(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年10月26日(26.10.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/204271 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/122 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/015791

(22) 国際出願日： 2023年4月20日(20.04.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2022-070303 2022年4月21日(21.04.2022) JP

(71) 出願人：国立大学法人 鹿児島大学(**KAGOSHIMA UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目２１番２４号 Kagoshima (JP). 学校法人 芝浦工業大学(**SHIBAURA INSTITUTE OF TECHNOLOGY**) [JP/JP]; 〒1358548 東京都江東区豊洲３丁目７番５号 Tokyo (JP).

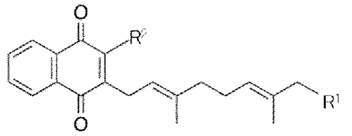
(72) 発明者： 岡本 実佳 (**OKAMOTO Mika**); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目２１番２４号 国立大学法人 鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 馬場 昌範(**BABA Masanori**); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目２１番２４号 国立大学法人 鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 須原 義智(**SUHARA Yoshitomo**); 〒1358548 東京都江東区豊洲３丁目７番５号 学校法人 芝浦工業大学内 Tokyo (JP). 本間 大暉(**HOMMA Taiki**); 〒1358548 東京都江東区豊洲３丁目７番５号 学校法人 芝浦工業大学内 Tokyo (JP).

(74) 代理人： 木村 満, 外 (**KIMURA Mitsuru** et al.); 〒1010054 東京都千代田区神田錦町二丁目７番地 協販ビル２階 Tokyo (JP).

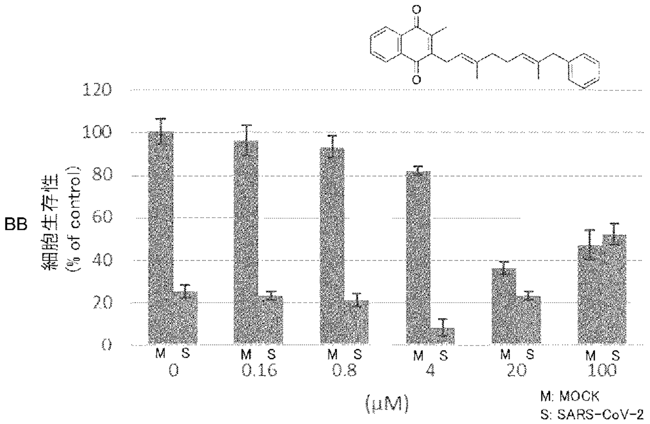
WO 2023/204271 A1

(54) Title: ANTI-SARS-COV-2 AGENT AND COMPOUND USE

(54) 発明の名称： 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤及び化合物の使用



AA
式1



AA Formula 1
BB Cell viability (% of control)

(57) Abstract: This anti-SARS-CoV-2 agent contains a compound represented by formula 1 or a salt thereof. [In formula 1, R^1 is a substituent having A that is a ring, and R^2 is $-CH_3$, -OH, $-NH_2$, or a halogen atom].

(57) 要約：抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、式１で表される化合物又はその塩を含む。［式１においてＲ^{1}は環であるＡを有する置換基であって、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_3$、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$又はハロゲン原子である。］

［続葉有］

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類：

— 国際調査報告(条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ： 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤及び化合物の使用

技術分野

[0001]　本発明は、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤及び化合物の使用に関する。

背景技術

[0002]　重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）を引き起こす新型コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）による感染症（ＣＯＶＩＤ－１９）では、肺炎の他に、脳梗塞等の中枢神経障害がみられる。海外ではＣＯＶＩＤ－１９による入院患者の３６～８５％に中枢神経障害が認められる。ＣＯＶＩＤ－１９の中枢神経障害の３９％は重症例で、そのうちの７７％が集中治療室に入院し、６０％が死亡したという報告もある。ＣＯＶＩＤ－１９に罹患後、軽症であっても、長期にわたって、ブレインフォグ（ｂｒａｉｎ　ｆｏｇ）と呼ばれる認知障害等の神経学的症状が継続する場合がある（ＣＯＶＩＤ－１９後症候群）。このように、ＣＯＶＩＤ－１９の中枢神経障害は感染者の治療予後に関わる重大な合併症となっている。

[0003]　抗炎症作用を有するビタミンＫがＣＯＶＩＤ－１９の病態に関与することが明らかになっている。例えば、非特許文献１では、肝外ビタミンＫが不足しているＣＯＶＩＤ－１９患者において、弾性線維の損傷と血栓症とを加速させる可能性が示唆されている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ａｎｔｏｎ　Ｓ．Ｍ．　Ｄｏｆｆｅｒｈｏｆｆ，外１６名，“Ｒｅｄｕｃｅｄ　Ｖｉｔａｍｉｎ　Ｋ　Ｓｔａｔｕｓ　ａｓ　ａ　Ｐｏｔｅｎｔｉａｌｌｙ　Ｍｏｄｉｆｉａｂｌｅ　Ｒｉｓｋ　Ｆａｃｔｏｒ　ｏｆ　Ｓｅｖｅｒｅ　Ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ　Ｄｉｓｅａｓｅ　２０１９”，Ｃｌｉｎ　Ｉｎｆｅｃｔ　Ｄｉｓ．，２０２１年，７３（１１），ｅ４０３９－ｅ４０４６

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 現在認可されているＣＯＶＩＤ－１９治療薬で中枢移行性が確認されたものはない。中枢移行性を有するビタミンＫの誘導体であれば、ＣＯＶＩＤ－１９における中枢神経障害の抑制にも有効な抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤となる可能性がある。

[0006] 本発明は上述の事情に鑑みてなされたものであり、ＣＯＶＩＤ－１９における中枢神経障害を抑制できる抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤及び化合物の使用を提供することを目的とする。

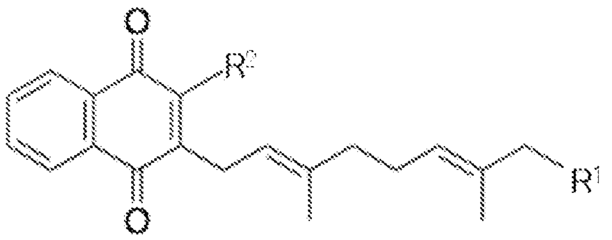
課題を解決するための手段

[0007] 上記非特許文献１においてビタミンＫの欠乏との関連が示唆された血栓症は、ＣＯＶＩＤ－１９における中枢神経障害の１つである脳梗塞の要因となりうる。本発明者は、中枢移行性が期待されるビタミンＫの各種誘導体をスクリーニングし、ビタミンＫの誘導体に抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を見いだし、本発明を完成させた。

[0008] 本発明の第１の観点に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、

式１で表される化合物又はその塩を含む。

[化1]



式1

［式１においてＲ^{1}は環であるＡを有する置換基であって、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はハロゲン原子である。］

[0009] 前記Ｒ^{1}は、

－Ａ又は－Ｘ－Ａであって、

ＸはＣＨ$_{2}$、ＮＨ又はＯであって、

Ａは少なくとも１個の置換基を有する炭化水素環又はヘテロ環である、

こととしてもよい。

[0010] 上記本発明の第１の観点に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡポリメラーゼを阻害するためのものであってもよい。

[0011] Ａが、飽和若しくは不飽和の３～８員の単環式炭化水素環、環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和若しくは不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環、飽和若しくは不飽和の３～１５員の二環式炭化水素環、又は環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和若しくは不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環である、

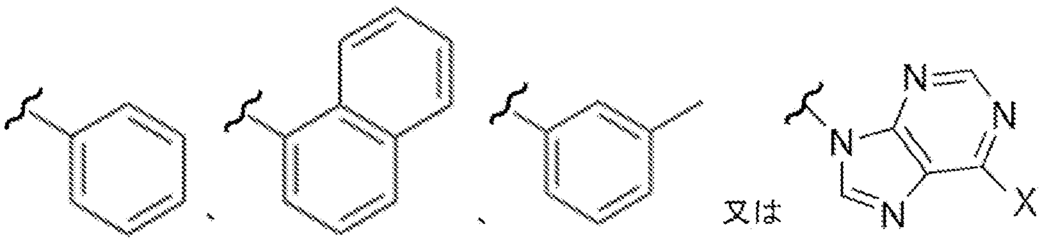
こととしてもよい。

[0012] 前記Ｒ[1]は、

－Ａであって、

Ａは、

[化2]



［ＸはＨ又はハロゲン原子である。］

である、

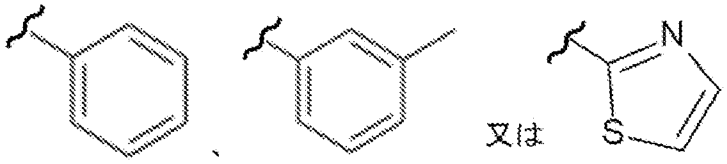
こととしてもよい。

[0013] 前記Ｒ[1]は、

－ＮＨ－Ａであって、

Ａは、

[化3]



である、

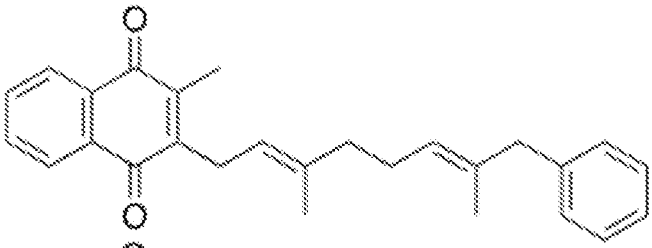
ことこととしてもよい。

[0014] 前記化合物は、

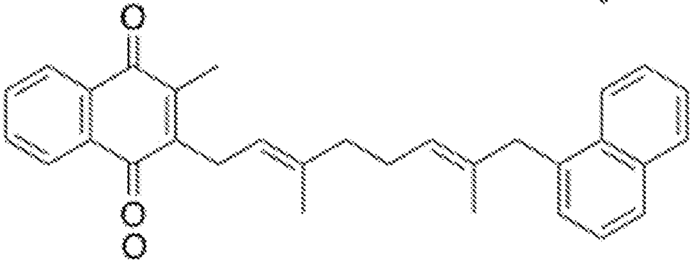
式２、式３、式４、式５、式６、式７又は式８で表される、

こととしてもよい。

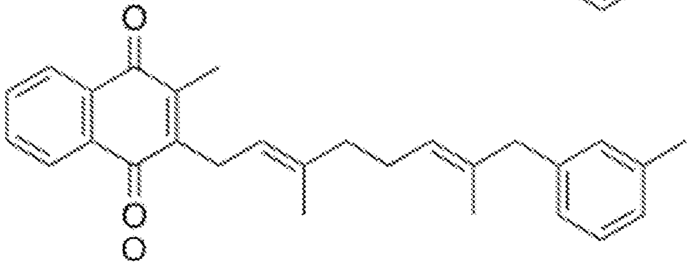
[化4]



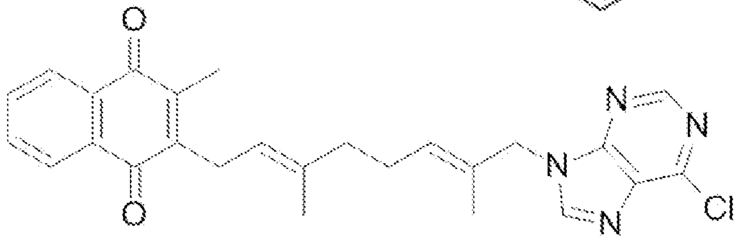
式2



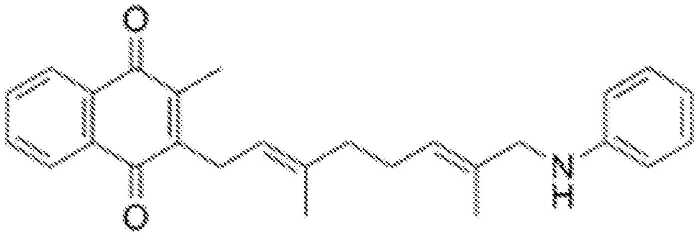
式3



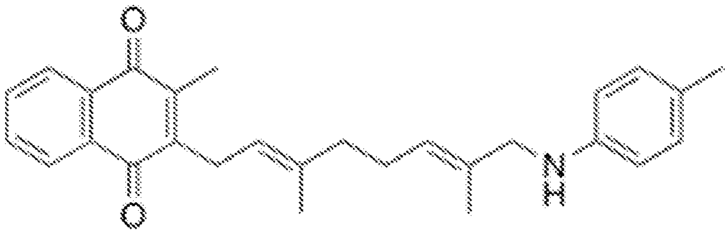
式4



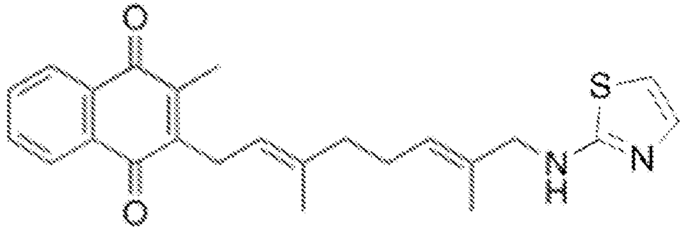
式5



式6



式7

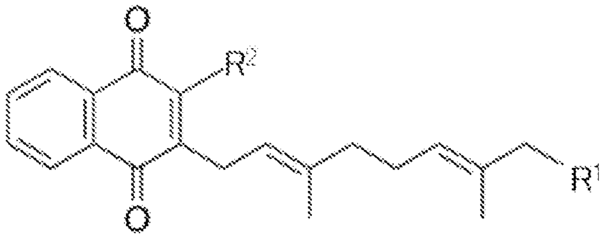


式8

[0015] 本発明の第２の観点に係る使用は、

抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の製造のための式１で表される化合物又はその塩の使用である。

[化5]



式1

［式１においてＲ^{1}は環であるＡを有する置換基であって、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_{3}$、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はハロゲン原子である。］

発明の効果

[0016] 本発明によれば、ＣＯＶＩＤ－１９における中枢神経障害を抑制できる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]実施例に係るビタミンＫ誘導体１０ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示す図である。

[図2]実施例に係るビタミンＫ誘導体１２ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示す図である。

[図3]実施例に係るビタミンＫ誘導体Ｓｕ－１の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示す図である。

[図4]実施例に係るビタミンＫ誘導体１５ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示す図である。

[図5]実施例に係るビタミンＫ誘導体１６ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示す図である。

[図6]比較例としてのビタミンＫの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性の評価結果を示す図である。（Ａ）はビタミンＫ１（フィロキノン）の結果を示す。（Ｂ）はビタミンＫ２（メナキノン）の結果を示す。（Ｃ）はビタミンＫ３（メナジオン）の結果を示す、（Ｄ）はビタミンＫ４（メナジオール）の結果を示す。

[図7]比較例としてのビタミンＫ誘導体の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性の評価結果を示す図である。（Ａ）はビタミンＫ３　２，３－エポキシドの結果を示す。（Ｂ）は２－イソプロピオチオール－３－メチル－１，４－ナフトキノンの結果を示す。（Ｃ）は１，４－ナフトキノンの結果を示す。（Ｄ）は２－メトキシ－３－メチル－１，４－ナフトキノンの結果を示す。

[図8]比較例としてのビタミンＫ誘導体の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性の評価結果を示す図である。（Ａ）は２，３－ジクロロ－１，４－ナフトキノンの結果を示す。（Ｂ）はジュグロンの結果を示す。（Ｃ）はプルンバギンの結果を示す。（Ｄ）はメナキノン－７の結果を示す。

[図9]比較例としてのビタミンＫ誘導体の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性の評価結果を示す図である。（Ａ）はシコニンの結果を示す。（Ｂ）はタンシノンＩＩＡの結果を示す。

[図10]ビタミンＫ誘導体のＲＮＡポリメラーゼ阻害活性の結果を示す図である。

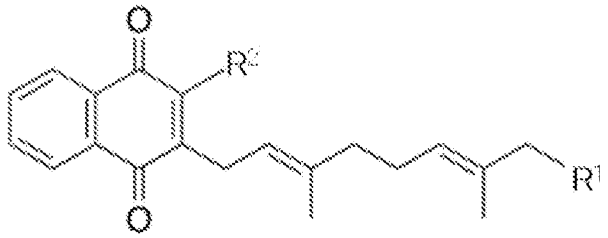
発明を実施するための形態

[0018]　本発明に係る実施の形態について図面を参照して説明する。なお、本発明は下記の実施の形態及び図面によって限定されるものではない。なお、下記の実施の形態において、“有する”、“含む”又は“含有する”といった表現は、“からなる”又は“から構成される”という意味も包含する。

[0019]　（実施の形態１）

本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、下記式１で表される化合物又はその塩を含む。式１においてR^1は環であるＡを有する置換基であって、R^2は$-CH_3$、$-OH$、$-NH_2$又はハロゲン原子である。

[化6]



式1

[0020]　R^1は－Ａ又は－Ｘ－Ａであってもよい。ＸはCH_2、ＮＨ又はＯであって、Ａは少なくとも１個の置換基を有する炭化水素環又はヘテロ環である。炭化水素環は、任意の炭素数で構成される環式炭化水素であれば特に限定されない。ヘテロ環は、環構成原子の中に少なくとも２種類の異なる元素を含む環である。環構成原子としては、例えば、炭素、ホウ素、窒素、酸素、リン及び硫黄が挙げられ、好ましくは炭素、窒素、酸素及び硫黄である。炭化水素環及びヘテロ環が有する置換基は、例えば、メチル基、エチル基、水酸基、アミノ基及びハロゲン原子である。炭化水素環及びヘテロ環における置換基の位置は、イソプレン単位［Ｃ－Ｃ＝Ｃ（CH_3）－Ｃ］の末端の炭素に結合する原子を基準にしてオルト位でもメタ位でもパラ位でもよい。

[0021]　好ましくは、Ａは飽和又は不飽和の３～８員の単環式炭化水素環である。“不飽和”の環とは芳香環又は不飽和結合を一部に含む飽和の環をいう。当該単環式炭化水素環としては、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼン等が挙げられる。

[0022]　Ａは環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和又は不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環であってもよい。ヘテロ原子として窒素原子を含有する飽和又は不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環としては、具体的には、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、テトラヒドロピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアゾール、テトラゾール、ジヒドロトリアジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、アゼパン、１，４－ジアゼパン等が挙げられる。ヘテロ原子として酸素原子を含有する飽和又は不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環としては、例えば、フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられる。ヘテロ原子として硫黄原子を含有する飽和又は不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環としては、具体的には、チオフェン、テトラヒドロチオフェ

ン、チオピラン、テトラヒドロチオピラン等が挙げられる。

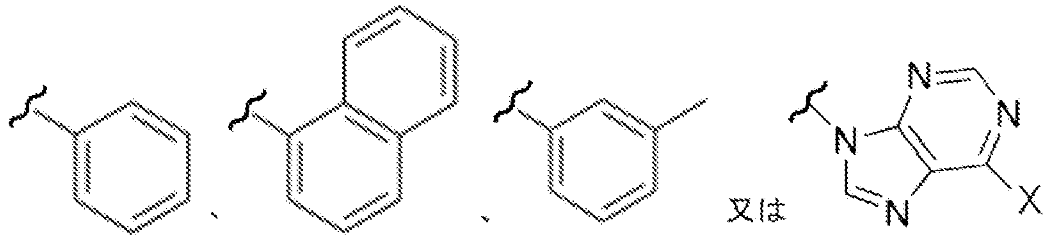
[0023] Ａは飽和又は不飽和の３～１５員の二環式炭化水素環であってもよい。二環式炭化水素環は、縮合二環炭化水素環を含む。当該二環式炭化水素環としては、具体的には、デカリン、インデン、ナフタレン、アズレン、テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0024] Ａは環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和又は不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環であってもよい。二環式ヘテロ環は、いずれかの環がヘテロ原子を含有してもよいし、すべての環がヘテロ原子を含有していてもよい。ヘテロ原子として窒素原子を含有する飽和又は不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環としては、例えば、インドール、インドリン、イソインドール、イソインドリン、ベンゾイミダゾール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、シンノリン、キノキサリン、キナゾリン、ピラゾロピリジン、ベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン等が挙げられる。ヘテロ原子として酸素原子を含有する飽和又は不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環としては、例えば、ベンゾフラン、クロマン、ベンゾジオキソール等が挙げられる。ヘテロ原子として硫黄原子を含有する飽和又は不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環としては、例えば、ベンゾチオフェン等が挙げられる。

[0025] 上記の他、Ａとしては、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、モルホリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、チアゾール、チアゾリン、チアジアゾール、イソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、チエノピリジン、イミダゾチアゾール、チエノピラジン、ベンゾチアジン、ベンゾチアゼピン、ベンゾオキサチイン等が挙げられる。

[0026] 好ましくは、Ａは、

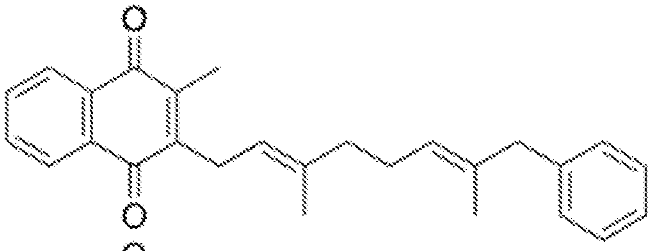
[化7]



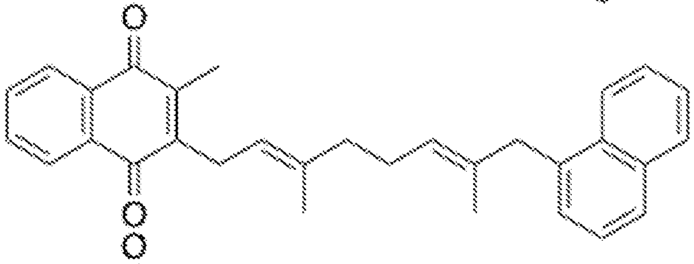
である。XはH又はハロゲン原子である。Xとしては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素及びアスタチンが挙げられ、特には塩素が好ましい。

[0027] R¹が－Aである場合、上記化合物は、好適には式２、式３、式４又は式５で表される。

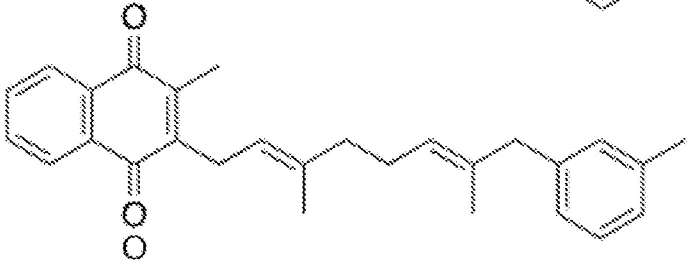
[化8]



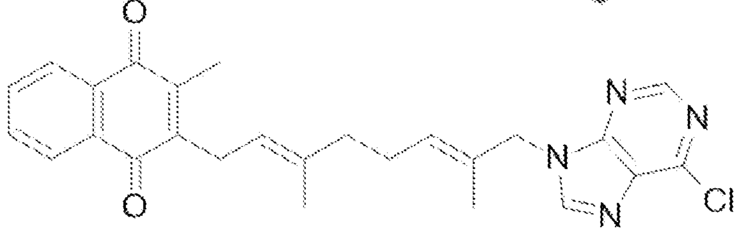
式2



式3



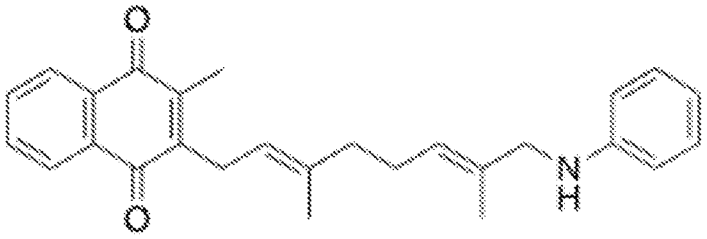
式4



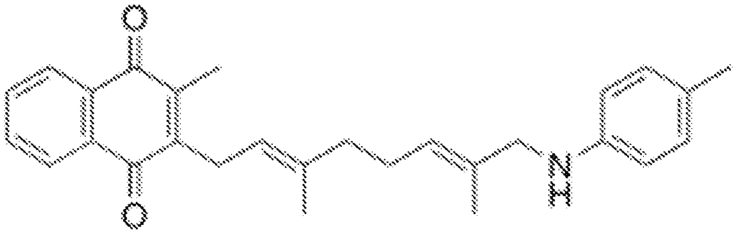
式5

[0028] R¹が－X－Aである場合、上記化合物は、好ましくは、式６、式７又は式８で表される。

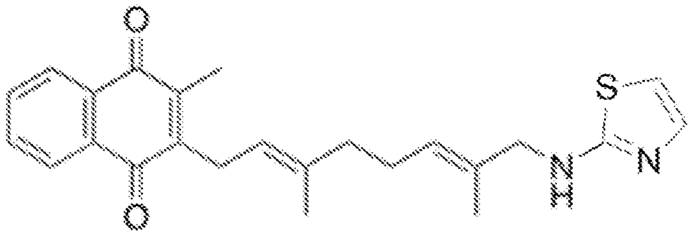
[化9]



式6



式7



式8

[0029]　上記化合物はその構造に基づいて公知の方法で製造できる。例えば、式２、式３及び式４で表される化合物の場合、２つのイソプレン単位から構成される側鎖の一端にそれぞれベンゼン、ナフタレン及びトルエンを結合させ、他端にメナジオンを結合させればよい。式６及び式７で表される化合物の場合、側鎖の一端にメナジオンを結合させ、他端にそれぞれアニリン及びトルイジンを結合させればよい。

[0030]　上記式１で表される化合物の塩は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して抗ウイルス活性を示し、かつ薬理学的に許容される塩であれば特に限定されない。塩は特に限定されず、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；並びに酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ｏ－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸塩、桂皮酸塩、マンデル酸塩、メタン

スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、１，２－エタンジスルホン酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－クロロベンゼンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、４－メチルビシクロ［２．２．２］オクト－２－エン－１－カルボン酸塩、グルコヘプタン酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、第三級ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、ムコン酸塩等の有機酸塩である。なお、抗ウイルス活性とは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の感染性、増殖能又は免疫回避能を低下させる活性を意味する。

[0031] 本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、既知の方法で製造され、有効成分として０．００００01～９９．９質量%、０．０００01～９９．８質量%、０．０００1～９９．７質量%、０．００1～９９．６質量%、０．０1～９９．５質量%、０．1～９９質量%、０．５～６０質量%、１～５０質量%又は１～２０質量%の上記化合物又はその塩を含む。抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、固形製剤であっても、液状製剤であってもよい。

[0032] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は上記化合物又はその塩に加え、薬理学的に許容される任意の成分を含んでもよい。任意の成分は、例えば、担体、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等である。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物が抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤に配合されてもよい。

[0033] 本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の投与量は、投与対象の性別、年齢、体重、症状等によって適宜決定される。当該抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、上記化合物又はその塩が有効量となるように投与される。有効量とは、所望の結果を得るために必要な上記化合物又はその塩の量であり、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の増殖の抑制、あるいはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の感染による症状の進行の遅延、阻害、予防、逆転又は治癒をもたらすのに必要な量である。

[0034] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の投与量は、例えば、０．０１ｍｇ／ｋｇ～１０００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは０．１ｍｇ／ｋｇ～２００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは０．２ｍｇ／ｋｇ～２０ｍｇ／ｋｇであり、１日に１回、又はそれ以上に分割して投与することができる。抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤を分割して投与する場合、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、１日に１～４回投与される。また、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、毎日、隔日、１週間に１回、隔週、１ヶ月に１回等の様々な投与頻度で投与してもよい。なお、必要に応じて、上記の範囲外の量を用いることもできる。

[0035] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の投与経路は特に限定されない。抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、例えば非経口で投与されてもよいし、経口で投与されてもよい。非経口投与の場合、静脈注射、皮下注射、腹腔内注射、筋肉内注射、経皮投与、経鼻投与、経肺投与、経腸投与、経粘膜投与等であってもよい。抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、点滴を介して投与されてもよい。

[0036] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、任意の形態の製剤とすることができる。経口投与の場合、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、糖衣錠、バッカル錠、コーティング錠、チュアブル錠等の錠剤；トローチ剤、丸剤、散剤、ソフトカプセルを含むカプセル剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、ドライシロップを含むシロップ剤、エリキシル剤等の液剤であってもよい。非経口投与の場合、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、注射剤、吸入剤、経皮吸収テープ、エアゾール剤、坐剤等であってもよい。

[0037] 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２が感染する対象であれば、任意の対象に投与される。例えば、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の投与対象は、脊椎動物が好ましく、哺乳類動物がより好ましい。哺乳類動物としては、例えば、ヒト、チンパンジー及びその他の霊長類、ブタ及びウマに加え、カモ、ニワトリ等の鳥類等が挙げられる。特に好ましい投与対象はヒトである。

[0038] 本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２が検出された対象に対して、明確な症状がない期間、あるいは感染後の潜伏

期間に症状の発症を予防する目的で投与されてもよい。

[0039] 本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤に含まれる化合物は、２－メチル－１，４－ナフトキノンの３位をプレニル化した化合物である。当該化合物は中枢移行性が確認されているビタミンＫの誘導体であって、側鎖に２個のイソプレン単位とそれに結合する環構造を持つメナキノン類であるため、中枢移行性が期待される。このため、ＣＯＶＩＤ－１９における中枢神経障害の抑制に有効であると考えられる。

[0040] また、下記実施例に示すように、本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤に含まれる化合物はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡポリメラーゼを阻害する。このため、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡポリメラーゼを阻害するために使用されてもよい。なお、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤における上記化合物又はその塩の作用機序はＲＮＡポリメラーゼの阻害に限定されない。別の実施の形態では、上記化合物又はその塩を含む、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡポリメラーゼ阻害剤が提供される。

[0041] また、他の実施の形態では、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の製造のための上記化合物又はその塩の使用が提供される。別の実施の形態では、ＣＯＶＩＤ－１９を治療、改善又は予防する方法が提供される。当該方法は、上記化合物又はその塩を対象に投与するステップを含む。また、他の実施の形態では、ＣＯＶＩＤ－１９の治療における使用のための上記化合物又はその塩が提供される。なお、ＣＯＶＩＤ－１９の治療には、ＣＯＶＩＤ－１９の改善及び予防も含まれる。また、別の実施の形態では、上記抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤はＣＯＶＩＤ－１９治療薬又はＣＯＶＩＤ－１９予防薬として使用されてもよい。

[0042] なお、本実施の形態に係る抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤は、ＣＯＶＩＤ－１９後症候群治療薬又は予防薬として使用されてもよい。

[0043] 別の実施の形態では、上記化合物又はその塩を含む、ＣＯＶＩＤ－１９治療用経口組成物が提供される。当該経口組成物としては、具体的には、サプリメント、食品組成物、飲食品、機能性食品、食品添加剤が挙げられる。

[0044] サプリメントの形態は、特に制限されず、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、糖衣錠、フイルム剤、トローチ剤、チュアブル剤、溶液、乳濁液及び懸濁液等の任意の形態でよい。サプリメントは、サプリメントとして通常使用される任意の成分を含んでもよい。

[0045] “機能性食品”とは、健康の維持の目的で摂取する食品又は飲料を意味し、保健機能食品である特定保健用食品、機能性表示食品、栄養機能食品、健康食品、栄養補助食品等を含む。機能性食品としては、保健機能食品である特定保健用食品又は栄養機能食品が好ましい。なお、機能性食品として製品化する場合には、食品に用いられる様々な添加剤、具体的には、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、漂白剤、防菌防黴剤、酸味料、甘味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料等を当該経口組成物に添加してもよい。

[0046] 機能性食品は、食品であっても飲料であってもよく、経口で摂取できれば特に限定されない。機能性食品の態様としては、例えば、飲料、菓子、穀類加工品、練り製品、乳製品、調味料等が挙げられる。飲料として、栄養ドリンク、清涼飲料水、紅茶、緑茶等が挙げられる。菓子として、キャンデー、クッキー、錠菓、チューインガム、ゼリー等が挙げられる。穀類加工品麺として、パン、米飯、ビスケット等が挙げられる。練り製品として、ソーセージ、ハム、かまぼこ等が挙げられる。乳製品として、バター、ヨーグルト等が挙げられる。

[0047] 当該経口組成物は、食品添加剤として食品に添加されてもよい。この場合、当該食品添加剤は、食品に添加しやすいように、ペースト剤、ゲル状剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤等であってもよい。

[0048] 当該経口組成物は、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２作用を維持する範囲で、水、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー、機能性成分、食品添加物等を含有してもよい。当該経口組成物は、必要に応じて上記化合物又はその塩以外の他の成分を添加して、公知の方法によって製造することができる。

[0049]　当該経口組成物は、１日の摂取量が上述の摂取量となるように１個又は複数個の容器に分けて収容されてもよく、この場合、好ましくは１個の容器に１日分の当該経口組成物が収容される。

[0050]　当該経口組成物は、上記化合物又はその塩を含有し、ＣＯＶＩＤ－１９に用いられる点において、製品として他の製品と区別することができる態様で提供される。例えば、当該経口組成物に係る製品の包装、説明書及び宣伝物の少なくとも１つに、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２作用がある旨が表示される。

[0051]　以下の実施例により、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されるものではない。

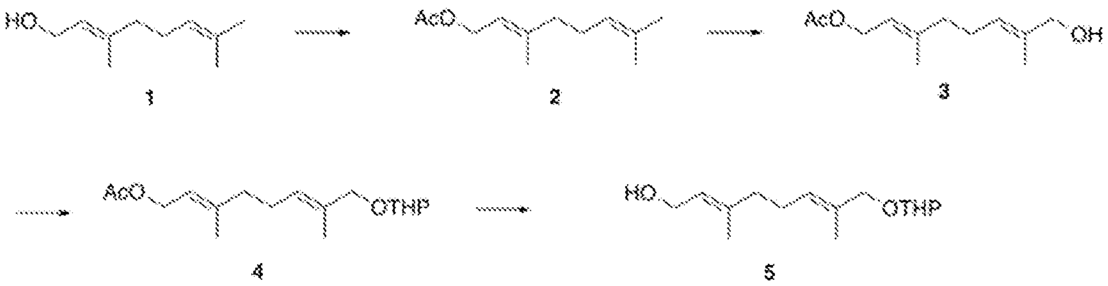
実施例

[0052]　［ビタミンＫ誘導体の合成］

上記式２、式３及び式４で表されるビタミンＫ誘導体を次のように合成した。

中間体の合成方法

[化10]



[0053]　（Ｅ）－３，７－ジメチルオクター２，６－ジエニルアセテート（酢酸ゲラニル）（２）の合成

ゲラニオール（１）（５．０ｇ，３２ｍｍｏｌ）のピリジン（２０ｍＬ）懸濁液に、アルゴン雰囲気下、０℃で無水酢酸（１０ｍＬ）を加え、室温で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和$CuSO_4$水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$上で乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製し、アセテート２（６．

０ｇ，収率９５％）を無色オイルとして得た。

[0054] （２Ｅ，６Ｅ）－８－ヒドロキシ－３，７－ジメチルオクタ－２，６－ジエニルアセテート（３）の合成

二酸化セレン（２８３ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）及びサリチル酸（３５３ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（１２５ｍＬ）中に懸濁させ、これに室温で７０％ｔｅｒｔ－ブチル　ヒドロペルオキシド（１０ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌した。混合物を０℃に冷却した後、酢酸ゲラニル（２）（５．０ｇ，２５ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５ｍＬ）中に溶解させた溶液を加えた。反応混合物を同温度で５分間撹拌した後、室温で２４時間連続撹拌した。懸濁液を酢酸エチルで希釈し、５％$NaHCO_3$水溶液、飽和$CuSO_4$水溶液、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$上で乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製して、化合物３（４．１ｇ，収率７５％）を無色オイルとして得た。

[0055] （２Ｅ，６Ｅ）－３－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル）オクタ－２，６－ジエニルアセテート（４）の合成

化合物３（５００ｍｇ，２．４ｍｍｏｌ）及び３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３９６ｍｇ，４．７ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（５ｍＬ）に溶解した後、アルゴン雰囲気下０℃に冷却した溶液に触媒量のｐ－トルエンスルホン酸を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより２回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製して、化合物４（５６６ｍｇ，収率８１％）を無色オイルとして得た。

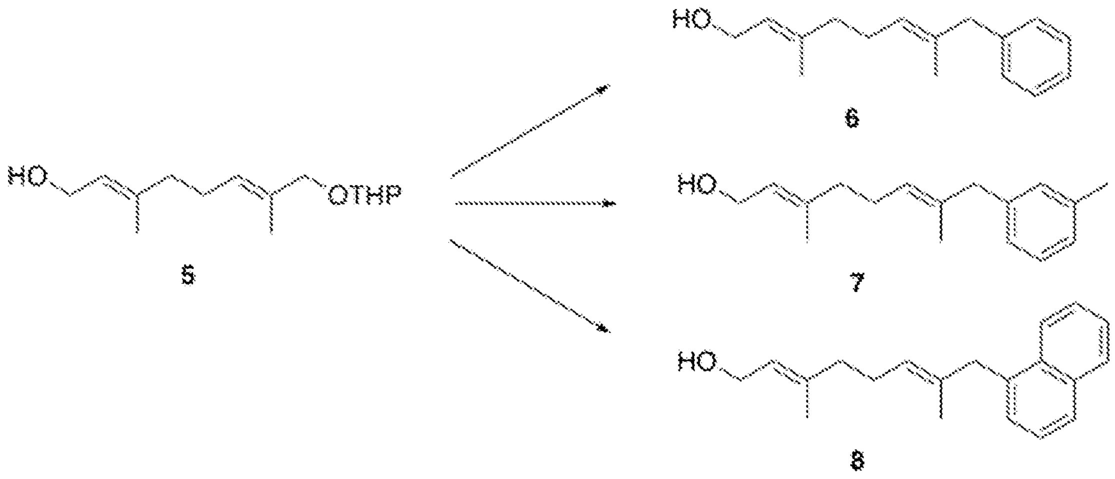
[0056] （２Ｅ，６Ｅ）－３－メチル－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）メチル）オクタ－２，６－ジエン－１－オール（５）の合成

化合物４（５２５ｍｇ，１．８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させた溶液に、室温でｐＨが１１～１２になるまで１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を

加え、室温で１時間撹拌した。この溶液を氷水に注ぎ、直ちに酢酸エチルにより３回抽出した。酢酸エチル層を合わせた後、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝５／１）で精製して、中間体５（３６９ｍｇ，収率８２％）を無色オイルとして得た。

[0057] 続いて、中間体５の末端に炭素－炭素結合により芳香族を以下のように結合させた。

[化11]



[0058] （２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－フェニルオクタ－２，６－ジエン－１－オール（６）の合成

中間体５（２６９ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）とヨウ化銅（９８８ｍｇ，５．１９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ，２０ｍＬ）中に懸濁させ、市販の３Ｍ臭化フェニルマグネシウムＴＨＦ溶液（３．８ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）を室温で滴下して加えた。得られた混合物を５０℃に加熱し、４時間撹拌した。その後、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液の添加により反応を止め、エーテルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濾過後減圧下で濃縮すると黄色油状の残渣が得られた。これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０）で精製して、化合物６が淡黄色の油状物質として得られた（１８２ｍｇ，収率７５％）。

[0059] （２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（ｍ－トリル）オクタ－２，６

－ジエン－１－オール（７）の合成

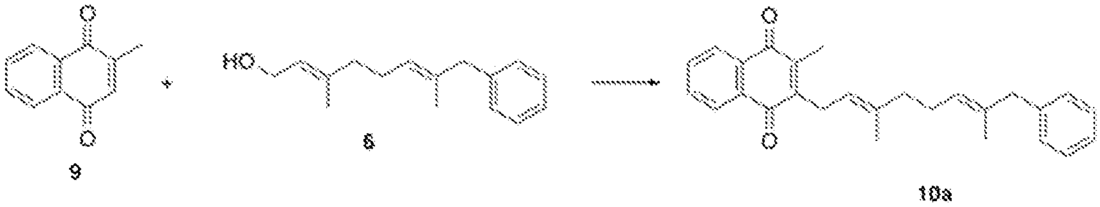
マグネシウムチップ（２．０g，８２．３mmｏｌ）を乾燥した１００mＬの三頸フラスコに入れ、ＴＨＦ（３０mＬ）と触媒量のヨウ素の結晶を加えた。３－ブロモトルエン（６．０mＬ，４９．５mmｏｌ）を、カニューレを介して滴下しながら、混合物を徐々に還流するまで加熱した。グリニャール試薬の形成が明らかになったとき（０．５時間）、反応混合物を４０℃に冷却した。続いて、ヨウ化銅（Ｉ）（４．１３g，２１．７mmｏｌ）を加え、中間体５（１．０９g，４２．８mmｏｌ）をＴＨＦ（１０mＬ）中に溶解した溶液を添加した。得られた懸濁液について薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）により反応の進行をチェックし、反応が完了するまで５０℃で加熱した（約３時間）。混合物を飽和NH_4Clの添加によりクエンチし、エーテルで抽出して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０）による精製の後、化合物７を黄色の油状物質として得た（７３２mg，収率７０％）。

[0060] （２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イル）オクタ－２，６－ジエン－１－オール（８）の合成

化合物７と同様の合成方法で１－ブロモナフタレンより、目的とする化合物８を得た。

[0061] 次に、以下のように側鎖部分とメナジオンとを結合させた。

[化12]

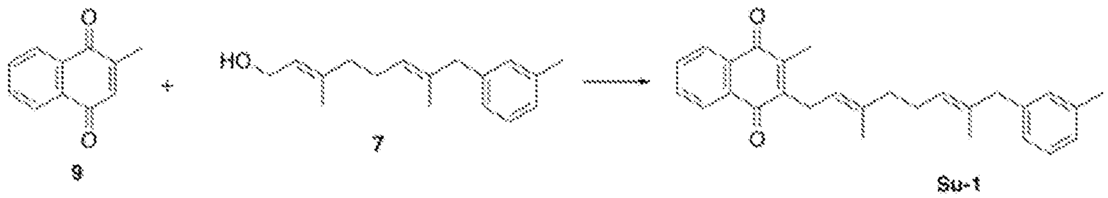


[0062] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－フェニルオクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（１０ａ）の合成

メナジオン（９）（１５０mg、８７１μmｏｌ）をエーテル（２０mＬ

）に溶解させた溶液に１０％$Na_2S_2O_4$水溶液（２０ｍＬ）を加え、アルゴン雰囲気下２５℃で１時間激しく撹拌した。黄色のエーテル層が無色になった後、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。有機層をあわせ、飽和食塩水（５０ｍＬ）で３回洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過後減圧下で濃縮して粗ヒドロキノン体を得た。残渣を直ちに酢酸エチル（１ｍＬ）及びジオキサン（１ｍＬ）に溶解させた。次に、側鎖部分である化合物６（２５６ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）及び三フッ化ホウ素エーテル錯体（５０μＬ）を添加して、混合物をアルゴン雰囲気下、７０℃で３時間撹拌した後、室温まで冷却した。混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた酢酸エチル層を水（１００ｍＬ）及び飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過後減圧下で濃縮した。残渣を分取用のＰＬＣ（Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｏｍａｔｑｇｒａｐｈｙ，ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２０／１）で精製して、上記式２で表されるビタミンＫ誘導体１０ａ（２２６ｍｇ，収率６５％）を黄色の油状物質として得た。

[0063] [化13]

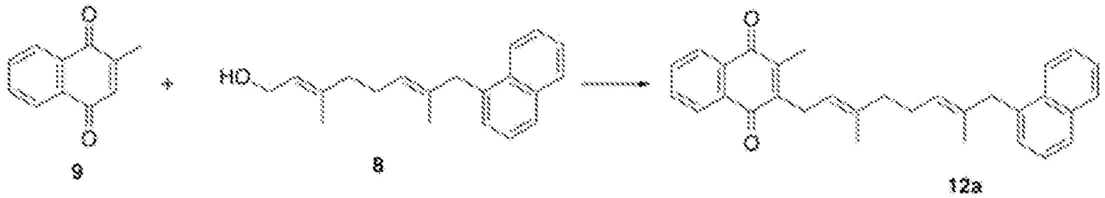


[0064] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（ｍ－トリル）オクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（Ｓｕ－１）の合成

ビタミンＫ誘導体１０ａと同様の合成方法によりメナジオン（９）（１５０ｍｇ，８７１μｍｏｌ）と側鎖部分７（２５６ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）から、上記式４で表されるビタミンＫ誘導体Ｓｕ－１（２２６ｍｇ，収率６５％）を黄色の油状物質として得た。

[0065]

[化14]



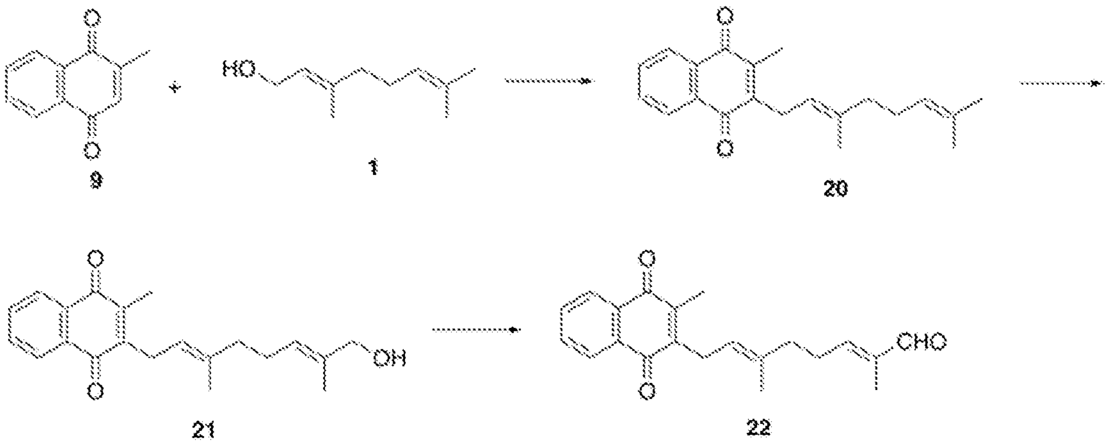
[0066] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イル）オクタ－２，６－ジエン－１－ イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（１２ａ）の合成

ビタミンＫ誘導体１０ａと同様の合成方法によりメナジオン（９）（１５０ｍｇ，８７１μｍｏｌ）と側鎖部分８（２９４ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）から、上記式３で表されるビタミンＫ誘導体１２ａ（２２７ｍｇ，収率６０％）を黄色の油状物質として得た。

[0067] 上記式６及び式７で表されるビタミンＫ誘導体を次のように合成した。

中間体の合成方法

[化15]



[0068] （Ｅ）－２－（３，７－ジメチルオクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（２０）の合成

メナジオン（９）（２．２３ｇ，１２．９６ｍｍｏｌ）をジエチルエーテル（５０ｍＬ）に溶かし、そこに１０％$Na_2S_2O_4$ ａｑ．（５０ｍＬ）を加えた。アルゴン置換をして、約３０分間、無色透明になるまで撹拌した。分液ロートに移して有機層をとり、水層をジエチルエーテルで抽出した。飽

和食塩水を加えて塩析し、ＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥後、吸引濾過をして減圧下で濃縮した。

[0069] 析出した紫色の固体に脱水酢酸エチル（６ｍＬ）、脱水１，４－ジオキサン（６ｍＬ）を加えて溶かした。脱水１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に溶かしたゲラニオール（１）（１．０ｇ，６．４８ｍｍｏｌ）を加えた。ＢＦ$_3$・Ｅｔ$_2$Ｏ（９２ｍｇ，０．６４８ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下、７０°Ｃのオイルバスで３時間撹拌した。その後、酢酸エチルで希釈して分液ロートに移し、水で洗浄した。飽和食塩水で塩析し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥後、吸引濾過を行い、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４０／１）で精製した後、中圧液体クロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４０／１）でさらに精製し、化合物２０（収量６８３ｍｇ，収率３４％）を黄色の油状物質として得た。

[0070] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－８－ヒドロキシ－３，７－ジメチルオクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（２１）の合成

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）に二酸化セレン（１３ｍｇ，０．１２１ｍｍｏｌ）と７０％ＴＢＨＰ（１．０２ｇ，７．９６ｍｍｏｌ）を加えて室温で１０分間撹拌した。アルゴン置換して氷冷後、少量のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に溶かした化合物２０（３７２ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン置換して０°Ｃで５時間撹拌した後、室温で２４時間撹拌した。反応後、反応液を酢酸エチルで希釈し、減圧下でＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$を留去した。酢酸エチルで再び希釈し、５％ＮａＨＣＯ$_3$ ａｑ．，ｓａｔ．Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$ ａｑ．で洗浄し、飽和食塩水で塩析した。ＭｇＳＯ$_4$で乾燥後、吸引濾過を行い、エバポレーターと真空ポンプで濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２／１）で精製した後、中圧液体クロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４：１）で精製し、化合物２１（収量１１７ｍｇ，収率３０％）を黄色の油状物質として得た。

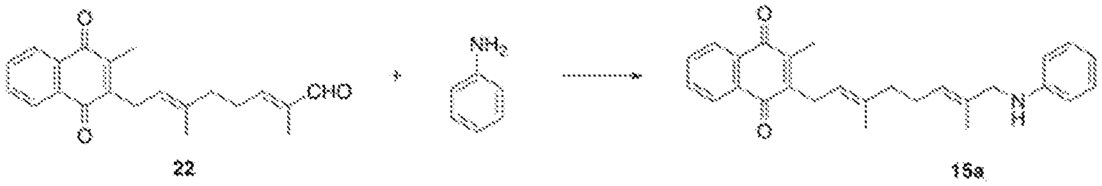
[0071] （２Ｅ，６Ｅ）－２，６－ジメチル－８－（３－メチル－１，４－ジオキ

ソー１，４－ジヒドロナフタレン－２－イル）オクタ－２，６－ジエナール（２２）の合成

化合物２１（１１８ｍｇ，０．３６４ｍｍｏｌ）を脱水CH_2Cl_2（２０ｍＬ）に溶かし、MnO_2（９４７ｍｇ，１０．９ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン置換をして、室温で６時間撹拌した。ＴＬＣで反応の終了を確認した後、セライト濾過を行った。濾液を減圧下で濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝８／１）で精製し、化合物２２（収量９２ｍｇ，収率７８％）を黄色の油状物質として得た。

[0072] 続いて、窒素を含む芳香環とのカップリングを行った。

[化16]



[0073] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（フェニルアミノ） オクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（１５ａ）の合成

化合物２２（５１ｍｇ，０．１５８ｍｍｏｌ）を脱水CH_2Cl_2（２ｍＬ）に溶かし、アニリン（１８ｍｇ，０．１９０ｍｍｏｌ）、酢酸（１１μＬ，０．１９０ｍｍｏｌ）を加えた。Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｓｉｅｖｅｓ ４Ａを加え、アルゴン雰囲気下、室温で３０分間ｎ撹拌した。そのまま氷冷を行い、$NaBH(OAc)_3$（６７ｍｇ，０．３１６ｍｍｏｌ）を加えた。室温に戻してアルゴン雰囲気下で６時間撹拌した。CH_2Cl_2で希釈して分液ロートに移し、５％$NaHCO_3$ ａｑ．で洗浄した。水層をCH_2Cl_2で抽出し、飽和食塩水で塩析した。$MgSO_4$で乾燥させ、吸引濾過を行った後、エバポレーターと真空ポンプで濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製して上記式６で表されるビタミンＫ誘導体１５ａ（収量３６ｍｇ，収率５７％）を茶色の油状物質として得た。

[0074] [化17]

22　　16a

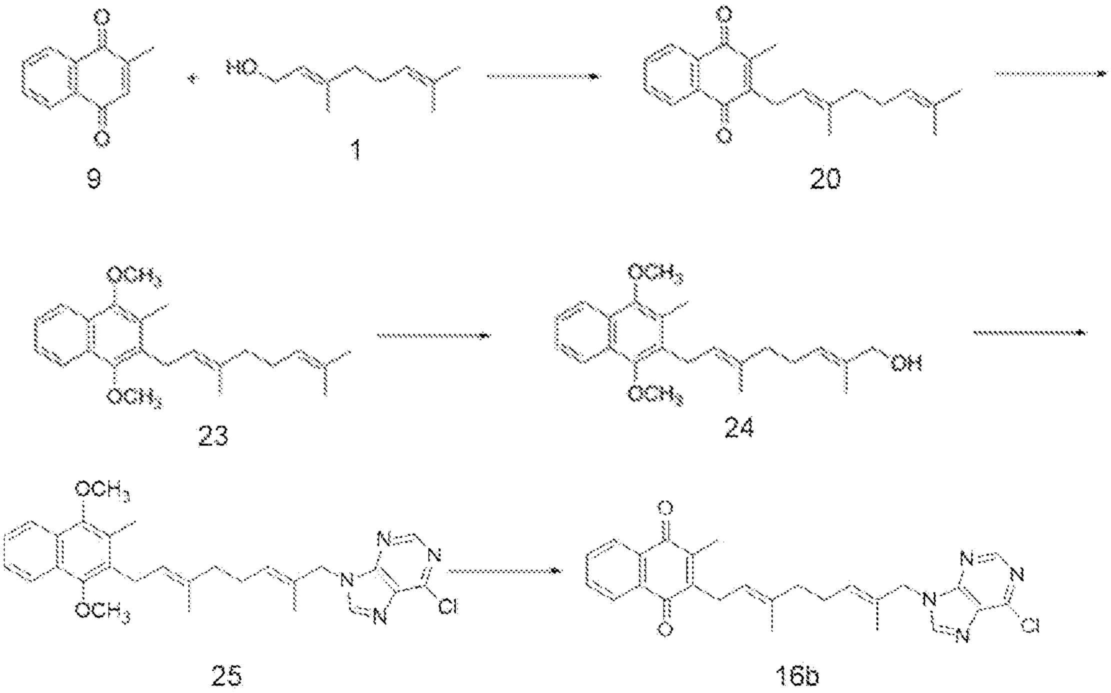
[0075] 2－（（2E，6E）－3，7－ジメチル－8－（p－トリルアミノ）オクタ－2，6－ジエン－1－イル）－3－メチルナフタレン－1，4－ジオン（16a）の合成

化合物22（31mg，0．0962mmol）を脱水CH_2Cl_2（2mL）に溶かし、p－トルイジン（12mg，0．115mmol）、酢酸（7μL，0．115mmol）を加えた。Molecular sieves 4Aを加え、アルゴン雰囲気下、室温で30分間撹拌した。氷冷後、$NaBH(OAc)_3$（41mg，0．192mmol）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で6時間撹拌した。酢酸エチルで希釈して分液ロートに移し、5％$NaHCO_3$ aq．で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で塩析した。$MgSO_4$で乾燥させ、吸引濾過を行った後、エバポレーターと真空ポンプで濃縮した。中圧液体クロマトグラフィー（n－ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製して上記式7で表されるビタミンK誘導体16a（収量23mg，収率58％）を茶色の油状物質として得た。

[0076] 2－（（2E，6E）－8－（6－クロロ－9H－プリン－9－イル）－3，7－ジメチルオクタ－2，6－ジエン－1－イル）－3－メチルナフタレン－1，4－ジオン（16b）の合成

上記式5で表されるビタミンK誘導体を次のように合成した。

[化18]



[0077] １１０ｍＬのＥｔ$_2$Ｏにメナジオン（９）（６．００ｇ，３４．８５ｍｍｏｌ）を溶かし、１０％Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_4$ａｑ．１１０ｍＬを加え、アルゴン雰囲気下、室温で１．５時間撹拌した。撹拌後、分液ロートに移して有機層を分け取り、水層をＥｔ$_2$Ｏで抽出した。抽出後、ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層にＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。その後、エバポレーターで濃縮した。濃縮後、脱水のエタノールアミン（ＥＡ）　１０ｍＬと脱水の１，４－ジオキサン２０ｍＬを加えて固体を溶かし、ゲラニオール（１）（８．１０ｇ，５２．２７ｍｍｏｌ）を加えた。その後、ＢＦ$_3$・ＥｔＯ$_2$を数滴加え、アルゴン雰囲気下、７０℃で３時間還流を行った。反応終了後、室温まで冷却してから水を加え、分液ロートに移した。ＥＡで抽出を行った後、ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層にＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。その後、エバポレーターで濃縮を行った。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２０：１）で精製し、黄色液体の化合物２０を収量４．１９ｇ（１３．５７ｍｍｏｌ）、収率３９％で得た。

[0078] ^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．５６（ｓ，３Ｈ），１．

６２（ｓ，３Ｈ），１，７９（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），５．０２（ｔ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｍ，２Ｈ）．

^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，１００ＭＨｚ）；δ　１２．６，１６．４，１７．７，２５．７，２６．０，２６．６，３９．７，１１９．２，１２４．１，１２６．０，１２６．３，１３２．２，１３２．２，１３３．３，１３３．３，１３７．５，１４３．４，１４６．１，１８４．４，１８５．４．

[0079]　３０ｍＬの脱水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）と１０ｍＬの蒸留水（ＤＷ）に化合物２０（４．１９ｇ，１３．５７ｍｍｏｌ）及びヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（０．５９ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）を溶かし、アルゴン雰囲気下、室温で１０分間撹拌した。４０ｍＬのＤＷに硫化水素ナトリウム（１４．２１ｇ，８１．６０ｍｍｏｌ）を溶かした溶液を加え、アルゴン雰囲気下、室温で２０分間撹拌した。その後、２０ｍＬのＤＷに水酸化カリウム（１７．５５ｇ，０．３１ｍｏｌ）を溶かした溶液を加え、アルゴン雰囲気下、室温で１０分間撹拌した。硫化ジメチル（１５．４８ｍＬ，０．１６ｍｏｌ）をシリンジでゆっくりと加え、アルゴン雰囲気下、室温で２２時間撹拌した。反応終了後分液ロートに移し、ＥＡで抽出を行った後、ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層にＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。その後、エバポレーターで濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝３０：１）で精製し、黄色液体の化合物２３を収量３．４０ｇ（１０．０５ｍｍｏｌ）、収率７４％で得た。

[0080] ^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．５６（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝７．４，２Ｈ），２．０７（ｑ，Ｊ＝７．６，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝６．４，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），５．０５（ｔ，Ｊ＝８．０，１Ｈ），５．１１（ｔ，Ｊ＝６．４，１Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｍ，２Ｈ）

^{13}CNMR（CDCl$_3$，100MHz）；δ　12．5，16．4，17．8，25．8，26．4，26．5，39．8，61．4，62．3，121．2，122．2，122．4，123．0，124．2，124．3，125．4，125．5，131．0，131．5，131．7，135．7，149．8，150．2

[0081]　50mLのCH$_2$Cl$_2$にSeO$_2$（42．61mg，0．38mmol）、サリチル酸（53．04mg，0．38mmol）を溶解し、70％－tert－ブチルヒドロペルオキシド（1．79g，13．83mmol）を加え、アルゴン雰囲気下0℃で10分間撹拌した。1mLのCH$_2$Cl$_2$に化合物23（1．30g，3．84mmol）を加えた溶液を上記の混合液に添加し、アルゴン雰囲気下0℃で1時間撹拌した。その後、アルゴン雰囲気下室温で23時間撹拌した。分液ロートに移した後にNaHCO$_3$aq．、CuSO$_4$aq．、Na$_2$S$_2$O$_4$aq．、NaClaq．の順番で洗浄し、CH$_2$Cl$_2$で抽出した後、有機層にMgSO$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。その後、エバポレーターで濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（n－ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、無色透明の液体である化合物24を収量490mg（1．38mmol）、収率36％で得た。

[0082] ^{1}HNMR（CDCl$_3$，400MHz）；δ　1．62（s，3H），1．83（s，3H），2．04（q，J＝7．4，2H），2．13（q，J＝7．3，2H），2．37（s，3H），3．56（d，J＝6．4，2H），3．87（s，3H），3．88（s，3H），3．93（s，2H），5．10（t，J＝5．2，1H），5．33（t，J＝5．2，1H），7．45（m，2H），8．05（m，2H）

^{13}CNMR（CDCl$_3$，100MHz）；δ　12．5，14．3，16．3，25．8，26．7，39．8，61．4，62．3，122．2，122．4，123．1，124．4，125．4，125．5，127．1，127．4，127．6，131．0，131．3，135．8，149

．９，１５０．２

[0083] １５ｍＬの脱水Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）にトリフェニルホスフィン（PPh_3）（５５５ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）、６－クロロ－７Ｈ－プリン（３２７ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）及び化合物２４（２５０ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分間撹拌した。１ｍＬの脱水ＤＭＦにアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ＤＩＡＤ）（４２４ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）を溶かし、シリンジを用いて徐々に滴下した。その後、室温で１時間撹拌した。反応終了後に分液ロートに移し、ＥＡで抽出を行った。ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層に$MgSO_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。エバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し、黄色の液体である化合物２５を収量１３９ｍｇ（０．２８ｍｍｏｌ）、収率４０％で得た。

[0084] ^{1}ＨＮＭＲ（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．５７（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｑ，Ｊ＝７．６，２Ｈ），２．１３（ｑ，Ｊ＝７．３，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝６．４，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），５．１０（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｍ，３Ｈ），８．８５（ｓ，１Ｈ）

^{13}ＣＮＭＲ（$CDCl_3$，１００ＭＨｚ）；δ　１２．５，１４．４，１６．４，２６．３，２６．４，３８．８，５４．０，６１．５，６２．２，１２２．２，１２２．３，１２２．７，１２３．７，１２５．５，１２５．６，１２６．８，１２７．３，１２７．６，１２９．５，１２９．８，１３０．７，１３４．６，１４３．２，１４９．２，１４９．８，１５０．２，１５２．５，１６２．０

[0085] １ｍＬのCH_3CNに化合物２５（１００ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を加え０℃に冷却した後に、０．５ｍＬのＤＷに溶かした硝酸二アンモニウムセリウム（ＩＶ）（ＣＡＮ）（２２４ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）を加え１時間撹拌した。反応終了後に分液ロートに移し、ＥＡで抽出を行った。ＮａＣｌａ

ｑ．で洗浄し、有機層にＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。エバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製して上記式５で表されるビタミンＫ誘導体１６ｂ（収量７９ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ），収率８４％）を黄色の液体として得た。

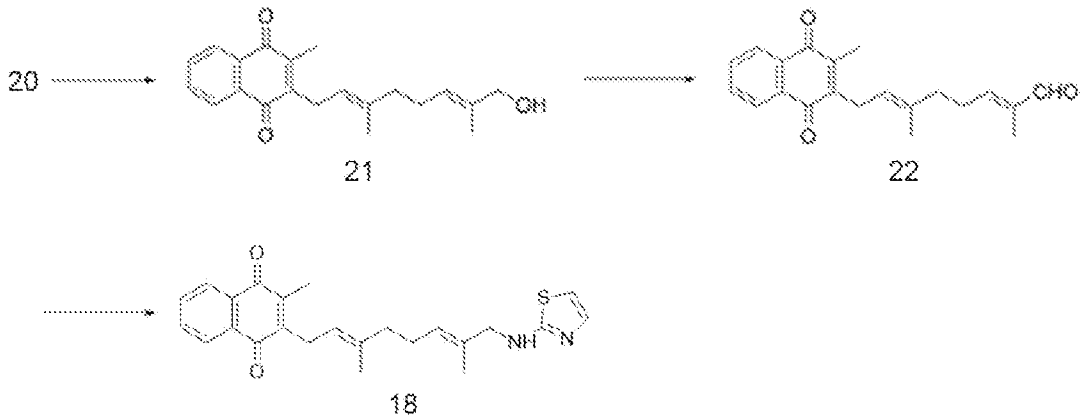
[0086] ^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．５７（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｑ，Ｊ＝７．２，２Ｈ），２．１６（ｑ，Ｊ＝７．４，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝６．８，２Ｈ），４．７４（ｓ，２Ｈ），５．０３（ｔ，Ｊ＝６．２，１Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝６．４，１Ｈ），７．６８（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｍ，３Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ）

^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，１００ＭＨｚ）；δ　１２．９，１４．４，１６．４，２６．２，２６．３，３９．０，５１．６，１２０．１，１２６．３，１２９．３，１３０．６，１３０．９，１３１．６，１３２．２，１３３．５，１３３．５，１３３．５，１３６．６，１４３．５，１４５．２，１４５．３，１４６．０，１５１．１，１５２．１，１８４．６，１８５．５

[0087] ２－（（２Ｅ，６Ｅ）－３，７－ジメチル－８－（チアゾール－２－イルアミノ）オクタ－２，６－ジエン－１－イル）－３－メチルナフタレン－１，４－ジオン（１８）の合成

上記式８で表されるビタミンＫ誘導体を次のように合成した。

[化19]



[0088] ２０ｍＬのCH_2Cl_2にSeO_2（３６ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）及びサリチル酸（４５ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）を溶解し、７０％－ｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（１．０５ｇ，１１．６７ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下０℃で１０分間撹拌した。１ｍＬのCH_2Cl_2に化合物２０（１．００ｇ，３．２４ｍｍｏｌ）を加えた溶液を上記の混合液に添加し、アルゴン雰囲気下０℃で１時間撹拌した。その後、アルゴン雰囲気下室温で２３時間撹拌した。分液ロートに移した後に$NaHCO_3$ａｑ．、$CuSO_4$ａｑ．、$Na_2S_2O_4$ａｑ．、ＮａＣｌａｑ．の順番で洗浄し、CH_2Cl_2で抽出した後、有機層に$MgSO_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。その後、エバポレーターで濃縮した。濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製し、黄色透明の液体である化合物２１を収量４１６ｍｇ（１．２８ｍｍｏｌ）、収率４０％で得た。

[0089] ^{1}HNMR（$CDCl_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．６３（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｑ，Ｊ＝７．４，２Ｈ），２．１２（ｑ，Ｊ＝６．８，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝６．８，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），５．０２（ｔ，Ｊ＝７．２，１Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝６．８，１Ｈ），７．６９（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｍ，２Ｈ）

^{13}CNMR（$CDCl_3$，１００ＭＨｚ）；δ　１２．７，１３．７　１６．４，２６．０，２６．１，３９．３，６８．９，１１９．６，１２５．５，１２６．３，１２６．３，１３２．２，１３２．２，１３３．４，１３３．５，１３５．１，１３７．１，１４３．５，１４６．１，１８４．７，１８５．５

[0090] ４０ｍＬのCH_2Cl_2に化合物２１（３８５ｍｇ，１．１９ｍｍｏｌ）を溶解し、MnO_2（３．１０ｇ，３５．６０ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下室温で３時間撹拌した。反応終了後セライト濾過を行い、分液ロートに反応液を移し、ＥＡで抽出した。その後ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層に$MgSO_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。エバポレーターで濃縮し、残

渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）で精製し、無色透明の液体である化合物２２を収量３５８ｍｇ（１．１１ｍｍｏｌ）、収率９４％で得た。

[0091] ^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．７１（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝６．４，２Ｈ），５．０９（ｔ，Ｊ＝７．０，１Ｈ），６．４２（ｔ，Ｊ＝７．４，１Ｈ），７．７０（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｍ，２Ｈ），９．３３（ｓ，１Ｈ）

^{13}ＣＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，１００ＭＨｚ）；δ　９．３，１２．８，１６．４，２６．１，２７．５，３８．１，１２０．６，１２６．３，１２６．３，１３２．１，　１３３．５，１３３．５，１３６．１，１３９．５，１３９．７，１４３．５，１４５．８，１５３．９，１８４．５，１８５．３，１９５．２

[0092] 　３ｍＬのＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$に化合物２２（１００ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、２－アミノチアゾール（３４ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）、酢酸（２２ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）及びＭＳ４Åを加え、アルゴン雰囲気下、室温で０．５時間撹拌した。その後０℃に冷却しトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１３２ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で６時間撹拌した。反応終了後にエバポレーターで濃縮し、残渣を分液ロートに移しＥＡで抽出を行った。ＮａＣｌａｑ．で洗浄し、有機層にＭｇＳＯ$_4$を加えて乾燥させ吸引濾過を行った。エバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）で精製して上記式８で表されるビタミンＫ誘導体１８（収量５．６ｍｇ（０．０１ｍｍｏｌ），収率４％）を黄色の液体として得た。

[0093] ^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）；δ　１．６４（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｑ，Ｊ＝７．６，２Ｈ），２．１２（ｑ，Ｊ＝７．４，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝６．８，２Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝３．６，２Ｈ），５．０１（ｔ，Ｊ＝６．４，１

H)，５．３７（t，J＝６．４，１H)，６．４６（d，J＝３．６，１H)，７．０９（d，J＝３．６，１H)，７．６９（m，２H)，８．０９（m，２H)

[0094] ［抗ウイルス活性の測定］

ＶｅｒｏＥ６細胞株（ＨＣＲＢ　Ｎｏ．ＪＣＲＢ１８１９）は国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所　ＪＣＲＢ細胞バンクから取得した。ＶｅｒｏＥ６細胞株はＩＩ型膜貫通型セリンプロテアーゼを発現し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染しやすい。ＶｅｒｏＥ６細胞株を、マイコプラズマを除去したうえで抗ウイルス活性試験に使用した。ＶｅｒｏＥ６細胞株は、５％熱不活化ウシ胎児血清（ＦＢＳ）、１００Ｕ／ｍＬペニシリンＧ、１００μｇ／ｍＬストレプトマイシン及び１ｍｇ／ｍＬ　Ｇ４１８（ナカライテスク社製）を含むダルベッコ改変イーグル培地（ナカライテスク社製）で培養した。抗ウイルス活性の測定では、Ｇ４１８を欠く上記培地でＶｅｒｏＥ６細胞株を培養した。

[0095] ＣＯＶＩＤ－１９患者から単離されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＷＫ－５２１株、ＧＩＳＡＩＤデータベースＩＤ；ＥＰＩ＿ＩＳＬ＿４０８６６７）を国立感染症研究所から取得した。ウイルスの感染力価は、ＶｅｒｏＥ６細胞株で評価し、５０％の培養細胞を感染させる１ｍｌあたりの濃度（$CCID_{50}$）とした。

[0096] ＶｅｒｏＥ６細胞株（２×１０^{4}細胞）を９６ウェルマイクロタイタープレートに播種し、３７℃で培養した。２４時間の培養後、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染多重度（ＭＯＩ）　０．０１で感染又は偽感染（ＭＯＣＫ）させ、所定の濃度のビタミンＫ誘導体で処理した。３７℃で３日間培養後、各サンプルの生細胞率をテトラゾリウム色素法で測定し、抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を判定した。テトラゾリウム色素法では、まず、各ウェルから１００μＬの培地を除去し、１０μＬの水溶性テトラゾリウム色素溶液（同仁化学研究所製）を添加し、３７℃で２時間インキュベートした。続いて、塩酸で酸性化した１００μＬのイソプロパノールを添加し、マイクロプレートリーダ

ーを用いて４５０ｎｍ及び６２０ｎｍの吸光度を測定した。

[0097] （結果）

図１、図２、図３、図４及び図５は、それぞれビタミンＫ誘導体１０ａ、１２ａ、Ｓｕ－１、１５ａ及び１６ａの、コントロール（ビタミンＫ誘導体非存在下でのＭＯＣＫ）に対する細胞生存性を示す。１０ａ、１２ａ、Ｓｕ－１、１５ａ及び１６ａは、いずれも濃度依存的にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞の生存性を向上させた。よって、１０ａ、１２ａ、Ｓｕ－１、１５ａ及び１６ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性が示された。

[0098] １０ａ、１２ａ、Ｓｕ－１、１５ａ及び１６ａは、いずれも濃度依存的にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞の生存性を向上させた。よって、１０ａ、１２ａ、Ｓｕ－１、１５ａ及び１６ａの抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性が示された。Ｓｕ－１及び１２ａの$ＥＣ_{50}$はそれぞれ１３４．０μＭ及び３４２．４μＭであった。

[0099] １６ｂ及び１８についても抗ウイルス活性を測定したところ、濃度依存的にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した細胞の生存性を向上させた。１６ｂ及び１８の$ＥＣ_{50}$はそれぞれ７０．１μＭ及び９５．７μＭであった。

[0100] 市販のビタミンＫ及びビタミンＫ誘導体についても抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を同様に測定した。その結果を図６（Ａ）～（Ｄ）、図７（Ａ）～（Ｄ）、図８（Ａ）～（Ｄ）並びに図９（Ａ）及び（Ｂ）に示す。これらのビタミンＫ及びビタミンＫ誘導体については、強い抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性は認められなかった。

[0101] ［ビタミンＫ誘導体のＲｄＲｐ阻害活性評価］

レムデジビル（ＲＤＶ）の誘導体であるＲＤＶメチルプロピルエステルアナログ（ＲＤＶアナログ）、キレート剤であるＥＤＴＡ、並びに高い抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を示したビタミンＫ誘導体Ｓｕ－１、１２ａ及び１６ｂについて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　ＲＮＡ　ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ（ＲｄＲｐ）　ａｓｓａｙ　ｋｉｔ　ｐｌｕｓ－２０（カタログＮｏ．Ｓ２ＲＰＡ０２０ＫＥ、ＰｒｏＦｏｌｄｉｎ社製）を用いてＲｄＲｐ阻害を評価した。

ＲｄＲｐはウイルスのＲＮＡを複製する酵素であり、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の増殖において重要な働きをする。なお、今回用いたアッセイキットでは、ＲｄＲｐが複製したＲＮＡを蛍光色素により染色することでＲＮＡを定量し、ＲｄＲｐの活性を評価することができる。よって、薬剤処理によって蛍光強度が低下した場合は、ＲｄＲｐの阻害が示唆される。

[0102] （結果）

図１０に示すように、Ｓｕ－１、１２ａ及び１６ｂは、いずれもＲｄＲｐ阻害活性を有していた。図１０において共通のアルファベットが付されていない群間には統計的有意差が認められた（Ｔｕｋｅｙ’ｓ－Ｋｒａｍｅｒ ＨＳＤ検定）。なお、ＲＤＶアナログはその代謝産物がＲｄＲｐ阻害活性を有するため、本実施例におけるＲｄＲｐ阻害活性評価ではＲｄＲｐ阻害活性を示さない。

[0103] 上述した実施の形態は、本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。すなわち、本発明の範囲は、実施の形態ではなく、特許請求の範囲によって示される。そして、特許請求の範囲内及びそれと同等の発明の意義の範囲内で施される様々な変形が、本発明の範囲内とみなされる。

[0104] 本出願は、２０２２年４月２１日に出願された、日本国特許出願２０２２－０７０３０３号に基づく。本明細書中に日本国特許出願２０２２－０７０３０３号の明細書、特許請求の範囲、図面全体を参照として取り込むものとする。

産業上の利用可能性

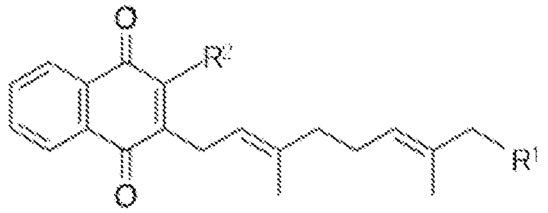
[0105] 本発明はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の感染に起因する疾患の治療及び予防に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式１で表される化合物又はその塩を含む、

抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[化1]



式1

［式１においてR^1は環であるＡを有する置換基であって、R^2は－CH_3、－ＯＨ、－NH_2又はハロゲン原子である。］

[請求項2] 前記R^1は、

－Ａ又は－Ｘ－Ａであって、

ＸはCH_2、ＮＨ又はＯであって、

Ａは少なくとも１個の置換基を有する炭化水素環又はヘテロ環である、

請求項１に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[請求項3] ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＲＮＡポリメラーゼを阻害するための、

請求項１又は２に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[請求項4] Ａが、飽和若しくは不飽和の３～８員の単環式炭化水素環、環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和若しくは不飽和の３～８員の単環式ヘテロ環、飽和若しくは不飽和の３～１５員の二環式炭化水素環、又は環構成原子として窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立して選択されるヘテロ原子を１～５個有する飽和若しくは不飽和の３～１５員の二環式ヘテロ環である、

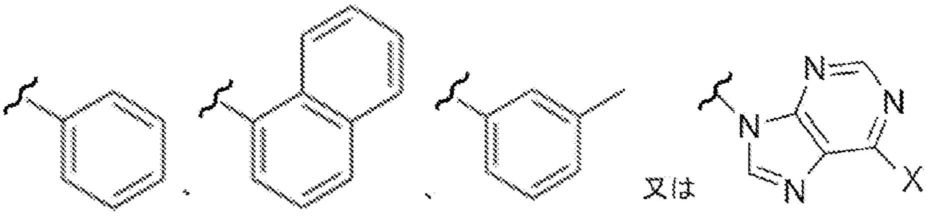
請求項１又は２に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[請求項5] 前記R^1は、

－Ａであって、

Ａは、

[化2]



［ＸはＨ又はハロゲン原子である。］

である、

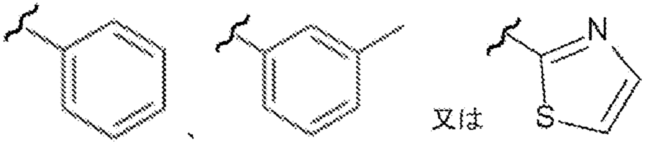
請求項１又は２に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[請求項6] 前記Ｒ[1]は、

－ＮＨ－Ａであって、

Ａは、

[化3]



である、

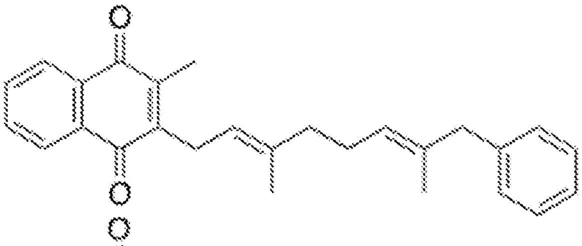
請求項１又は２に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

[請求項7] 前記化合物は、

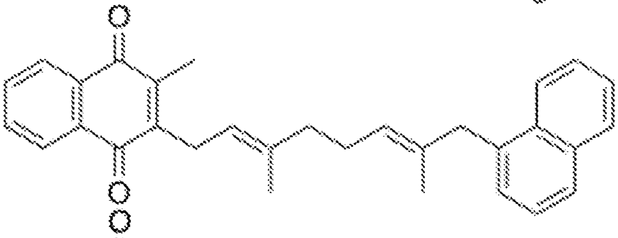
式２、式３、式４、式５、式６、式７又は式８で表される、

請求項１に記載の抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤。

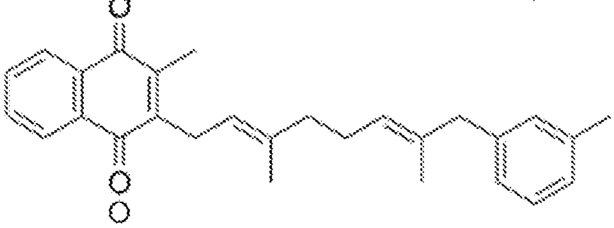
［化4］



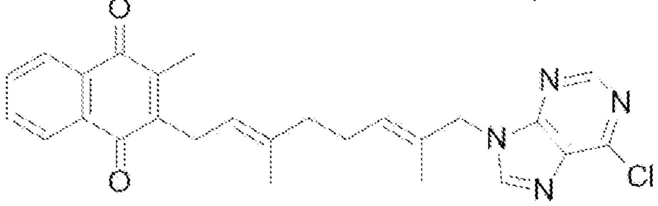
式2



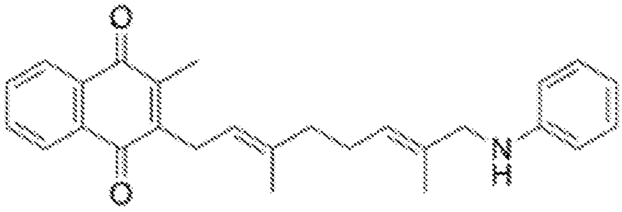
式3



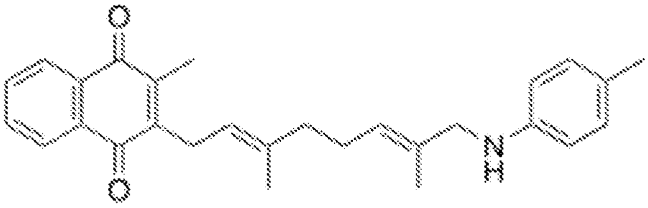
式4



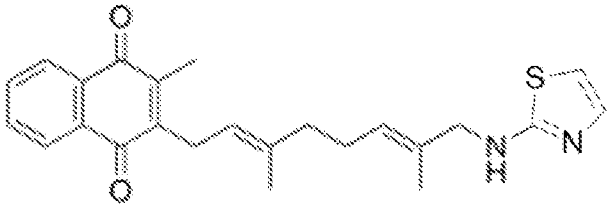
式5



式6



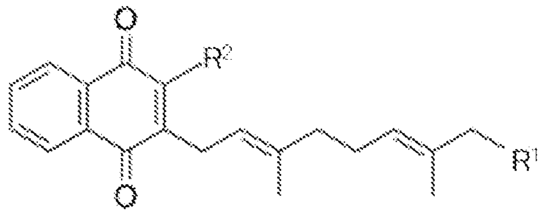
式7



式8

［請求項8］　抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２剤の製造のための式１で表される化合物又はその塩の使用。

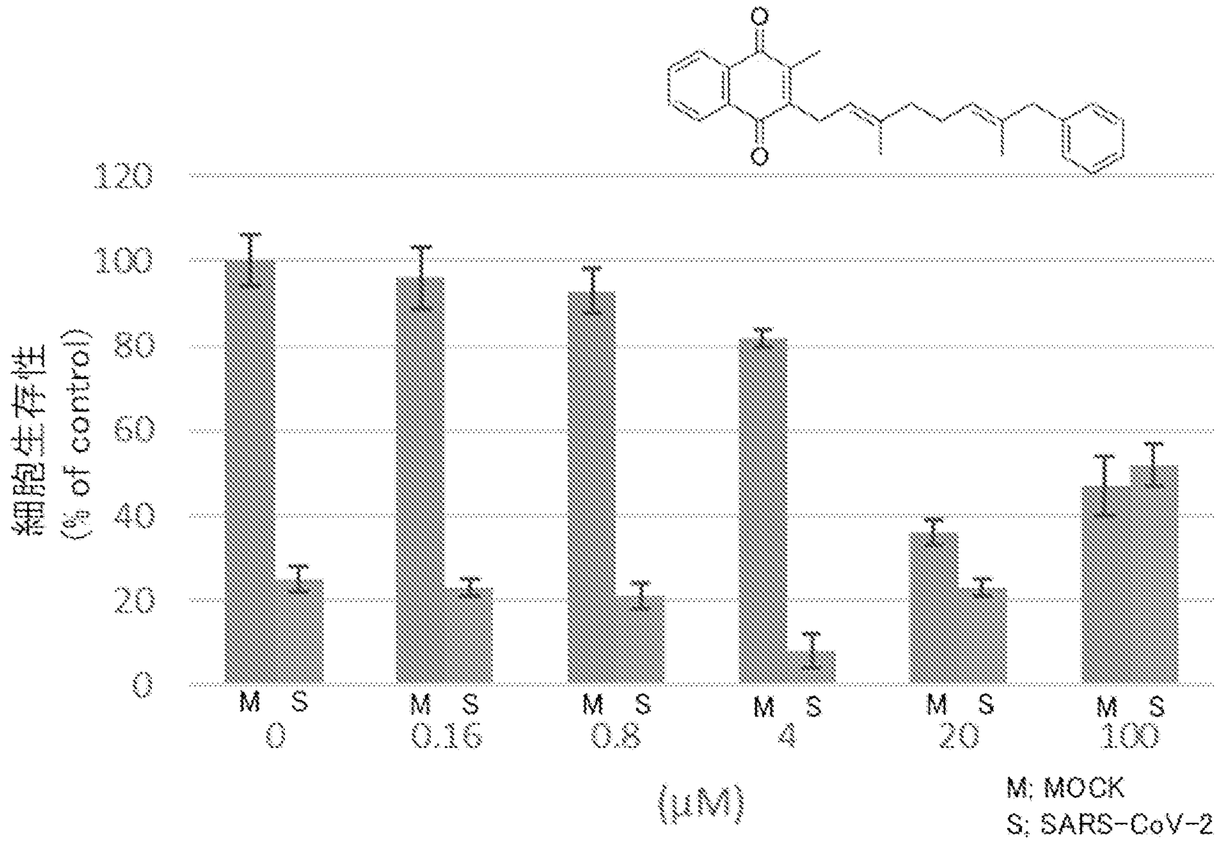
［化5］



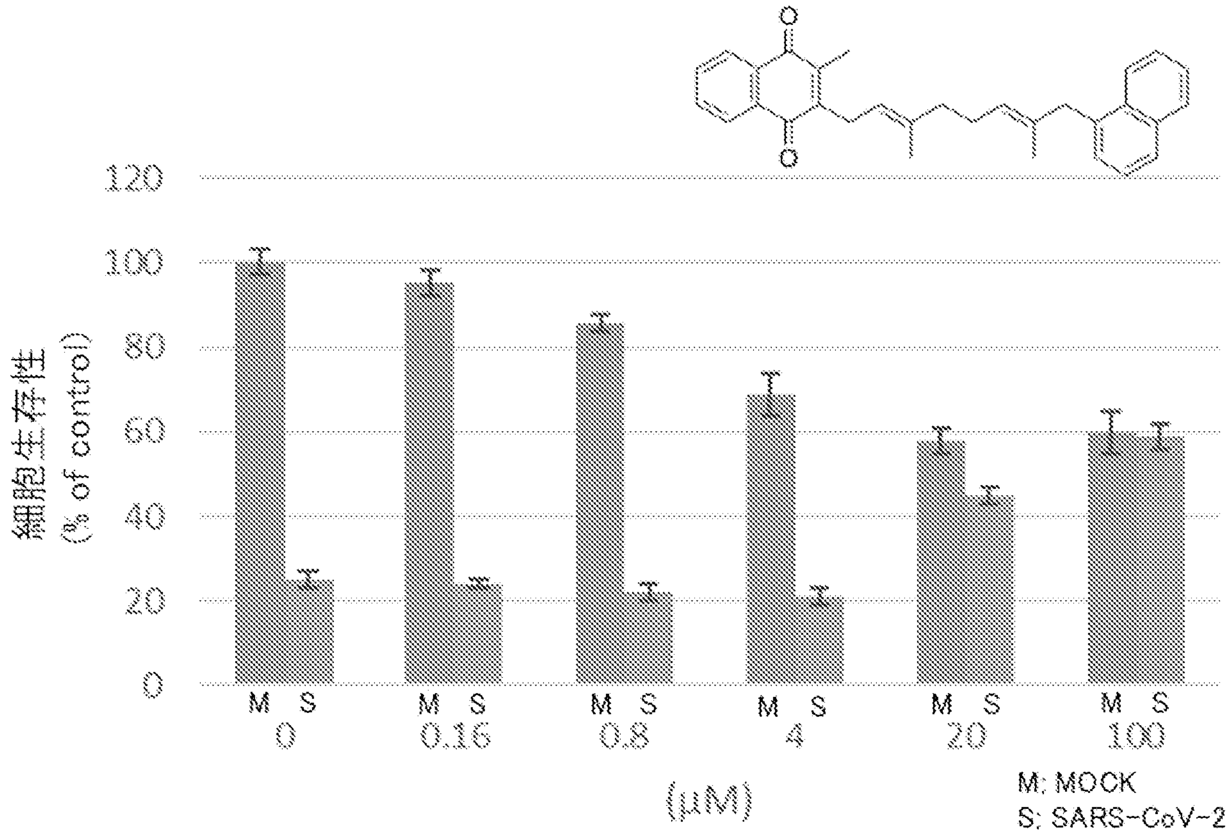
式1

［式１においてＲ^{1}は環であるＡを有する置換基であって、Ｒ^{2}は－ＣＨ$_3$、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$又はハロゲン原子である。］

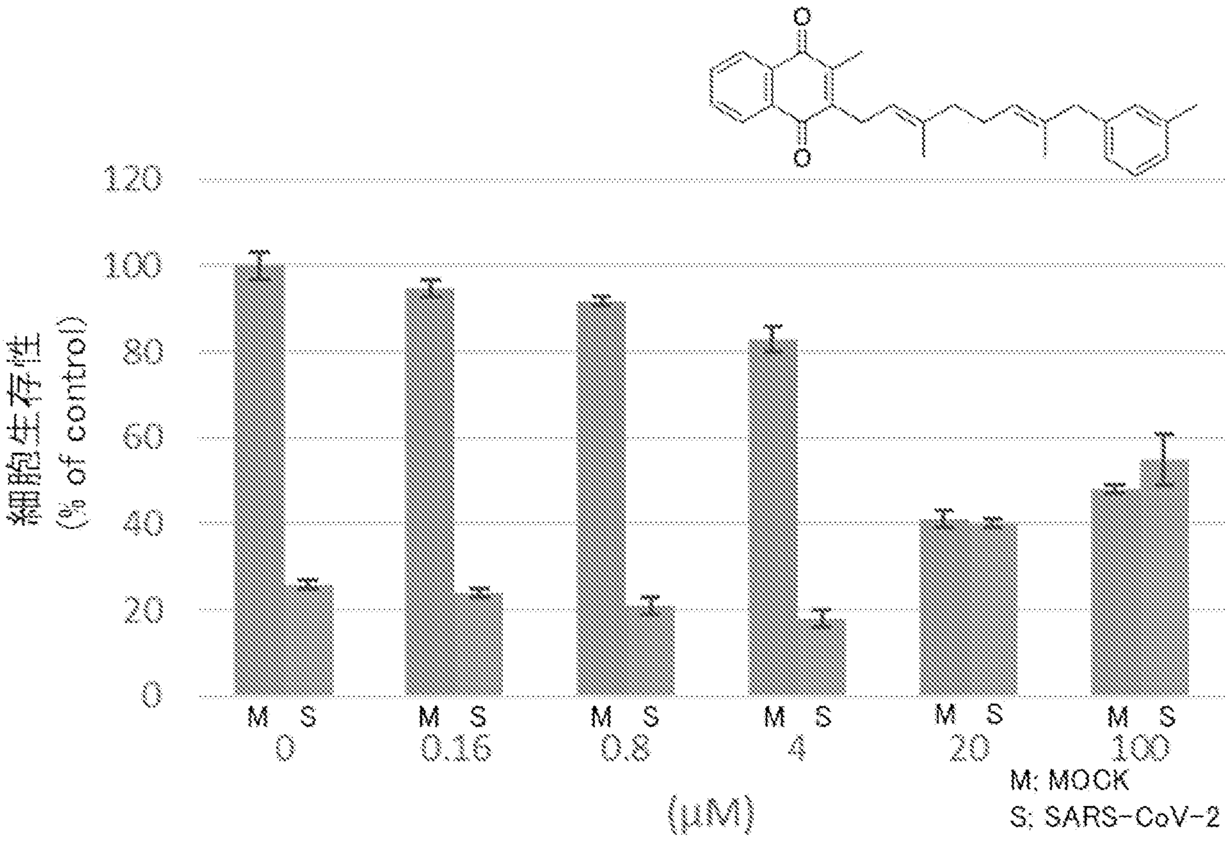
[図1]


120
100
80
60
40
20
0
細胞生存性
(% of control)
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2

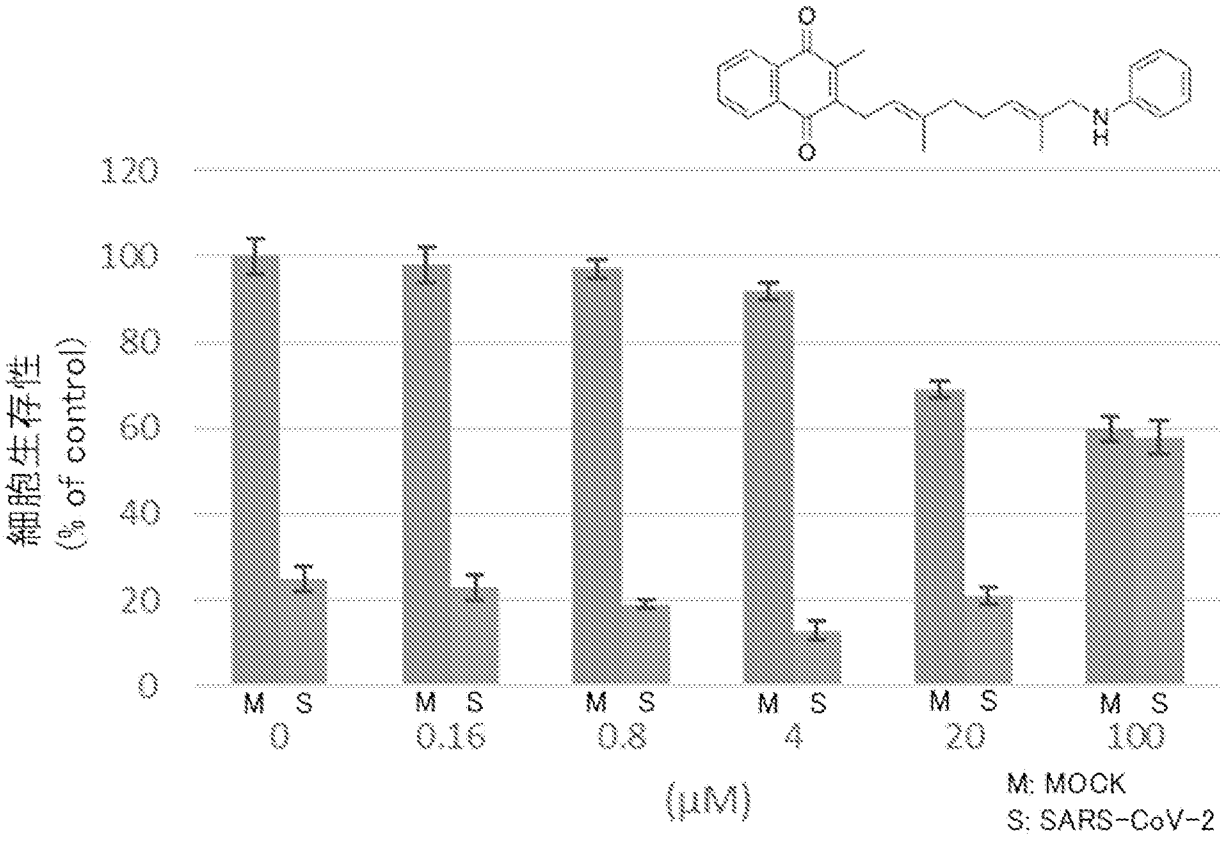
[図2]


120
100
80
60
40
20
0
細胞生存性
(% of control)
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2

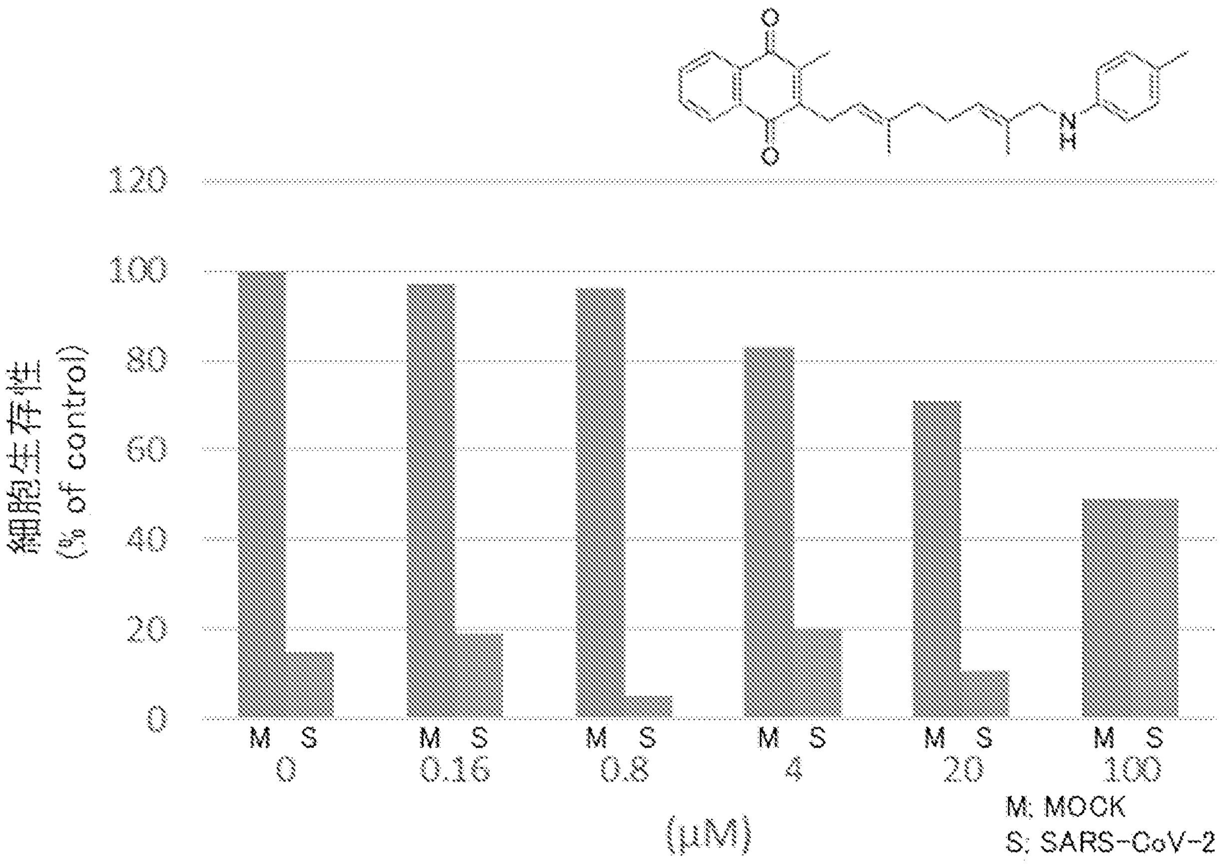
［図3］


120
100
80
60
40
20
0
細胞生存性
(% of control)
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2

［図4］

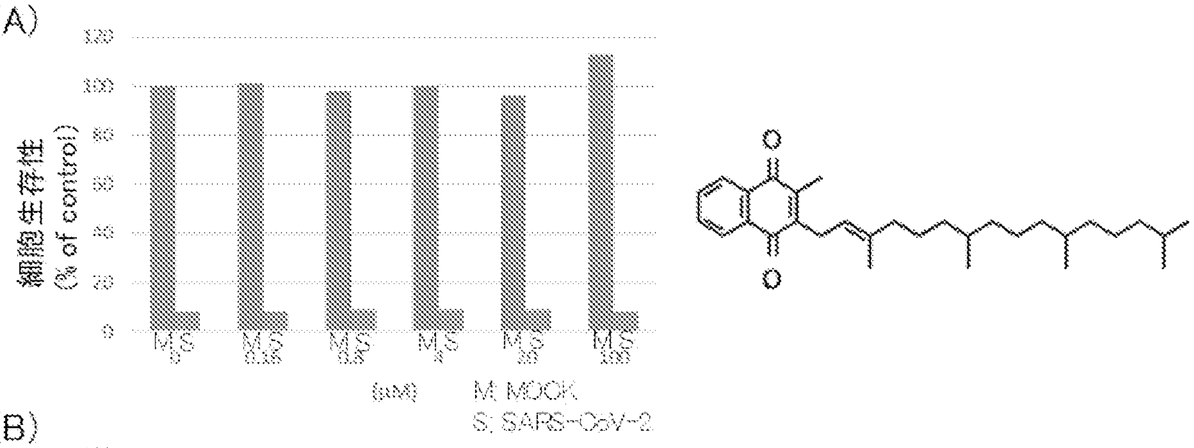

N
H
120
100
80
60
40
20
0
細胞生存性
(% of control)
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2

[図5]

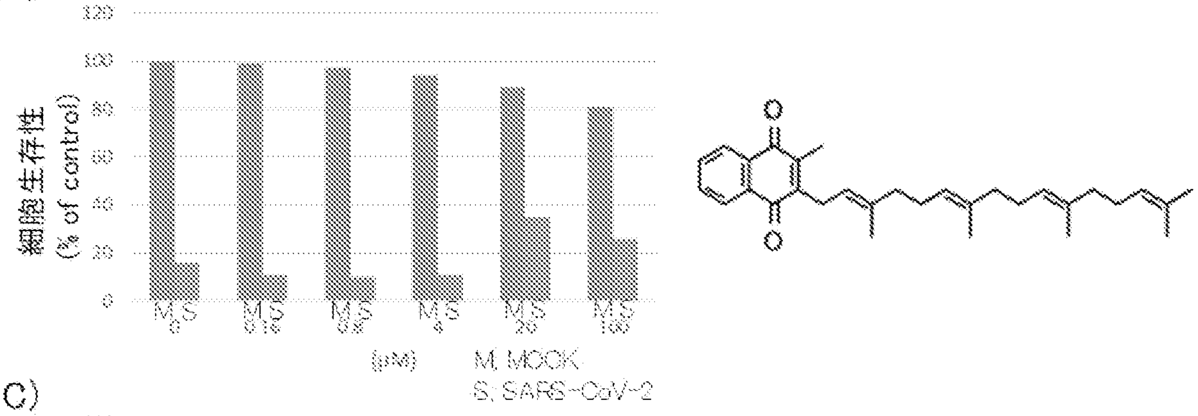

N
H
120
100
80
60
40
20
0
細胞生存性
(% of control)
M S
0
M S
0.16
M S
0.8
M S
4
M S
20
M S
100
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2

[図6]

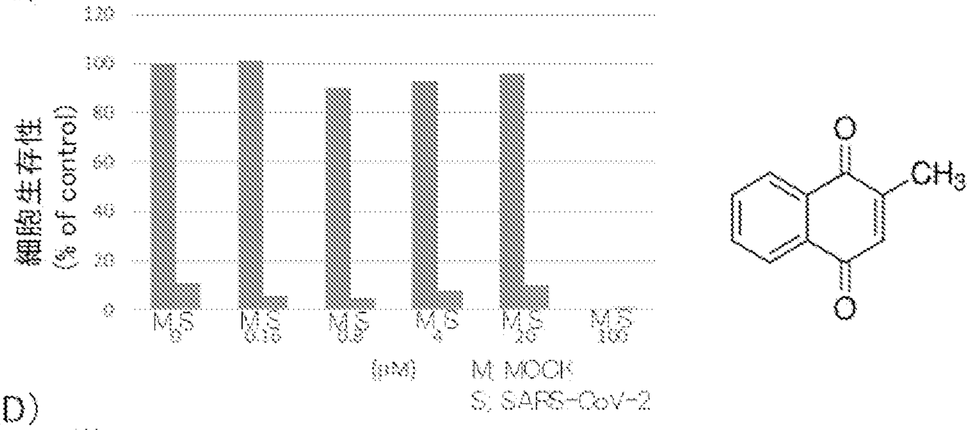
(A)


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2
O
O

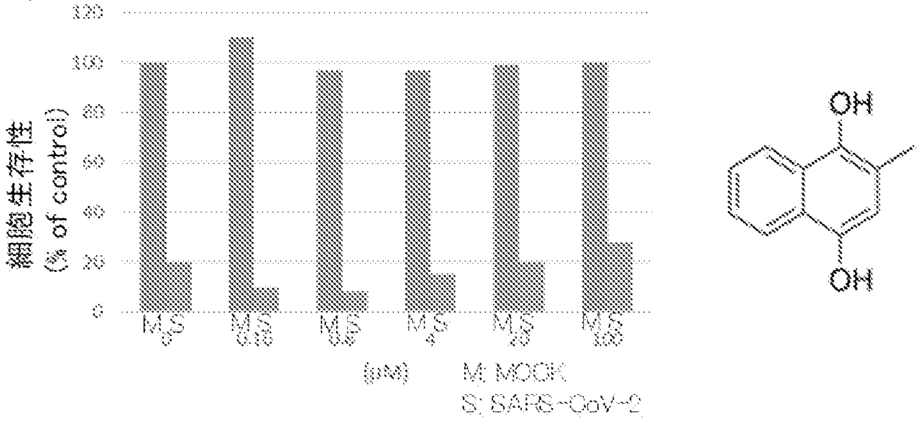
(B)


細胞生存性
(% of control)
M S
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2
O
O

(C)

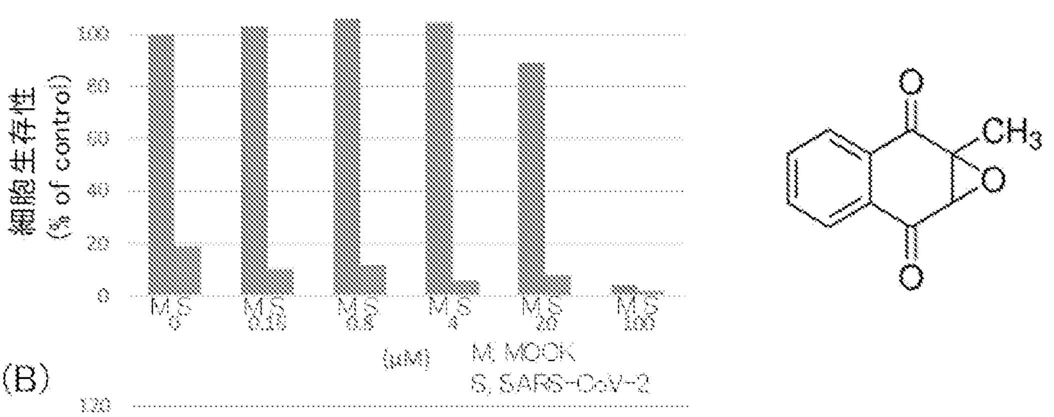

細胞生存性
(% of control)
M S
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2
O
CH3
O

(D)

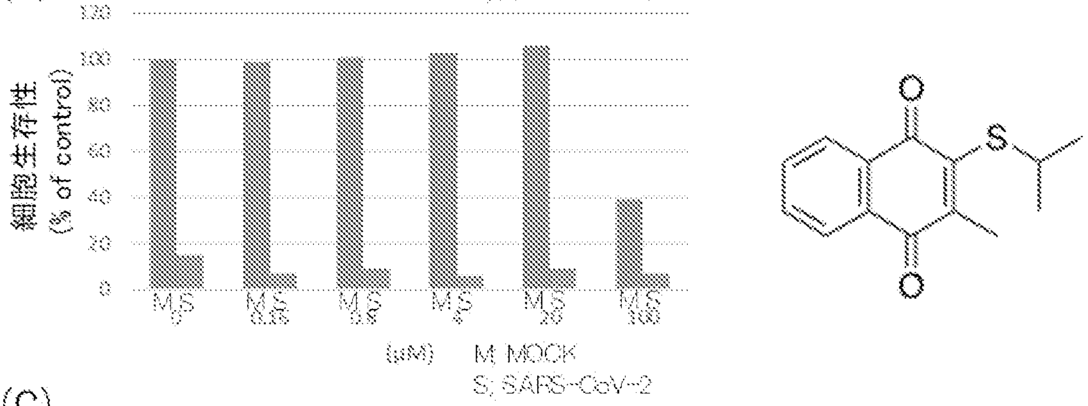

細胞生存性
(% of control)
M S
(μM)
M: MOCK
S: SARS-CoV-2
OH
OH

[図7]

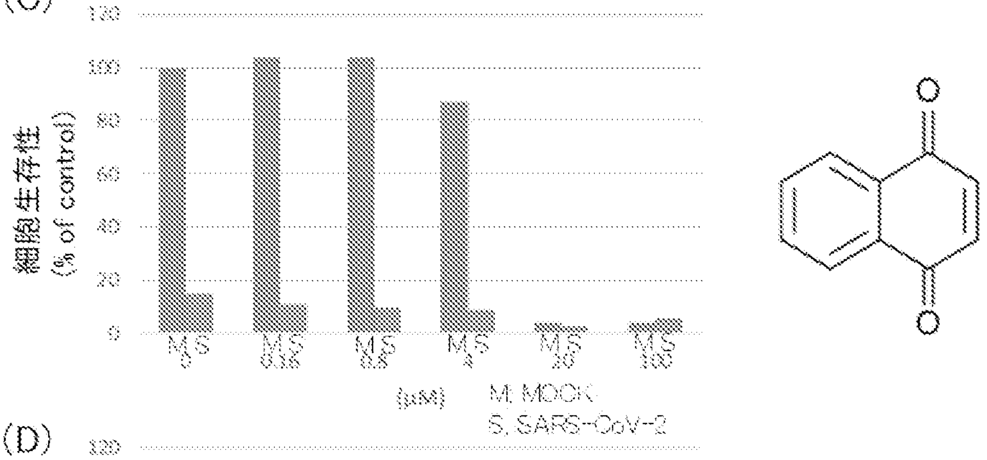
(A)


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2
O
CH3
O
O

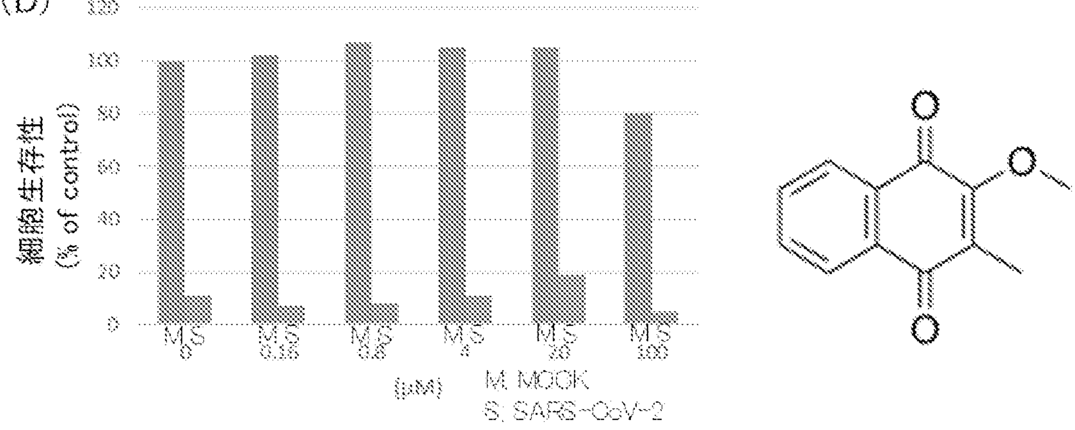
(B)


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2
O
S
O

(C)

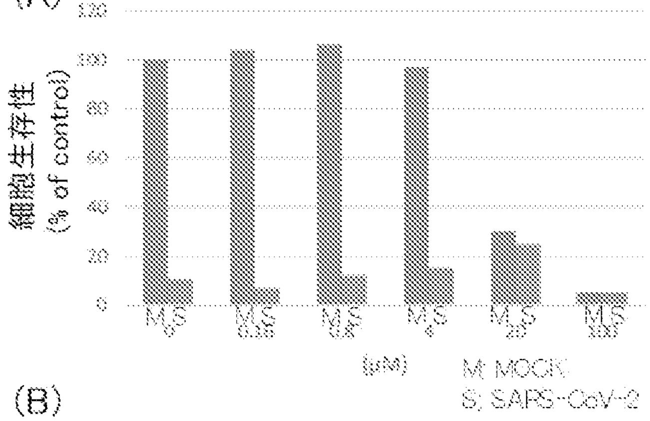

細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2
O
O

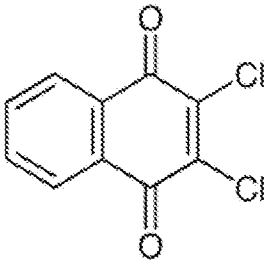
(D)


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2
O
O
O

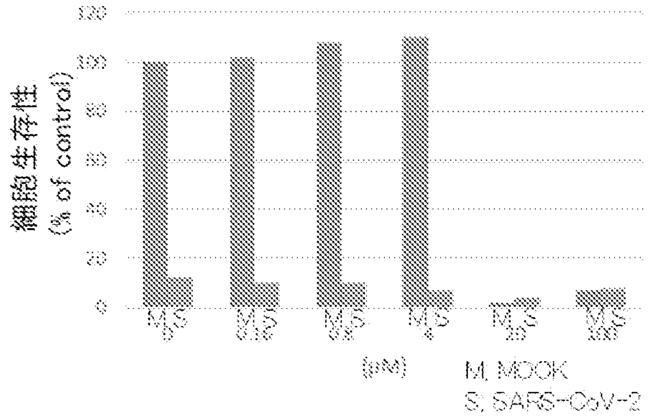
［図8］

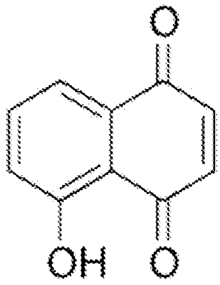
（A）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2

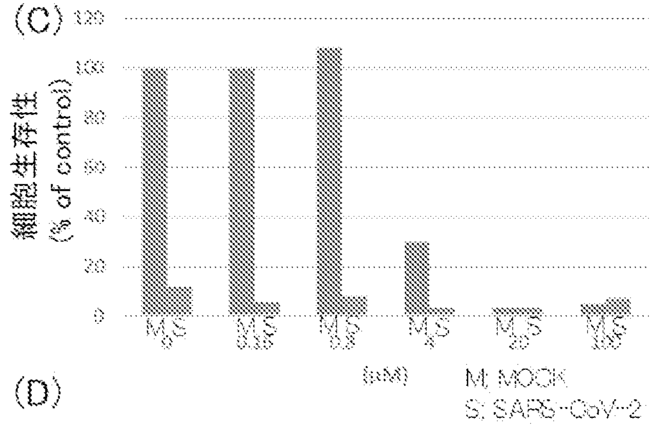

O
Cl
Cl
O

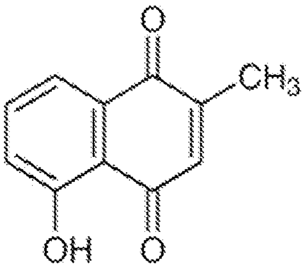
（B）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2

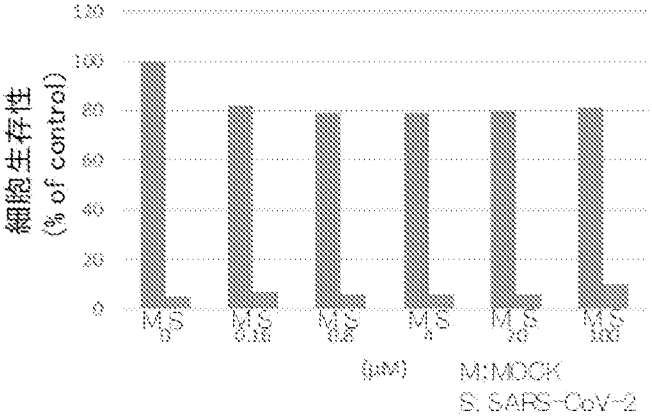

O
OH
O

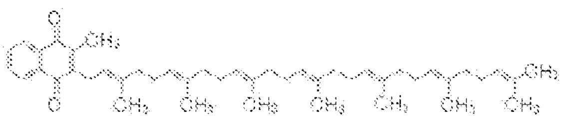
（C）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M; MOCK
S; SARS-CoV-2


O
CH3
OH
O

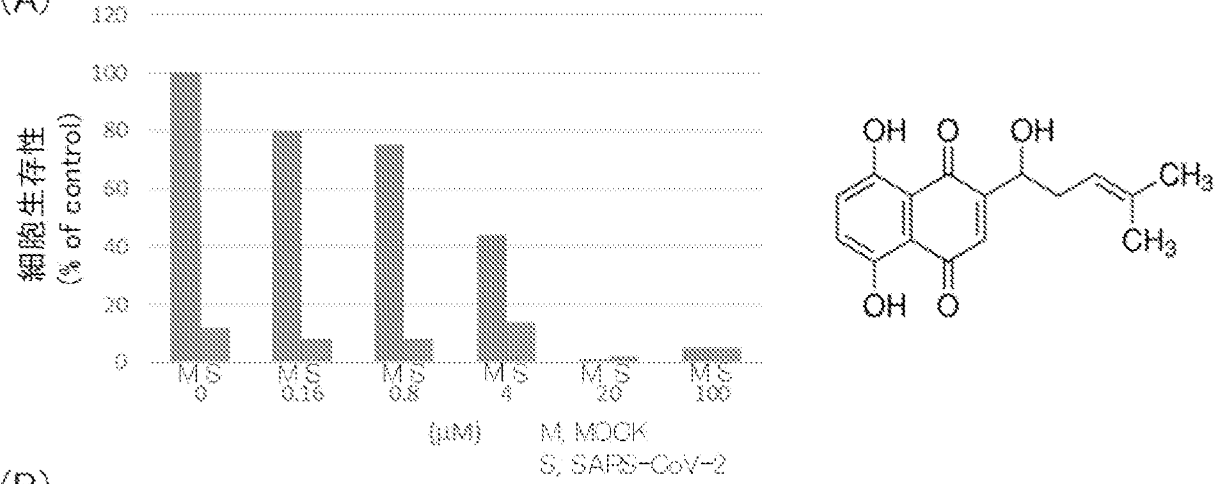
（D）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M;MOCK
S; SARS-CoV-2

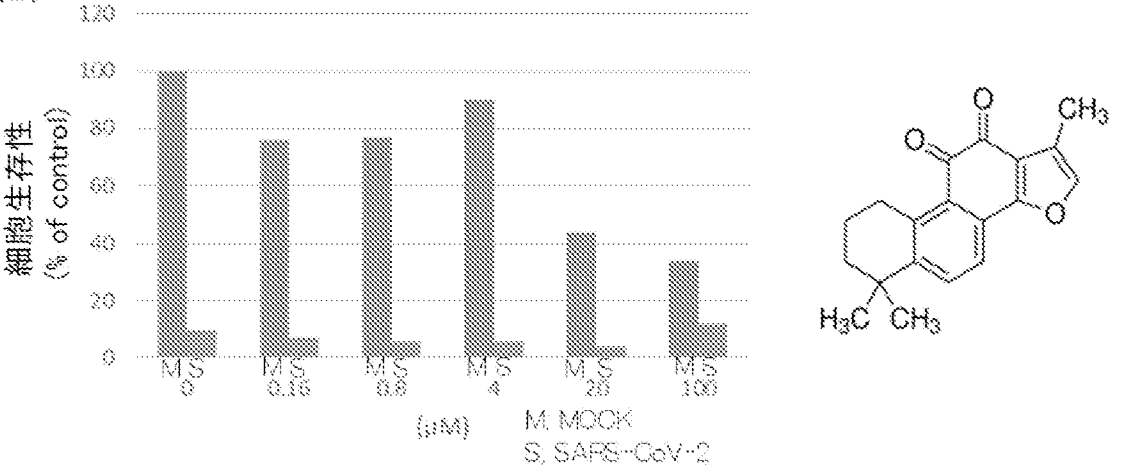


[図9]

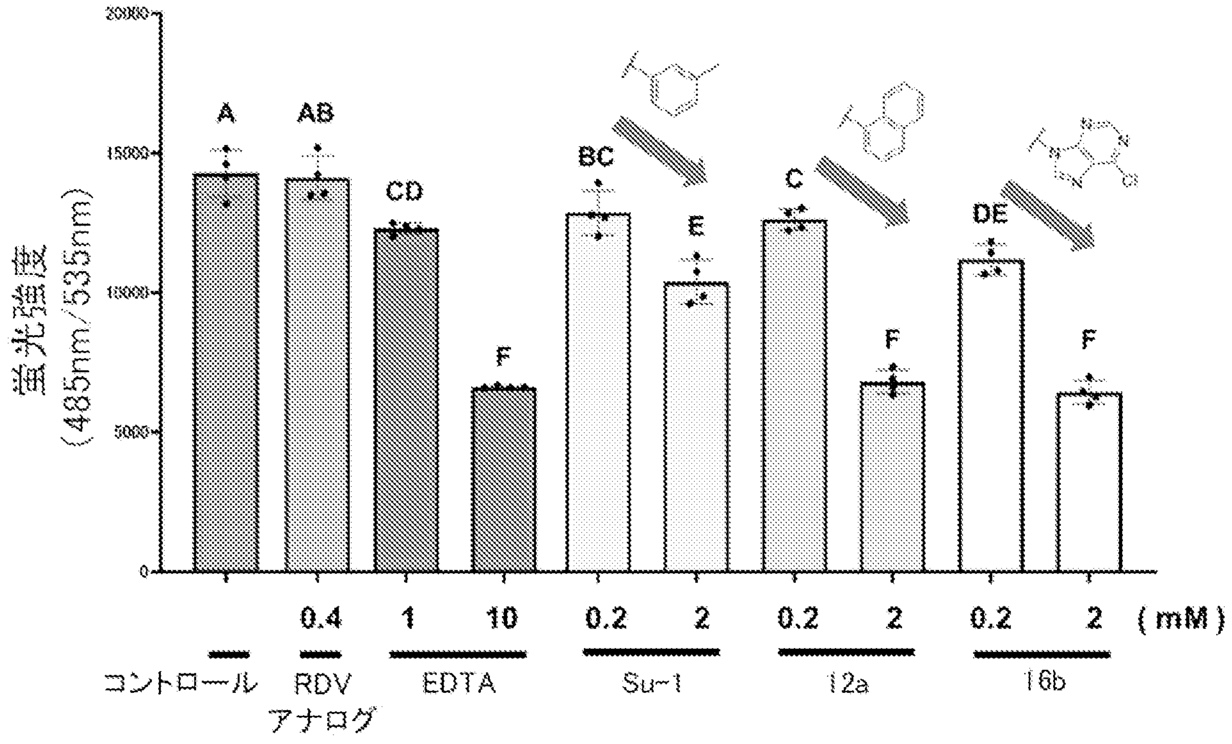
（A）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M, MOCK
S, SARS-CoV-2
OH
O
OH
CH3
CH3
OH
O

（B）


細胞生存性
(% of control)
120
100
80
60
40
20
0
M S
0
0.16
0.8
4
20
100
(μM)
M, MOCK
S, SARS-CoV-2
O
O
CH3
O
H3C CH3

[図10]


蛍光強度
（485nm/535nm）
20000
15000
10000
5000
0
A
AB
CD
F
BC
E
C
F
DE
F
0.4
1
10
0.2
2
0.2
2
0.2
2
(mM)
コントロール
RDV
アナログ
EDTA
Su-1
12a
16b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/015791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/122(2006.01)i; ***A61K 31/136***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 31/12***(2006.01)i
FI: A61K31/122; A61K31/136; A61P31/12; A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/122; A61K31/136; A61P25/00; A61P31/12

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	小原沢諒人　他, 抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を持つ新規ビタミンＫ誘導体の探索, ビタミン, 25 March 2023, 97(3), pp. 156-157 entire text, (KOHARAZAWA, Ryoto et al. Vitamins.), non-official translation (Search for novel vitamin K derivatives with anti-SARS-CoV-2 activities)	1-8
A	WANG, R. et al. Identification of Vitamin K3 and its analogues as covalent inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro. International Journal of Biological Macromolecules. 2021, 183, pp. 182-192 entire text	1-8
A	ALI, A. M. et al. Vitamin K in COVID-19－Potential Anti-COVID-19 Properties of Fermented Milk Fortified with Bee Honey as a Natural Source of Vitamin K and Probiotics. Fermentation. 2021, 7, 202 (pp. 1-23), https://doi.org/10.3390/fermentation7040202 entire text	1-8
A	VISSER, M. P. J. et al. Effects of Vitamin D and K on Interleukin-6 in COVID-19. Frontiers in Nutrition. 17 January 2022, 8, article 761191 (pp. 1-9), doi:10.3389/fnut.2021.761191 entire text	1-8

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 June 2023	**11 July 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAKANE, R. et al. Synthesis of novel vitamin K derivatives with alkylated phenyl groups introduced at the ω-terminal side chain and evaluation of their neural differentiation activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 18 September 2017, 27, pp. 4881-4884 entire text	1-8
A	KIMURA, K. et al. Synthesis of Novel Synthetic Vitamin K Analogues Prepared by Introduction of a Heteroatom and a Phenyl Group That Induce Highly Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells. Journal of Medicinal Chemistry. 2017, 60, pp. 2591-2596 entire text	1-8
A	SUHARA, Y. et al. Synthetic Small Molecules Derived from Natural Vitamin K Homologues that Induce Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells. Journal of Medicinal Chemistry. 2015, 58, pp. 7088-7092 entire text	1-8
A	木村　キミト　他, 神経幹細胞からニューロンへの分化を高選択的に誘導するヘテロ原子を導入したビタミンK誘導体の合成, ビタミン, 2017, 91(8), pp. 499-502 entire text, (KIMURA, Kimito et al. Synthesis of Novel Synthetic Vitamin K Analogues Prepared by Introduction of a Heteroatom and a Phenyl Group That Induce Highly Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells. VITAMINS.)	1-8

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2023/015791

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 31/122(2006.01)i; A61K 31/136(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i
FI: A61K31/122; A61K31/136; A61P31/12; A61P25/00

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K31/122; A61K31/136; A61P25/00; A61P31/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
P, A	小原沢諒人　他，抗ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２活性を持つ新規ビタミンＫ誘導体の探索，ビタミン，2023.03.25，97(3)，pp.156-157 全文	1-8
A	WANG, R. et al., Identification of Vitamin K3 and its analogues as covalent inhibitors of SARS-CoV-2 3CLpro, International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 183, pp.182-192 全文	1-8
A	ALI, A. M. et al., Vitamin K in COVID-19－Potential Anti-COVID-19 Properties of Fermented Milk Fortified with Bee Honey as a Natural Source of Vitamin K and Probiotics, Fermentation, 2021, 7, 202(pp.1-23), https://doi.org/10.3390/fermentation7040202 全文	1-8
A	VISSER, M. P. J. et al., Effects of Vitamin D and K on Interleukin-6 in COVID-19, Frontiers in Nutrition, 2022.01.17, 8, Article 761191(pp.1-9), doi:10.3389/fnut.2021.761191 全文	1-8

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
“A”　特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E”　国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L”　優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O”　口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P”　国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T”　国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X”　特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y”　特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&”　同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
27.06.2023	11.07.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
伊藤　幸司 4C 9450
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2023/015791

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	SAKANE, R. et al, Synthesis of novel vitamin K derivatives with alkylated phenyl groups introduced at the ω-terminal side chain and evaluation of their neural differentiation activities, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017.09.18, 27, pp.4881-4884 全文	1-8
A	KIMURA, K. et al., Synthesis of Novel Synthetic Vitamin K Analogues Prepared by Introduction of a Heteroatom and a Phenyl Group That Induce Highly Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells, Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 60, pp.2591-2596 全文	1-8
A	SUHARA, Y. et al., Synthetic Small Molecules Derived from Natural Vitamin K Homologues that Induce Selective Neuronal Differentiation of Neuronal Progenitor Cells, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, pp.7088-7092 全文	1-8
A	木村 キミト 他, 神経幹細胞からニューロンへの分化を高選択的に誘導するヘテロ原子を導入したビタミンK誘導体の合成 , ビタミン, 2017, 91(8), pp.499-502 全文	1-8