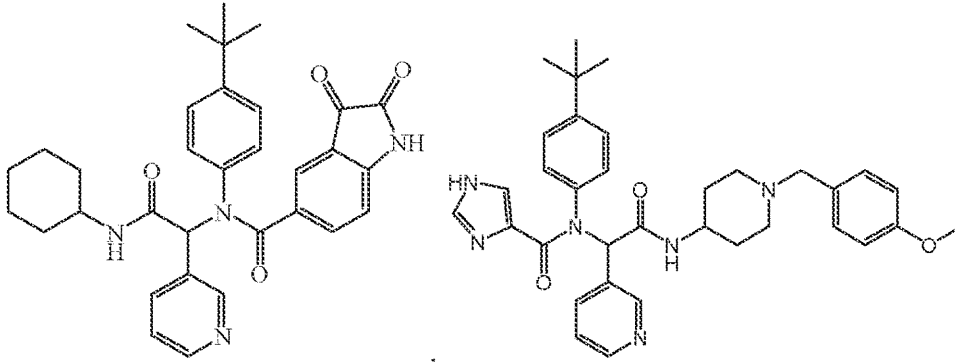


40

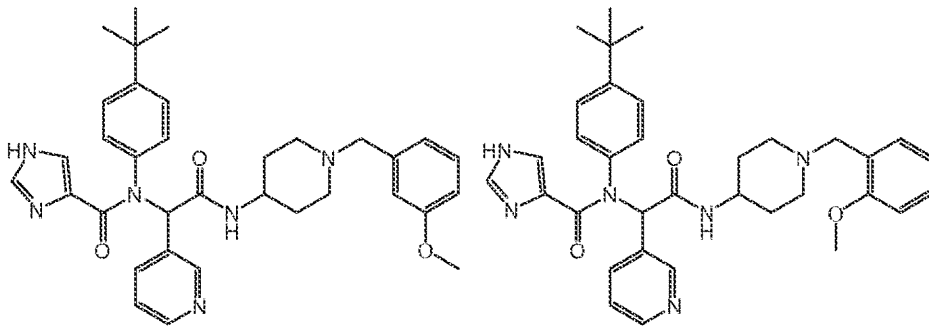
50



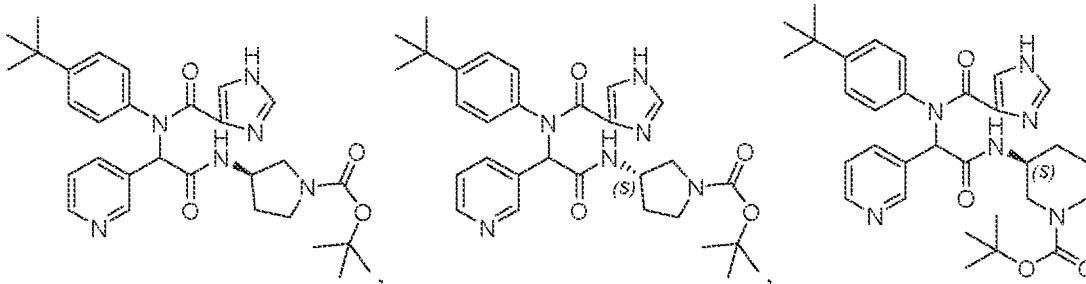
10



20

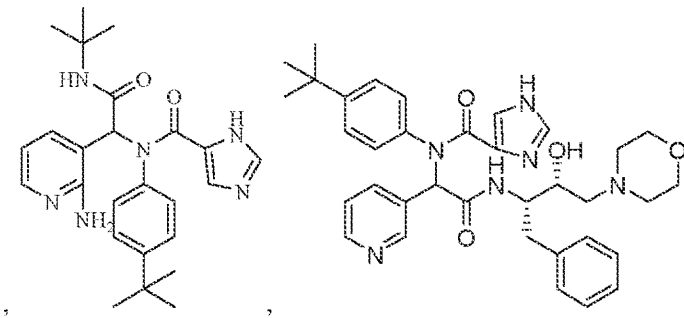


30

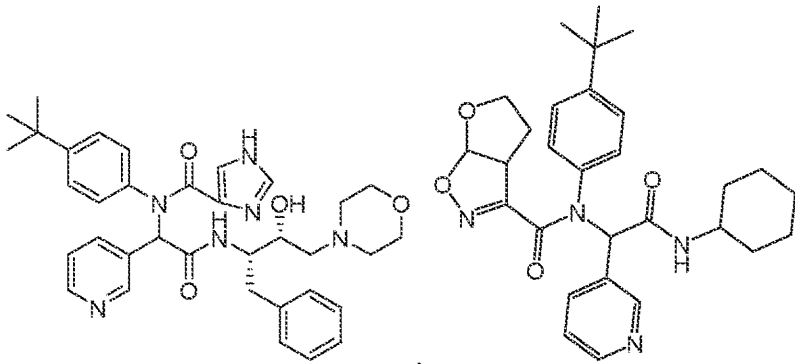


40

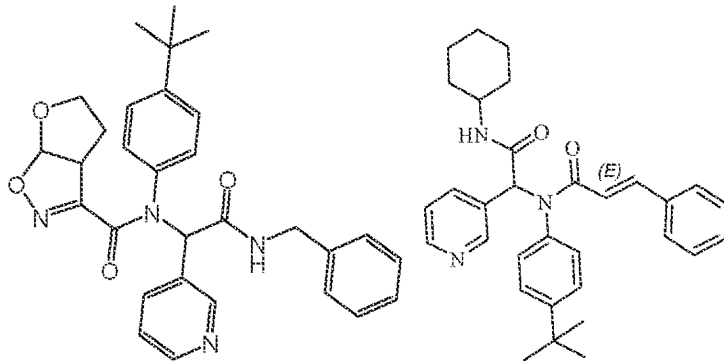
50



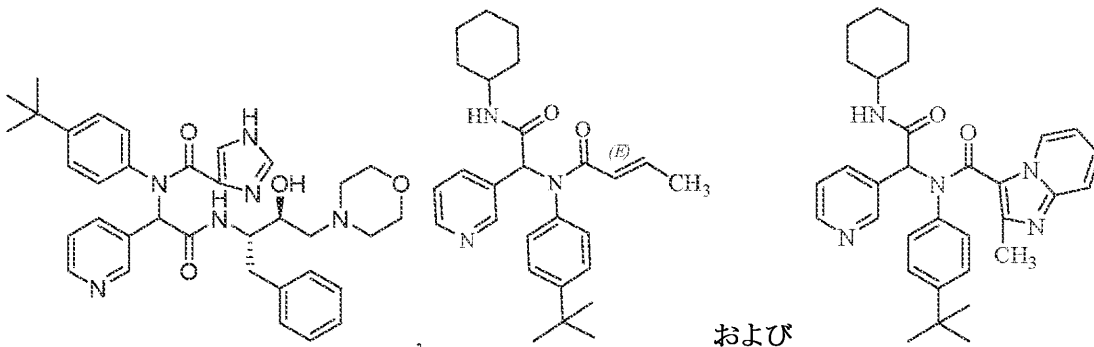
10



20



30

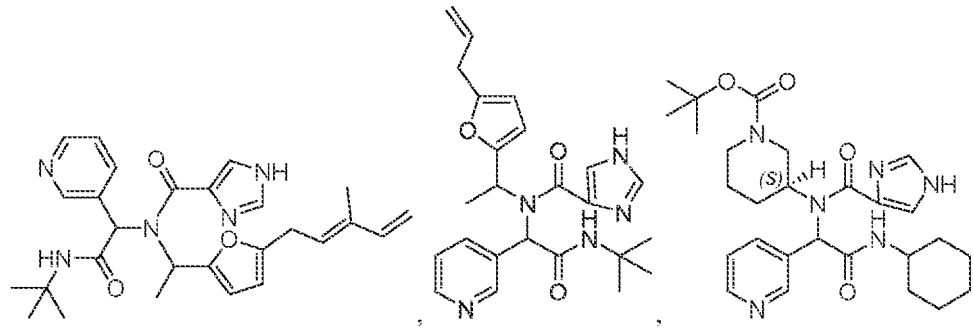


および

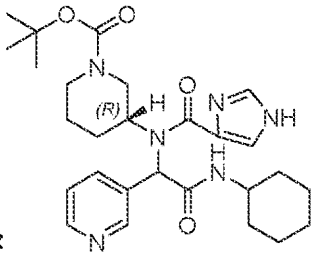
40

より選択される、態様1の化合物に関する。  
態様32は、式(1)の化合物が、

50



10

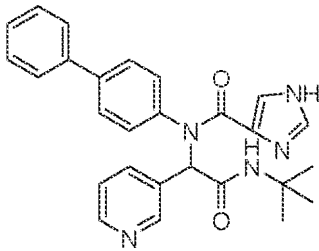


および

より選択される、態様1の化合物に関する。

態様33は、式(1)の化合物が、

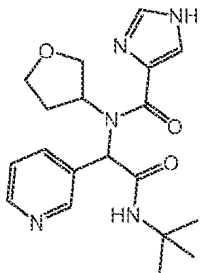
20



である、態様1の化合物に関する。

態様34は、式(1)の化合物が、

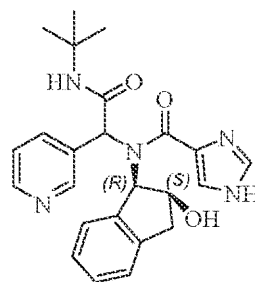
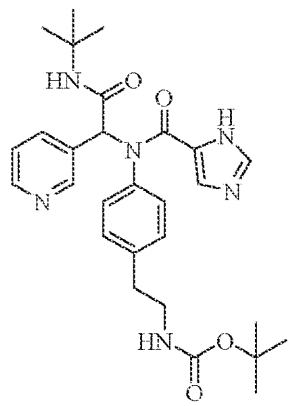
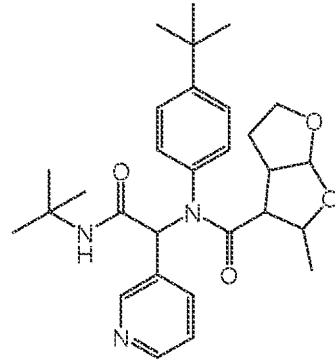
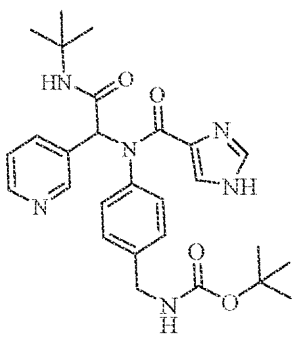
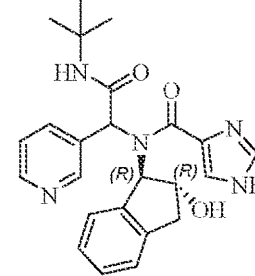
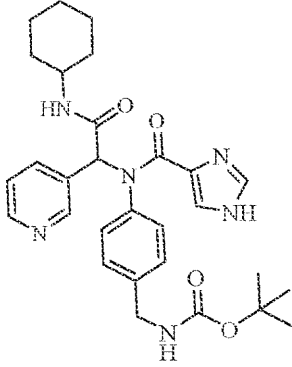
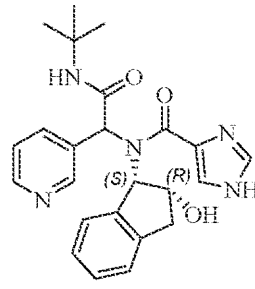
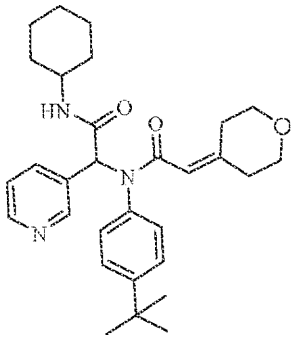
30



である、態様1の化合物に関する。

態様35は、式(1)の化合物が、

40



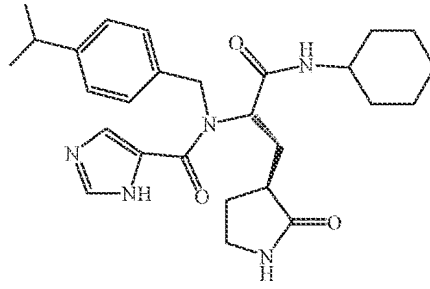
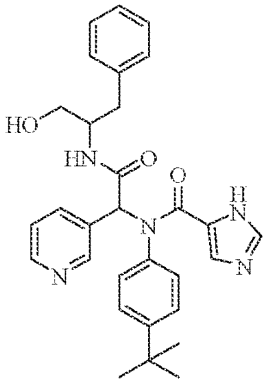
10

20

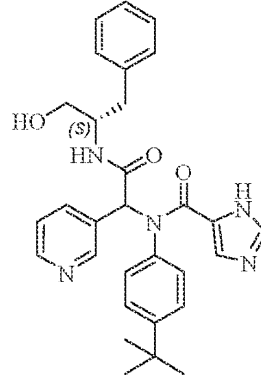
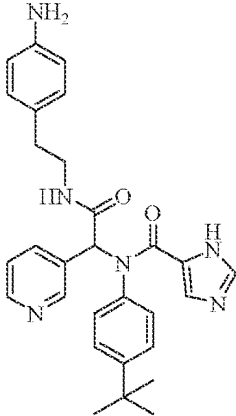
30

40

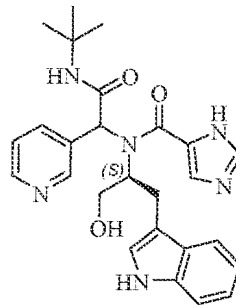
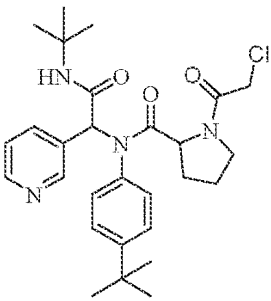
50



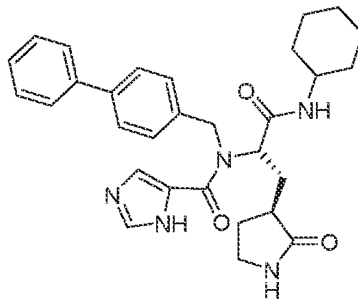
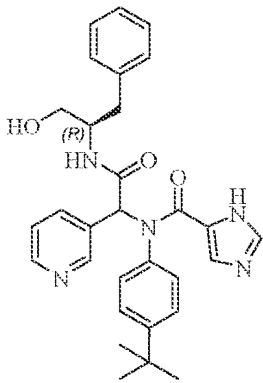
10



20

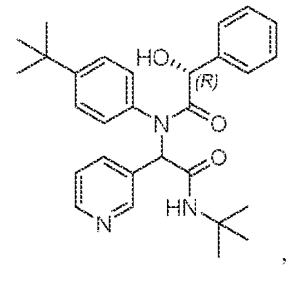
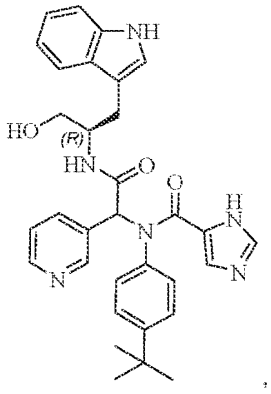


30

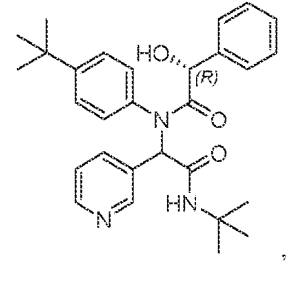
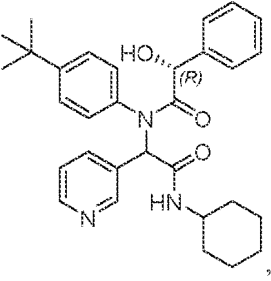


40

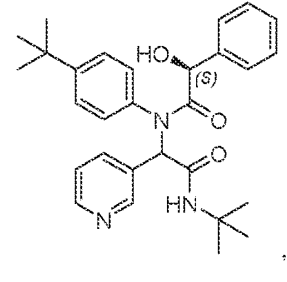
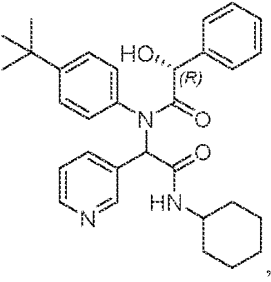
50



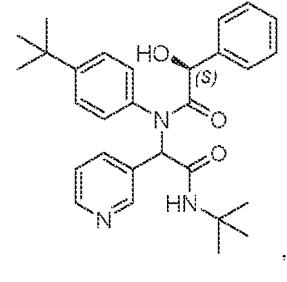
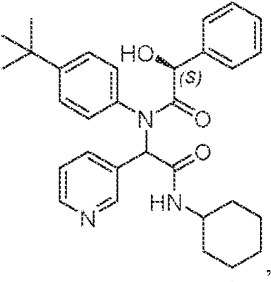
10



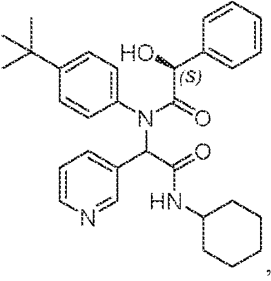
20



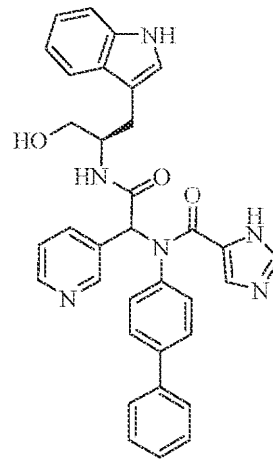
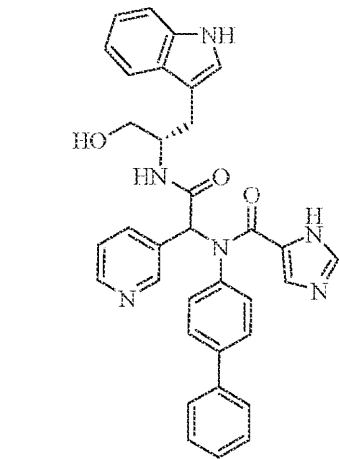
30



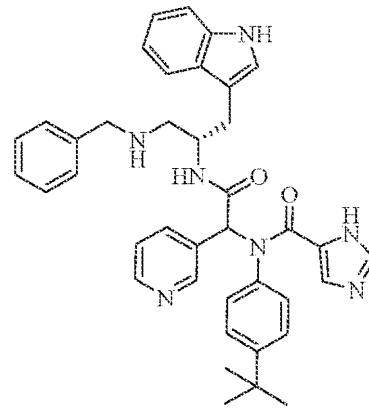
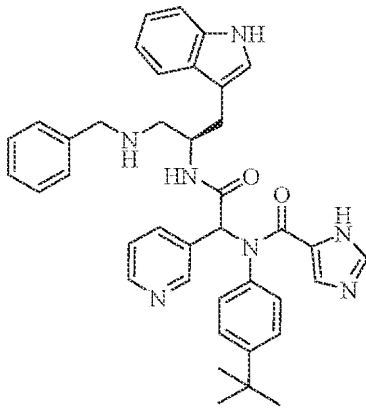
40



50



10



20

および

より選択される、態様1の化合物に関する。

態様36は、治療有効量の態様1～35のいずれかの化合物の1つまたは複数と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物に関する。

態様37は、重症急性呼吸器症候群を治療するための方法であって、

治療有効量の態様1～35のいずれかの化合物の1つもしくは複数または態様36の薬学的組成物を、その必要のある患者に投与する工程を含み、その結果、患者が重症急性呼吸器症候群に対して治療される、方法

30

に関する。

態様38は、重症急性呼吸器症候群がCOVID-19である、態様37の方法に関する。

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/22375

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC - A61K 39/12; C07K 14/005; C07K 16/10 (2021.01) CPC - A61K 39/12; A61P 31/12; C07K 14/005		
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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JACOBS et al. "Discovery, synthesis, and structure-based optimization of a series of N-(tert-butyl)-2-(N-arylamido)-2-(pyridin-3-yl) acetamides (ML188) as potent non-covalent small molecule inhibitors of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease". J Med Chem. 2013. 56(2): pp 534-546, especially: pg 21, Figure 4, formula 16.	1,5-7
A	VELLODI et al. "Evaluation of three biochemical markers in the monitoring of Gaucher disease". J. Inher. Metab. Dis. 2005, 28, pp 585-592, especially: pg 586, para 7, furylacryloylphenylalanyl-glycylglycine.	1,5-7
A	US 5,274,167 A (LANGE et al.) 28 December 1993 (28.12.1993), especially: col 4, ln 17-33, N-(meth)acryloylphenylalanine methyl amide.	1,5-7
A	PubChem-CID-6438387, Create Date: 28 April 2006 (28.04.2006), pg 2, figure.	1,5-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2021		Date of mailing of the international search report <b>SEP 09 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

10

20

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/22375

## -BOX III - LACK OF UNITY-

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

Group I+: Claims 1-7 and 10-35 directed to a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein R1 is alkyl; R2 is alkenyl; R3 is alkyl; R4 is aryl; X1 and X2 are O. It is believed that claims 1 and 5-7 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein R1 is cycloalkyl; R2 is alkenyl; R3 is alkyl; R4 is aryl; X1 and X2 are O (i.e. claims 1 and 5-7).

10

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

## Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

## Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the article entitled "Discovery, synthesis, and structure-based optimization of a series of N-(tert-butyl)-2-(N-arylamido)-2-(pyridin-3-yl) acetamides (ML 188) as potent non-covalent small molecule inhibitors of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 3CL protease" by Jacobs et al. (hereinafter 'JACOBS').

20

Jacobs teaches a compound of Formula (I); wherein R1 is alkyl; R2 is heterocyclyl; R3 is heterocyclyl; R4 is aryl; X1 and X2 are O (pg 21, Figure 4, formula 16; see also instant specification pg 78, In 24-34, The terms "heterocyclyl" or "heterocyclic group" refer to 3- to 12-membered ring structures, 5- to 12-membered rings, or 5- to 10-membered rings, whose ring structures include one to four heteroatoms. Heterocycles can be monocyclic, bicyclic, spirocyclic, or polycyclic. Heterocycles can be saturated or unsaturated. Heterocyclyl groups include, for example... furan... pyridine).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

\*Item 4 (contd.): Claims 8-9 and 36-38 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 21/22375

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.: 8-9, 36-38  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

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

20

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

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1,5-7

30

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

40

## フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
 K,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),O  
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
 B,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,Z  
 W

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ゴーシュ アルン ケイ .

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州 ウェスト ラファイエット モーガン ストリート 3  
 3 4 5

(72)発明者 満屋 裕明

熊本県熊本市中央区島崎 1 - 2 3 - 1 - 6 0 1

(72)発明者 メセカー アンドリュー

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州 ウェスト ラファイエット ハミルトン ストリート  
 3 6 0 4

F ターム ( 参考 ) 4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA34 CB02 DA01

4C086 AA01 AA03 BC17 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZB33