

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-530904

(P2024-530904A)

(43)公表日 令和6年8月27日(2024.8.27)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4178(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 K 31/445(2006.01)	A 6 1 K 31/445	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全22頁)

(21)出願番号	特願2024-505316(P2024-505316)	(71)出願人	500553730
(86)(22)出願日	令和4年8月11日(2022.8.11)		サウスウエスト リサーチ インスティテ ユート
(85)翻訳文提出日	令和6年3月22日(2024.3.22)		アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 2 3 8
(86)国際出願番号	PCT/US2022/074840		サン アントニオ キュレブラ ロード 6
(87)国際公開番号	WO2023/039330		2 2 0
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)		6 2 2 0 CULEBRA ROAD S
(31)優先権主張番号	63/260,342		AN ANT ONIO, TEXAS 7
(32)優先日	令和3年8月17日(2021.8.17)		8 2 3 8 USA
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人	524037052
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		ザ ガバメント オブ ザ ユナイテッド ステイツ, アズ リプレゼンティッド バ イ ザ セクレタリー オブ ジ アーミー アメリカ合衆国, メリーランド州 2 1
			7 0 2 フォート デトリック フレイム 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 コロナウイルススパイク受容体結合ドメイン(RBD)のN末端ドメイン(NTD)を標的にする抗ウイルス薬

(57)【要約】

【課題】コロナウイルススパイク受容体結合ドメイン(RBD)のN末端ドメイン(NTD)を標的にする抗ウイルス薬の提供。

【解決手段】SARS-COV-1、SARS-CoV-2(Covid-19)及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、特定のベンゾイミダゾール化合物(化1)又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、前記対象に投与することを含む方法。

【選択図】図1

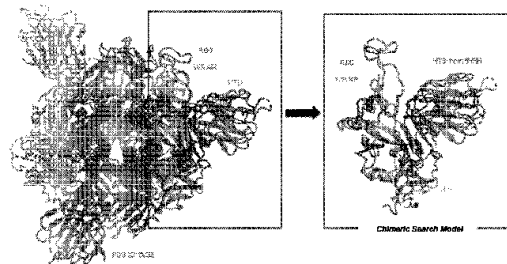


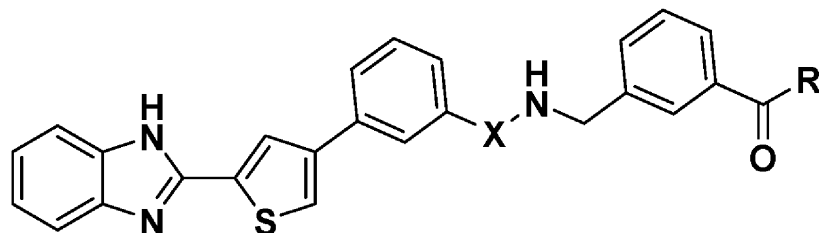
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

SARS-COV-1、SARS-CoV-2 (Covid-19) 及び MERS-CoV 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の以下のベンゾイミダゾール化合物：

【化 1】



10

式中、Xは、 $-CH_2-$ 又は $C=O$ とすることができる、及び、Rは、 $-OCH_3$ 又は $-NHCH_3$ とすることができる；

又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記ベンゾイミダゾール化合物は、メチル 3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) ベンゾアートを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

前記ベンゾイミダゾール化合物は、3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) - N - メチルベンズアミドを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

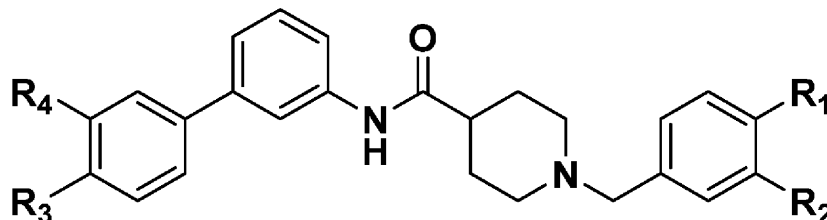
前記ベンゾイミダゾール化合物は、メチル 3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンザミド) メチル) ベンゾアートを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 5】

SARS-COV-1、SARS-CoV-2 (Covid-19) 及び MERS-CoV 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の以下のピペリジン化合物：

【化 2】



40

式中、 R_1 又は R_2 は、ヒドロキシとすることができる、及び、他方は、H、メトキシ ($-OCH_3$) 又はエトキシ ($-OCH_2CH_3$) である並びに R_3 及び R_4 は、独立して、H、F、Cl、 CF_3 又は $-OCH_3$ である；

又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 6】

前記ピペリジン化合物は、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3

50

' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ピペリジン化合物は、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ピペリジン化合物は、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記ピペリジン化合物は、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ピペリジン化合物は、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ピペリジン化合物は、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記ピペリジン化合物は、N - (4 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 13】

SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の 3 - [4 - [3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) オキシプロピル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル] プロピル 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾアート又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、前記対象に投与することを含む方法。

30

【請求項 14】

SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 9 - (4 - (4 - (4 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキシアミド) ピペリジン - 1 - イル) プチル) - 9 H - フルオレン - 9 - カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、前記対象に投与することを含む方法。

40

【請求項 15】

SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための抗ウイルス薬であって、メチル 3 - (((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) ベンゾアートを含む抗ウイルス薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

連邦政府による資金提供を受けた研究又は開発に関する陳述

本発明は、米国陸軍医療研究開発指揮部 (United States Army Medical Research and Development Command) によって認められた W 8 1 X W H - 1 8 - 2 - 0 0 4 0 の下で政府の支援によりなされたものである。政府は、本発明においてある一定の権利を有する。

【 0 0 0 2 】

分野

本発明は、スパイク受容体結合ドメイン (RBD) の N 末端ドメイン (NTD) を標的にする抗ウイルス薬及びコロナウイルスで苦しむ対象を治療するための方法に関する。

【 背景技術 】

10

【 0 0 0 3 】

背景

コロナウイルス病は、世界的な大流行を招いた。コロナウイルス病 - 1 9 (C O V I D - 1 9) は、報告によれば、2 0 1 9 年末以降に Wuhan (Hubei province, China) において最初に確認され、国際ウイルス分類委員会 (International Committee on Taxonomy of Viruses) (I T V C) は、S A R S - C o V に対する類似性により、コロナウイルス病 - 1 9 を S A R S - C o V - 2 と名づけた。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

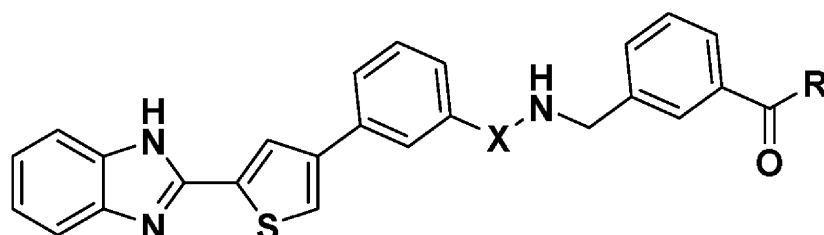
【 0 0 0 4 】

20

概要

S A R S - C O V - 1、S A R S - C o V - 2 (C o v i d - 1 9) 及び M E R S - C o V 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の以下のベンゾイミダゾール化合物：

【 化 1 】



30

式中、X は、 $-CH_2-$ 又は $C=O$ とすることができる、及び。R は、 $-OCH_3$ 又は $-NHCH_3$ とすることができる；

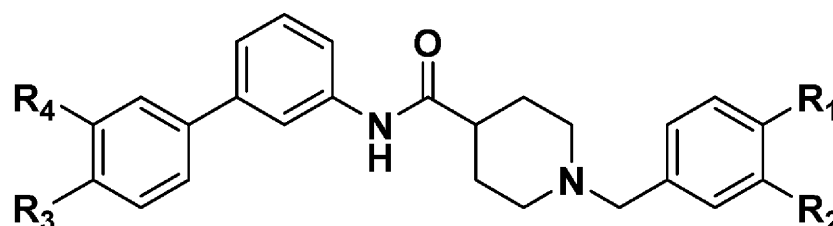
又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、対象に投与することを含む方法。

【 0 0 0 5 】

S A R S - C O V - 1、S A R S - C o V - 2 (C o v i d - 1 9) 及び M E R S - C o V 並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の以下のピペリジン化合物：

40

【 化 2 】



50

式中、 R_1 又は R_2 は、ヒドロキシとすることができる、及び、他方は、H、メトキシ(-OCH₃)又はエトキシ(-OCH₂CH₃)である並びに R_3 及び R_4 は、独立して、H、F、Cl、CF₃又は-OCH₃である；

又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、対象に投与することを含む方法。

【0006】

SARS-COV-1、SARS-CoV-2(Covid-19)及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量の3-[4-[3-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)オキシプロピル]-1,4-ジアゼパン-1-イル]プロピル3,4,5-トリメトキシベンゾアート又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、対象に投与することを含む方法。

10

【0007】

SARS-COV-1、SARS-CoV-2(Covid-19)及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための方法であって、有効量のN-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-(4-(4-(4'-トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-イル)ブチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミド又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、対象に投与することを含む方法。

20

【0008】

SARS-COV-1、SARS-CoV-2(Covid-19)及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体の治療を、それを必要とする哺乳動物対象において行うための抗ウイルス薬であって、メチル3-(3-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオフェン-3-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ベンゾアートを含む抗ウイルス薬。

【0009】

図面の簡単な説明

特許書類又は出願書類は、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含有する。カラー図面を有するこの特許公報又は特許出願公報の写しは、申請及び必要な料金の支払いに応じて特許庁によって提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質RBD-NTD-SD1キメラモデルを示す図である。RBD-NTD-SD1モデルは、高解像度のRBD構造にSARS-CoV-2 S三量体(PDB ID: 6VSB)のB鎖を重ね合わせ、B鎖からSD1を、C鎖からNTDを抜き出すことによって作製した。ドメイン同士の相対的な位置により、インシリコ阻害剤探索のための標的にすることができるかもしれない可能性を確定することができる。

【図2A】図2Aは、結合阻害剤を探索するために使用されるRBD-NTD-SD1モデルを、リボン図で、2つのビュー、(左)スパイク糖タンパク質を上から見下ろすビュー及び(右)180°回転させた、スパイク糖タンパク質の内部のビューで示す図である。

40

【図2B】図2Bは、表面図によるRBD-NTD-SD1モデル及びインシリコ探索から特定した4つの化合物を示す図である。

【図2C】図2Cは、4つの化合物に対する推定される結合部位の拡大ビューを提供する図であり、密に接触する残基をスティック表示で示し、ラベルをつけた。

【図3】図3は、化合物1、メチル3-(3-(5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)チオフェン-3-イル)ベンジル)アミノ)メチル)ベンゾアートについての用量反応曲線を示す図である。

50

【図 4】図 4 は、化合物 2、3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) - N - メチルベンズアミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 5】図 5 は、化合物 3、メチル 3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンザミド) メチル) ベンゾアートについての用量反応曲線を示す図である。

【図 6】図 6 は、化合物 4、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 7】図 7 は、化合物 5、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 8】図 8 は、化合物 6、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 9】図 9 は、化合物 7、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 10】図 10 は、化合物 8、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 11】図 11 は、化合物 9、N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについて用量反応曲線を示す図である。

【図 12】図 12 は、化合物 10、N - (4 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【図 13】図 13 は、化合物 11、ジラゼブについての用量反応曲線を示す図である。

【図 14】図 14 は、N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 9 - (4 - (4 - (4 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - カルボキシアミド) ピペリジン - 1 - イル) プチル) - 9 H - フルオレン - 9 - カルボキサミドについての用量反応曲線を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

詳細な説明

スパイク受容体結合ドメイン (R B D) の N 末端ドメイン (N T D) を標的にする、SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体で苦しむ対象を治療するための組成物及び方法が、提供される。本明細書において対象、個人、宿主又は患者を指す時は、同じ意味で用いられ、診断、治療、療法が所望される任意の哺乳動物対象、特にヒトを指す。治療は、哺乳動物における疾患の任意の治療であってもよく、疾患が生じるのを予防すること、疾患を阻害すること、その発症を抑えること又は疾患を軽減すること若しくは疾患の後退を引き起こすことを含む。

【0012】

インビトロスクリーニングプロトコール

最初に、抗ウイルス活性について本明細書において特定された医薬のスクリーニングを行った。詳細には、小分子の一次スクリーニングを、2つ独立した反復試験のプレートにおいて 10 μ M の単一の最終濃度で化合物をテストすることによって実行した。両方の反復実験プレートにおいて > 50 % の感染阻害及び細胞数における < 20 % の減少を示した化合物は、ヒットとみなされた。特定したヒットの効力及び選択指数を決定するために、

化合物を、 $30 \sim 0.01 \mu\text{M}$ の範囲の濃度の3倍段階希釈による8点用量反応及び4回の反復試験においてテストした。N-ヒドロキシシチジン(NHC)、既知の抗SARS-CoV-2活性を有する抗ウイルス剤を、基準阻害剤として使用した。

【0013】

毒性株によるすべての感染は、CDC及び米国陸軍安全規程(US Army safety regulations)に従ってBSL-3実験室において実行した。SARS-CoV-2の小分子阻害剤を特定するために、VeroE6細胞(ATCC CRL-1586)を、384ウェルイメージングプレート(Aurora Microplates、ABE2-31101A)中に4000細胞/ウェルの密度で播種した。翌日、細胞を、2時間化合物により前処理し、次いで、0.01の感染多重度(MOI)でSARS-CoV-2(USA-WA1/2020)に感染させた。感染の32時間後に、細胞を、10%ホルマリン中で固定した。ウイルス抗原を検出するために、蛍光免疫染色を実行し、ホルマリン固定細胞を、リン酸緩衝食塩水(PBS)により3回洗浄し、次いで、50 μl の組み合わせた細胞透過処理及び遮断バッファ(PBS中3%BSA、0.1%Triton X-100)と共に室温(RT)でインキュベートした。1時間後、遮断バッファを、PBS中で1:1000に希釈した50 μl 一次抗体溶液(SARS-CoV/SARS-CoV-2 Nucleocapsid Rabbit Mab、Sino Biological、Cat 40143-R001)と交換し、RTで1時間結合させた。50 μl PBSによる2回の洗浄後、細胞を、Alexa 488抗ウサギIgG(Invitrogen A11031)の1:500希釈液により30分間染色した。30分後、細胞を、PBSにより3回洗浄した。最終ステップにおいて、PBSを、ウェル当たり50 μl の1:10000 Hoechst核染料(Invitrogen H3570)及び細胞質染色剤である5mg/ml HCS Cellmask Deep Red(Invitrogen H32721)、すべてPBSにより希釈、と交換した。

【0014】

ウイルス感染を定量化するために、イメージを、10 \times 空気対物レンズ(air objective)を使用してPerkin Elmer Operaクアッド励起共焦点顕微鏡(quad-excitation confocal microscope)(モデル5025)を使用し、取得した。核、ウイルス核タンパク質及び細胞質は、それぞれ405、488及び640nmチャンネルを使用して検出した。ウイルス陽性細胞は、細胞質マスク(cytoplasmic mask)によって示される境界内の488励起シグナルの存在によって特定した。強度カットオフは、非感染対照ウェルにおけるバックグラウンド蛍光の強度によって決定し、個別の実験ごとに補正した。アッセイの頑健性は、プレートごとのZ'値を(Ji-Hu Zhang J, Thomas D.Y. Chung and Kevin R. Oldenburg, A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays, J. of Biomolecular Screening, 4:67, 1999)以下の式を使用して計算することによって決定した：

$$Z' = \frac{1 - (3 \times \text{シグナル}_{\text{max}} (\text{中立 (neutral) / 感染のみの対照}) / \text{S T D E V} + 3 \times \text{S T D E V} \text{シグナル}_{\text{min}} (\text{阻害剤 / 感染なしの対照})) / \text{A B S} (\text{平均シグナル}_{\text{max}} - \text{シグナル}_{\text{min}} \text{の平均})}{1}$$

【0015】

Z' > 0.5を有するプレートは、データ解析を検討した。化合物の存在下におけるウイルス感染阻害及び細胞毒性のパーセントを決定するために、Acapellaにより生成した細胞データを、Spotfireにインポートする(視覚的解析統計ソフトウェア、Perkin Elmer Inc.、MA)。感染対照(感染及びDMSO処理)ウェルと比べてSARS-CoV-2感染の50%を超える阻害を見せた化合物及び感染対照と比べて細胞数を20%低下させなかった化合物は、「ヒット」とみなした。ヒット化合物は、次いで、用量反応アッセイのために選択した。

【0016】

化合物の効力(EC₅₀、EC₉₀)、細胞毒性(CC₅₀)及び選択指数(SI)を決定するために、用量反応曲線解析は、GeneDataソフトウェアを使用し、曲線あてはめ手法にLevenberg-Marquardtアルゴリズム(LMA)を適用して実行した。あては

め手法は、 $R^2 > 0.8$ である場合に許容されるとみなされる。

【0017】

SARS-CoV-2を標的にする抗ウイルス能力

多様なコロナウイルスは、ヒトに感染し、重大な病気及び疾患を引き起こし、SARS-CoV-2といった人畜共通感染症の最近の出現によって大きく取り上げられた。コロナウイルスは、ビリオン表面に位置する典型的なスパイク糖タンパク質分子を有する。SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質は、準安定な三量体を形成する3つのインターカレーティング単量体 (intercalating monomer) から構成されるI型融合糖タンパク質である。それぞれのスパイク単量体は、フューリン酵素活性によってS1及びS2に切断される。S1領域は、N末端ドメイン (NTD) 及び受容体結合ドメイン (RBD) を含有する。ヒト感染及びウイルス細胞侵入のプロセスは、ヒトアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体へのRBDの結合によって開始される。これは、次いで、準安定なスパイクが融合前形態から変化できるようにし、ウイルス細胞融合及び細胞侵入をできるようにする融合ペプチドの「放出」及び構造の再配置を可能にする。SARS-CoV-2 RBDは、「アップ型」立体構造 (RBD ACE2結合部位が到達できる) 及び「ダウン型」立体構造 (ACE2結合部位が到達できない) と称される、スパイクに関する2つの主な立体構造をとる。コロナウイルススパイク糖タンパク質は、SARS-CoV-2にとって不可欠である。

10

【0018】

3つのスパイク糖タンパク質単量体のインターカレーション性 (intercalated nature) は、1つの鎖からのRBDが別の鎖からのNTDと並んでいることを意味する。このドメインの構成は、到達できない「ダウン型」の位置から十分に到達できる「アップ型」立体構造へのRBD受容体部位の可動性及びちょうつがい式の動き (hinging) を可能にすると考えられた。スパイクRBDの抗ウイルスターゲティングは、2つの理論的根拠、(i) ACE2結合部位の遮断並びに(ii) 「アップ型」立体構造へのRBDの変化の邪魔及び従ってACE2結合部位の到達性の妨害に関係した。RBD上のACE2結合部位は、疎水性パッチを含有するが、ACE2結合と同時に可動性476~486ループのわずかな立体構造の変化もまたある。この部位は、ACE2-RBD相互作用を妨げる [PMID: 32917884] 及び抗ウイルス活性を有する [PMID: 33310780] ペプチドベースの阻害剤によって標的にされてきた (22~44などのACE2タンパク質由来の残基の短いストレッチを利用する)。SARS-CoV-2スパイク構造についてのより最近の解析は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質のロック状態の構造において (PDB ID: 6ZB4) [PMID: 32958580]、主にRBDに関係するが、本質的にスパイクのその「閉じた」立体構造を安定化させる「遊離脂肪酸結合ポケット」を特定した。

20

30

【0019】

1.95オングストロームの高解像度のRBD構造が、可動性476~486ループ領域を含め、RBD (残基332~526)、側鎖ロータマーの完全なマッピングを可能にしたことが本明細書において決定された。この分子を、次いで、三量体スパイクにドッキングした (PDB ID: 6VSB)。図1を参照されたい。RBD並びに近位の隣接するNTD及びSD1の互いの位置を、重ね合わせた分子から抽出し、RBD-NTD-SD1モデルを作製した。このモデルは、EMモデル由来の高解像度のRBD構造 (残基321~526、水分子及びグリカンを含む) 並びにNTD-SD1構造 (残基27~294、321~331、527~591) から構成された。このハイブリッドモデルは、RBD残基355、396、428、462、464及びNTD残基197、201、231、331に隣接する化合物の特定を可能にした。

40

【0020】

SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質RBD-NTD-SD-1モデル及び推定される小分子結合部位を示す図2A、2B及び2Cを参照されたい。これらの結合ポケットは、RBD及びNTDの両方の不連続領域から構築される。WR415028は、本明

50

細書における化合物 4、1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミドである。WR 300740 は、ジラゼブ又は 3 - (4 - {3 - [(3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) カルボニルオキシ] プロピル} - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) プロピル 3, 4, 5 - トリメトキシベンゾアートを指す。ロミタピドメシル酸塩は、N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9 - [4 - [4 - [[4' - (トリフルオロメチル) [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル] カルボニル] アミノ] - 1 - ピペリジニル] プチル] - 9H - フルオレン - 9 - カルボキサミドメタンスルホナートを指す。イマチニブは、4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - N - (4 - メチル - 3 - {[4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} フェニル) ベンズアミドを指す。
【0021】

10

したがって、本発明は、哺乳動物対象における、SARS - COV - 1、SARS - COV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体を標的にする抗ウイルス薬並びに SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体で苦しむ対象を治療するための方法に関する。方法は、本明細書において特定された化合物又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて、対象に投与することを含む。薬学的に許容されるキャリアは、溶液又は懸濁液などの、経口投与に適した剤形を含んでいてもよい。剤形は、錠剤、カプセル又はゲルキャップ (gel cap) などの固形剤であってもよい。薬学的に許容されるキャリアは、静脈内送達に適した製剤を含んでいてもよい。

20

【0022】

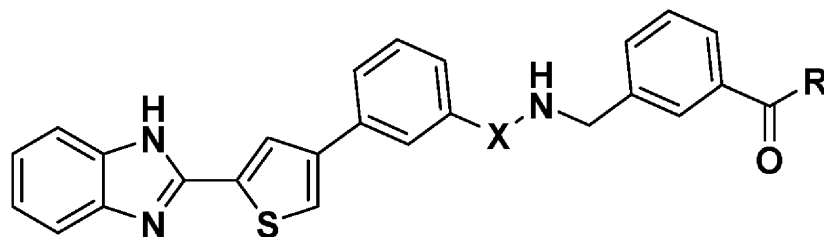
投与は、対象のウイルス量 (PCR を介して評価することができる) における低下、対象のウイルス感染症状 (例えば熱、酸素飽和度の減少、息切れ、呼吸困難、疲労、筋肉痛、体の痛み、胸痛若しくは胸部圧迫感、頭痛、味覚消失、嗅覚消失、咽頭痛、うっ血、吐き気、嘔吐、下痢、混乱、咳又は発疹) の一つ以上及び / 又は臨床状態における改善を提供すると考えられる。臨床状態は、WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement を利用して評価されてもよい。

【0023】

第 1 の実施形態において、SARS - COV - 1、SARS - CoV - 2 (Covid - 19) 及び MERS - CoV 並びにそれぞれの変異体のスパイク受容体結合ドメイン (RBD) の N 末端ドメイン (NTD) を標的にする抗ウイルス薬は、下記の式 I において特定されるベンズイミダゾール又はその薬学的に許容される塩を含む。

30

【化 3】



40

【0024】

上記において、X は、-CH₂- 又は C=O とすることができる及び R は、-OCH₃ 又は -NHCH₃ とすることができる；

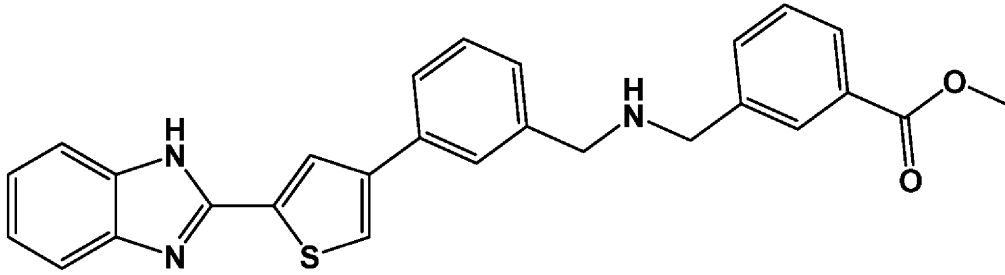
【0025】

好ましくは、本明細書における式 I における抗ウイルス薬は、以下を含む。

1. 化合物 1 : 以下の一般的な構造を有するメチル 3 - ((3 - (5 - (1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) ベンゾアートを；

50

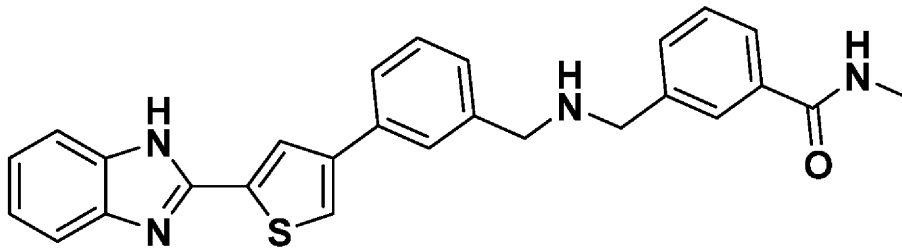
【化 4】



10

2. 化合物 2 : 以下の一般的な構造を有する 3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンジル) アミノ) メチル) - N - メチルベンズアミド :

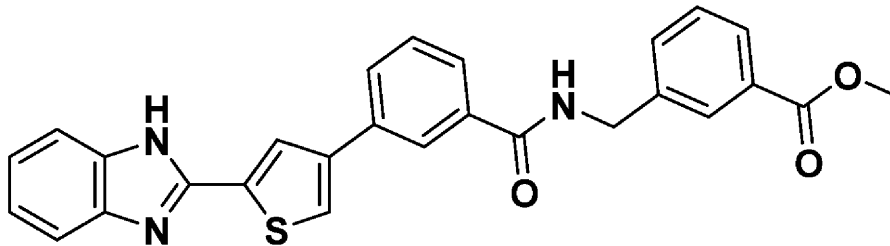
【化 5】



20

3. 化合物 3 : 以下の一般的な構造を有するメチル 3 - ((3 - (5 - (1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) チオフェン - 3 - イル) ベンザミド) メチル) ベンゾアート :

【化 6】



30

【 0 0 2 6 】

下記の表 1 は、SARS-CoV-2 株に対する上述の化合物についての効力 (EC₅₀、EC₉₀)、細胞毒性 (CC₅₀) 及び SI (選択指数 = CC₅₀ / EC₅₀) に関するデータを提供する。EC₅₀ は、最大の反応の半分を提供する用量を指す。EC₉₀ は、最大の反応の 90% を提供する用量を指す。CC₅₀ は、50% の細胞生存率の低下に必要とされる濃度である。化合物 1 ~ 3 についての用量反応曲線を、それぞれ図 3 ~ 5 に提供する。

40

【 0 0 2 7 】

50

【表 1】

表 1

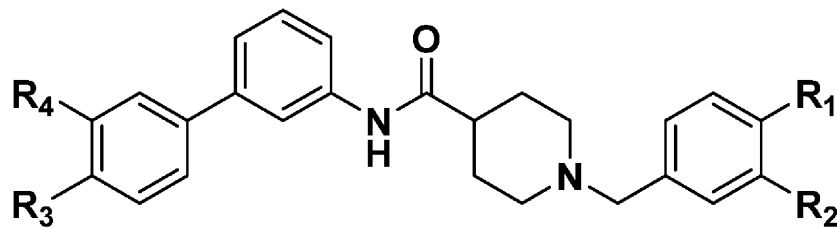
化合物	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
1	5.66	9.50	>30.0	>5.30
2	7.43	13.10	>30.0	>4.04
3	7.50	12.64	>30.0	>4.00

10

【0028】

第2の実施形態において、SARS-COV-1、SARS-CoV-2 (Covid-19) 及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体のスパイク受容体結合ドメイン (RBD) のN末端ドメイン (NTD) を標的にする抗ウイルス薬は、下記の式2において特定されるピペリジン又はその薬学的に許容される塩を含む。

【化7】



20

【0029】

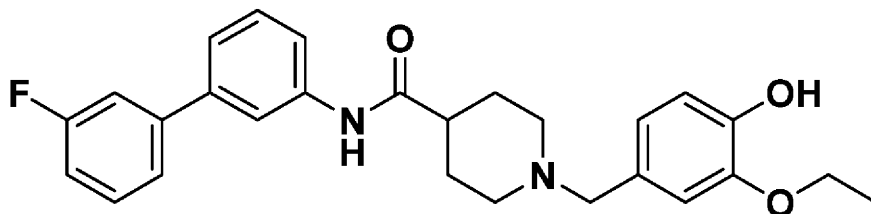
上記において、R₁又はR₂は、ヒドロキシとすることができる及び他方は、H、メトキシ (-OCH₃) 又はエトキシ (-OCH₂CH₃) である並びにR₃及びR₄は、独立して、H、F、Cl、CF₃又は-OCH₃である。

【0030】

好ましくは、本明細書における式2における抗ウイルス薬は、以下を含む。

4. 化合物4: 以下の一般的な構造を有する1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジル)-N-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド:

【化8】

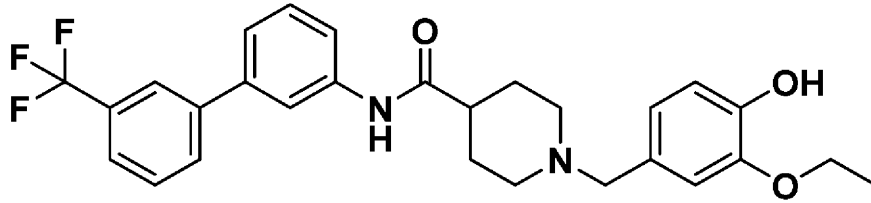


40

5. 化合物5: 以下の一般的な構造を有する1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシベンジル)-N-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド:

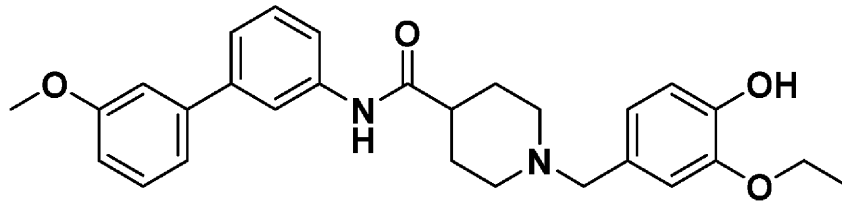
50

【化 9】



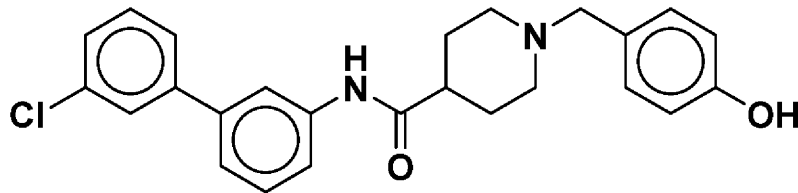
6. 化合物 6 : 以下の一般的な構造を有する 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) - N - (3 ' - メトキシ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カ

【化 10】



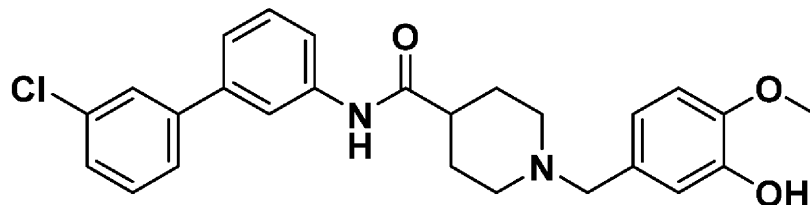
7. 化合物 7 : 以下の一般的な構造を有する N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カ

【化 11】



8. 化合物 8 : 以下の一般的な構造を有する N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - カ

【化 12】

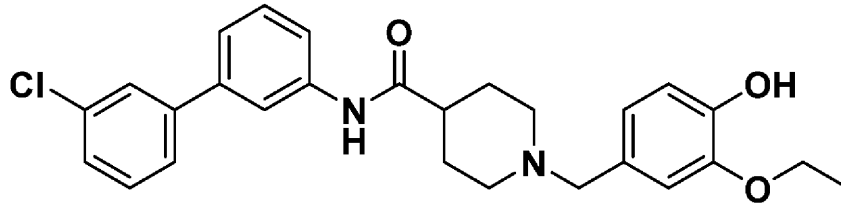


9. 化合物 9 : 以下の一般的な構造を有する N - (3 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カ

40

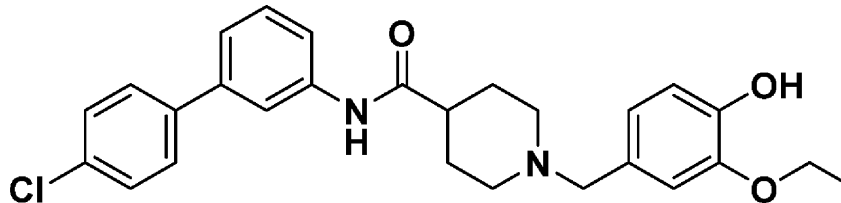
50

【化 1 3】



10. 化合物 10：以下の一般的な構造を有する N - (4 ' - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1 - (3 - エトキシ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド： 10

【化 1 4】



【0031】

下記の表 2 は、SARS-CoV-2 株に対する上述の化合物についての効力 (EC₅₀、EC₉₀)、細胞毒性 (CC₅₀) 及び SI (選択指数 = CC₅₀ / EC₅₀) に関するデータを提供する。化合物 4 ~ 10 についての用量反応曲線を、それぞれ図 6 ~ 12 に提供する。 20

【0032】

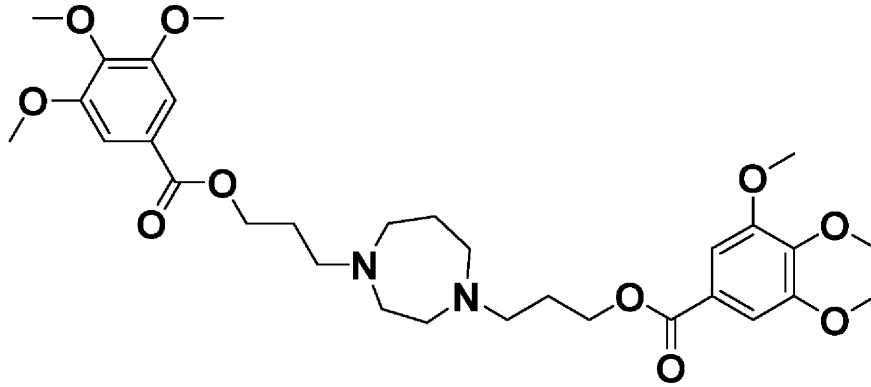
【表 2】

化合物	EC ₅₀ (μM)	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
4	6.10	10.10	>30.0	>4.92
5	4.91	7.47	15.6	3.20
6	7.16	11.45	26.30	3.70
7	6.40	11.00	21.00	3.36
8	6.90	11.70	17.00	2.48
9	5.80	8.90	16.00	2.80
10	6.20	9.10	16.00	2.65

【0033】

第 3 の実施形態において、SARS-CoV-1、SARS-CoV-2 (Covid-19) 及び MERS-CoV 並びにそれぞれの変異体のスパイク受容体結合ドメイン (RBD) の N 末端ドメイン (NTD) を標的にする抗ウイルス薬は、式 3、ジラゼブ、別名 3 - [4 - [3 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイル) オキシプロピル] - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル] プロピル 3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾアート又はその薬学的に許容される塩を、任意選択で薬学的に許容されるキャリアにおいて含む。ジラゼブは、以下の一般的な構造を有する。 40

【化 1 5】



10

【0034】

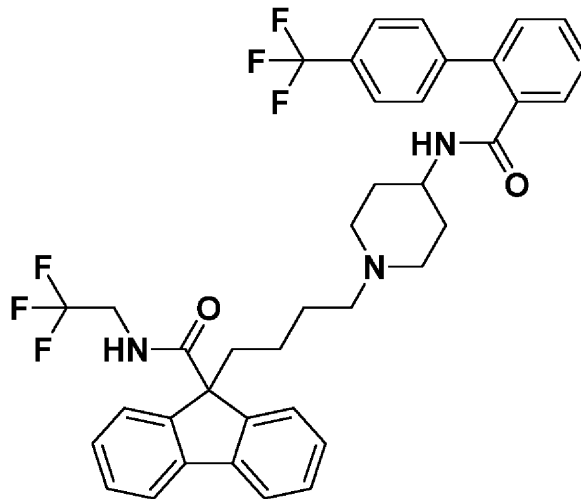
ジラゼブは、SARS-CoV-2株に対して3.89 uM+/-2.1のEC₅₀値、19.8 uMのEC₉₀値、>30.0 uMのCC₅₀値及び>7.7のSIを示した。用量反応曲線を、図13に表す。

【0035】

第4の実施形態において、SARS-CoV-1、SARS-CoV-2 (Covid-19) 及びMERS-CoV並びにそれぞれの変異体のスパイク受容体結合ドメイン (RBD) のN末端ドメイン (NTD) を標的にする抗ウイルス薬は、以下の一般的な構造を有するN-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-(4-(4-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ブチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミドを含む。

20

【化 1 6】



30

40

【0036】

N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-(4-(4-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-イル)ブチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミドは、SARS-CoV-2株に対して1.61のEC₅₀値、2.83 uMのEC₉₀値、9.56 uMのCC₅₀値及び>5.92のSIを示した。用量反応曲線を、図14に提供する。

【0037】

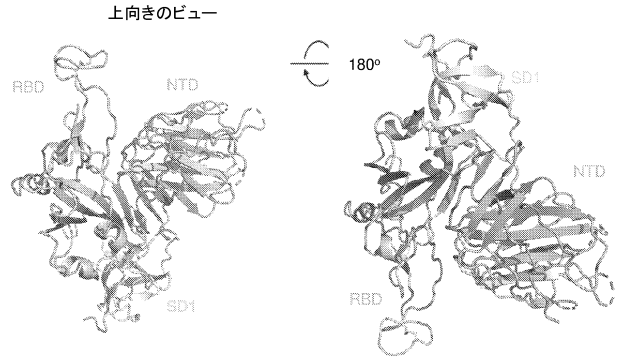
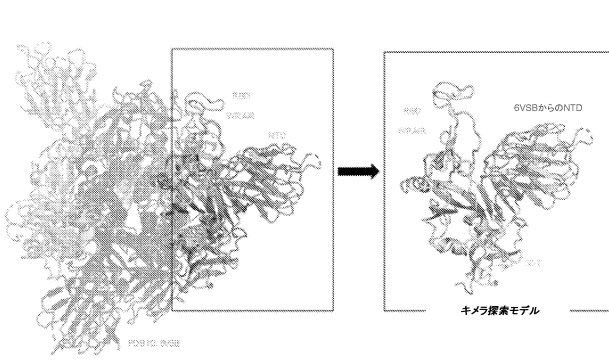
当業者は、本発明が、本明細書において記載され、考えられる特定の好ましい実施形態以外の種々の形態で表されてもよいことを認識する。

50

【 図 面 】

【 図 1 】

【 図 2 A 】

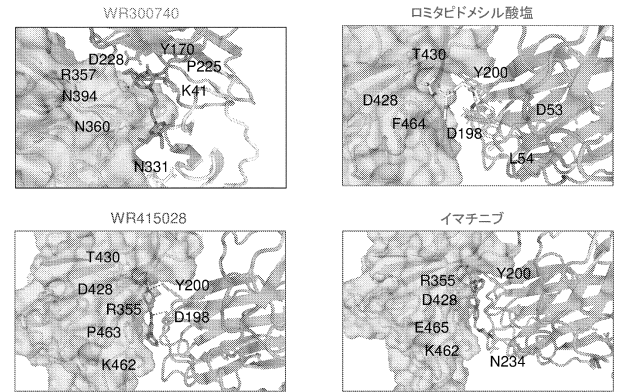
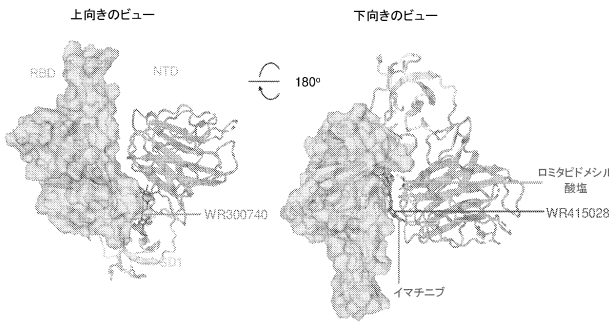


10

【 図 2 B 】

【 図 2 C 】

20

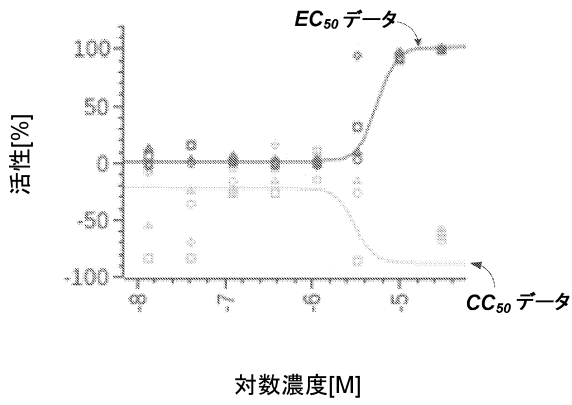


30

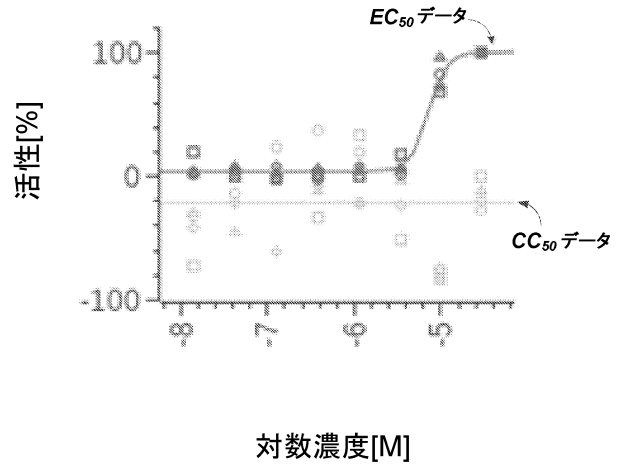
40

50

【 図 3 】



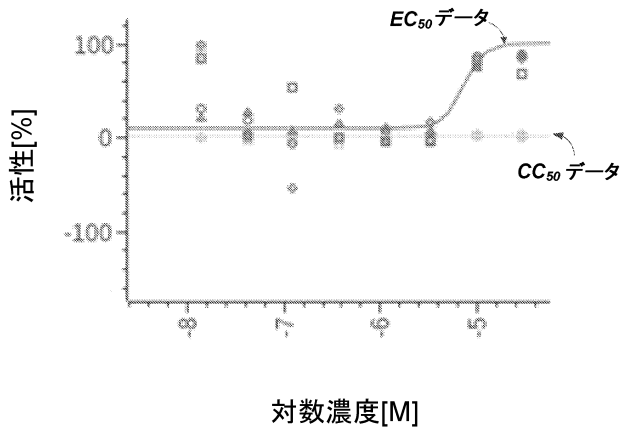
【 図 4 】



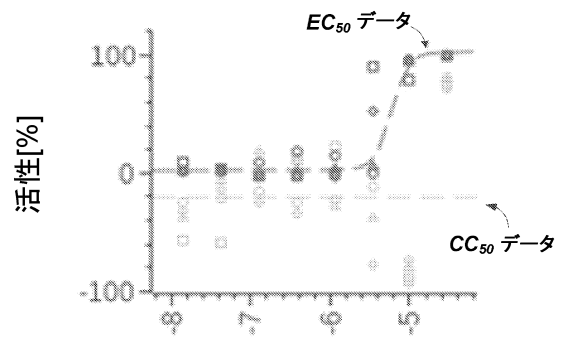
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

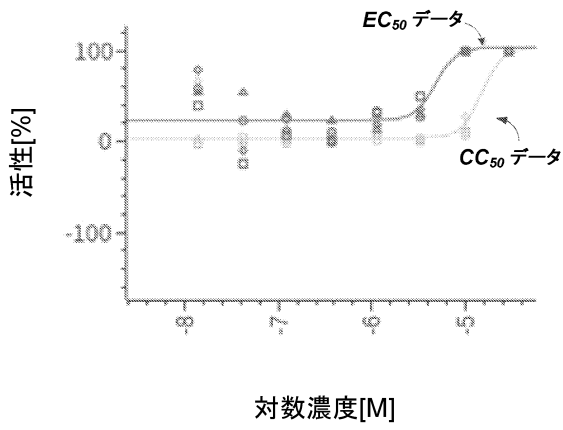


30

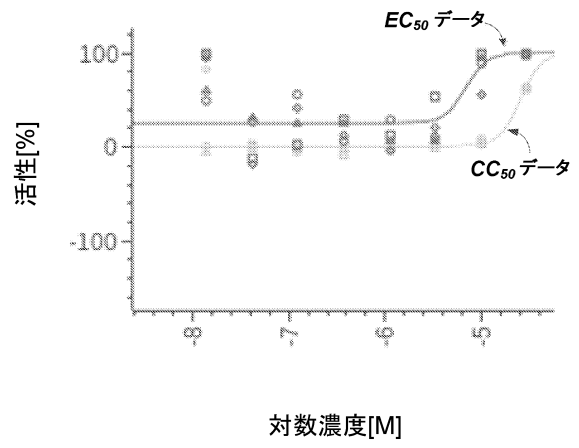
40

50

【 図 7 】



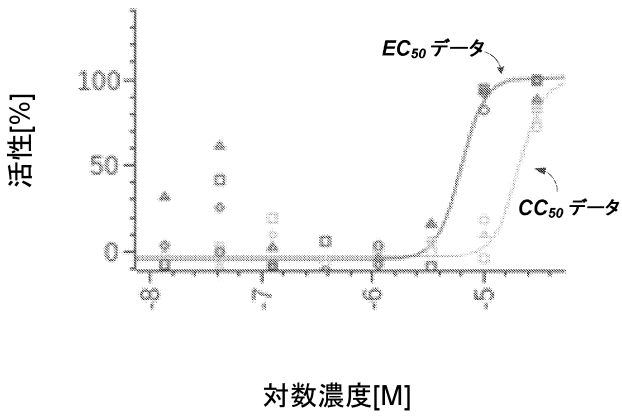
【 図 8 】



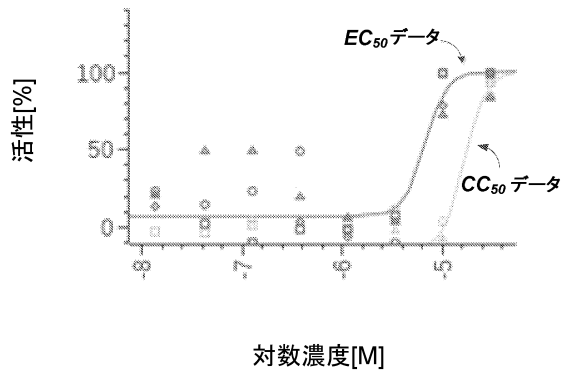
10

20

【 図 9 】



【 図 1 0 】

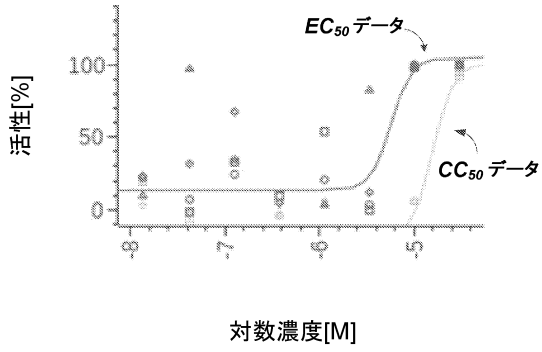


30

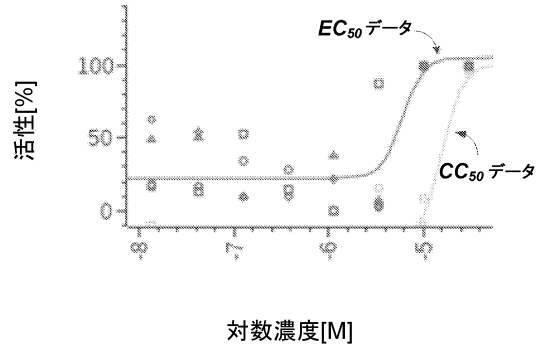
40

50

【 図 1 1 】

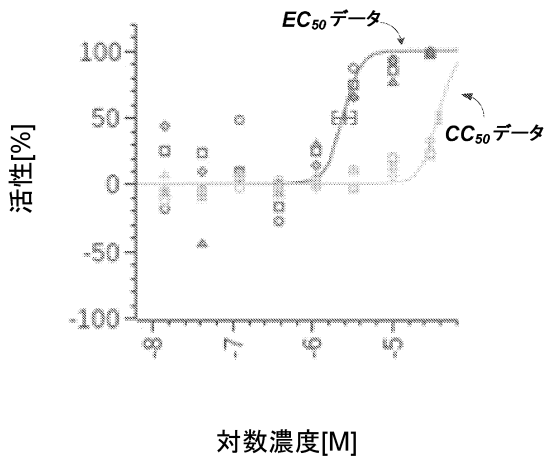


【 図 1 2 】

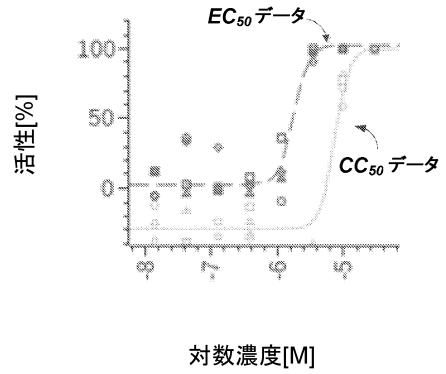


10

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074840

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

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

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

10

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

20

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

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

30

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

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/074840

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - A61P 31/14 (2023.01) ADD. - A61K 31/4184; C07D 235/04 (2023.01) CPC - INV. - A61P 31/14 (2023.02) ADD. - A61K 31/4184; C07D 235/04 (2023.02) 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) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0079008 A1 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 18 March 2021 (18.03.2021) entire document	1, 3
A	PUBCHEM, SID 85862052, Available Date: 19 May 2010 [retrieved on 07 February 2023], Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/85862052> entire document	1, 3
A	PUBCHEM, SID 242086453, Modify Date: 17 February 2021 [retrieved on 24 March 2023], Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/242086453> entire document	1, 3
A	PUBCHEM, SID 400226951, Modify Date: 07 December 2019 [retrieved on 07 February 2023], Retrieved from the Internet <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/400226951> entire document	1, 3
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 March 2023		Date of mailing of the international search report APR 13 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/074840

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

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

Group I+: claims 1-4 and 15 are drawn to methods for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of the following benzimidazole compounds, as shown in instant claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

Group II+: claims 5-12 are drawn to methods for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of the following piperidine compounds, as shown in instant claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group III: claim 13 is drawn to a method for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of 3-[4-[3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)propyl]-1,4-diazepan-1-yl]propyl 3,4,5-trimethoxybenzoate or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group IV: claim 14 is drawn to a method for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamido)piperidin-1-yl)butyl)-9H-fluorene-9-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a benzimidazole as shown in instant claim 1 wherein X is -CH₂- and R is -OCH₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and methods for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof. It is believed that claims 1 and 3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to a piperidine compound as shown in instant claim 5 wherein R1 is hydroxyl, R2 is H, and R3 and R4 are independently H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

The inventions listed in Groups I+, II+, III, and IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, benzimidazole compounds as shown in instant claim 1, are not present in Groups II+, III, and IV; the special technical features of Group II+, piperidine compounds as shown in instant claim 5, are not present in Groups I+, III, and IV; the special technical features of Group III, 3-[4-[3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)propyl]-1,4-diazepan-1-yl]propyl 3,4,5-trimethoxybenzoate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Groups I+, II+, and IV; and the special technical features of Group IV, N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamido)piperidin-1-yl)butyl)-9H-fluorene-9-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Groups I+, II+, and III.

Additionally, even if Groups I+, II+, III, and IV were considered to share the technical features of a method for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier; a compound having the core structure of the benzimidazole compounds as shown in instant claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a compound having the core structure of the piperidine compounds as shown in instant claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2021/0079008 A1 to University of Utah Research Foundation (hereinafter, "Utah"), the publication entitled "SID 85862052" by PubChem (hereinafter, "PubChem '052"), and the publication entitled "SID 400226951" by PubChem (hereinafter, "PubChem '951").

30

Utah teaches a method for treatment of SARS-COV-1, SARS-CoV-2 (Covid-19) and MERS-CoV, and variants within each, in a mammalian subject in need thereof (Abstract, present disclosure is concerned with benzimidazole compounds and methods of using these compounds for the treatment of ... RNA virus infections (e.g., Zika virus, dengue virus, Powassan virus, Chikungunya virus, Enterovirus, respiratory syncytial virus (RSV), Rift Valley fever, Influenza virus, Tacaribe virus, Mayaro virus, West Nile virus, yellow fever virus, and coronavirus)), comprising administering to the subject an effective amount of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0014], methods for modulating translation of a RNA virus in a subject, the method comprising administering to the subject an effective amount of a compound; Para. [0325], the RNA virus infection is coronavirus. Examples of coronavirus diseases include ... severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), and coronavirus disease 2019).

PubChem '052 teaches a compound having the core structure of the benzimidazole compounds as shown in instant claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

PubChem '951 teaches a compound having the core structure of the piperidine compounds as shown in instant claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

The inventions listed in Groups I+, II+, III, and IV therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

40

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),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,J
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TRITON

ストリート 521

(71)出願人 510244570

ザ ヘンリー エム . ジャクソン ファンデーション フォー ザ アドバンスメント オブ ミリタリ
ー メディシン , インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 20817 メリーランド州 , ベセスダ , スイート 100 , ロックレッジ ドラ
イブ 6720 - エー

(74)代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸

(74)代理人 100109346

弁理士 大貫 敏史

(74)代理人 100117189

弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120

弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 ボフマン , ジョナサン エー .

アメリカ合衆国 , テキサス州 78201 サン アントニオ ダブリュー . サミット アベニュー
2223

(72)発明者 グティエレス , ナディーン エム .

アメリカ合衆国 , テキサス州 78016 ディヴァイン 255 カウント ロード 668

(72)発明者 マクドナー , ジョセフ エー .

アメリカ合衆国 , テキサス州 78023 ヘローツ アドビ ウォルズ ドライブ 13070

(72)発明者 キャンベル , ロバート フランシス

アメリカ合衆国 , メリーランド州 21219 エッジメア ノース スナイダー アベニュー 2558

(72)発明者 ジョイス , マイケル ゴードン

アメリカ合衆国 , メリーランド州 20910 シルバー スプリング ロバート グラント アベニ
ュー 503

(72)発明者 バンチャル , レカー

アメリカ合衆国 , メリーランド州 21702 フォート デトリック フレイム ストリート 521
ザ ガバメント オブ ザ ユナイテッド ステイツ , アズ リプレゼンティッド バイ ザ セクレタリ
ー オブ ジ アーミー内

(72)発明者 サンカラ , ラジェシュワー

アメリカ合衆国 , メリーランド州 20817 ベセスダ ロックレッジ ドライブ 6720 - エー
スイート 100

(72)発明者 デュブランティエ , アレン

アメリカ合衆国 , バージニア州 22556 スタッフォード ステファニガ ロード 470

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 BC39 GA03 GA07 MA01 MA04 NA14 ZB33