



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I815396 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：111113943

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2021/04/14 日本 2021-068672  
 2021/06/25 日本 2021-105802  
 2021/09/22 日本 2021-153819

(71)申請人：日商塩野義製藥股份有限公司(日本) SHIONOGI &amp; CO., LTD. (JP)

日本

國立大學法人北海道大學(日本) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION

HOKKAIDO UNIVERSITY (JP)

日本

(72)發明人：立花裕樹 TACHIBANA, YUKI (JP)；上原彰太 UEHARA, SHOTA (JP)；宇納佑斗 UNOH, YUTO (JP)；中原健二 NAKAHARA, KENJI (JP)；埤田善之 TAODA, YOSHIYUKI (JP)；山津維子 YAMATSU, YUKIKO (JP)；安藤茂 ANDO, SHIGERU (JP)；佐佐木道仁 SASAKI, MICHIHITO (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200908978A

CN 102807568A

WO 2010/092966A1

WO 2012/020749A1

審查人員：蔡榮哲

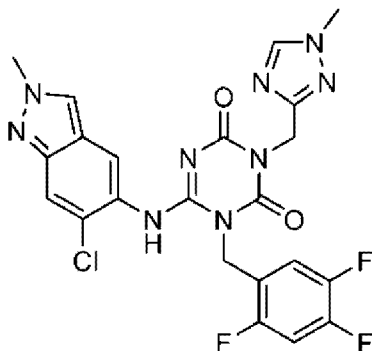
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：13 共 79 頁

(54)名稱

具有病毒增殖抑制作用之三嗪衍生物及含有其等之醫藥組合物

(57)摘要

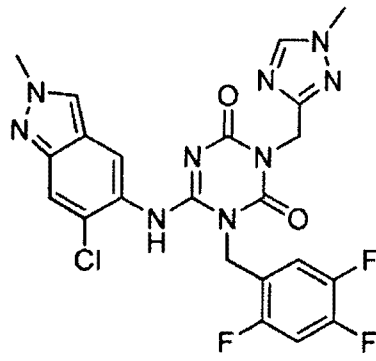
本發明提供一種顯現出冠狀病毒 3CL 蛋白酶抑制活性之化合物或其製藥上所容許之鹽及含有其等之醫藥組合物。以及，本發明提供一種可用作醫藥原料藥之結晶及含有其等之醫藥組合物。一種以下式所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽：



特徵化學式：

I815396

TW I815396 B





I815396

## 【發明摘要】

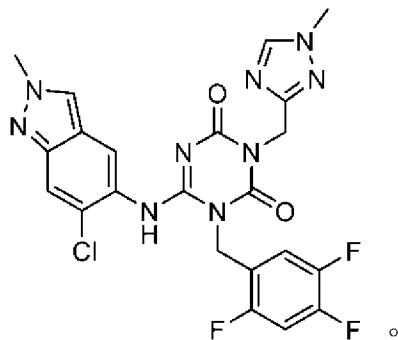
## 【中文發明名稱】

具有病毒增殖抑制作用之三嗪衍生物及含有其等之醫藥組合物

## 【中文】

本發明提供一種顯現出冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性之化合物或其製藥上所容許之鹽及含有其等之醫藥組合物。以及，本發明提供一種可用作醫藥原料藥之結晶及含有其等之醫藥組合物。

一種以下式所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽：



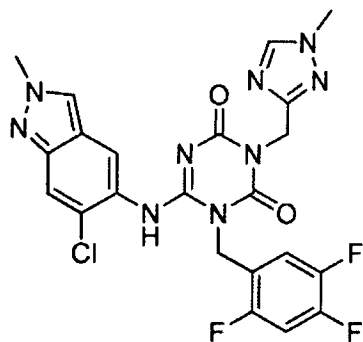
## 【指定代表圖】

無

## 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

具有病毒增殖抑制作用之三嗪衍生物及含有其等之醫藥組合物

### 【技術領域】

#### 【0001】

本發明係關於一種顯現出冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性之化合物、及含有顯現出冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性之化合物之醫藥組合物。又，本發明係關於一種顯現出3CL蛋白酶抑制活性之化合物或其製藥上所容許之鹽之結晶及共晶、以及含有其等之醫藥組合物。

### 【先前技術】

#### 【0002】

屬於網巢病毒目冠狀病毒科正冠狀病毒亞科之冠狀病毒之基因組大小約為30千鹼基，為已知之RNA(Ribonucleic Acid，核糖核酸)病毒中基因組最大之單鏈正鏈RNA病毒。冠狀病毒被分為甲型冠狀病毒屬、乙型冠狀病毒屬、丙型冠狀病毒屬及德爾塔冠狀病毒屬這4種，作為會感染人類之冠狀病毒，已知有甲型冠狀病毒屬之2種(HCoV-229E、HCoV-NL63)及乙型冠狀病毒屬之5種(HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2)共計7種。其中，4種(HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43)為感冒之病原體，剩餘3種為會引起嚴重肺炎之嚴重急性呼吸道症候群(SARS)冠狀病毒(SARS-CoV)、中東呼吸症候群(MERS)冠狀病毒(MERS-CoV)及新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)。

#### 【0003】

2019年12月在中國武漢發生之新型冠狀病毒感染(COVID-19)迅速在國際社會蔓延，2020年3月11日WHO(World Health Organization，世界衛生組織)宣佈COVID-19大流行。截至2022年1月28日，得到確認之感染人數達到3.6億人以上，死亡人數達到563萬人以上(非專利文獻1)。據報告稱，SARS-CoV-2之主要感染路徑為飛沫感染、接觸感染及氣溶膠感染，確認到SARS-CoV-2與氣溶膠一起在空氣中持續漂浮3小時左右，維持感染力(非專利文獻2)。潛伏期為2~14天左右，典型症狀為發熱(87.9%)、乾咳(67.7%)、倦怠感(38.1%)、咳痰(33.4%)等感冒樣症狀(非專利文獻3)。於重症例中，會發生由急性呼吸窘迫症候群或急性肺損傷、間質性肺炎等所引起之呼吸衰竭。又，亦報告有腎衰竭或肝衰竭等多重器官衰竭。

#### 【0004】

在日本，根據既有藥之藥物重新定位，作為抗病毒藥之瑞德西韋(Remdesivir)、作為消炎藥之地塞米松、作為風濕藥之巴瑞克替尼被核准為COVID-19之治療藥，2022年1月，作為抗IL-6受體抗體之托珠單抗被追加核准。又，2021年7月，作為抗體雞尾酒療法之羅納普利韋(Ronapreve)(卡西瑞單抗(Casirivimab)/伊德單抗(Imdevimab))被特例核准，2021年9月，索托維單抗(Sotrovimab)被特例核准，2021年12月，莫納匹韋(Molnupiravir)被特例核准。對於該等藥劑之有效性及安全性，未獲得充分之證據。因此，當務之急為創製COVID-19之治療藥。

#### 【0005】

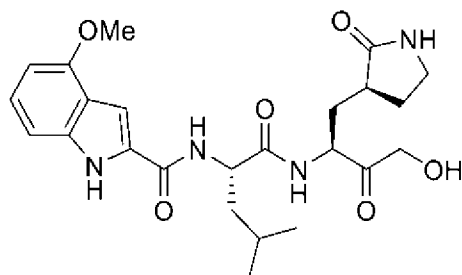
冠狀病毒若感染細胞，則會合成2種聚合蛋白質。該2種聚合蛋白質中包含如下2種蛋白酶，即用以製造出新病毒粒子之結構蛋白質、及製造

病毒基因組之複製複合體。蛋白酶切割由病毒合成之聚合蛋白質，為了使各蛋白質發揮功能而發揮不可缺少之作用。2種蛋白酶中3CL蛋白酶(主蛋白酶)負責聚合蛋白質之大部分切割(非專利文獻4)。

關於以3CL蛋白酶為靶之COVID-19治療藥，2021年6月，Pfizer公司完成了作為PF-00835231之前藥之Lufotrelvir(PF-07304814)之1b期試驗，並記載於ClinicalTrials.gov(NCT04535167)。又，2021年3月，Pfizer公司宣佈開始針對新型冠狀病毒感染之治療藥PF-07321332之1期試驗。PF-00835231、Lufotrelvir及PF-07321332之結構式如下所示，化學結構不同於本發明化合物(非專利文獻5、12及13、以及專利文獻6及7)。

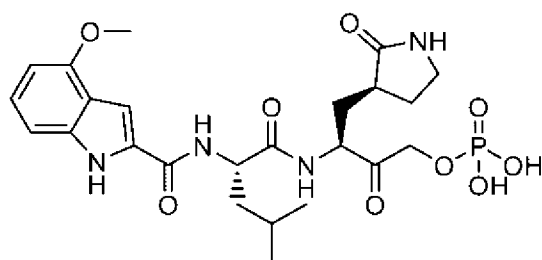
PF-00835231：

[化1]



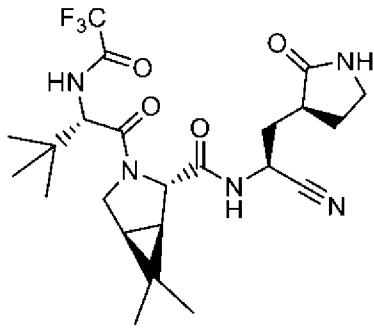
Lufotrelvir(PF-07304814)：

[化2]



PF-07321332：

[化3]



進而，2021年7月，以具有高風險因素之COVID-19患者為對象，開始併用 PF-07321332 及利托那韋之 2/3 期試驗，並記載於 ClinicalTrials.gov(NCT04960202)。又，2021年11月，於Pfizer公司之主頁報告了在成人之高風險患者中，PAXLOVID(TM)(PF-07321332；利托那韋)相較於安慰劑，使住院或死亡風險減少了89%(非專利文獻14)。進而，2021年12月，PAXLOVID(TM)被核准在美國緊急使用，2022年2月10日，PAXLOVID(註冊商標)PACK在日本被特例核准。

#### 【0006】

具有3CL蛋白酶抑制活性之化合物揭示於非專利文獻5~8中，但與本發明相關之化合物於任一文獻中均未有記載及提示。

具有P2X<sub>3</sub>及/或P2X<sub>2/3</sub>受體拮抗作用之三嗪衍生物及尿嘧啶衍生物揭示於專利文獻1~4及8~12中，但3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果於任一文獻中均未有記載及提示。

具有抗腫瘤效果之三嗪衍生物揭示於非專利文獻9~11中，但冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果於任一文獻中均未有記載，又，與本發明相關之化合物亦未有記載及提示。

具有甘丙胺素受體調節作用之三嗪衍生物揭示於專利文獻5中，但冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性及抗病毒效果於任一文獻中均未有記載，又，與本發明相關之化合物亦未有記載及提示。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

**【0007】**

[專利文獻1]國際公開第2012/020749號

[專利文獻2]國際公開第2013/089212號

[專利文獻3]國際公開第2010/092966號

[專利文獻4]國際公開第2014/200078號

[專利文獻5]國際公開第2012/009258號

[專利文獻6]國際公開第2021/205298號

[專利文獻7]國際公開第2021/250648號

[專利文獻8]中國專利申請案公開第113620888號說明書

[專利文獻9]中國專利申請案公開第113666914號說明書

[專利文獻10]中國專利申請案公開第113735838號說明書

[專利文獻11]中國專利申請案公開第113773300號說明書

[專利文獻12]中國專利申請案公開第113801097號說明書

[非專利文獻]

**【0008】**

[非專利文獻1]「COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University」, [online], Johns Hopkins University, [2022年1月28日檢索], 網際網路 <URL : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>

[非專利文獻2]The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE(2020年), 382卷, 1564~1567頁

[非專利文獻3]「Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019(COVID-19)」, [online], 2020年2月28日, WHO, [2021年2月8日檢索], 網際網路 <URL : <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>>

[非專利文獻4]Science(2003年), 300卷, 1763~1767頁

[非專利文獻5]「A comparative analysis of SARS-CoV-2 antivirals characterizes 3CLpro inhibitor PF-00835231 as a potential new treatment for COVID-19」, Journal of Virology, 2021年4月26日, [2022年2月15日檢索], 網際網路 <URL : <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01819-20>> <doi : 10.1128/JVI.01819-20>

[非專利文獻6]Cell Research(2020年), 30卷, 678~692頁

[非專利文獻7]Science(2020年), 368卷, 409~412頁

[非專利文獻8]ACS Central Science(2021年), 7卷, 3號, 467~475  
頁

[非專利文獻9]Cancer Treatment Reviews(1984年), 11卷, Supplement 1, 99~110頁

[非專利文獻10]Contributions to Oncology(1984年), 18卷, 221~234頁

[非專利文獻11]Arzneimittel-Forschung(1984年), 11卷, 6號, 663~668頁

[非專利文獻12]261st Am Chem Soc(ACS)Natl Meet • 2021-04-05/2021-04-16 • Virtual, N/A • Abst 243

[非專利文獻13]Science(2021年)，374卷，1586～1593頁

[非專利文獻14]「Pfizer's Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk Of Hospitalization Or Death By 89% In Interim Analysis Of Phase 2/3 EPIC-HR Study」，[online]，2021年11月5日，Pfizer Press Release，[2022年2月15日檢索]，網際網路<URL：<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>>

### 【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

#### 【0009】

本發明之目的在於提供一種具有冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性之化合物。較佳為本發明提供一種具有抗病毒作用、尤其是冠狀病毒增殖抑制作用之化合物；及含有該化合物之醫藥。又，本發明之目的在於提供一種顯現出3CL蛋白酶抑制活性之化合物或其製藥上所容許之鹽之結晶及共晶、以及含有其等之醫藥。

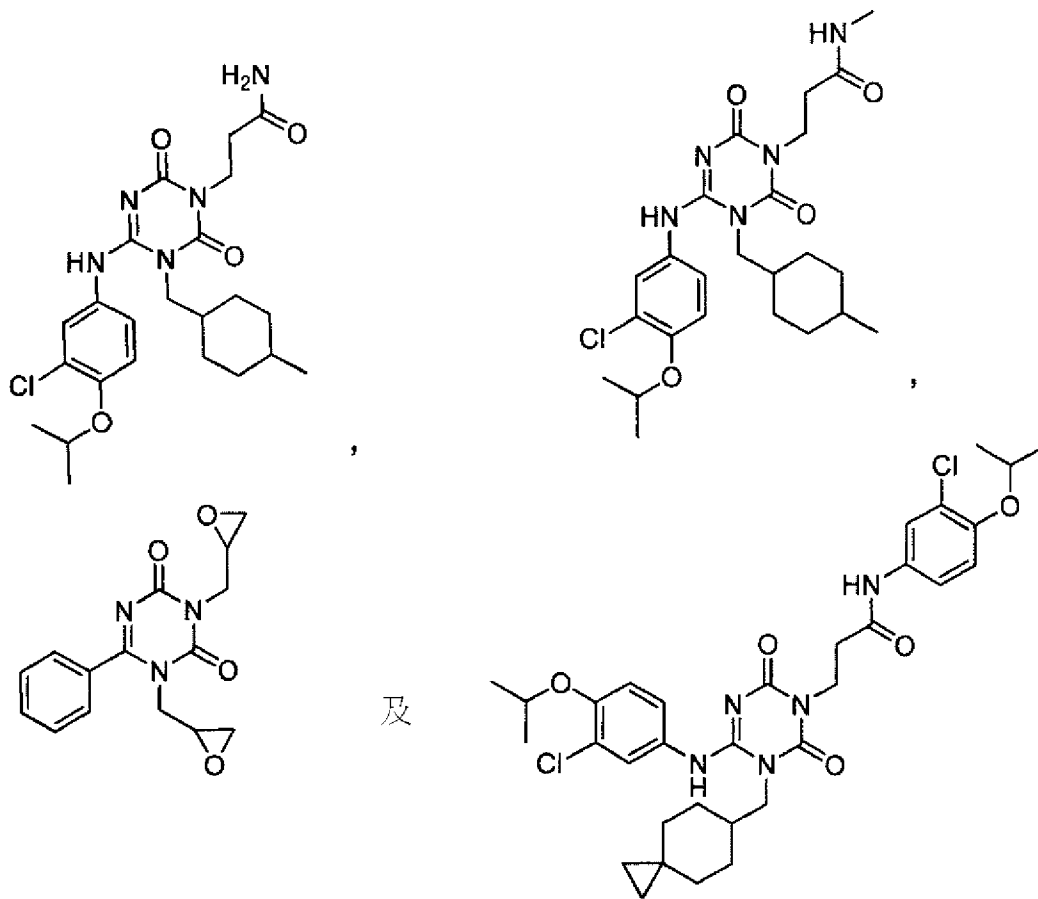
[解決問題之技術手段]

#### 【0010】

本發明係關於以下。

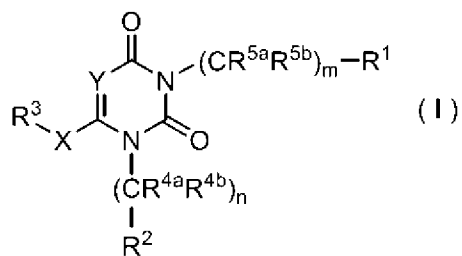
(1)一種化合物(但是，以下化合物：

[化5]



除外)、或其製藥上所容許之鹽，該化合物係由式(I)表示。

[化4]



(式中，

Y為N或CR<sup>7</sup>；

R<sup>7</sup>為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

R<sup>1</sup>為經取代或未經取代之芳香族雜環式基、經取代或未經取代之非芳香族雜環式基、經取代或未經取代之胺甲醯基或者經取代或未經取代之胺基；

$R^2$ 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基(但是，對氟苯基、對氯苯基及對甲基苯基除外)、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基、經取代或未經取代之非芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之烷基；

$R^3$ 為經取代或未經取代之芳香族碳環式基、經取代或未經取代之非芳香族碳環式基、經取代或未經取代之芳香族雜環式基或者經取代或未經取代之非芳香族雜環式基；

-X-為-NR<sup>6</sup>-、-CR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>-、-O-、-S-或單鍵；

$R^6$ 及 $R^{6'}$ 分別獨立地為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

m為0、1或2；

$R^{5a}$ 分別獨立地為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

$R^{5b}$ 分別獨立地為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

n為0、1或2；

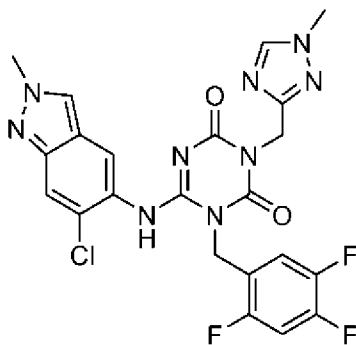
$R^{4a}$ 分別獨立地為氫原子或者經取代或未經取代之烷基；

$R^{4b}$ 分別獨立地為氫原子或者經取代或未經取代之烷基)

### 【0011】

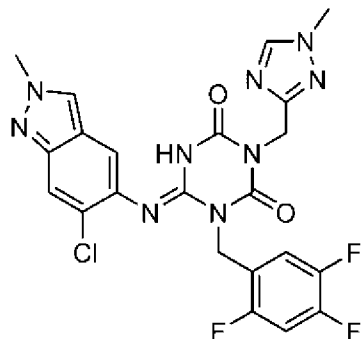
(AA1)一種化合物、或其製藥上所容許之鹽，該化合物係由以下式表示。

[化6]



(AA1')一種化合物、或其製藥上所容許之鹽，該化合物係由以下式表示。

[化7]



(AA2)一種醫藥組合物，其含有如上述項目(AA1)或(AA1')所記載之化合物、或其製藥上所容許之鹽。

(AA3)一種冠狀病毒3CL蛋白酶抑制劑，其含有如上述項目(AA1)或(AA1')所記載之化合物、或其製藥上所容許之鹽。

(AA4)一種冠狀病毒增殖抑制劑，其含有如上述項目(AA1)或(AA1')所記載之化合物、或其製藥上所容許之鹽。

(AA5)如上述項目(AA4)所記載之冠狀病毒增殖抑制劑，其中冠狀病毒為甲型冠狀病毒及/或乙型冠狀病毒。

(AA6)如上述項目(AA4)所記載之冠狀病毒增殖抑制劑，其中冠狀病毒為SARS-CoV-2。

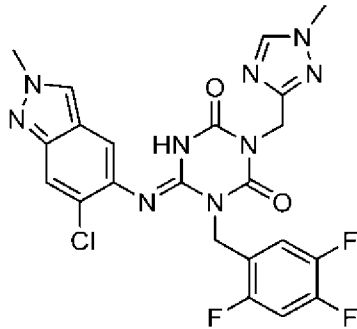
(AA7)一種與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病之治療及/或預防方法，其特徵在於投予如上述項目(AA1)或(AA1')所記載之化合物、或其製藥上所容許之鹽。

(AA8)如上述項目(AA1)或(AA1')所記載之化合物、或其製藥上所容許之鹽，其用於治療及/或預防與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病。

**【0012】**

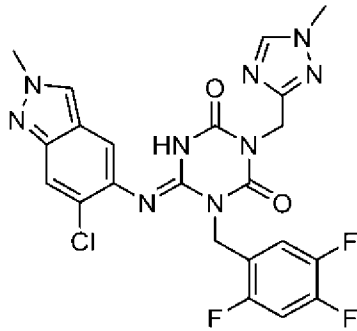
(1B)一種複合體，其包含式(I-B)所表示之化合物及反丁烯二酸。

[化8]



(2B)如上述項目(1B)所記載之複合體，其中式(I-B)所表示之化合物及反丁烯二酸以1：1之莫耳比存在。

[化9]



(3B)如上述項目(1B)或(2B)所記載之反丁烯二酸共晶。

(4B)如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係於粉末X射線繞射圖案中，在繞射角度(2θ)：9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°處具有強峰。

(5B)如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係於粉末X射線繞射圖案中，在繞射角度(2θ)：7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°處具有強峰。

(6B')如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係於拉曼光譜中，在676.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、748.0 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1029.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、

1374.4  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、1515.5  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、1665.7  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、1715.7  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及1739.1  $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

(6B)一種醫藥組合物，其包含如上述項目(3B)至(5B)、(6B')中任一項所記載之共晶。

(7B)如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係於以298 K測定之情形時，由以下結晶學資料表徵。

空間群：P-1

$$a = 8.4 \text{ \AA} \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$b = 11.7 \text{ \AA} \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$c = 15.2 \text{ \AA} \pm 0.5 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 83.8^\circ \pm 0.5^\circ$$

$$\beta = 78.9^\circ \pm 0.5^\circ$$

$$\gamma = 77.1^\circ \pm 0.5^\circ$$

(8B)如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係於以298 K測定之情形時，由實質上與以下相等之結晶學資料表徵。

空間群：P-1

$$a = 8.4374 \text{ \AA}$$

$$b = 11.6780 \text{ \AA}$$

$$c = 15.1612 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 83.827^\circ$$

$$\beta = 78.868^\circ$$

$$\gamma = 77.147^\circ$$

(9B)如上述項目(3B)所記載之反丁烯二酸I型共晶，其係由選自以下

(a)~(c)：

(a)與圖1實質上一致之粉末X射線繞射圖案；

(b)與圖3實質上一致之拉曼光譜；及

(c)與圖4實質上一致之示差掃描熱量曲線；

之1種以上之光譜及/或曲線表徵。

(10B)一種醫藥組合物，其包含如上述項目(7B)至(9B)中任一項所記載之共晶。

[發明之效果]

### 【0013】

本發明之化合物具有對冠狀病毒3CL蛋白酶之抑制活性，可用作冠狀病毒感染之治療劑及/或預防劑。

進而，含有化合物(I-0115)之反丁烯二酸共晶之醫藥組合物作為新型冠狀病毒感染(COVID-19)之治療劑非常有用。

### 【圖式簡單說明】

#### 【0014】

圖1表示式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶(Form I)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖2表示式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶(Form I)之不對稱單元中之結構圖。

圖3表示式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶(Form I)之拉曼光譜。橫軸表示拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )，縱軸表示峰值強度。

圖4表示式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶(Form I)之DSC分析結果。橫軸表示溫度( $^{\circ}\text{C}$ )，縱軸表示熱量(W/g)。

圖5表示式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶(Form I)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖6表示式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶(Form I)之拉曼光譜。橫軸表示拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )，縱軸表示峰值強度。

圖7表示式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶(Form I)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖8表示式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶(Form I)之拉曼光譜。橫軸表示拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )，縱軸表示峰值強度。

圖9表示式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶(Form I)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖10表示式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶(Form I)之拉曼光譜。橫軸表示拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )，縱軸表示峰值強度。

圖11表示式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶(Form I)之粉末X射線繞射圖案。橫軸為 $2\theta(^{\circ})$ ，縱軸表示強度(Count)。

圖12表示式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶(Form I)之拉曼光譜。橫軸表示拉曼位移( $\text{cm}^{-1}$ )，縱軸表示峰值強度。

圖13表示式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶(Form I)之TG/DTA分析結果。縱軸表示熱量( $\mu\text{V}$ )或重量變化(%), 橫軸表示溫度( $^{\circ}\text{C}$ )。圖中之Cel意指攝氏度( $^{\circ}\text{C}$ )。

### 【實施方式】

#### 【0015】

以下說明本說明書中所使用之各用語之含義。各用語只要無特別說明，則於單獨使用之情形時或與其他用語組合而使用之情形時，以相同之

含義使用。

「由～所構成」之用語意指僅具有構成要件。

「包含」之用語意指不限定於構成要件，不排除未記載之要素。

以下，示出實施方式對本發明進行說明。應理解，於整個本說明書中，只要無特別提及，則單數形式之表達亦包括其複數形式之概念。因此，應理解，只要無特別提及，則單數形式之冠詞(例如，於英語之情形時為「a」、「an」、「the」等)亦包括其複數形式之概念。

又，應理解，只要無特別提及，則本說明書中所使用之用語係以該領域中通常使用之含義使用。因此，只要無特別定義，則本說明書中所使用之所有專門用語及科學技術用語具有與本發明所屬之領域之技術人員一般理解者相同之含義。於矛盾之情形時，本說明書(包括定義在內)優先。

#### 【0016】

「鹵素」包括氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。尤佳為氟原子及氯原子。

#### 【0017】

「烷基」包括碳數為1～15、較佳為1～10、更佳為1～6、進而較佳為1～4之直鏈或支鏈狀烴基。例如可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基、正庚基、異庚基、正辛基、異辛基、正壬基、正癸基等。

作為「烷基」之較佳之態樣，可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基。作為進而較佳之態樣，可例舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基。



噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。

**【0020】**

作為 $R^1$ 中之「經取代或未經取代之芳香族雜環式基」之取代基，例如可例舉：

鹵素；氰基；羥基；

經取代之烷基(取代基為鹵素、羥基、胺甲醯基、芳香族碳環式基、非芳香族碳環式基)；未經取代之烷基；

未經取代之烷氧基；

未經取代之烷氧基羰基；

未經取代之芳香族碳環式基。

可經選自該等之1種以上之基取代。

**【0021】**

作為 $R^2$ 中之「經取代或未經取代之芳香族碳環式基」之取代基，例如可例舉：

鹵素；氰基；

經取代之烷基(取代基為鹵素)；未經取代之烷基；

經取代之烷氧基(取代基為鹵素、芳香族碳環式基)；未經取代之烷氧基。

可經選自該等之1種以上之基取代。

**【0022】**

作為 $R^3$ 中之「經取代或未經取代之芳香族雜環式基」之取代基，例如可例舉：

鹵素；羥基；

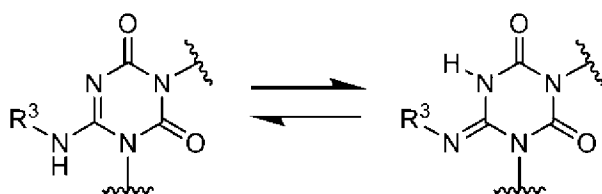
經取代之烷基(取代基為鹵素、羥基、烷氧基、鹵烷氧基、烷基胺基、烷基羰基胺基、烷基胺甲醯基、烷基磺醯基、非芳香族碳環式基、非芳香族雜環式基)；未經取代之烷基。

可經選自該等之1種以上之基取代。

**【0023】**

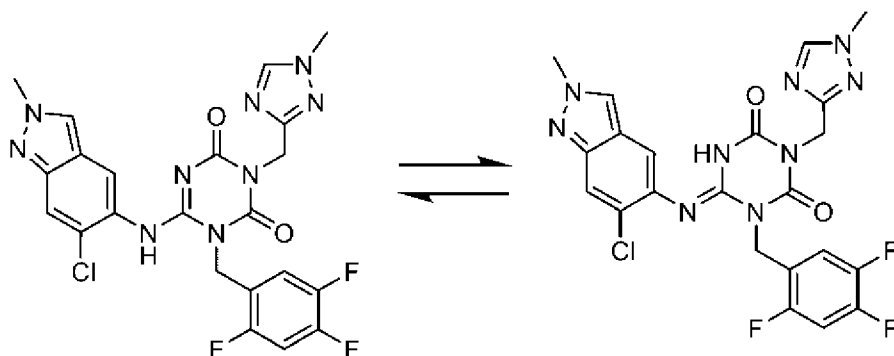
式(I)所表示之化合物並不限定於特定之異構物，包含所有可能之異構物(例如，酮-烯醇異構物、亞胺-烯胺異構物、非鏡像異構物、光學異構物、旋轉異構物等)、外消旋體或其等之混合物。例如，式(I)中Y為N且X為NH之化合物包含如下所述之互變異構物。

[化10]



例如，化合物(I-0115)包含如下所述之互變異構物。

[化11]



**【0024】**

式(I)所表示之化合物之一個以上之氫、碳及/或其他原子分別可經氫、碳及/或其他原子之同位素取代。作為此種同位素之例，分別包含 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及

$^{36}\text{Cl}$ 之類的氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)所表示之化合物亦包含經此種同位素取代之化合物。經該同位素取代之化合物亦可用作醫藥品，包含式(I)所表示之化合物之所有放射性標記物。又，用以製造該「放射性標記物」之「放射性標記化方法」亦包括在本發明中，該「放射性標記物」可用作代謝藥物動力學研究、結合分析中之研究及/或診斷之工具。

又，本發明之結晶可為氘轉化體。本發明之結晶可由同位素(例如， $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等)進行標記。

#### 【0025】

式(I)所表示之化合物之放射性標記物可藉由該技術領域中周知之方法進行製備。例如，式(I)所表示之氘標記化合物可藉由利用使用氘之催化脫鹵反應，將氘導入至式(I)所表示之特定化合物中而製備。該方法包括：於適當之觸媒例如Pd/C之存在下、鹼之存在下或不存在下，使式(I)所表示之化合物適當經鹵素取代之前驅物與氘氣反應。用以製備氘標記化合物之其他適當之方法可參照「Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds(Part A), Chapter 6(1987年)」。 $^{14}\text{C}$ -標記化合物可藉由使用具有 $^{14}\text{C}$ 碳之原料來製備。

#### 【0026】

作為式(I)所表示之化合物之製藥上所容許之鹽，例如可例舉：式(I)所表示之化合物與鹼金屬(例如，鋰、鈉、鉀等)、鹼土類金屬(例如，鈣、鋇等)、鎂、過渡金屬(例如，鋅、鐵等)、氨、有機鹼(例如，三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及胺基酸之鹽；或式(I)所表示之化合物與

無機酸(例如，鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)、及有機酸(例如，甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、琥珀酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、鄰苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、三氟乙酸等)之鹽。該等鹽可藉由通常進行之方法形成。

#### 【0027】

本發明之式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽有形成溶劑合物(例如，水合物等)、共晶及/或多晶型之情形，本發明亦包括此種各種溶劑合物、共晶及多晶型。「溶劑合物」可相對於式(I)所表示之化合物，與任意數量之溶劑分子(例如，水分子等)配位。又，有藉由使式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽再結晶而形成多晶型之情形。

#### 【0028】

本說明書中所使用之「結晶」意指構成結晶之原子、離子、分子等三維規則排列而成之固體，而與不具有此種規則之內部結構之非晶質固體區別。本發明之結晶可為單晶、雙晶、多晶等。

進而，「結晶」有存在組成相同但結晶中之排列不同之「多晶型」之情況，包括其等在內稱為「結晶形態」。

此外，式(I)所表示之化合物可轉換為該等之製藥上所容許之鹽或該等之製藥上所容許之溶劑合物。本發明之結晶可為該等之鹽、水合物、溶劑合物、多晶型之任一種，意指在兩種以上之混合物亦包括在發明之範圍內。

結晶形態及結晶度例如可藉由粉末X射線繞射測定、拉曼光譜法、紅外吸收光譜測定法、水分吸附脫附測定、示差掃描熱量測定、包括溶解特

性在內之許多技術進行測定。

### 【0029】

本說明書中所使用之「共晶」例如意指式(I-B)所表示之化合物與反分子在同一晶格內規則排列，可包含任意數量之反分子。又，共晶係指化合物與反分子之分子間相互作用經由氫鍵、凡得瓦爾力等非共價鍵結性且非離子性之化學相互作用。共晶係就化合物本質上不帶電荷或保持中性之方面而言與鹽區別。共晶係就反分子不為水或溶劑之方面而言與水合物或溶劑合物區別。

### 【0030】

包含本發明之式(I-B)所表示之化合物之複合體廣義上包含鹽、共晶及包接化合物、或其溶劑合物。

### 【0031】

本說明書中所使用之「溶劑合物」例如係指相對於式(I)及式(I-B)所表示之化合物，與任意數量之溶劑分子規則性排列者。

作為溶劑分子，例如可例舉：乙腈、氯苯、氯仿、環己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、2-乙氧基乙醇、乙二醇、甲醯胺、己烷、甲醇、2-甲氧基乙醇、甲基丁基酮、甲基環己烷、N-甲基吡咯啉酮、硝基甲烷、吡啶、環丁砜、四氫萘、甲苯、1,1,2-三氯乙烯、二甲苯、乙酸、大茴香醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸正丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲基亞砜、乙酸乙酯、二乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、四氫呋喃、水(即水合

物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、異辛烷、異丙醚、甲基異丙基酮、甲基四氫呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸，較佳者可例舉：乙酸、大茴香醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸正丁酯、第三丁基甲基醚、異丙苯、二甲基亞砷、乙酸乙酯、二乙醚、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1-丁醇、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、四氫呋喃、水(即水合物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、異辛烷、異丙醚、甲基異丙基酮、甲基四氫呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸，更佳者可例舉：水(即水合物)、乙醇、丙酮、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、異辛烷、異丙醚、甲基異丙基酮、甲基四氫呋喃、石油醚、三氯乙酸及三氟乙酸等。

又，式(I)所表示之化合物、或其製藥上所容許之鹽、共晶及複合體有藉由放置於大氣中而吸收水分，吸附水附著之情形；或形成水合物之情形。

### 【0032】

本發明之式(I)所表示之化合物或其製藥上所容許之鹽有形成前藥之情形，本發明亦包括此種各種前藥。前藥係具有可化學分解或代謝分解之基之本發明化合物之衍生物，係藉由溶劑分解或於生理條件下在體內具有藥學活性之成為本發明化合物的化合物。前藥包括於生物體內之生理條件下受到酵素氧化、還原、水解等而轉換為式(I)所表示之化合物的化合物；被胃酸等水解而轉換為式(I)所表示之化合物的化合物等。選擇適當之前藥衍生物之方法及製造適當之前藥衍生物之方法例如記載於「Design

of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985」中。前藥有其本身具有活性之情形。

### 【0033】

(粉末X射線繞射(XRPD))

粉末X射線繞射(XRPD)係用以測定固體之結晶形態及結晶性之感度最佳之分析法之一。若X射線照射至結晶，則被晶格面反射，相互干涉，顯現出與結構之週期對應之有序繞射線。另一方面，關於非晶質固體，通常其結構中不具有有序重複週期，故不會發生繞射現象，顯現出無特徵之寬XRPD圖案(亦被稱為暈圈圖案)。

### 【0034】

式(I-B)所表示之化合物之結晶形態可藉由粉末X射線繞射圖案及特徵性繞射峰識別。式(I-B)所表示之化合物之結晶形態可藉由特徵性繞射峰之存在而與其他結晶形態加以區別。

本說明書中所使用之特徵性繞射峰係選自觀察到之繞射圖案的強峰。特徵性繞射峰較佳為選自繞射圖案中之約10個，更佳為選自約5個，進而較佳為選自約3個。

於區別複數個結晶時，相較於峰值強度，該結晶中確認到且其他結晶中未確認到之強峰成為就特定出該結晶而言較佳之特徵峰。若為此種特徵峰，則一個或兩個強峰均可表徵該結晶。將測定所獲得之圖表進行比較，若該等特徵峰一致，則可謂粉末X射線繞射圖案實質上一致。

### 【0035】

一般而言，粉末X射線繞射中之繞射角度( $2\theta$ )可在 $\pm 0.2^\circ$ 之範圍內產生誤差，故必須理解粉末X射線繞射之繞射角度之值亦包括 $\pm 0.2^\circ$ 左右之範

圍內之數值。因此，不僅粉末X射線繞射中之峰值繞射角度完全一致之結晶包括在本發明中，峰值繞射角度以 $\pm 0.2^\circ$ 左右之誤差而一致之結晶亦包括在本發明中。

### 【0036】

已知以下表及圖中所顯示之峰值強度一般可因許多因子、例如結晶對X射線束之選擇配向之效果、粗大粒子之影響、所分析之物質之純度或樣品之結晶度而發生變動。又，關於強峰位置，亦可基於樣品高度之變動而位移。進而，若使用不同之波長進行測定，則依據布拉格公式( $n\lambda = 2d\sin\theta$ )可獲得不同之位移，藉由使用此種不同波長所獲得之其他XRPD圖案亦包括在本發明之範圍內。

### 【0037】

(單晶結構解析)

可藉由特定出結晶之一種方法，獲得該結晶之結晶學參數，進而獲得原子座標(表示各原子之空間位置關係之值)及三維結構模型。參照櫻井敏雄著「X射線結構解析入門」裳華房發行(1983年)，Stout & Jensen著X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York(1968)等。於鑑定如本發明之複合體、鹽、光學異構物、互變異構物、幾何異構物之結晶之結構時，可使用單晶結構解析。

### 【0038】

(拉曼光譜法)

拉曼光譜表示分子或複合體系之振動之特徵。其起源在於分子與作為包含光線之光粒子之光子之間的非彈性碰撞。分子與光子之碰撞帶來能量交換，結果能量發生變化，因此光子之波長發生變化。即，由於拉曼光

譜係光子入射至對象分子時發出之波長極窄之光譜線，故使用雷射等作為光源。各拉曼線之波長係由自入射光之波數位移來表示，其係拉曼線與入射光之波長之倒數之間的差。拉曼光譜係測定分子之振動狀態者，其係由其分子結構決定。

一般而言，拉曼光譜峰( $\text{cm}^{-1}$ )可在 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 之範圍內產生誤差，故必須理解上述拉曼光譜峰之值亦包括 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 左右之範圍內之數值。因此，不僅拉曼光譜中之拉曼光譜峰完全一致之結晶包括在本發明中，拉曼光譜峰以 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 左右之誤差而一致之結晶亦包括在本發明中。

### 【0039】

(示差掃描熱量測定法(DSC))

DSC係熱分析之主要測定方法之一，係測定作為原子、分子之集合體之物質之熱性質的方法。

藉由DSC測定與醫藥活性成分之溫度或時間相關之熱量變化，將所獲得之資料相對於溫度或時間進行繪圖，藉此獲得示差掃描熱量曲線。根據示差掃描熱量曲線，可獲得與醫藥活性成分溶解時之起始溫度、伴隨溶解之吸熱峰曲線之最大值及焓相關之資訊。

關於DSC，已知觀察到之溫度可取決於溫度變化速度以及所使用之試樣製備方法及特定之裝置。因此，DSC中之「熔點」係指不易受到試樣之製備方法之影響的起始溫度。根據示差掃描熱量曲線所獲得之起始溫度之誤差範圍大致為 $\pm 2^\circ\text{C}$ 。於認定結晶之同一性時，不僅熔點較為重要，整體圖案亦較為重要，可根據測定條件或測定機器稍微變化。

### 【0040】

(示差熱-熱重量同步測定法(TG/DTA))

TG/DTA係熱分析之主要測定方法之一，係測定作為原子、分子之集合體之物質之重量及熱性質的方法。

TG/DTA係測定與醫藥活性成分之溫度或時間相關之重量及熱量變化之方法，藉由將所獲得之資料相對於溫度或時間進行繪圖，可獲得TG(熱重量)及DTA(示差熱)曲線。根據TG/DTA曲線，可獲得與醫藥活性成分之分解、脫水、氧化、還原、昇華、蒸發相關之重量及熱量變化之資訊。

關於TG/DTA，已知觀察到之溫度、重量變化可取決於溫度變化速度以及所使用之試樣製備方法及特定之裝置。因此，TG/DTA中之「熔點」係指不易受到試樣之製備方法之影響的起始溫度。於認定結晶之同一性時，不僅熔點較為重要，整體圖案亦較為重要，可根據測定條件或測定機器稍微變化。

#### 【0041】

本發明之化合物由於具有冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性，故可用作與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病之治療及/或預防劑。於本發明中，於「治療劑及/或預防劑」之情形時，亦包括症狀改善劑。作為與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病，可例舉病毒感染，較佳者可例舉冠狀病毒感染。

於一個態樣中，作為冠狀病毒，可例舉感染人類之冠狀病毒。作為感染人類之冠狀病毒，可例舉：HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、及/或SARS-CoV-2。

於一個態樣中，作為冠狀病毒，可例舉甲型冠狀病毒及/或乙型冠狀病毒，更佳者可例舉乙型冠狀病毒。

於一個態樣中，作為甲型冠狀病毒，可例舉HCoV-229E及HCoV-NL63。尤佳者可例舉HCoV-229E。

於一個態樣中，作為乙型冠狀病毒，可例舉：HCoV-HKU1、HCoV-OC43、SARS-CoV、MERS-CoV、及/或SARS-CoV-2。較佳者可例舉HCoV-OC43或SARS-CoV-2，尤佳者可例舉SARS-CoV-2。

於一個態樣中，作為乙型冠狀病毒，可例舉：乙型冠狀病毒支系A( $\beta$ -coronavirus lineage A)、乙型冠狀病毒支系B( $\beta$ -coronavirus lineage B)、及乙型冠狀病毒支系C( $\beta$ -coronavirus lineage C)。更佳者可例舉：乙型冠狀病毒支系A( $\beta$ -coronavirus lineage A)、及乙型冠狀病毒支系B( $\beta$ -coronavirus lineage B)，尤佳者可例舉乙型冠狀病毒支系B( $\beta$ -coronavirus lineage B)。

於一個態樣中，作為乙型冠狀病毒，可例舉Sarbecovirus冠狀病毒亞屬。

作為乙型冠狀病毒支系A( $\beta$ -coronavirus lineage A)，例如可例舉HCoV-HKU1及HCoV-OC43，較佳者可例舉HCoV-OC43。作為乙型冠狀病毒支系B( $\beta$ -coronavirus lineage B)，例如可例舉SARS-CoV及SARS-CoV-2，較佳者可例舉SARS-CoV-2。作為乙型冠狀病毒支系C( $\beta$ -coronavirus lineage C)，較佳者可例舉MERS-CoV。

於一個態樣中，作為冠狀病毒，可例舉：HCoV-229E、HCoV-OC43、及/或SARS-CoV-2，尤佳者可例舉SARS-CoV-2。

作為冠狀病毒感染，可例舉由HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、SARS-CoV、MERS-CoV、及/或SARS-CoV-2所引起之感染。較佳者可例舉由HCoV-229E、HCoV-OC43、及/或SARS-CoV-2所引起之感染，尤佳者可例舉由SARS-CoV-2所引起之感染。

作為冠狀病毒感染，尤佳者可例舉新型冠狀病毒感染(COVID-19)。

**【0042】**

(本發明之化合物之製造法)

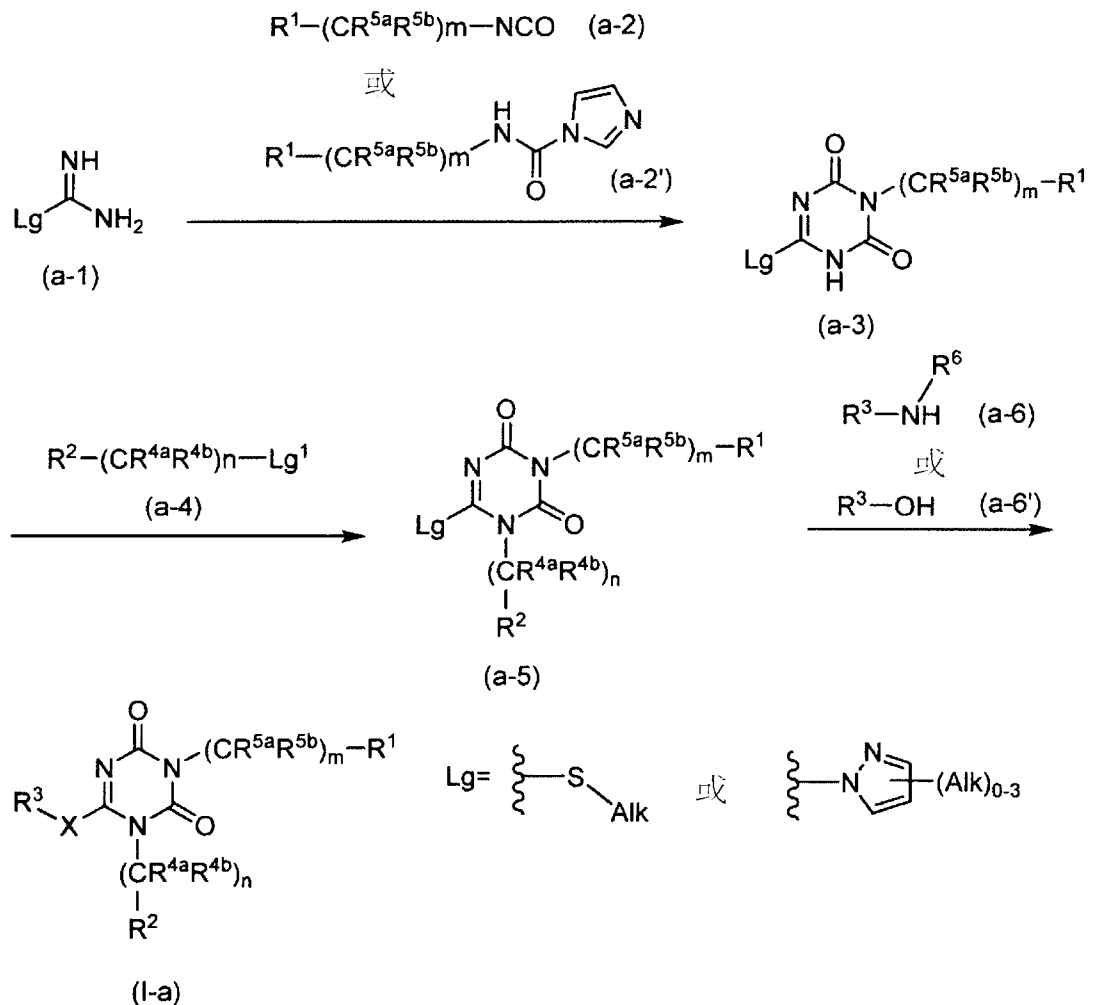
本發明之式(I)所表示之化合物例如可藉由以下所示之一般合成法來製造。萃取、純化等可進行通常之有機化學實驗中所進行之處理。

本發明之化合物可參考該領域中公知之方法來製造。例如，可參考WO2010092966、WO2012020749、WO2013089212、WO2014200078、WO2012020742及WO2013118855來製造。

【0043】

(A法)Y為N，X為NR<sup>6</sup>或O之情形

[化12]



(式中，Alk為C1-C3烷基，Lg<sup>1</sup>為脫離基，其他符號與上述同義)

(第1步驟)

於N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N,N'-二甲基咪唑啉酮、二甲基亞砷、THF(Tetrahydrofuran，四氫呋喃)等溶劑中，在DBU(1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)、三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等鹼(較佳為DBU)之存在下，在-20℃～50℃、較佳為-10℃～冰浴冷卻下，使化合物(a-1)或者其鹽酸鹽或溴酸鹽等與異氰酸酯(a-2)或1-胺甲醯基咪唑(a-2')反應。繼而，於-20℃～50℃、較佳為-10℃～冰浴冷卻下，使反應混合物與1,1'-羰基二咪唑、光氣、三光氣等羰化劑、及DBU、三乙胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等鹼(較佳為DBU)反應，藉此可製造化合物(a-3)。

(第2步驟)

於乙腈、丙酮、DMF(Dimethylformamide，二甲基甲醯胺)、DMSO(Dimethyl sulfoxide，二甲基亞砷)等溶劑中，在碳酸鉀、碳酸鈉、N,N-二異丙基乙基胺等鹼之存在下，在50℃～加熱回流下，較佳為在加熱回流下，使化合物(a-3)與化合物(a-4)反應，藉此可製造化合物(a-5)。

作為脫離基，例如可例舉鹵素及-OSO<sub>2</sub>(C<sub>t</sub>F<sub>2t+1</sub>)(式中，t為1～4之整數)等。作為鹵素，較佳為氯、碘及溴，作為-OSO<sub>2</sub>(C<sub>t</sub>F<sub>2t+1</sub>)基，較佳為-OTf基(三氟甲磺酸酯)。

(第3步驟)

於NMP(N-Methylpyrrolidone，N-甲基吡咯啉酮)、DMF、DMA(Dimethylacetamide，二甲基乙醯胺)、DMSO、第三丁醇、2-甲基-2-丁醇等溶劑中，在乙酸等酸之存在下或不存在下，在60℃～150℃、較佳為80℃～120℃下，使化合物(a-5)與化合物(a-6)或化合物(a-6')反應，藉此可製造化合物(I-a)所表示之化合物。

## 【0044】

本發明之化合物由於具有冠狀病毒3CL蛋白酶抑制活性，故可用作病毒感染之治療及/或預防劑。

進而，本發明化合物具備作為醫藥之有用性，較佳為具有下述任一個或複數個優異特徵。

a)對CYP酵素(例如，CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)之抑制作用較弱。

b)顯現出較高之生體可用率、適度之清除率等良好之藥物動力學特性。

c)代謝穩定性較高。

d)於本說明書中所記載之測定條件之濃度範圍內對CYP酵素(例如，CYP3A4)未顯現出不可逆抑制作用。

e)不具有誘突變性。

f)心血管系統之風險較低。

g)顯現出較高之溶解性。

h)蛋白質非結合率(fu值)較高。

i)具有較高之冠狀病毒3CL蛋白酶選擇性。

j)具有較高之冠狀病毒增殖抑制活性。例如，於添加人類血清(HS)或人類血清白蛋白(HSA)之情況下，具有較高之冠狀病毒增殖抑制活性。

作為冠狀病毒增殖抑制劑，例如可例舉如下態樣：於下述CPE抑制效果確認試驗(SARS-CoV-2)中，例如EC<sub>50</sub>為10 μM以下，較佳為1 μM以下，更佳為100 nM以下。

又，本發明之化合物之鹽、結晶、複合體、共晶具備作為醫藥之有

用性，較佳為具有下述任一個或複數個優異特徵。

bb)顯現出較高之生體可用率、適度之清除率、較高之AUC(area under the curve，曲線下面積)、較高之最高血藥濃度等良好之藥物動力學特性。

gg)顯現出較高之溶解性、較高之化學穩定性、較低之吸濕性。

#### 【0045】

本發明之醫藥組合物可藉由經口、非經口之任一方法投予。作為非經口投予之方法，可例舉：經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、滴眼、滴耳、陰道內投予等。

#### 【0046】

於經口投予之情形時，可依據常規方法，製備成內用固體製劑(例如，錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、膜劑等)、內用液劑(例如，懸浮劑、乳劑、醃劑、糖漿劑、檸檬劑、醋劑、芳香水劑、浸膏劑、煎劑、酏劑等)等通常使用之任一劑型而投予。錠劑可為糖衣藥丸、膜衣錠、腸溶包衣錠、緩釋錠、口含錠、舌下錠、口腔錠、咀嚼錠或口腔內崩解錠，散劑及顆粒劑可為乾糖漿，膠囊劑可為軟膠囊劑、微膠囊劑或緩釋性膠囊劑。

#### 【0047】

於非經口投予之情形時，可以注射劑、點滴劑、外用劑(例如，滴眼劑、滴鼻劑、滴耳劑、霧劑、吸入劑、洗劑、注入劑、塗佈劑、含漱劑、灌腸劑、軟膏劑、硬膏劑、凝膠劑、乳霜劑、貼附劑、敷劑、外用散劑、栓劑等)等通常使用之任一劑型適宜投予。注射劑可為O/W(Oil in Water，水中油)、W/O(Water in oil，油中水)、O/W/O(oil in water in oil，油包

水包油)、W/O/W(water in oil in water, 水包油包水)型等乳液。

#### 【0048】

可於本發明化合物之有效量中視需要混合適合其劑型之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等各種醫藥用添加劑，製成醫藥組合物。進而，該醫藥組合物藉由適當變更本發明化合物之有效量、劑型及/或各種醫藥用添加劑，亦可製成小兒用、老人用、重症患者用或手術用醫藥組合物。例如，小兒用醫藥組合物可投予至新生兒(出生後未達4週)、嬰兒(出生後4週~未達1歲)、幼兒(1歲以上且未達7歲)、小兒(7歲以上且未達15歲)或15歲~18歲之患者。例如，老人用醫藥組合物可投予至65歲以上之患者。

#### 【0049】

本發明之醫藥組合物(例如，包含式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶之醫藥組合物)之投予量較理想為考慮患者之年齡、體重、疾病之種類或程度、投予路徑等後設定，於經口投予之情形時，通常為0.05~200 mg/kg/天，較佳為處於0.1~100 mg/kg/天之範圍內。於非經口投予之情形時，根據投予路徑大不相同，通常為0.005~200 mg/kg/天，較佳為處於0.01~100 mg/kg/天之範圍內。可將其1天1次~分數次投予。

#### 【0050】

為了增強該化合物之作用或減少該化合物之投予量等，本發明化合物例如可與其他新型冠狀病毒感染(COVID-19)之治療藥(該治療藥包括受到核准之藥劑、及正在開發或今後要開發之藥劑)(以下，稱為併用藥劑)組合而使用。此時，本發明化合物與併用藥劑之投予時間並無限定，可對投予對象同時投予該等，亦可間隔時間差而投予。進而，本發明化合物與

併用藥劑可以包含各活性成分之2種以上之製劑之形式投予，亦可以包含該等活性成分之單一製劑之形式投予。

### 【0051】

併用藥劑之投予量可以臨床上使用之用量作為基準而適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可根據投予對象、投予路徑、對象疾病、症狀、組合等適當選擇。例如，於投予對象為人類之情形時，可相對於本發明化合物1重量份，使用0.01~100重量份之併用藥劑。

### [實施例]

### 【0052】

以下舉出實施例及參考例、以及試驗例，對本發明更詳細地進行說明，但本發明並不受該等限定。

### 【0053】

又，本說明書中所使用之縮寫表示以下之含義。

Boc：第三丁氧基羰基

DBU：1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞砷

DTT：二硫蘇糖醇

EDC：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺

EDT：1,2-乙二硫醇

EDTA：乙二胺四乙酸

FBS：胎牛血清

HOBt：1-羥基苯并三唑

LHMDS：雙(三甲基矽烷基)胺基鋰

MEM：伊格爾氏最低必需培養基

NMP：N-甲基吡咯啉酮

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

mM：mmol/L

$\mu$ M： $\mu$ mol/L

nM：nmol/L

### 【0054】

(化合物之鑑定方法)

各實施例中所獲得之NMR(nuclear magnetic resonance，核磁共振)分析係於400 MHz下進行，使用DMSO- $d_6$ 、 $CDCl_3$ 進行測定。又，於示出NMR資料之情形時，存在未記載所測得之所有強峰之情形。

於說明書中，RT表示LC/MS：液相層析/質譜分析中之滯留時間，於以下之條件下進行測定。

(測定條件1)

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18(1.7  $\mu$ m i.d.2.1x50 mm)(Waters)

流速：0.8 mL/分鐘

UV檢測波長：254 nm

流動相：[A]為含有0.1%甲酸之水溶液，[B]為含有0.1%甲酸之乙腈溶液

梯度：歷時3.5分鐘進行5%～100%溶劑[B]之線性梯度後，維持100%溶劑[B]0.5分鐘。

再者，於說明書中，MS(m/z)之記載表示藉由質譜分析所觀察到之值。

### 【0055】

(粉末X射線繞射圖案之測定)

按照日本藥典之一般試驗法中所記載之粉末X射線繞射測定法，進行各實施例中所獲得之結晶之粉末X射線繞射測定。將測定條件示於以下。

(裝置)

Rigaku公司製造之SmartLab

(操作方法)

測定法：反射法

使用波長：CuK $\alpha$ 射線

管電流：200 mA

管電壓：45 kV

試樣板：鋁

X射線之入射角：2.5°

取樣幅度：0.02°

檢測器：HyPix-3000(二維檢測模式)

### 【0056】

(單晶結構解析之測定及解析方法)

將單晶結構解析之測定條件及解析方法示於以下。

(裝置)

Rigaku公司製造之XtaLAB P200 MM007

(測定條件)

測定溫度：25°C

使用波長：CuK $\alpha$ 射線( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ )

軟體：CrysAlisPro 1.171.39.46e(Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

(資料處理)

軟體：CrysAlisPro 1.171.39.46e(Rigaku Oxford Diffraction, 2018)

資料係進行Lorentz修正及偏光修正、吸收修正。

(結晶結構解析)

使用直接法程式ShelXT(Sheldrick, G.M., 2015)進行相位確定，關於精密化，使用ShelXL(Sheldrick, G.M., 2015)，實施全矩陣最小平方法。非氫原子之溫度因子全部以各向異性進行精密化。氫原子係使用ShelXL之預設參數，藉由計算而導入，作為騎乘原子進行處理。所有氫原子係藉由各向同性參數進行精密化。

製作圖2時，使用PLATON(Spek, 1991)/ORTEP(Johnson, 1976)。

### 【0057】

(拉曼光譜之測定)

進行各實施例中所獲得之結晶之拉曼光譜之測定。將測定條件示於以下。

測定機器：RAMANTouch Vis2-NIR-SNU(Nanophoton股份有限公司製造)

測定方法：顯微雷射拉曼光譜法

雷射波長：671 nm

繞射光柵：600 grooves/mm

檢測器：CCD(charge coupled device，電荷耦合元件)檢測器

物鏡：50×(NA 0.80)

累計次數：3～10次

曝光時間：1～10秒

### 【0058】

(示差掃描熱量(DSC)之測定)

進行各實施例中所獲得之結晶之DSC之測定。稱量試樣約3 mg放入鋁鍋中，壓接而進行測定。將測定條件示於以下。再者，示差掃描熱量(DSC)之測定可在 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之範圍內產生誤差。

裝置：TA Instrument Q1000/TA Instrument

測定溫度範圍： $0^{\circ}\text{C} \sim 295^{\circ}\text{C}$

升溫速度： $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$

氛圍： $\text{N}_2$  50 mL/分鐘

### 【0059】

(TG/DTA資料之測定)

稱量各實施例中所獲得之結晶約3 mg，裝入鋁鍋中，藉由開放系統進行測定。測定條件如下。

(測定條件1)

裝置：日立高新技術 TG/DTA STA7200RV

測定溫度範圍：室溫 $-400^{\circ}\text{C}$

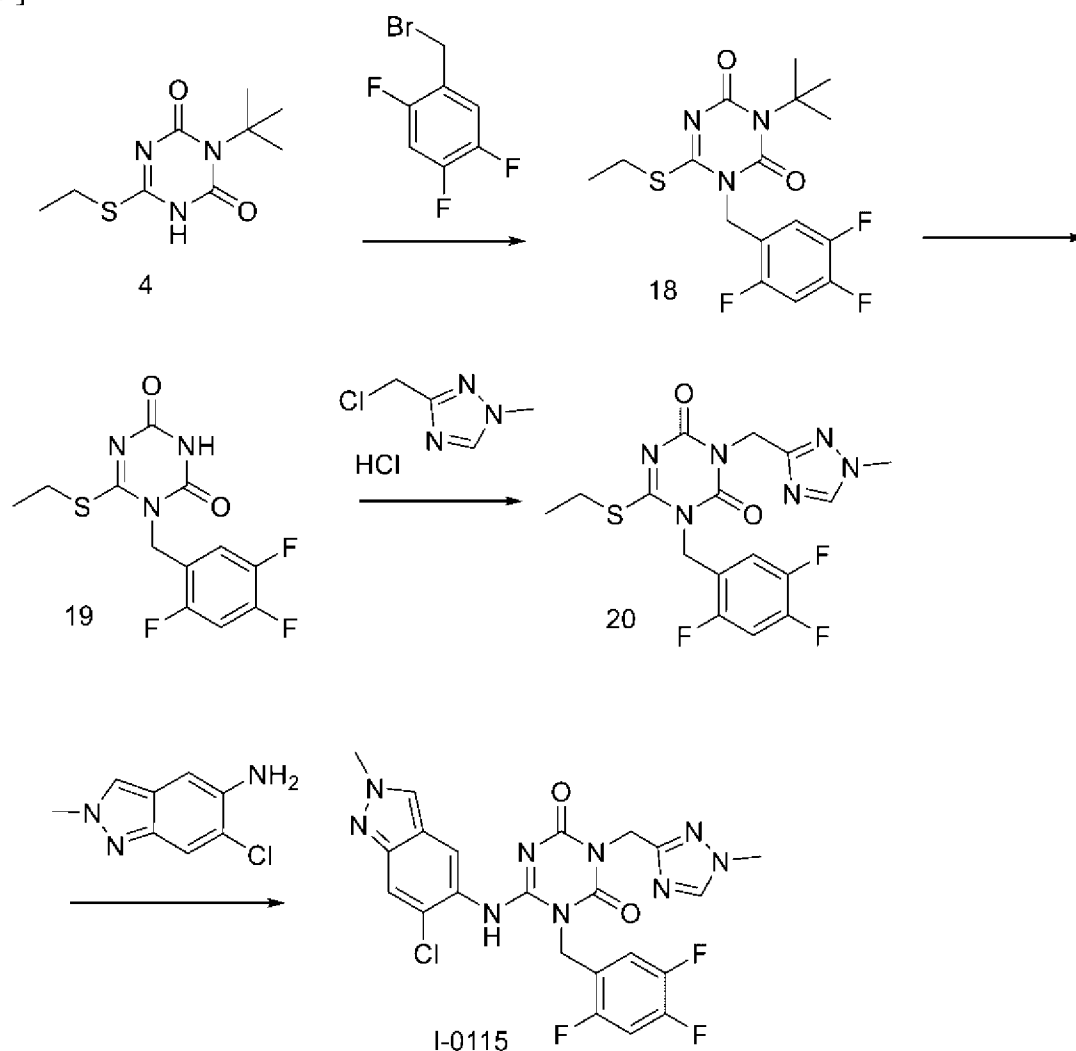
升溫速度： $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$

[實施例1]

## 【0060】

化合物(I-0115)之合成

[化13]



## 步驟1 化合物18之合成

將化合物4(926 mg, 4.04 mmol)、乙腈(7.41 mL)、碳酸鉀(726 mg, 5.25 mmol)及2,4,5-三氟苄基溴(1000 mg, 4.44 mmol)加以混合。將反應溶液於80℃下攪拌40分鐘，放冷後，藉由乙酸乙酯進行稀釋。將不溶物過濾分離後，濃縮濾液，獲得化合物18之粗產物(1.51 g, 4.04 mmol, 產率：定量)。

LC/MS(ESI)：m/z = 374，RT = 2.54 min，LC/MS測定條件1

**【0061】**

## 步驟2 化合物19之合成

將化合物18(1.51 g, 4.04 mmol)及TFA(3.02 mL)加以混合。將反應溶液於室溫下攪拌4小時，靜置一晚。將TFA減壓蒸餾去除，於殘渣中加入甲苯進行共沸。於殘渣中加入異丙醚使其懸浮後，進行過濾，獲得化合物19(1.22 g, 3.84 mmol, 產率95%)。

LC/MS(ESI) :  $m/z = 318$ ,  $RT = 1.68$  min, LC/MS測定條件1

**【0062】**

## 步驟3 化合物20之合成

將化合物19(200 mg, 0.63 mmol)、DMF(1.8 mL)、碳酸鉀(261 mg, 1.89 mmol)及3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑鹽酸鹽(159 mg, 0.946 mmol)加以混合。將反應溶液於60°C下攪拌2小時，加入飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯萃取水層，藉由飽和鹽水洗淨有機層。藉由硫酸鎂使有機層乾燥，進行過濾並予濃縮。藉由異丙醚、己烷、乙酸乙酯及氯仿之混合溶劑使殘渣懸浮，進行過濾。將殘渣、DMF(1.8 mL)、碳酸鉀(261 mg, 1.89 mmol)及3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑鹽酸鹽(159 mg, 0.946 mmol)加以混合。將反應溶液於60°C下攪拌6小時，加入飽和氯化銨水溶液。藉由乙酸乙酯萃取水層，藉由飽和鹽水洗淨有機層。藉由硫酸鎂使有機層乾燥，進行過濾並進行濃縮。藉由異丙醚、己烷、乙酸乙酯及氯仿之混合溶劑使殘渣懸浮，進行過濾，獲得化合物20(116 mg, 0.281 mmol, 產率45%)。

LC/MS(ESI) :  $m/z = 413$ ,  $RT = 1.84$  min, LC/MS測定條件：1

**【0063】**

## 步驟4 化合物(I-0115)之合成

將化合物20(115 mg, 0.279 mmol)、THF(2.30 mL)及6-氯-2-甲基-2H-吡啶-5-胺(60.8 mg, 0.335 mmol)加以混合。將LHMDS(558  $\mu$ L, 0.558 mmol)於0°C下滴加至反應溶液中。將反應溶液於0°C下攪拌2.5小時，於室溫下攪拌40分鐘，加入飽和氯化銨水溶液。藉由氯仿進行萃取，濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇)對殘渣進行純化，獲得化合物(I-0115)(61.8 mg, 0.116 mmol, 產率42%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 7.96(s, 1H), 7.82(d,  $J=2.5$  Hz, 2H), 7.48(br s, 1H), 7.45-7.37(m, 1H), 7.08(s, 1H), 6.97-6.88(m, 1H), 5.35(s, 2H), 5.17(s, 2H), 4.21(s, 3H), 3.89(s, 3H).

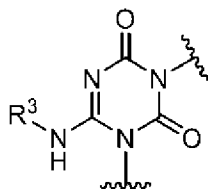
LC/MS(ESI):  $m/z=532$ ,  $RT=1.70$  min, LC/MS測定條件1

## 【0064】

依據上述一般合成法及實施例中所記載之方法，合成以下之化合物。將結構及物性(LC/MS資料)示於以下之表中。

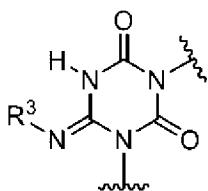
表中以胺基結構：

[化14]



所記載之式(I)中Y為N且X為NH之化合物亦有採取亞胺基結構：

[化15]

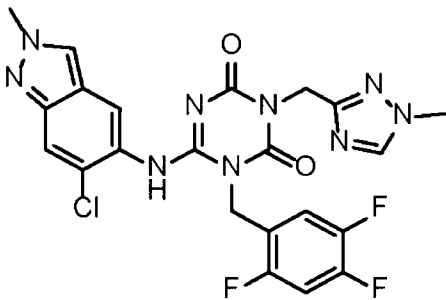


之情況，亞胺基結構所表示之化合物亦有採取胺基結構之情況。

即，即便為同一化合物，根據結晶條件等，亦存在採取亞胺基結構之情形及採取胺基結構之情形，於形成鹽或複合體之情形時，根據該鹽或複合體之反分子之種類，亦存在採取亞胺基結構之情形及採取胺基結構之情形，即便為同一反分子，根據結晶條件等，亦存在採取亞胺基結構之情形及採取胺基結構之情形。又，亦有為採取亞胺基結構之化合物、其鹽或其等之複合體與採取胺基結構之化合物、其鹽或其等之複合體之混合物的情況。

### 【0065】

[表1]

化合物編號	結構式	LC/MS測定條件	保持時間(分鐘)	m/z	立體
I-0115		1	1.70	532	

[實施例2]

### 【0066】

於化合物(I-0115)1170 mg中加入反丁烯二酸278 mg(1.1 eq)及乙酸乙酯5.85 mL，於室溫下攪拌45分鐘。濾取固體並進行乾燥，藉此獲得式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶(1369.4 mg，94.6%)。

### 【0067】

將式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶之單晶結構解析之結果示於以下。

R1(I > 2.00s(I))為0.0470，根據最終差值傅立葉確認到電子密度既不

存在缺失亦不存在誤位。

將結晶學資料示於表2。

**【0068】**

[表2]

空間群	P-1
a(Å)	8.4374(2)
b(Å)	11.6780(3)
c(Å)	15.1612(4)
$\alpha$ (°)	83.827(2)
$\beta$ (°)	78.868(2)
$\gamma$ (°)	77.147(2)
體積(Å <sup>3</sup> )	1425.77(6)
Z	2
密度(計算值)(g/cm <sup>3</sup> )	1.509
測定溫度(K)	298

此處，體積意指單位晶格體積，Z意指單位晶格中之分子數。

**【0069】**

又，將非氫原子之原子座標示於表3～表4。此處，U(eq)意指等效各向同性溫度因子。

**【0070】**

[表3]

原子	x	y	z	U(eq)
Cl36	8115.3(9)	8341.6(8)	5010.7(5)	79.9(3)
F32	8958.5(19)	7981.3(17)	307.5(9)	78.5(5)
O35	7267(2)	5961.4(16)	1399.9(10)	56.3(5)
O34	5322(3)	4254.8(16)	4098.2(11)	63.3(5)
O38	3536(2)	9367.5(19)	8936.3(12)	64.2(5)
N12	6506(2)	7056.8(18)	2611.0(12)	44.2(5)
F33	13870(2)	7642(2)	1402.1(13)	100.3(7)
N16	5475(2)	6174.4(18)	3988.1(12)	48.2(5)
N14	6120(3)	5115.3(18)	2713.0(12)	47.3(5)
N9	2815(3)	8924(2)	7397.8(13)	55.4(6)
N10	5772(3)	8146(2)	3856.1(13)	55.1(6)
N1	1276(3)	8864(2)	7324.6(14)	60.2(6)
F31	12197(3)	7751(3)	3084.6(13)	124.9(9)
N23	3644(3)	4434(2)	1818.7(15)	64.5(6)
N20	3122(3)	4249(2)	1061.4(15)	64.9(6)
C11	6673(3)	6043(2)	2193.8(15)	44.7(6)
C9	5879(3)	7178(2)	3527.6(15)	44.2(6)
C10	5619(3)	5119(2)	3639.3(15)	48.4(6)
N22	5784(3)	3621(2)	814.1(15)	67.8(7)
O39	6151(3)	8893(3)	8285.8(15)	109.2(10)
C12	6985(3)	8068(2)	2049.4(15)	47.2(6)
C20	5248(3)	4044(2)	1633.9(16)	50.7(6)
C7	5022(3)	8298(2)	4770.9(15)	50.8(6)
C4	3693(3)	8762(2)	6554.3(16)	49.4(6)
C13	8823(3)	7976(2)	1872.6(16)	48.8(6)
C5	5385(3)	8700(2)	6267.8(17)	56.4(7)
C19	6380(3)	4009(2)	2279.5(17)	54.5(7)
C14	9741(3)	7934(2)	1013.2(16)	54.7(7)
C3	2685(3)	8593(2)	5965.2(17)	54.4(7)
C6	6015(3)	8469(2)	5392.0(16)	54.3(7)
C23	5121(4)	9287(3)	8898.3(18)	62.1(7)
O41	1842(3)	4874(3)	3529.1(18)	119.8(10)
C8	3370(3)	8376(2)	5054.8(17)	57.4(7)
C24	5542(3)	9730(3)	9679.7(17)	61.9(7)
C18	9684(4)	7917(3)	2570.7(18)	67.1(8)
C15	11431(3)	7827(3)	831.3(19)	67.8(8)
C16	12217(3)	7760(3)	1541(2)	67.9(8)
C2	1134(4)	8667(3)	6497.1(18)	67.4(8)

## 【0071】

[表4]

原子	x	y	z	U(eq)
C17	11360(4)	7806(3)	2405(2)	75.0(9)
C21	4400(4)	3767(3)	485.7(19)	70.6(8)
O43	-464(4)	4618(4)	3203.2(19)	154.2(15)
C1	9(4)	8943(3)	8139(2)	81.7(10)
C26	307(4)	4766(4)	3745(2)	93.6(12)
C25	-384(4)	4909(4)	4700(2)	92.1(11)
C22	1397(4)	4562(4)	963(3)	102.7(13)

## 【0072】

其次，將氫原子之原子座標示於表5。此處，U(iso)意指各向同性溫度因子。又，表5之氫原子之編號係與所鍵結之非氫原子之編號相關。

## 【0073】

[表5]

原子	x	y	z	U(iso)
H38	3370.9	9206.88	8452.86	96
H16	5092.25	6215.55	4554.71	58
H12A	6452.59	8783.45	2347.49	57
H12B	6603.63	8119.01	1479.7	57
H5	6053.99	8811.71	6658.45	68
H19A	6229.72	3381.57	2741.61	65
H19B	7509.94	3824.57	1962.58	65
H41	2202.36	4700.41	3007.94	180
H8	2702.01	8287.11	4656.27	69
H24	6652.83	9619.42	9719.44	74
H18	9115.24	7953.15	3160.4	81
H15	12010.7	7800.84	243.55	81
H2	176.44	8593.16	6310.6	81
H21	4344.44	3553.57	-79.51	85
H1A	260.69	8258.79	8539.89	122
H1B	-1049.48	8985.26	7978.29	122
H1C	-14.15	9635.57	8433.78	122
H25	-1486.76	4863.66	4886.06	110
H22A	719.4	4375.73	1521.91	154
H22B	1225.91	4127.33	499	154
H22C	1105.77	5390.24	801.98	154

## 【0074】

進而，將原子間鍵結距離(單位：埃)示於表6。

## 【0075】

[表6]

原子	原子	長度/Å
Cl36	C6	1.733(3)
F32	C14	1.352(3)
O35	C11	1.216(3)
O34	C10	1.208(3)
O38	C23	1.310(3)
N12	C11	1.369(3)
N12	C9	1.398(3)
N12	C12	1.465(3)
F33	C16	1.347(3)
N16	C9	1.373(3)
N16	C10	1.365(3)
N14	C11	1.382(3)
N14	C10	1.386(3)
N14	C19	1.466(3)
N9	N1	1.342(3)
N9	C4	1.358(3)
N10	C9	1.262(3)
N10	C7	1.421(3)
N1	C2	1.332(3)
N1	C1	1.466(3)
F31	C17	1.345(3)
N23	N20	1.360(3)
N23	C20	1.313(3)
N20	C21	1.309(4)
N20	C22	1.453(4)

原子	原子	長度/Å
N22	C20	1.345(3)
N22	C21	1.326(4)
O39	C23	1.196(3)
C12	C13	1.503(3)
C20	C19	1.485(4)
C7	C6	1.431(4)
C7	C8	1.362(4)
C4	C5	1.398(4)
C4	C3	1.402(3)
C13	C14	1.381(3)
C13	C18	1.383(4)
C5	C6	1.364(3)
C14	C15	1.379(4)
C3	C8	1.416(3)
C3	C2	1.388(4)
C23	C24	1.475(4)
O41	C26	1.304(4)
C24	C24 <sup>1</sup>	1.307(5)
C18	C17	1.367(4)
C15	C16	1.355(4)
C16	C17	1.370(4)
O43	C26	1.189(4)
C26	C25	1.466(5)
C25	C25 <sup>2</sup>	1.273(7)

## 【0076】

式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶係於不對稱單元中存在1分子式(I-B)所表示之化合物。將式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸I型共晶之不對稱單元中之結構示於圖2。

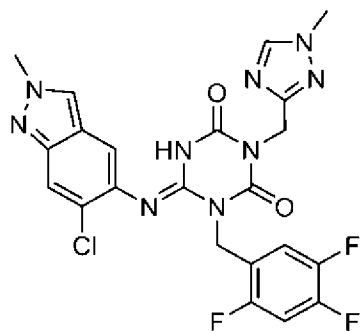
再者，表3～表4及表6中之非氫原子之編號分別與圖2中所記載之編號對應。

## 【0077】

如表6所記載，N10-C9之鍵結距離約為1.26 Å，N16-C9之鍵結距離約為1.37 Å。

N10-C9之鍵結距離(約1.26 Å)短於N16-C9之鍵結距離(約1.37 Å)，故鑑定反丁烯二酸I型共晶之式(I-B)所表示之化合物為亞胺基結構。

[化16]



又，示出式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶之粉末X射線繞射之結果。

於粉末X射線繞射圖案中，於繞射角度(2θ)：7.8±0.2°、9.5±0.2°、10.1±0.2°、10.9±0.2°、13.8±0.2°、14.7±0.2°、18.6±0.2°、22.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°處可見強峰。

於上述粉末X射線繞射峰中，作為式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶，繞射角度(2θ)：9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°處之強峰尤其具有特徵性。

## 【0078】

將式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶之拉曼光譜之結果示於圖3。

於637.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、676.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、688.8 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、748.0 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、758.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1029.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1114.4 cm<sup>-1</sup>

$1 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1281.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1332.1 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1374.4 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1456.0 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1515.5 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1636.0 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1665.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1715.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1739.1 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2951.2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3068.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及 $3126.2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處可見主要拉曼光譜峰。

### 【0079】

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $676.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $748.0 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1029.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1374.4 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1515.5 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1665.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1715.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 及 $1739.1 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $676.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $748.0 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $1029.3 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $1374.4 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $1515.5 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $1665.7 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結

晶於 $1715.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶於 $1739.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶具有選自由 $676.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $748.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $1029.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $1374.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $1515.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $1665.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰、 $1715.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 及 $1739.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處之拉曼光譜峰所構成之群中之1種以上之拉曼光譜峰。

#### 【0080】

將式(I-B)所表示之化合物之反丁烯二酸共晶I型結晶之DSC分析結果示於圖4。起始溫度(吸熱峰)約為 $272^{\circ}\text{C}$ 。

[實施例3]

#### 【0081】

於化合物(I-0115)200 mg中加入1 mol/L氫氧化鉀水溶液395  $\mu\text{L}$ (1.05 eq)及乙腈2 mL，進行溶劑乾燥。加入乙酸乙酯1 mL，於 $60^{\circ}\text{C}$ 下攪拌10分鐘後，於 $25^{\circ}\text{C}$ 下攪拌整夜。濾取固體並進行乾燥，藉此獲得式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶。對於式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶，未鑑定分子結構(胺基體/亞胺基體)。

#### 【0082】

將式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖5。

於粉末X射線繞射圖案中，於繞射角度( $2\theta$ ):  $7.7\pm 0.2^{\circ}$ 、 $8.1\pm 0.2^{\circ}$ 、

12.6±0.2°、16.7±0.2°、18.5±0.2°、19.4±0.2°、20.7±0.2°、22.0±0.2°、23.7±0.2°及25.3±0.2°處可見強峰。

於上述粉末X射線繞射峰中，作為式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶，繞射角度(2θ)：8.1±0.2°、16.7±0.2°、20.7±0.2°、22.0±0.2°及25.3±0.2°處之強峰尤其具有特徵性。

### 【0083】

將式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶之拉曼光譜之結果示於圖6。

於638.4 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、676.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、724.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、749.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、876.9 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1008.7 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1105.9 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1294.8 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1363.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1409.2 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1457.0 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1506.4 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1526.5 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1577.4 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1624.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1688.3 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、2952.0 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、2980.5 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、3073.7 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>及3121.6 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>處可見主要拉曼光譜峰。

### 【0084】

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之鉀鹽I型結晶於749.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1008.7 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1363.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1506.4 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>、1577.4 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>及1624.1 cm<sup>-1</sup>±2 cm<sup>-1</sup>處具有拉曼光譜峰。

[實施例4]

### 【0085】

於化合物(I-0115)190 mg中加入琥珀酸46.4 mg(1.1 eq)及乙腈3.8 mL，於室溫下攪拌1小時。濾取固體並進行乾燥，藉此獲得式(I-B)所表

示之化合物之琥珀酸I型共晶。對於式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶，未鑑定分子結構(胺基體/亞胺基體)。

#### 【0086】

將式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶之粉末X射線繞射之結果示於圖7。

於粉末X射線繞射圖案中，於繞射角度( $2\theta$ )： $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.3\pm 0.2^\circ$ 、 $13.4\pm 0.2^\circ$ 、 $14.4\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $19.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 及 $24.4\pm 0.2^\circ$ 處可見強峰。

於上述粉末X射線繞射峰中，作為式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶，繞射角度( $2\theta$ )： $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $18.7\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 及 $24.4\pm 0.2^\circ$ 處之強峰尤其具有特徵性。

#### 【0087】

將式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶之拉曼光譜之結果示於圖8。

於 $631.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $676.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $748.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $812.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1025.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1114.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1229.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1331.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1374.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1515.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1636.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1665.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1712.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1737.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2953.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2982.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $3069.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $3127.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處可見主要拉曼光譜峰。

#### 【0088】

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之琥珀酸I型共晶於 $676.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $748.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1025.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1374.6\text{ cm}^{-1}$

$1\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1515.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $1665.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

[實施例5]

**【0089】**

於化合物(I-0115)150 mg中加入乙酸乙酯750  $\mu\text{L}$ ，於 $60^\circ\text{C}$ 下攪拌整夜。瀘取固體並進行乾燥，藉此獲得式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶。對於式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶，未鑑定分子結構(胺基體/亞胺基體)。

**【0090】**

將式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖9。

於粉末X射線繞射圖案中，於繞射角度( $2\theta$ )： $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $12.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、 $19.8\pm 0.2^\circ$ 、 $23.3\pm 0.2^\circ$ 、 $24.5\pm 0.2^\circ$ 、及 $26.1\pm 0.2^\circ$ 處可見強峰。

於上述粉末X射線繞射峰中，作為式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶，繞射角度( $2\theta$ )： $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $9.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $17.5\pm 0.2^\circ$ 、及 $19.8\pm 0.2^\circ$ 處之強峰尤其具有特徵性。

**【0091】**

將式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶之拉曼光譜之結果示於圖10。

於 $630.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $672.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $744.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $805.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $997.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1020.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1297.9\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1335.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1362.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1461.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$

$1$ 、 $1505.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1527.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1629.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1645.9\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1755.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2943.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2982.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $3060.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $3104.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $3123.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處可見主要拉曼光譜峰。

#### 【0092】

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之無水物I型結晶於 $630.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $744.6\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $997.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1362.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1461.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1505.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $1755.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

[實施例6]

#### 【0093】

於化合物(I-0115)95 mg中加入1 mol/L氫氧化鈉水溶液187  $\mu\text{L}$ (1.05 eq)及乙腈1 mL，進行溶劑乾燥。於所獲得之固體5 mg中加入乙腈100  $\mu\text{L}$ ，於 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌整夜。濾取固體並進行乾燥，藉此獲得式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶。對於式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶，未鑑定分子結構(胺基體/亞胺基體)。

#### 【0094】

將式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶之粉末X射線繞射之結果示於圖11。

於粉末X射線繞射圖案中，於繞射角度( $2\theta$ )： $6.6\pm 0.2^\circ$ 、 $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $11.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $16.0\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、 $26.6\pm 0.2^\circ$ 、及 $28.9\pm 0.2^\circ$ 處可見強峰。

於上述粉末X射線繞射峰中，作為式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型

結晶，繞射角度( $2\theta$ )： $8.1\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.2\pm 0.2^\circ$ 、 $23.4\pm 0.2^\circ$ 、及 $26.6\pm 0.2^\circ$ 處之強峰尤其具有特徵性。

#### 【0095】

將式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶之拉曼光譜之結果示於圖12。

於 $638.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $675.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $746.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1013.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1106.9\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1126.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1299.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1367.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1407.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1457.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1504.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1526.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1581.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1629.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1711.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $2959.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $3062.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $3125.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處可見主要拉曼光譜峰。

#### 【0096】

於一個實施方式中，式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶於 $746.8\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1013.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1367.2\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1504.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1526.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、及 $1581.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰。

#### 【0097】

將式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶之示差熱-熱重量同步測定(TG/DTA)分析結果示於圖13。結果，於約 $72^\circ\text{C}$ 至約 $105^\circ\text{C}$ 確認到伴有吸熱峰之8.1%之重量減少。

根據以上之測定結果，認為式(I-B)所表示之化合物之鈉鹽I型結晶為包含2.5~3當量之水之結晶。

#### 【0098】

以下，記載本發明化合物之生物試驗例。

本發明之式(I)所表示之化合物只要具有冠狀病毒3CL蛋白酶抑制作用，抑制冠狀病毒3CL蛋白酶即可。

具體而言，於以下記載之評價方法中，IC<sub>50</sub>較佳為50 μM以下，更佳為1 μM以下，進而更佳為100 nM以下。

### 【0099】

試驗例 1：使用表現人類 TMPRSS2 之 Vero E6 細胞 (Vero E6/TMPRSS2細胞)之細胞病變效應(CPE)抑制效果確認試驗

<操作順序>

- 受驗試樣之稀釋、分注

預先將受驗試樣藉由DMSO稀釋至適度之濃度，製作2~5倍階段性稀釋系列後，分注至384孔板中。

- 細胞及SARS-CoV-2之稀釋、分注

將VeroE6/TMPRSS2細胞(JCRB1819， $5 \times 10^3$ 細胞/孔)與SARS-CoV-2(100~300TCID<sub>50</sub>/孔)在培養基(MEM，2%FBS、青黴素-鏈黴素)中進行混合，分注至裝有受驗試樣之孔中之後，於CO<sub>2</sub>培養箱中培養3天。

- CellTiter-Glo(註冊商標)2.0之分注及發光訊號之測定

使培養3天之培養板恢復至室溫後，將CellTiter-Glo(註冊商標)2.0分注至各孔中，藉由板式混合器進行混合。放置一定時間後，藉由讀板儀測定發光訊號(Lum)。

### 【0100】

<各測定項目值之算出>

- 50% SARS-CoV-2感染細胞死亡抑制濃度(EC<sub>50</sub>)算出

於將x設為化合物濃度之對數值，將y設為效能百分比時，藉由以下

之Logistic回歸方程式近似抑制曲線，算出代入了 $y = 50(\%)$ 時之 $x$ 之值，並將之作為 $EC_{50}$ 。

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

$$\text{效能百分比} = \{(\text{樣品} - \text{病毒對照}) / (\text{細胞對照} - \text{病毒對照})\} * 100\%$$

細胞對照：細胞對照孔之發光訊號之平均值

病毒對照：病毒對照孔之發光訊號之平均值

$\min$ ：y軸下限值， $\max$ ：y軸上限值， $X50$ ：反曲點之x座標， $\text{Hill}$ ： $\min$ 與 $\max$ 之中間點處之曲線之斜率

### 【0101】

本質上如上所述對本發明化合物進行試驗。將結果示於以下。

### 【0102】

化合物I-0115：0.328  $\mu\text{M}$

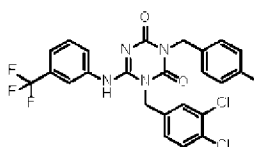
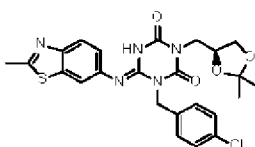
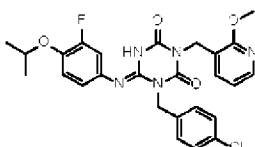
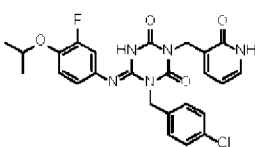
### 【0103】

#### [參考例1]

本質上如試驗例1所示對國際公開第2012/020749號(專利文獻1)之化合物I-0679、I-0683、I-0685及I-1603、國際公開第2013/089212號(專利文獻2)之化合物I-575及I-580、以及國際公開第2010/092966號(專利文獻3)之化合物I-066進行試驗。將結果示於以下之表中。

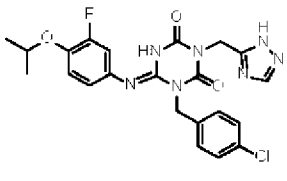
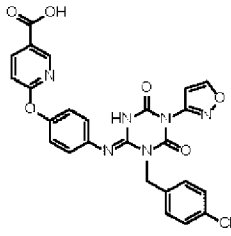
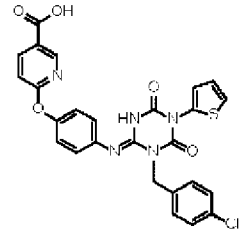
### 【0104】

#### [表7]

	專利文獻3 化合物I-066	專利文獻1 化合物I-1603	專利文獻1 化合物I-0683	專利文獻1 化合物I-0685
結構式				
$EC_{50}[\mu\text{M}]$	>50.0	>50.0	>50.0	>50.0

## 【0105】

[表8]

	專利文獻1 化合物I-0679	專利文獻2 化合物I-580	專利文獻2 化合物I-575
結構式			
EC50[μM]	>50.0	>50.0	>50.0

## 【0106】

國際公開第2012/020749號(專利文獻1)之化合物I-0679、I-0683、I-0685及I-1603、國際公開第2013/089212號(專利文獻2)之化合物I-575及I-580、以及國際公開第2010/092966號(專利文獻3)之化合物I-066係於最大50 μM之濃度下未顯現出冠狀病毒增殖抑制活性。

## 【0107】

試驗例2：對SARS-CoV-2 3CL蛋白酶之抑制活性試驗

<材料>

- 市售之重組SARS-CoV-2 3CL蛋白酶
- 市售之受質肽

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

- 內部標準肽

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C<sub>6</sub>, 15N)-Gln(序列編號：2)

Dabcyl-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu(13C<sub>6</sub>, 15N)-Gln 可參考文獻 (Atherton, E.; Sheppard, R. C., 「In Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach」, IRL Press at Oxford University Press, 1989. 及第57頁(發明說明書))

Bioorg. Med. Chem., 5卷, 9號, 1997年, 1883-1891頁等)來合成。以下示出一例。

使用Rink醯胺樹脂, 藉由Fmoc固相合成來合成H-Lys-Thr-Ser-Ala-Val-Leu( $^{13}\text{C}_6$ ,  $^{15}\text{N}$ )-Glu(resin)-O $\alpha$ OtBu(Lys側鏈經Boc保護, Thr側鏈經第三丁基保護, Ser側鏈經第三丁基保護, Glu之C末端OH經第三丁基保護, 使Glu側鏈之羧酸與樹脂縮合)。N末端DabcyI基之修飾係使用EDC/HOBT, 使4-二甲基胺基偶氮苯-4'-羧酸(DabcyI-OH)於樹脂上進行縮合。最終去保護、及自樹脂之切割係藉由以TFA/EDT=95:5進行處理而進行。其後, 藉由逆相HPLC(high performance liquid chromatography, 高效液相層析法)進行純化。

- RapidFire試劑盒C4 A型

<操作順序>

- 分析緩衝液之製備

於本試驗中, 使用由20 mM之Tris-HCl、100 mM之氯化鈉、1 mM之EDTA、10 mM之DTT、0.01%BSA所構成之分析緩衝液。對於IC<sub>50</sub>值為10 nM以下之化合物, 使用由20 mM之Tris-HCl、1 mM之EDTA、10 mM之DTT、0.01%BSA所構成之分析緩衝液。

- 受驗試樣之稀釋、分注

預先將受驗試樣藉由DMSO稀釋至適度之濃度, 製作2~5倍階段性稀釋系列後, 分注至384孔板中。

- 酵素與受質之添加、酵素反應

於所準備之化合物培養板中添加8  $\mu\text{M}$ 之受質、及6或0.6 nM之酵素溶液, 於室溫下進行3~5小時培養。其後, 加入反應終止液(0.067  $\mu\text{M}$  內部

標準，0.1%甲酸、10或25%乙腈)終止酵素反應。

- 反應產物之測定

反應結束之培養板係使用RapidFire System 360及質譜儀(Agilent, 6550 iFunnel Q-TOF)、或Rapid Fire System 365及質譜儀(Agilent, 6495C Triple Quadrupole)進行測定。作為測定時之流動相，使用A溶液(75%異丙醇、15%乙腈、5 mM之甲酸銨)及B溶液(0.01%三氟乙酸、0.09%甲酸)。

藉由質譜儀所檢測到之反應產物係使用RapidFire積分器或可進行同等解析之程式算出，作為製品面積值。又，亦算出同時檢測到之內部標準，作為內部標準面積值。

<各測定項目值之算出>

- P/IS之算出

藉由下述式計算以上項目中所獲得之面積值，算出P/IS。

$P/IS = \text{製品面積值} / \text{內部標準面積值}$

- 50% SARS-CoV-2 3CL蛋白酶抑制濃度(IC<sub>50</sub>)算出

於將x設為化合物濃度之對數值，將y設為抑制百分比時，藉由以下之Logistic回歸方程式近似抑制曲線，算出代入了y = 50(%)時之x之值，並將之作為IC<sub>50</sub>。

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

$$\text{抑制百分比} = \{1 - (\text{樣品} - \text{對照(-)}) / (\text{對照(+)} - \text{對照(-)})\} * 100$$

對照(-)：酵素抑制條件孔之P/IS之平均值

對照(+): DMSO對照孔之P/IS之平均值

min：y軸下限值，max：y軸上限值，X50：反曲點之x座標，Hill：

min與max之中間點處之曲線之斜率

**【0108】**

本質上如上所述對本發明化合物進行試驗。將結果示於以下。

**【0109】**

化合物I-0115：0.010  $\mu$ M

**【0110】**

以下所示之製劑例僅為例示，並不意在對發明之範圍進行任何限定。

本發明之化合物可藉由任意之先前路徑，尤其是藉由經腸、例如經口，例如以錠劑或膠囊劑之形態，或者藉由非經口，例如以注射液劑或懸浮劑之形態，在局部，例如以洗劑、凝膠劑、軟膏劑或乳霜劑之形態，或者以經鼻形態或栓劑形態，以醫藥組合物之形式投予。同時包含至少1種藥學上所容許之載體或稀釋劑、以及游離形態或藥學上所容許之鹽之形態之本發明之化合物的醫藥組合物可藉由先前之方法，利用混合、造粒或塗佈法進行製造。例如，作為經口用組合物，可採用含有賦形劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑等及有效成分等之錠劑、顆粒劑、膠囊劑。又，作為注射用組合物，可採用溶液劑或懸浮劑，可經殺菌，又，亦可含有保存劑、穩定劑、緩衝劑等。

[產業上之可利用性]

**【0111】**

本發明之化合物具有對冠狀病毒3CL蛋白酶之抑制作用，從而認為可用作與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病或狀態之治療劑及/或預防劑。



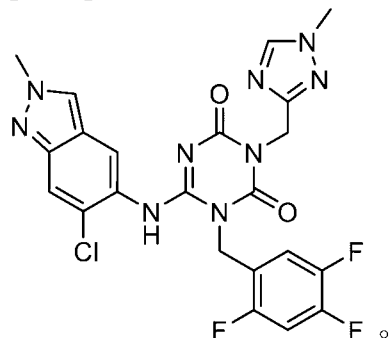
I815396

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種化合物或其製藥上所容許之鹽，該化合物係由以下式表示：

[化1]

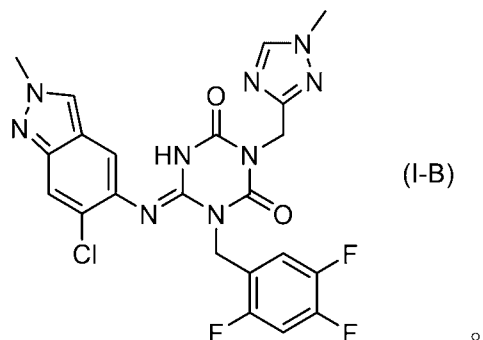


### 【請求項2】

如請求項1之化合物或其製藥上所容許之鹽，其用於治療及/或預防與冠狀病毒3CL蛋白酶相關之疾病。

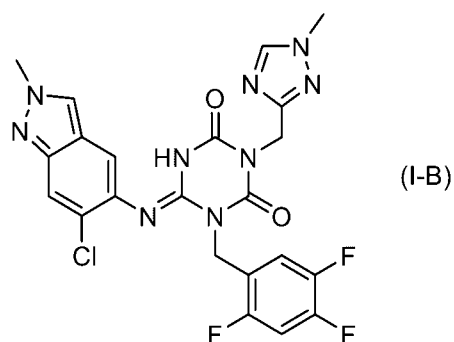
### 【請求項3】

一種複合體，其包含式(I-B)所表示之化合物及反丁烯二酸，



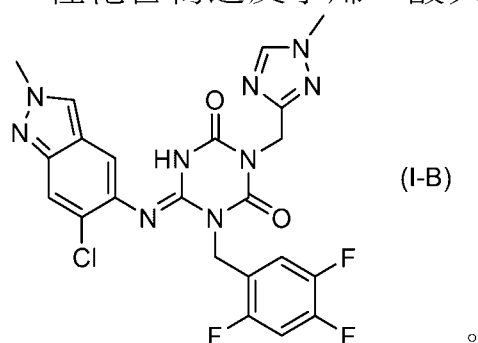
### 【請求項4】

如請求項3之複合體，其中式(I-B)所表示之化合物及反丁烯二酸以1：1之莫耳比存在，



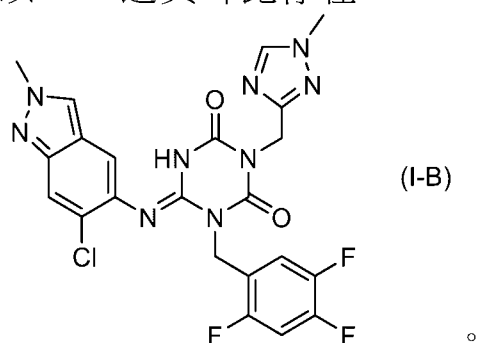
## 【請求項5】

一種化合物之反丁烯二酸共晶，該化合物係由式(I-B)所表示，



## 【請求項6】

如請求項5之反丁烯二酸共晶，其中式(I-B)所表示之化合物及反丁烯二酸以1：1之莫耳比存在，



## 【請求項7】

如請求項6之反丁烯二酸共晶，其係於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角度(2θ)：9.5±0.2°、10.9±0.2°、18.6±0.2°、23.5±0.2°及24.6±0.2°處具有強峰之反丁烯二酸I型共晶。

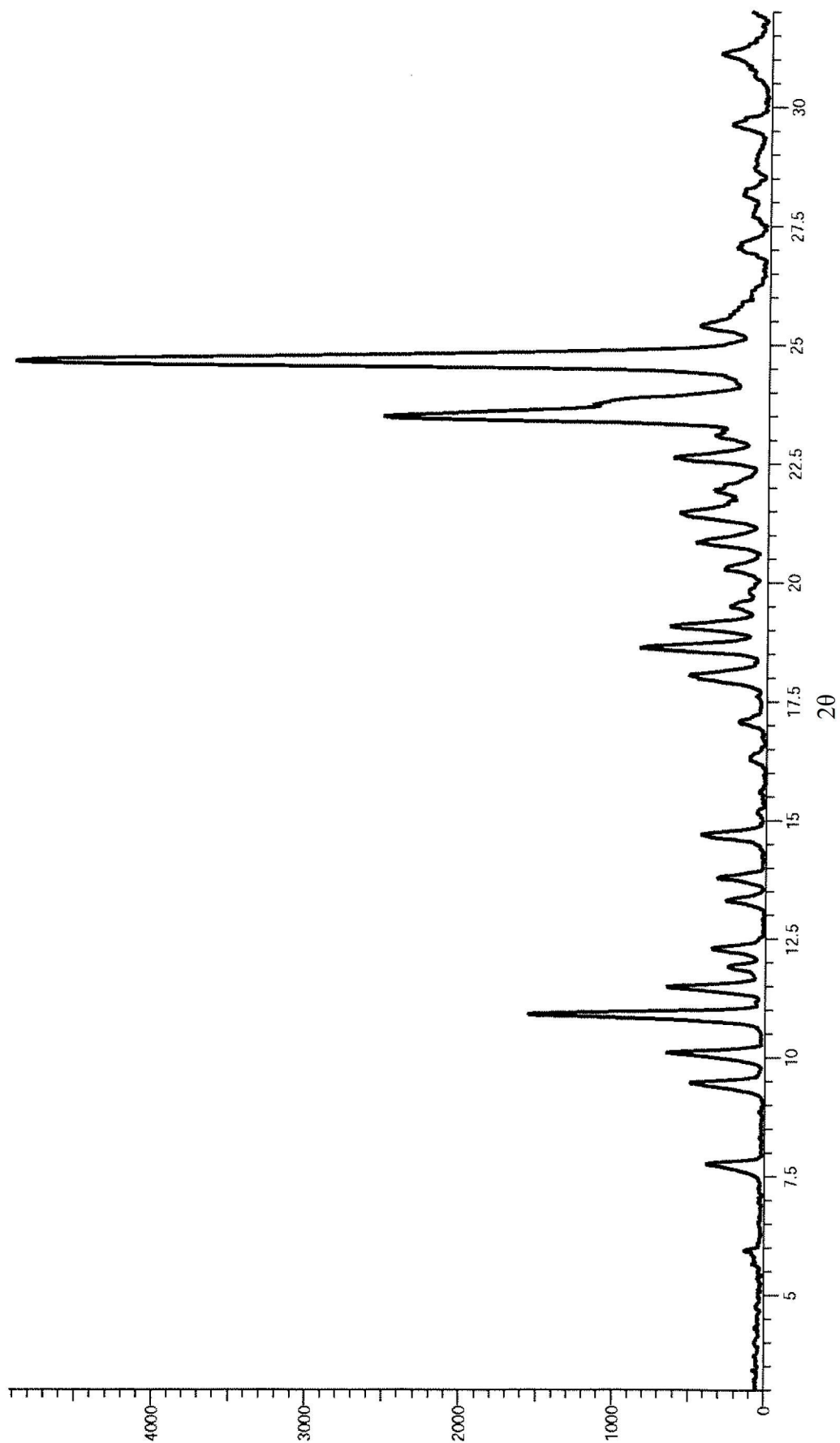
## 【請求項8】

如請求項6之反丁烯二酸共晶，其係於粉末X射線繞射光譜中，在繞射角度( $2\theta$ )： $7.8\pm 0.2^\circ$ 、 $9.5\pm 0.2^\circ$ 、 $10.1\pm 0.2^\circ$ 、 $10.9\pm 0.2^\circ$ 、 $13.8\pm 0.2^\circ$ 、 $14.7\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.6\pm 0.2^\circ$ 、 $23.5\pm 0.2^\circ$ 及 $24.6\pm 0.2^\circ$ 處具有強峰之反丁烯二酸I型共晶。

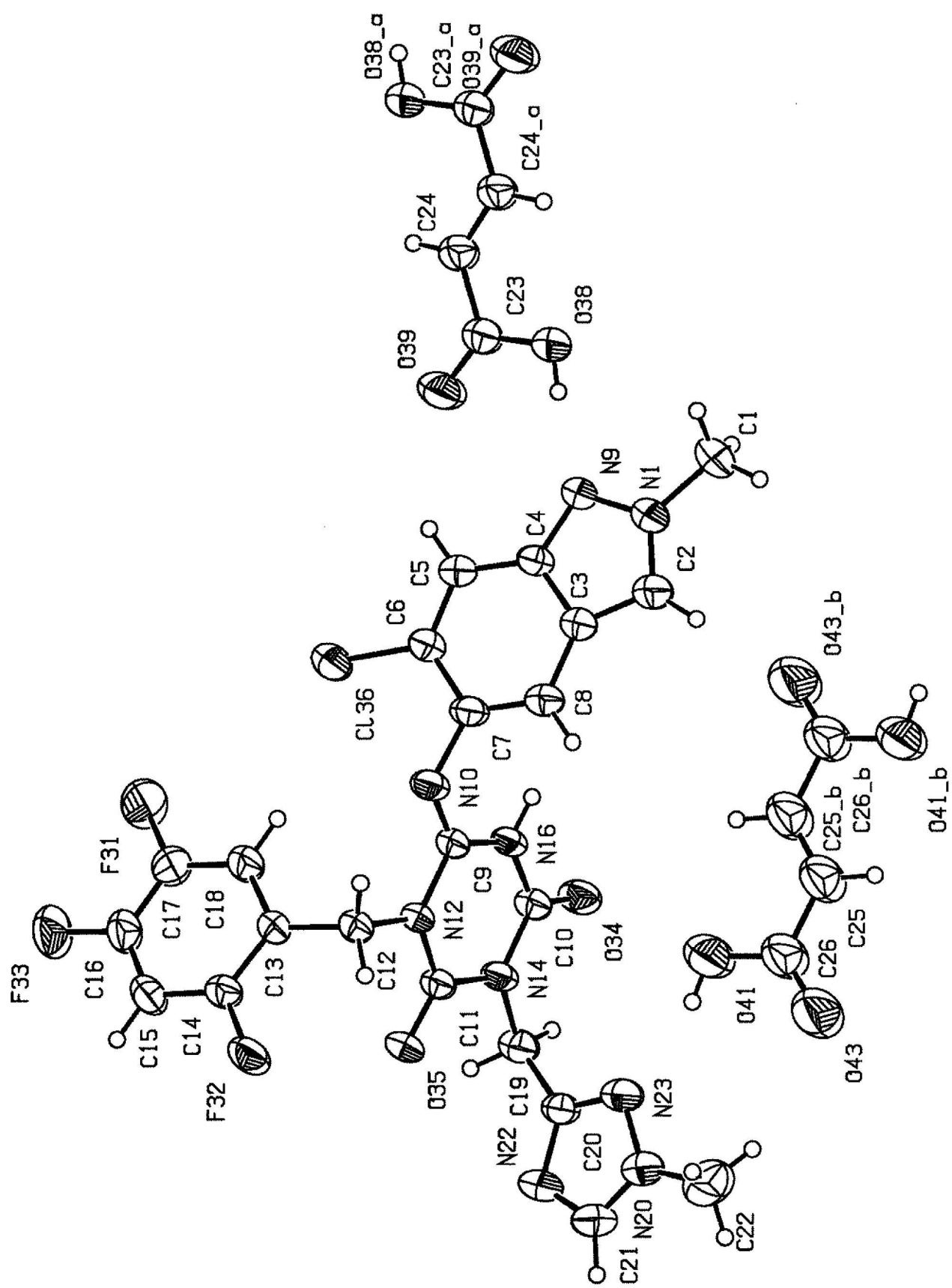
**【請求項9】**

如請求項6之反丁烯二酸共晶，其係於拉曼光譜中，在 $676.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $748.0\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1029.3\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1374.4\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1515.5\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1665.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 、 $1715.7\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 及 $1739.1\text{ cm}^{-1}\pm 2\text{ cm}^{-1}$ 處具有拉曼光譜峰之反丁烯二酸I型共晶。

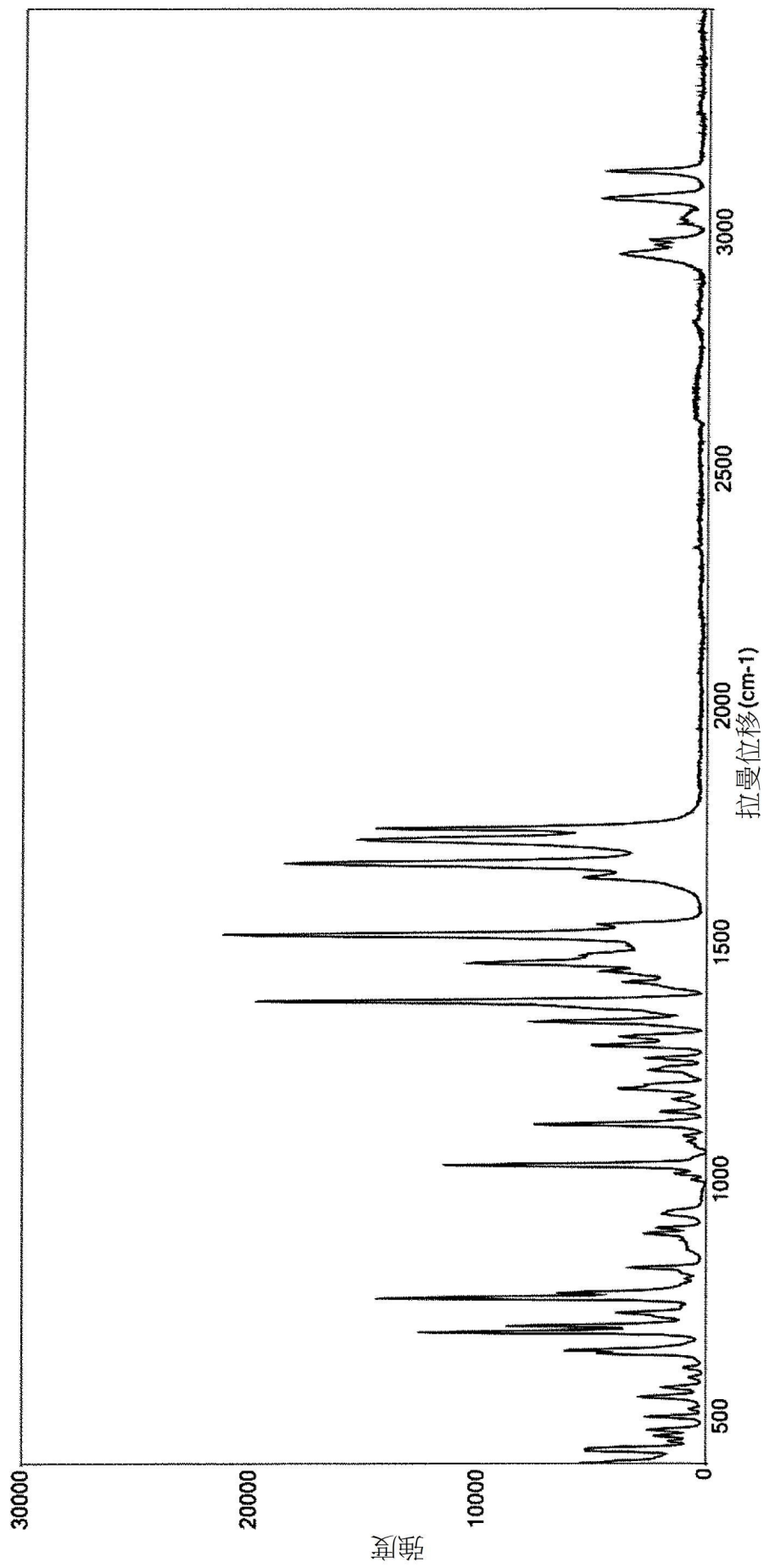
【發明圖式】



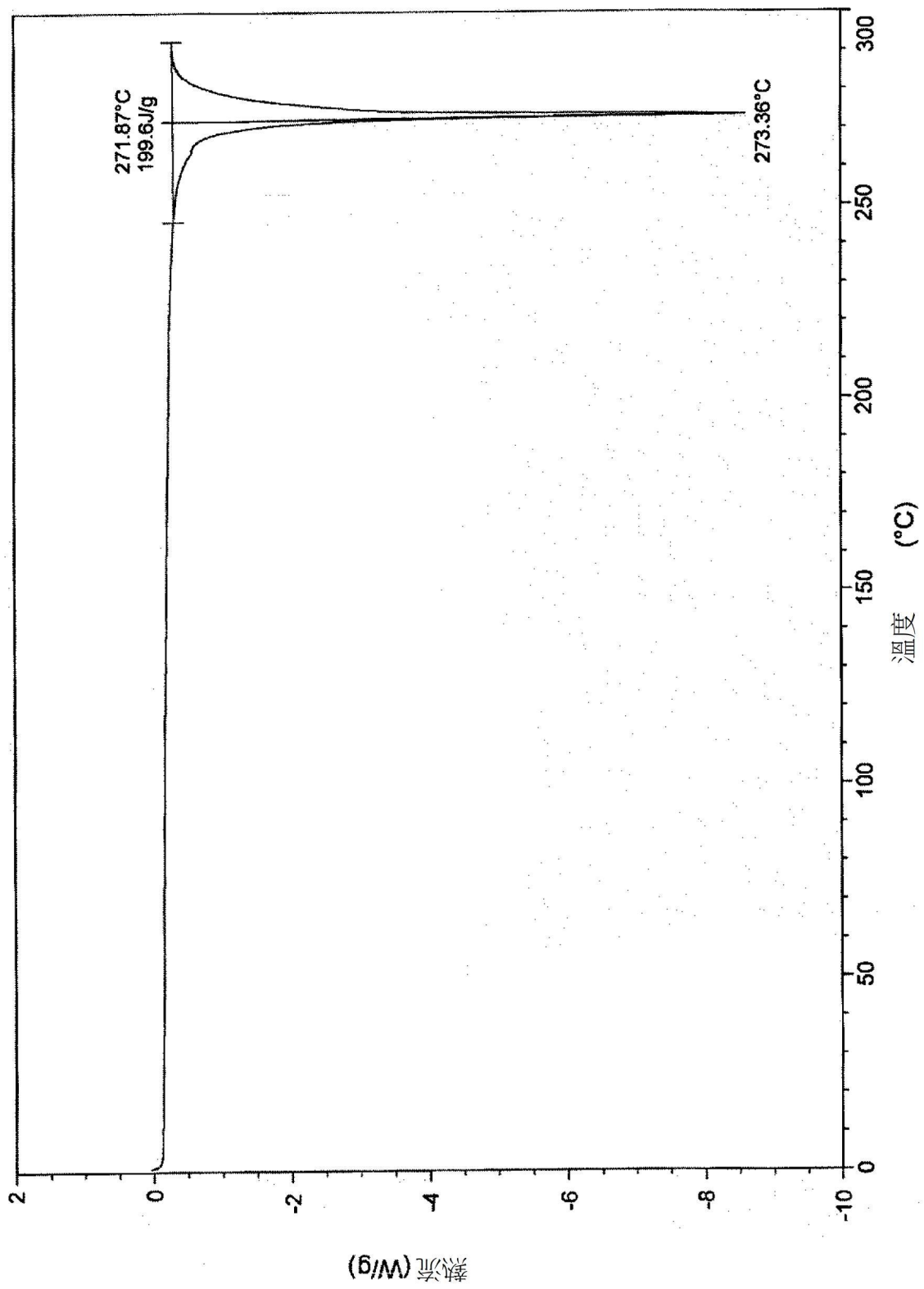
【圖1】



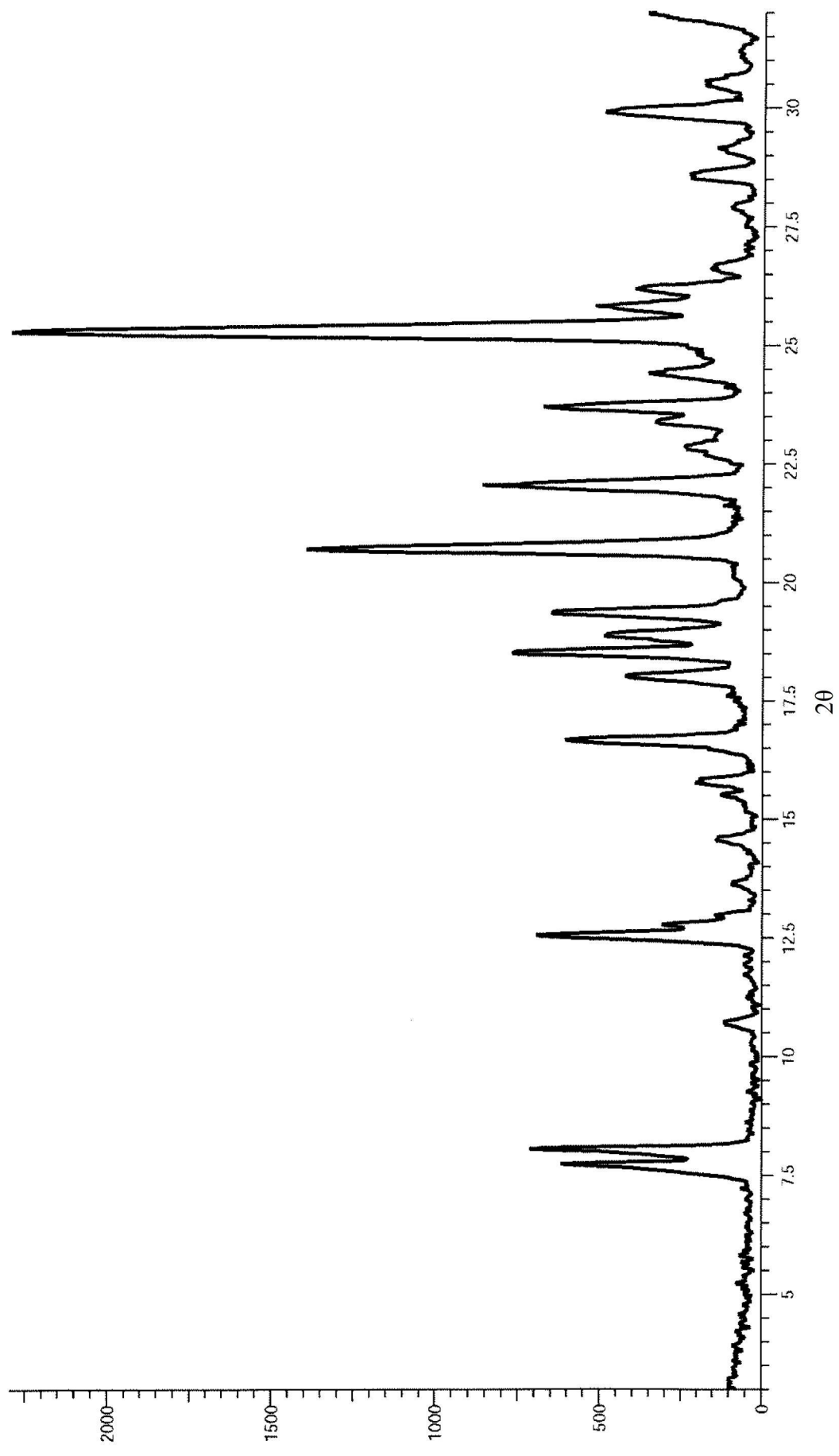
【圖2】



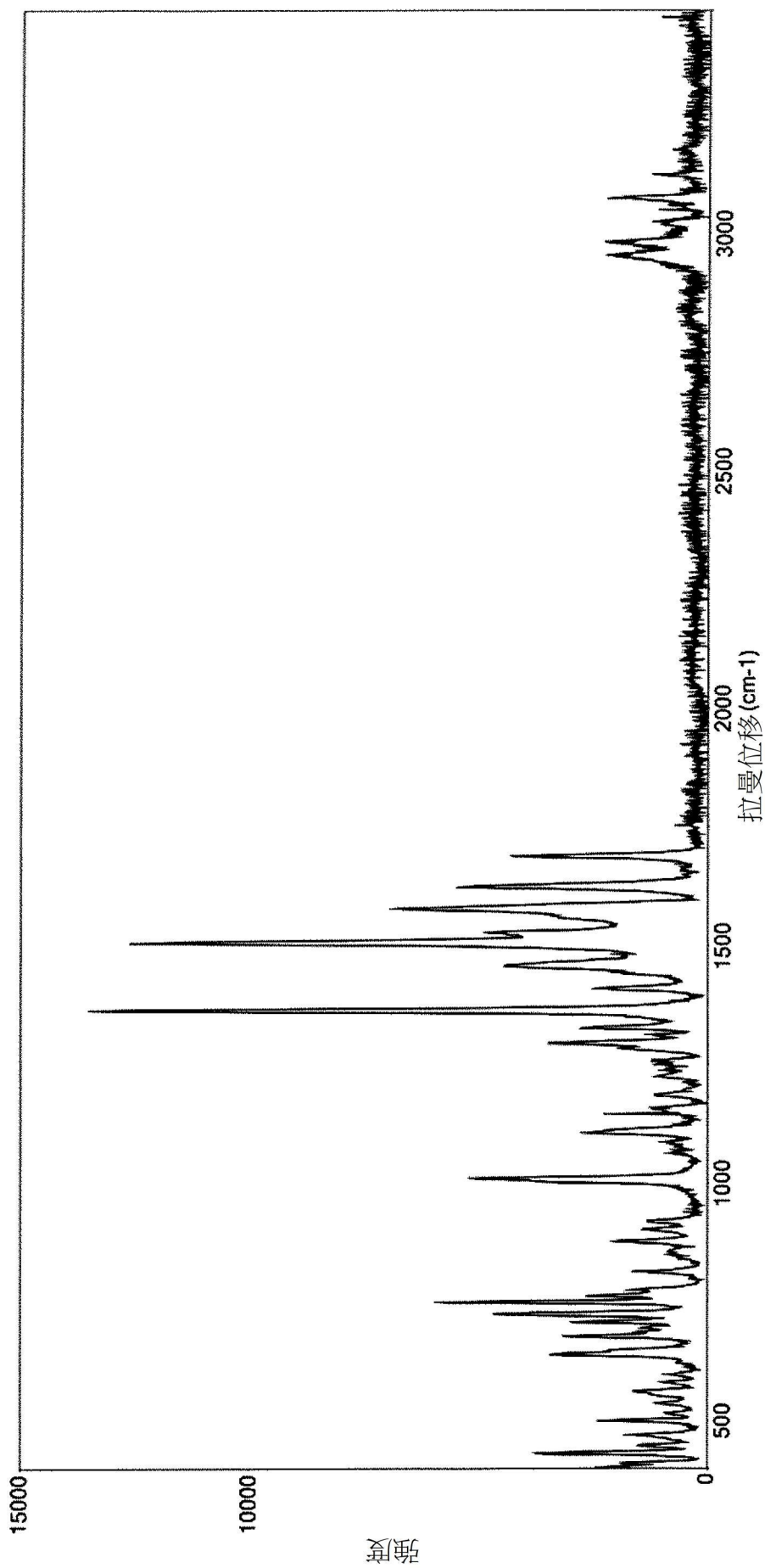
【圖3】



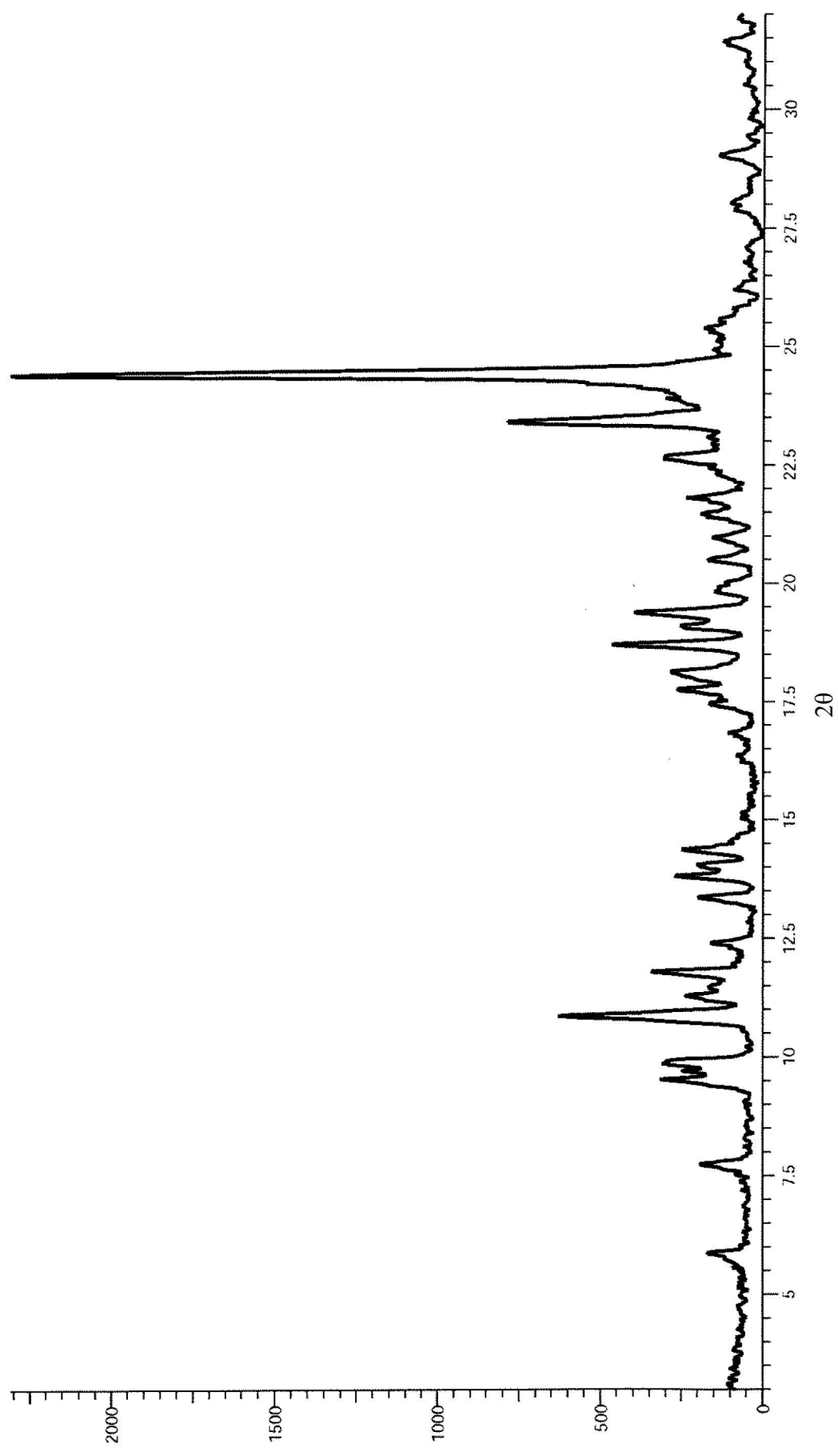
【圖4】



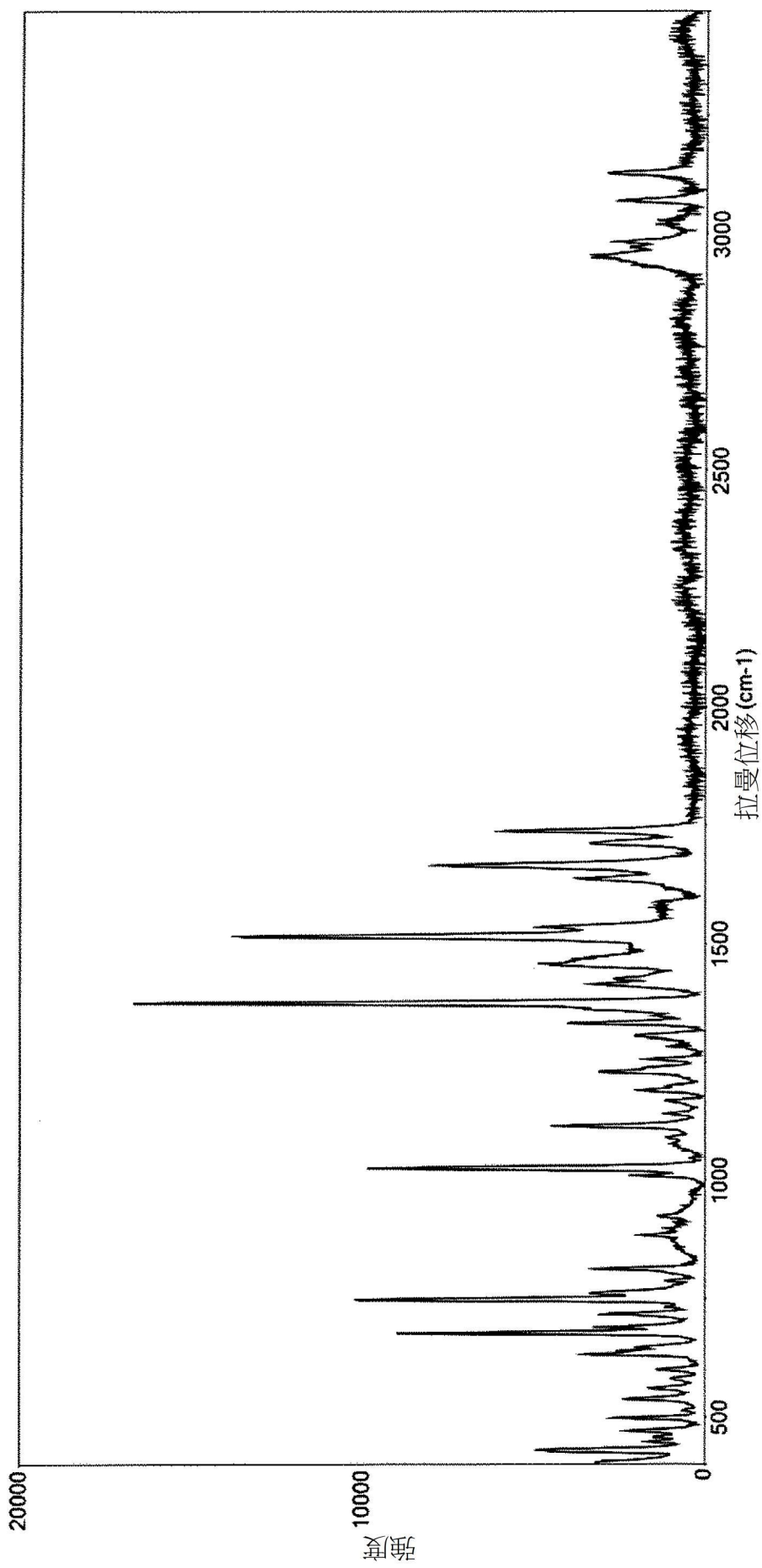
【圖5】



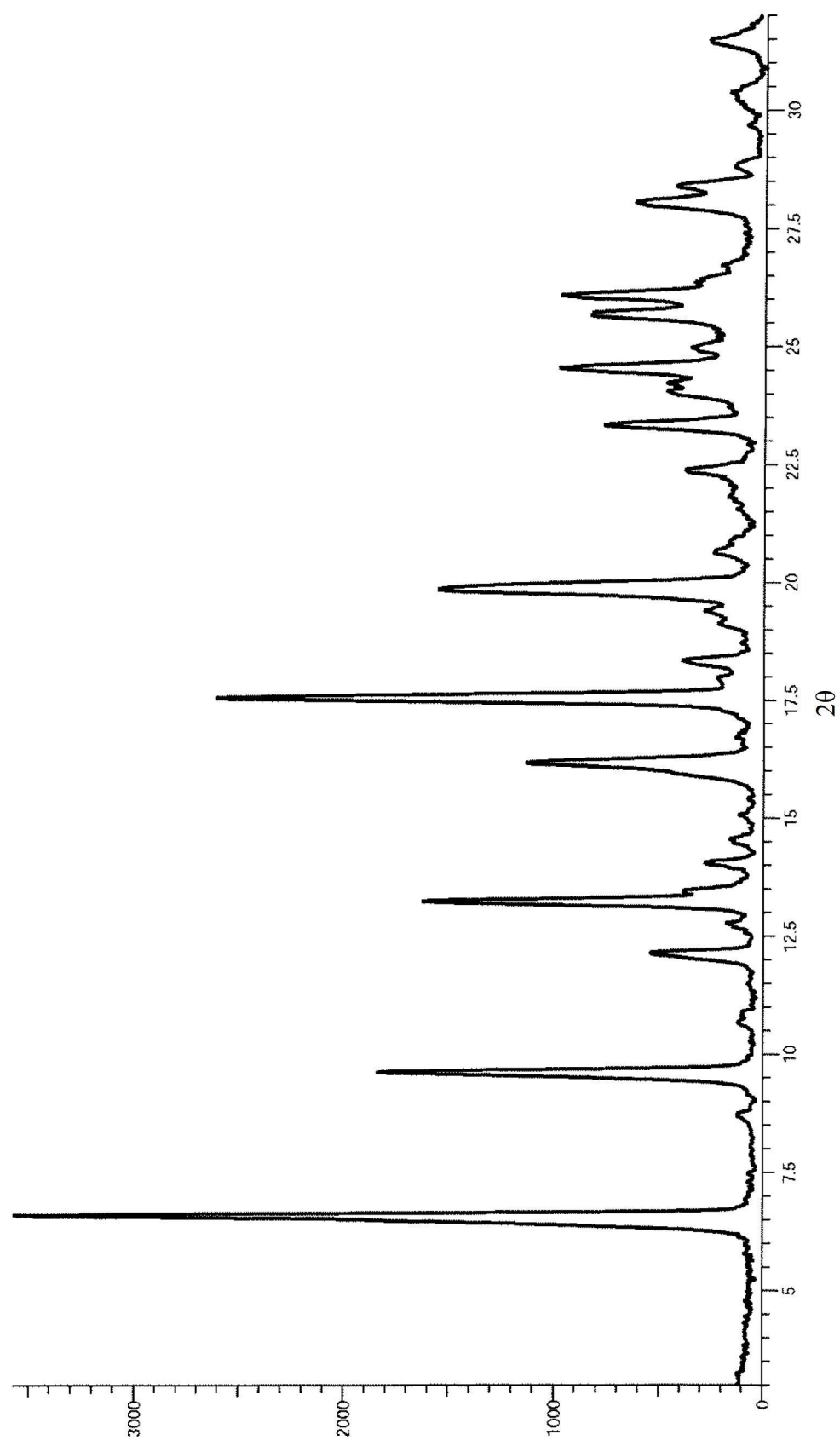
【圖6】



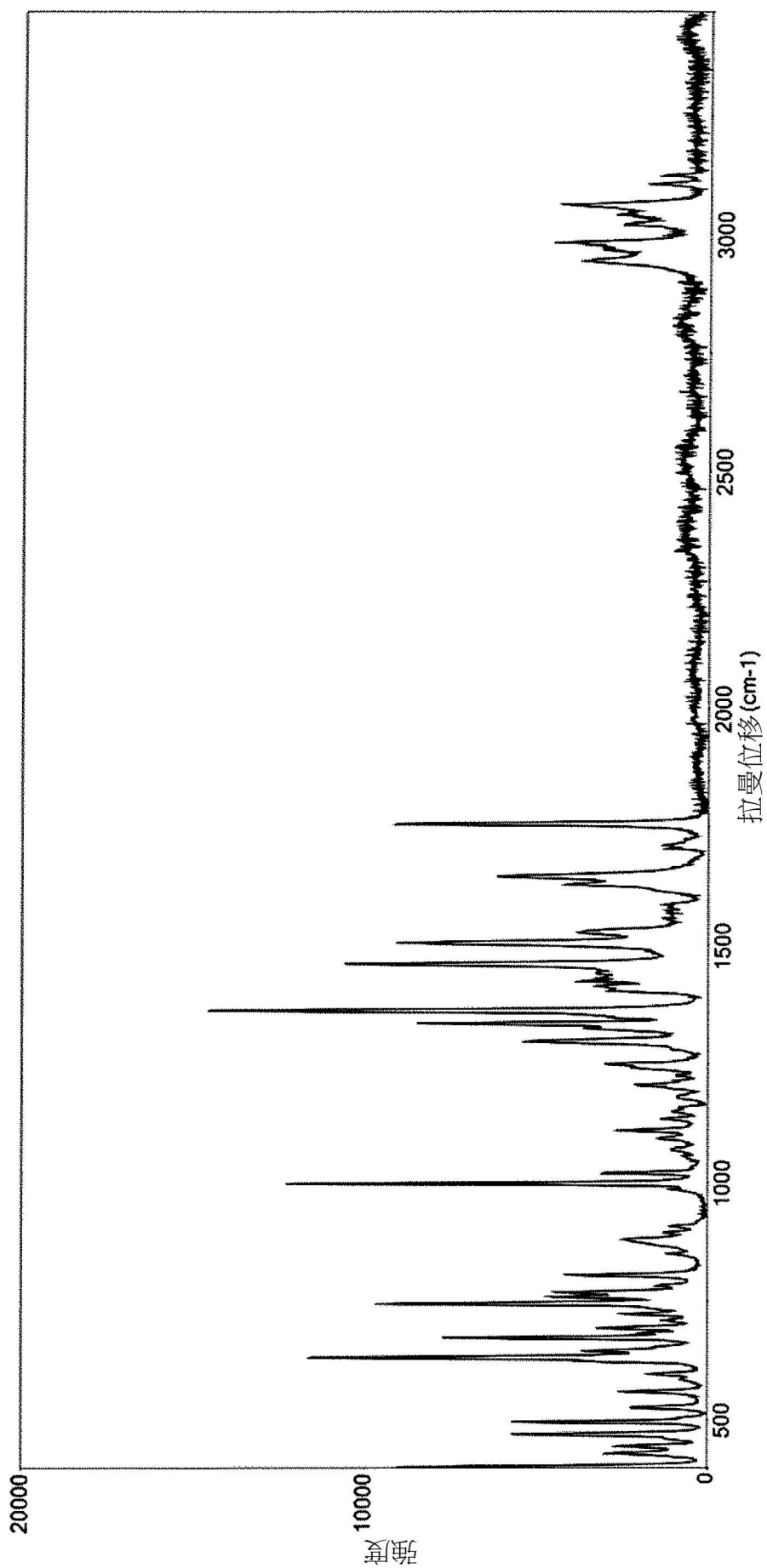
【圖7】



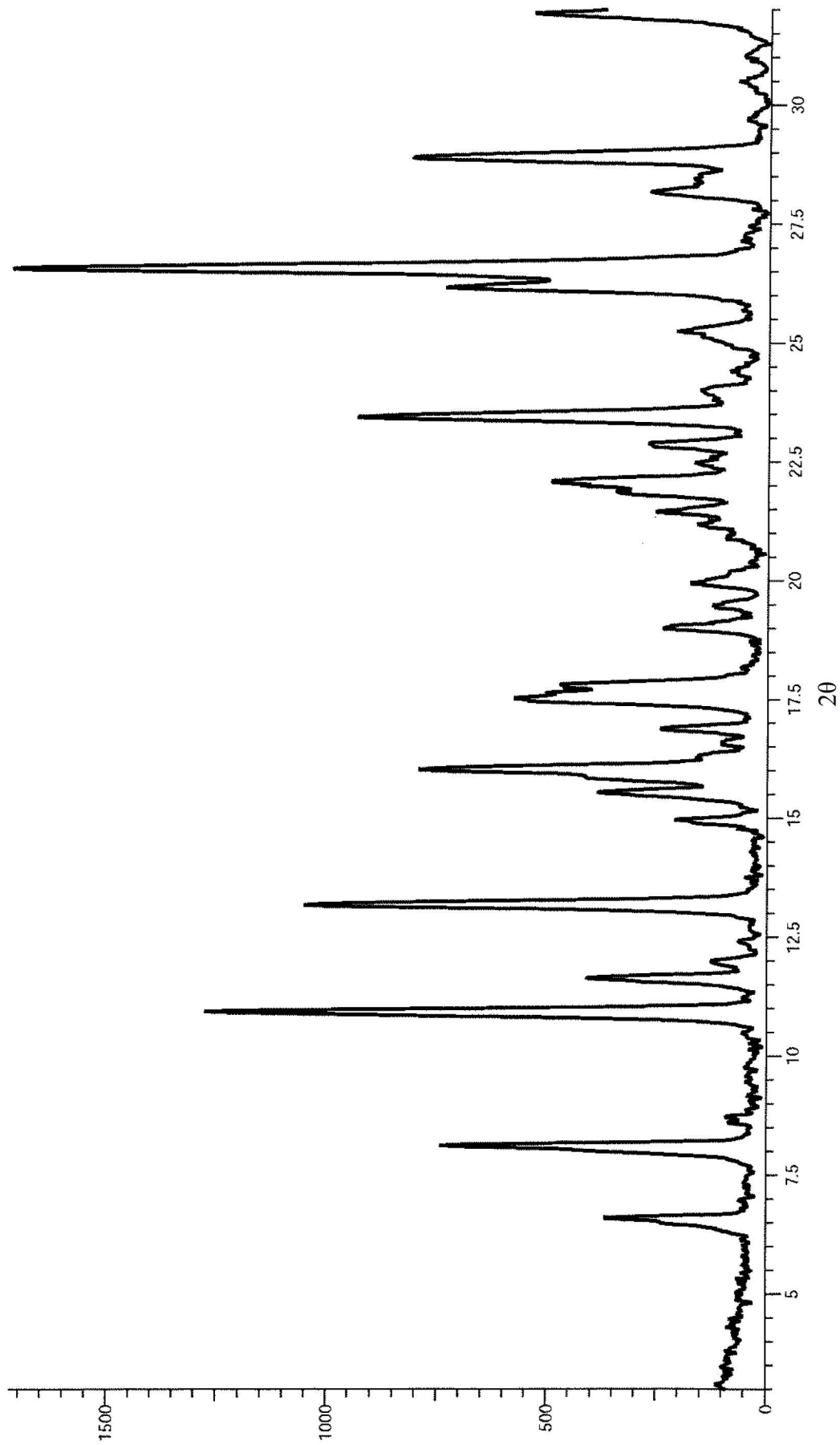
【圖8】



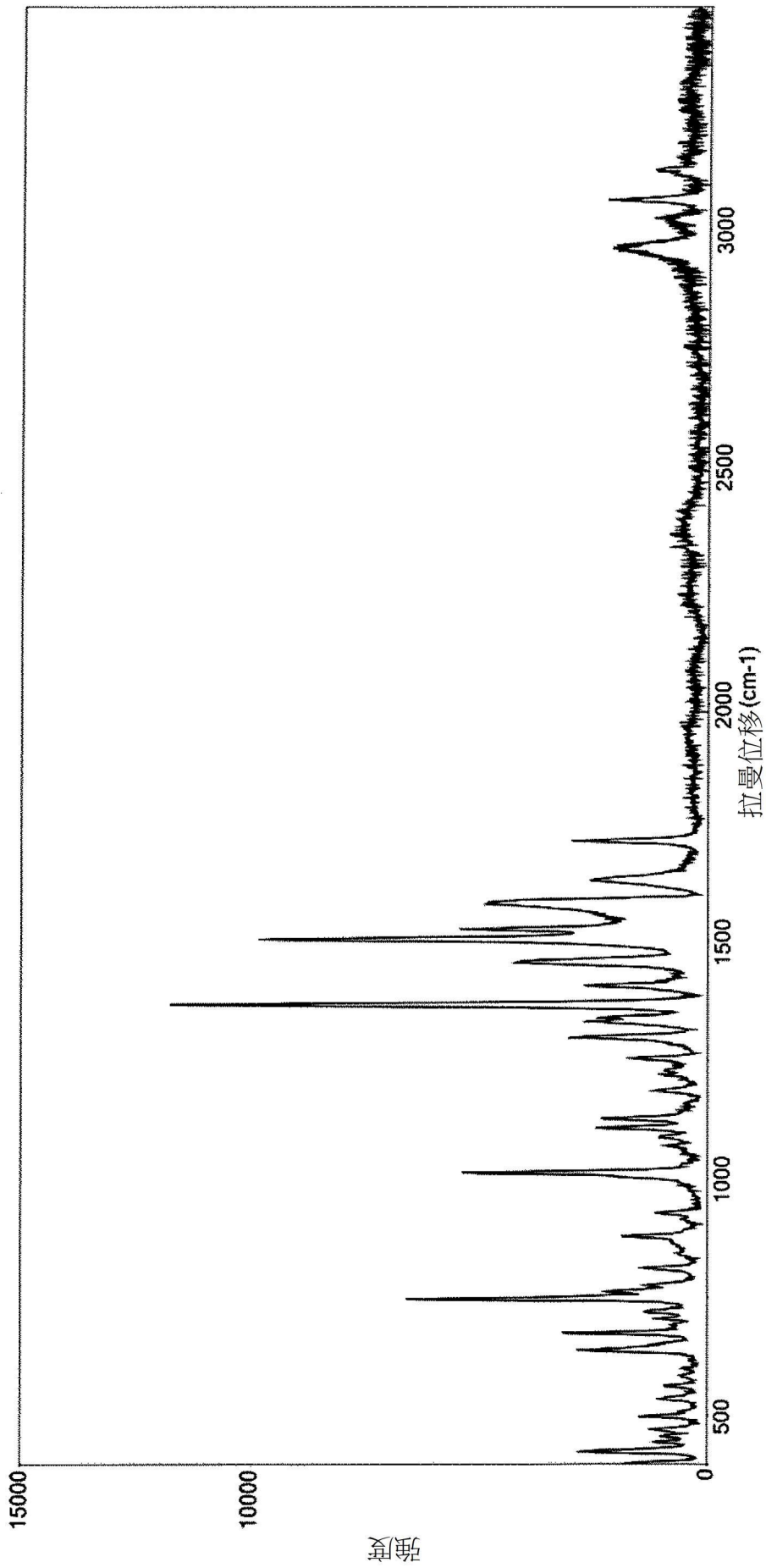
【圖9】



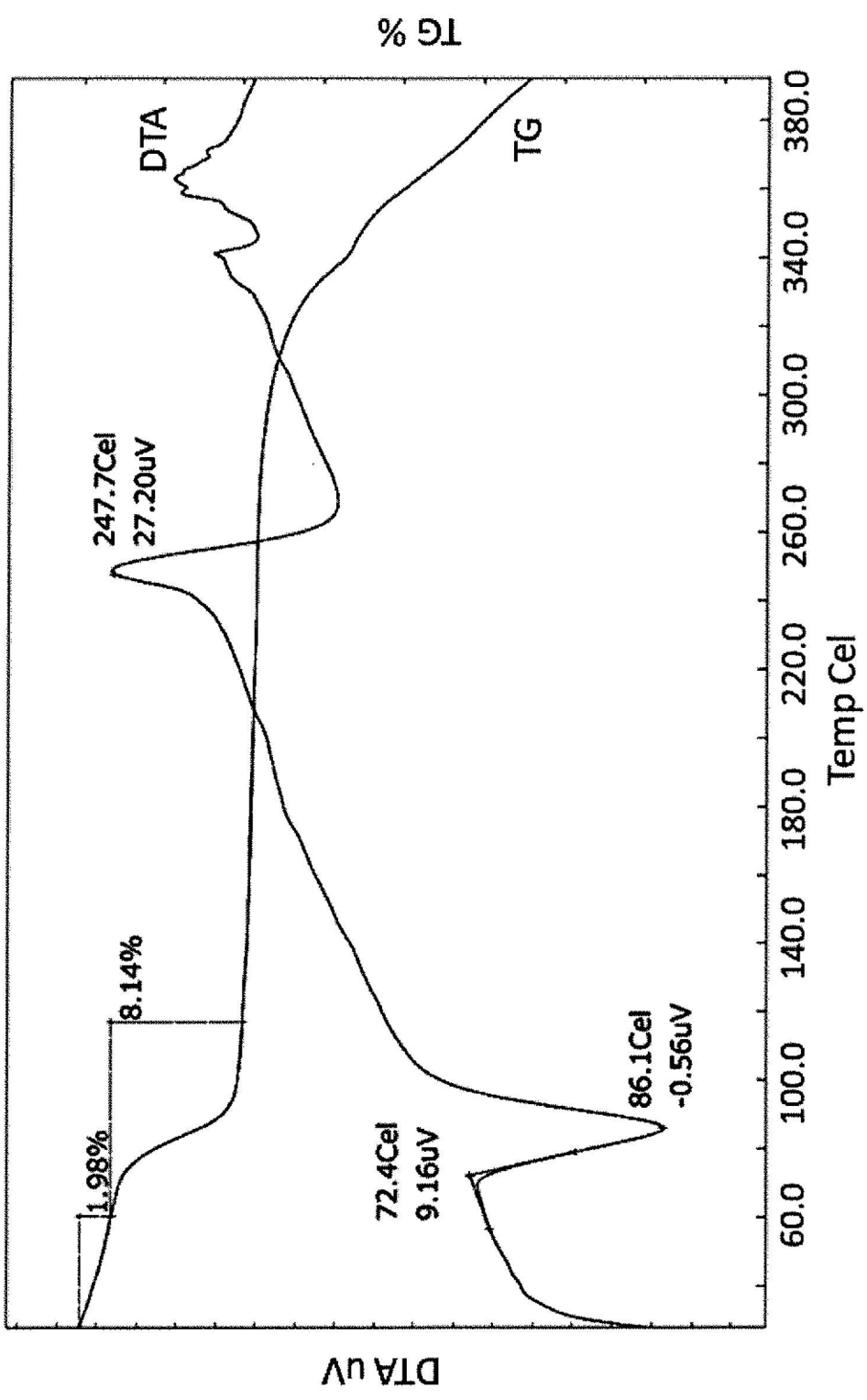
【圖10】



【圖11】



【圖12】



【圖13】