

(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
2018年7月26日(26.07.2018)



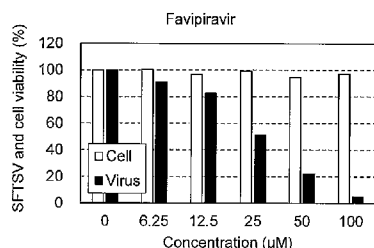
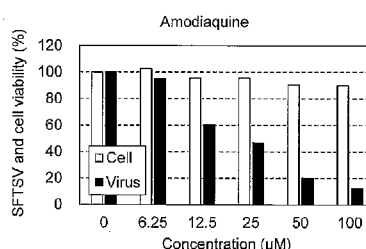
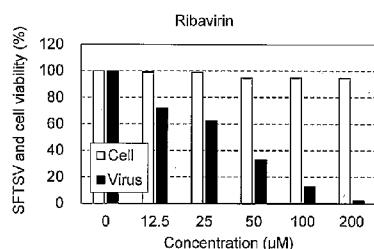
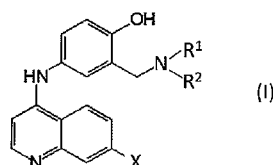
(10) 国際公開番号

WO 2018/135449 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/47 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/000887
- (22) 国際出願日: 2018年1月16日(16.01.2018)
- (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 2017-007507 2017年1月19日(19.01.2017) 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).
- (72) 発明者: 馬場 昌範(BABA Masanori); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 外山 政明(TOYAMA Masaaki); 〒8908580 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 Kagoshima (JP). 榊原 紀和(SAKAKIBARA Norikazu); 〒7692102 香川県さぬき市鴨庄4132-2-415 Kagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所(HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目5-1 愛宕グリーンヒルズMORITOWER32階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,

(54) Title: ANTIVIRAL DRUG FOR SEVERE FEVER WITH THROMBOCYTOPENIA SYNDROME

(54) 発明の名称: 抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬



薬剤	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
Ribavirin	40.1 ± 16.3	> 100
Favipiravir	25.0 ± 9.3	> 100
Amodiaquine	19.1 ± 5.1	> 100

AA データは3回の実験の平均値とSD値。
BB Data represent mean values and SD values of three experiments.

AA Medication
BB Data represent mean values and SD values of three experiments.

(57) Abstract: The present invention pertains to an antiviral drug for severe fever with thrombocytopenia syndrome, which contains a compound represented by formula (I) or a salt thereof, or a solvate of the compound or salt (In the formula, R1 and R2 are the same or different from each other, and each represents a substituted or unsubstituted C1-10 alkyl group, R1 and R2 may form a substituted or unsubstituted 5- or 6-member ring in conjunction with an adjacent nitrogen atom, and X represent a halogen atom.)

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH,
KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT,
QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

(57) 要約: 本発明は、下記式 (I): (式中、R 1 及び R 2 は同一又は異なり、置換又は無置換の C 1 - 10 - アルキル基であり、R 1 及び R 2 は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の 5 員環又は 6 員環を形成してもよく; X はハロゲン原子である。) で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬に関する。

明 細 書

発明の名称：抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬

技術分野

[0001] 本発明は、抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬に関する。

背景技術

[0002] 重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome；SFTS）は2011年に中国の研究者らによって発表されたブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新しいウイルスSFTSV（severe fever with thrombocytopenia syndrome virus）によるダニ媒介性感染症である。わが国では2013年に初めて報告され、致死率が非常に高い感染症である。現在、西日本を中心として、2016年11月30日現在226人の患者が報告されており、そのうちの52名が死亡している。

[0003] 一方、アモジアキンは、既に抗マラリア薬として臨床使用が認可されており、また、アモジアキン等の7-クロロ-4-アミノキノリン化合物がパーキンソン氏病に有効であることが知られている。しかしながら、アモジアキン等の7-クロロ-4-アミノキノリン化合物と抗SFTSV活性との関係についてはこれまで報告されたことはない。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2009-527478号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、SFTSVに有効な抗ウイルス薬を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

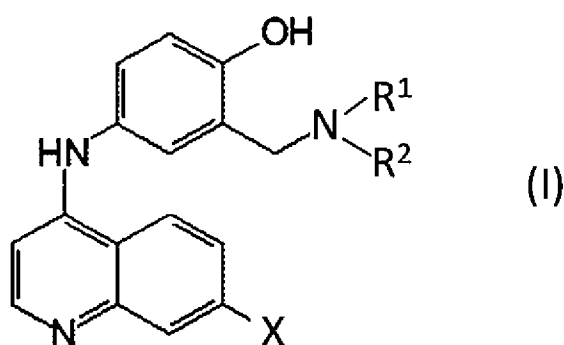
[0006] 本発明者らは、前記の課題を解決すべく、SFTS患者の血液よりSFTSVを分離するとともに、それを用いて抗ウイルスアッセイ系の確立を行い

、更に、そのアッセイ系を使用して、抗ウイルス活性試験を目的に、種々の薬剤について、それらの抗SFTSV活性試験を行った。その結果、現在、抗マラリア薬として臨床使用が認可されているアモジアキン及びその特定の誘導体を選択的な抗SFTSV活性を同定することに成功し、本発明を完成させるに至った。

[0007] すなわち、本発明の要旨は以下のとおりである。

(1) 下記式 (I) :

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり、置換又は無置換の C_{1-10} -アルキル基であり、 R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の5員環又は6員環を形成してもよく；Xはハロゲン原子である。)

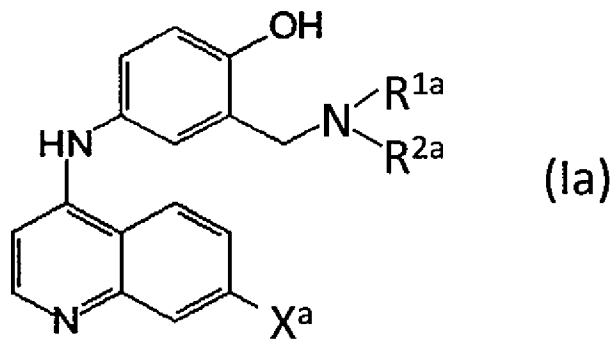
で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

(2) 前記式(I)において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり、置換又は無置換の C_{1-6} -アルキル基であり、 R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の5員環又は6員環を形成してもよく；Xはハロゲン原子である前記(1)に記載の抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

(3) 重症熱性血小板減少症候群の予防又は治療に用いられる前記(1)又は(2)に記載の抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

(4) 下記式 (Ia) :

[化2]



(式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は、メチル基と C_{1-10} -アルキル基、エチル基と C_{3-10} -アルキル基、又はエチル基と2-ヒドロキシエチル基であり、 R^{1a} 及び R^{2a} は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の5員環又は6員環を形成してもよく； X^a はヨウ素原子又はフッ素原子であり； X^a がフッ素原子の場合、 R^{1a} 及び R^{2a} は、エチル基とエチル基であってもよい。)

で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、SFTSVに有効な抗ウイルス薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は患者検体から直接、あるいは培養細胞を用いて患者検体からSFTSVの遺伝子を同定したときの電気泳動の結果を示す。

[図2]図2はSFTSV感染Vero細胞（3日後）の顕微鏡写真である。

[図3]図3はSFTSV感染Vero細胞（3日後）の免疫染色写真である。

[図4]図4はアモジアキン（Amodiaquine）、リバビリン（Ribavirin）及びファビピラビル（Favipiravir）の抗SFTSV効果を示す。

[図5]図5はアモジアキン（Amodiaquine）、各種アモジアキン誘導体、ファビピラビル（Favipiravir）、リバビリン（Ribavirin）及びラミブジン（Lamivudine）の抗SFTSV効果を示す。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。

前記式 (I) において R^1 又は R^2 で表される C_{1-10} -アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられ、 C_{1-6} -アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

[0011] 前記 C_{1-10} -アルキル基及び C_{1-6} -アルキル基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の C_{1-6} -アルコキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等の C_{1-6} -アルコキシカルボニル基；水酸基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基（プロパノイル基）、ブチリル基（ブタノイル基）、バレリル基（ペンタノイル基）、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基；ベンゾイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）；アラルキルオキシ基、カルボキシ基、アミノ基、 C_{1-6} -アルキル

アミノ基、ジC₁₋₆-アルキルアミノ基から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0012] R¹及びR²、又はR^{1a}及びR^{2a}が隣接する窒素原子と共同して表す5員環基又は6員環基としては、例えば1-ピロリジニル基、1-イミダゾリジニル基、1-ピラゾリジニル基、モルホリノ基（4-モルホリニル基）、ピペリジノ基（1-ピペリジニル基）、1-ピペラジニル基、4-チアモルホリニル基が挙げられ、これらの5員環基及び6員環基は、C₁₋₆-アルキル基、C₂₋₆-アルケニル基、C₂₋₆-アルキニル基、芳香族基、アシル基、水酸基、カルボキシ基、シアノ基、ハロゲン原子、C₁₋₆-アルコキシ基、アラルキル基、ニトロ基、アミノ基、C₁₋₆-アルキルアミノ基、ジC₁₋₆-アルキルアミノ基等から選ばれる1以上の置換基で置換されていてもよい。前記5員環基又は6員環基としては、好ましくは、置換もしくは非置換の1-ピロリジニル基、置換もしくは非置換の1-ピペリジニル基、置換もしくは非置換のモルホリノ基（4-モルホリニル基）、置換もしくは非置換の4-チアモルホリニル基、置換もしくは非置換のピペリジノ基（1-ピペリジニル基）が挙げられる。

[0013] 前記式（I）においてXで表されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0014] 前記式（I）で示される化合物のうち、前記式（Ia）で示される化合物、例えば、下記の表1に示す化合物番号2の化合物、及び実施例8に記載の化合物番号7～22の化合物は新規化合物である。

前記式（I）で示される化合物のうち、R¹及びR²の合計炭素数が4以上である化合物、例えばR¹及びR²が、メチル基とC₃₋₁₀-アルキル基、又はエチル基とC₂₋₁₀-アルキル基である化合物、又はR¹及びR²が、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の5員環又は6員環を形成している化合物であって、Xが塩素原子又はヨウ素原子である化合物が好ましく、R¹がメチル基で、R²がC₄₋₆-アルキル基である化合物が更に好ましい。

[0015] また、前記式（I）で示される化合物のうち、下記の表1に示すアモジア

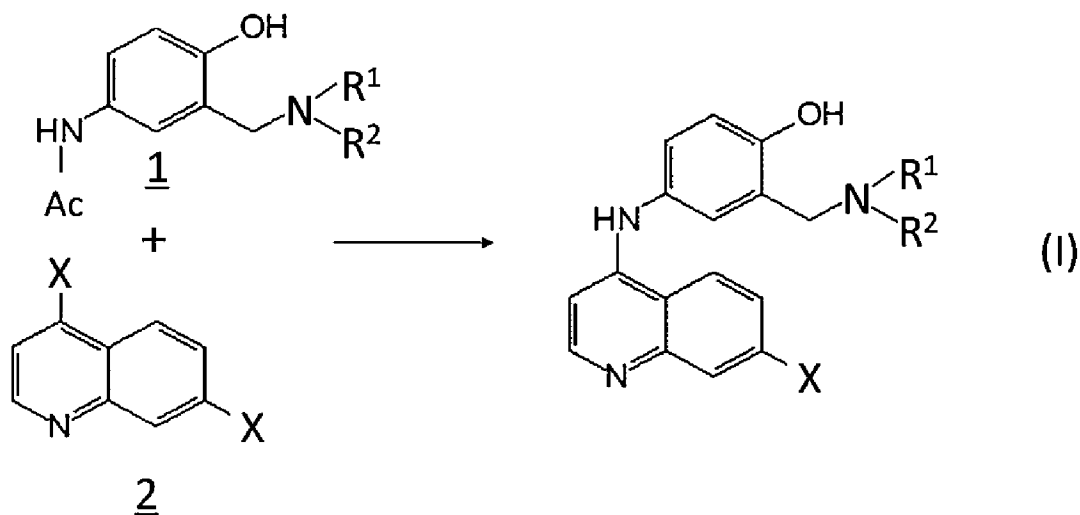
キン (amodiaquine) 及び化合物番号 5 の化合物は市販されており、これらの市販品をそのまま、又は必要に応じて精製して本発明の有効成分として用いることができる。

[0016] 前記式 (I) で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸、又はクエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸）等の有機酸との塩が挙げられる。

[0017] 前記式 (I) で示される化合物又はその塩の溶媒和物としては、例えば水和物が挙げられる。

[0018] 前記式 (I) で示される化合物は、公知の方法、例えば、以下に示すようにして製造することができる。

[0019] [化3]



(式中、 R^1 、 R^2 及びXは前記と同義であり、Acはアセチル基である。)

[0020] すなわち、エタノール塩酸中、4-アセトアミド-2-(N,N-二置換アミノメチル)フェノール(1)を加熱し、加水分解させた後、4,7-ジハロキノリン(2)と反応させることにより、目的とする化合物(I)を製造することができる。

- [0021] 前記のようにして得られる生成物を精製するには、通常用いられる手法、例えばシリカゲル等を担体として用いたカラムクロマトグラフィーやメタノール、エタノール、クロロホルム、ジメチルスルホキシド、*n*-ヘキサノール酢酸エチル、水等を用いた再結晶法によればよい。カラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、ヘキサン、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びこれらの混合溶媒等が挙げられる。
- [0022] 前記の化合物は、抗SFTSV薬として、慣用の製剤担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に限定はなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、徐放性製剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。
- [0023] 経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、無機塩類等を用いて常法に製造される。また、これらに加えて、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を適宜添加することができる。
- [0024] 結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等が挙げられる。
- [0025] 崩壊剤としては、例えばデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。
- [0026] 界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等が挙げられる。
- [0027] 滑沢剤としては、例えばタルク、ロウ類、水素添加植物油、シヨ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリ

ン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0028] 流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等が挙げられる。

[0029] 注射剤は、常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。更に必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また、注射剤は、安定性の観点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。前記式（Ⅰ）の化合物の注射剤中における割合は、5～50重量%の間で変動させ得るが、これに限定されるものではない。

[0030] その他の非経口剤としては、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

[0031] 製剤化した抗SFTSV薬は、剤形、投与経路等により異なるが、例えば、1日1～4回を1週間から3ヶ月の期間、投与することが可能である。

[0032] 経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（Ⅰ）の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、1日数回に分けて服用することが適当である。

[0033] 非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人の場合、前記式（Ⅰ）の化合物の重量として、例えば0.1～1000mg、好ましくは1～500mgを、静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射により投与することが適当である。

[0034] また、前記式（Ⅰ）で示される化合物は、SFTSV感染に対して有効な他の薬剤と組み合わせて使用してもよい。これらは、治療の過程において別々に投与されるか、例えば錠剤、静脈用溶液、又はカプセルのような単一の剤形において、前記式（Ⅰ）で示される化合物と組み合わせられる。このよ

うな他の薬剤としては、例えば、リバビリン、ファビピラビル等が挙げられる。

実施例

[0035] 以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0036] [実施例 1] 培養細胞を用いた患者検体からの S F T S V の分離
(材料と方法)

- ・ 患者 1 : (女性) 2013 年 5 月 17 日発症、5 月 24 日に採取の血清

- ・ 患者 2 : (女性) 2013 年 3 月 26 日発症、4 月 4 日に採取の血清

V e r o 細胞 (70~80%コンフルエント) にサンプルを接種した後、37℃にて 2 時間インキュベーション後、細胞を洗浄し、新鮮な培養液を加えて 3 日間培養した。

[0037] 培養上清を採取し、サンプルより QIAmp Viral RNA Mini キットを用い、RNA を抽出するか、上清を Sidestep Lysis and Stabilization Buffer (Agilent) で処理した。

[0038] 抽出した RNA もしくは処理したサンプルについて、S F T S V 特異的プライマーを用いた R T - P C R 法により増幅し、マイクロチップ電気泳動装置 (バイオアナライザー) を用いて、目的の増幅産物を確認した。

[0039] また、細胞をパラホルムアルデヒド/メタノールで固定後、S F T S V 特異的免疫血清を用いて免疫染色を行い、感染細胞を同定した。

[0040] (結果)

電気泳動の結果を図 1 に示す。

S F T S V 感染 V e r o 細胞 (3 日後) の顕微鏡写真を図 2 に、免疫染色写真を図 3 に示す。

[0041] [実施例 2] 抗 S F T S V 効果
(ウイルス)

患者血清より V e r o 細胞にて分離した S F T S V を、ヒト肝細胞由来の H u H - 7 細胞を用いて継代し、その培養上清をアッセイ用のウイルス液と

した。ウイルスの感染価はV e r o細胞を用いた免疫組織染色により、感染細胞のフォーカスを数えることにより定量した。

[0042] (方法)

V e r o細胞をマイクロプレートに播種した (2×10^4 細胞/ウェル)。24時間培養後、種々の濃度の薬剤とウイルスをMOI = 0.01にて添加し、37℃で3日間培養した。

[0043] 薬剤の抗SFTSV効果は、細胞をPBSにて1回洗浄後、TaqMan Gene Expression Cells-to-CT™ Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.)を用いて、リアルタイムRT-PCRを行い、各ウェルのウイルスRNA量を定量した。

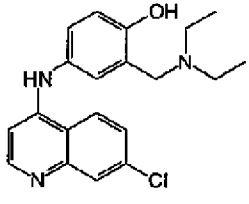
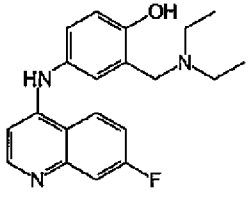
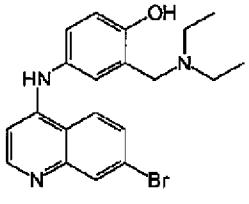
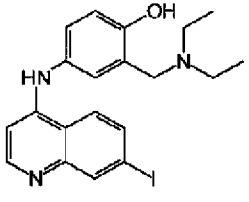
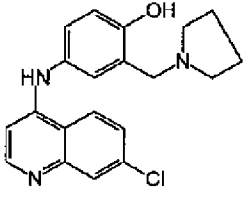
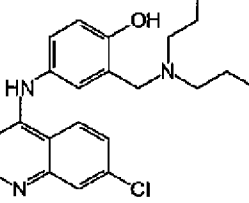
[0044] 薬剤の細胞毒性は、種々の濃度の薬剤を非感染V e r o細胞に添加し、3日間培養後に色素法を用いて、生細胞数を定量した。

[0045] また、リバビリン (Ribavirin) 及びファビピラビル (Favipiravir) は、抗SFTSV効果が既に報告されていることから (Tani H, et al., Efficacy of T-705 (favipiravir) in the treatment of infections with lethal severe fever with thrombocytopenia syndrome virus., mSphere 1(1):e00061-15 (2016))、これらを対照薬として用いた。

結果を表1及び図4に示す。

[0046]

[表1]

番号 (薬剤名)	化学構造	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
1 (Amodiaquine)		19.1 ± 5.1	> 100
2		36.6 ± 9.3	> 100
3		31.1 ± 16.8	> 100
4		15.6 ± 4.9	> 100
5		14.6	41.1
6		58.7	> 100

EC₅₀ : 50%有効濃度 (SFTSVの増殖を50%抑制する薬剤の濃度)

CC₅₀ : 50%毒性濃度 (宿主細胞の生細胞数を50%減少させる薬剤の濃度)

薬剤 1 ～ 4 のデータは 3 回の実験の平均値と S D 値、薬剤 5、6 のデータは 1 回の実験結果である。

[0047] 表 1 及び図 4 から、アモジアキン及びその誘導体、並びにリバビリン及びファビピラビルが抗 S F T S V 効果を有することがわかる。

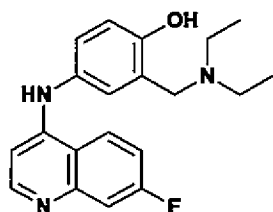
[0048] 前記薬剤のうち、アモジアキン、リバビリン及びファビピラビルは市販品を用いた。

また、アモジアキン誘導体は以下のようにして合成した。

[0049] [実施例 3]

化合物 2 : 4 - (7 - フルオロキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - ジエチル
アミノメチルフェノールの合成

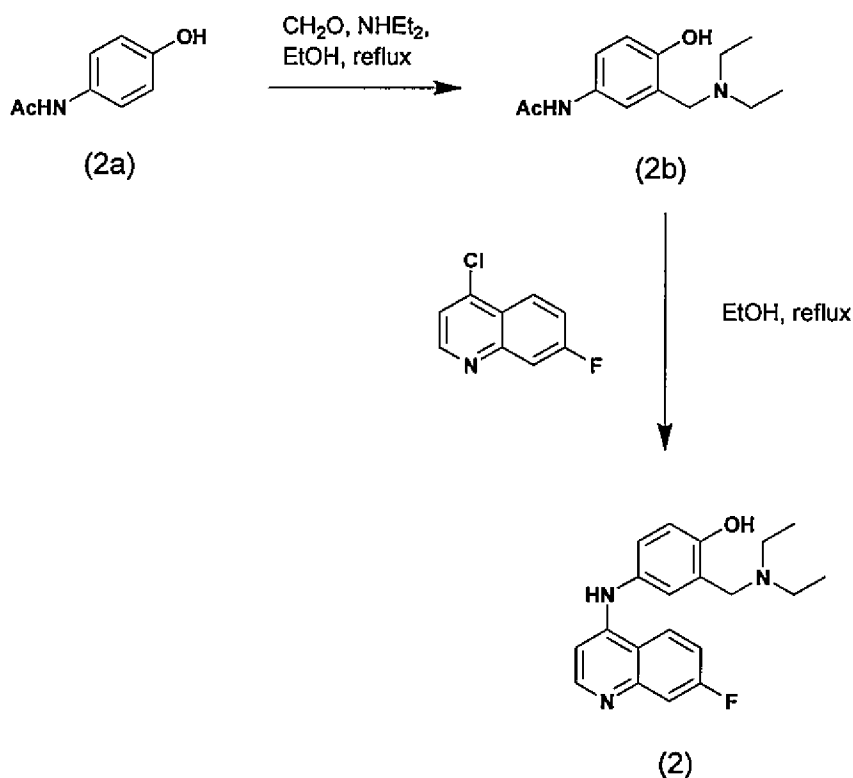
[化 4]



表題化合物の合成スキームを以下に示す。スキーム中、「reflux」は還流を意味する。

[0050]

[化5]



[0051] 4-アセトアミドフェノール (2a) (858.6 mg, 5.68 mmol) と 37%ホルムアルデヒド (848 μL , 8.52 mmol) の混合物をエタノール (5 mL) で溶解させ、続いてジエチルアミン (881 μL , 8.52 mmol) を加え、約12時間還流させた。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=5:1) で分離精製し、白色結晶としてN-[3-{(ジエチルアミノ)メチル}-4-ヒドロキシフェニル]アセトアミド (2b) (871.2 mg, 3.69 mmol, 収率65%) を得た。次いで、N-[3-{(ジエチルアミノ)メチル}-4-ヒドロキシフェニル]アセトアミド (2b) (133.6 mg, 0.50 mmol) と4-クロロ-7-フルオロキノリン (95.3 mg, 0.53 mmol) の混合物をエタノール (5 mL) で溶解させ、約6時間還流させた。反応液の温度を0℃に調整し、攪拌しながら2%アンモニア水 (約5 mL) を加え、析出した結晶を桐山ロートで分取した。得られた粗結晶をメタノールで再結晶することにより、表題化合物 (2)

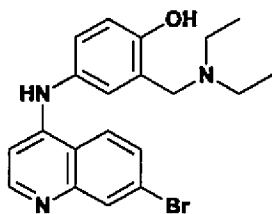
(108.5 mg, 0.32 mmol, 収率64%)を灰色粉末として得た。得られた化合物について¹H及び¹³C NMRスペクトル、高分解能質量分析スペクトル(HRMS)並びに融点(mp)を測定した結果を以下に示す。

[0052] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.45 (1H, d, J 5.6, quinoline-H), 7.89 (1H, m, quinoline-H), 7.63 (1H, m, quinoline-H), 7.25 (1H, m, quinoline-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4 and 2.4, Ar-H), 6.93 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.60 (1H, brs, Ar-OH), 6.59 (1H, d, J 5.6, quinoline-H), 3.78 (2H, s, ArCH₂N), 2.65 (4H, q, J 7.2, NCH₂CH₃), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₃); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 163.1 (d, J 248), 156.7, 151.9, 150.1 (d, J 12), 149.6, 129.9, 125.6, 125.3, 123.3, 121.7 (d, J 10), 117.2, 115.9, 115.0 (d, J 25), 113.4 (d, J 20), 100.8, 56.8, 50.8, 46.5, 11.2; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₂₃N₃O⁺ [M+H]⁺: 340.18197. Found 340.18174; mp: 185.5–186.7°C.

[0053] [実施例4]

化合物3: 4-(7-ブロモキノリン-4-イルアミノ)-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

[化6]



[0054] 実施例3と同様の手順に従い、4-クロロ-7-フルオロキノリン(95.3 mg, 0.53 mmol)を4-クロロ-7-ブロモキノリン(126.5 mg, 0.53 mmol)に置き換えて合成を行うことによって、表題化合物(144.2 mg, 0.36 mmol, 収率72%)を褐色粉末として得た。得られた化合物について¹H及び¹³C NMRスペクトル、高分解能

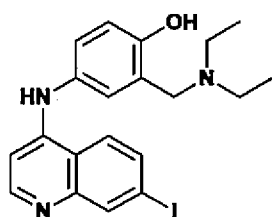
質量分析スペクトル（HRMS）並びに融点（mp）を測定した結果を以下に示す。

[0055] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.45 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 8.18 (1H, d, J 2.4, quinoline-H), 7.75 (1H, d, J 8.8, quinoline-H), 7.56 (1H, dd, J 8.8 and 2.4, quinoline-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4 and 2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.64 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.79 (2H, s, ArCH_2N), 2.66 (4H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 156.7, 151.8, 149.6, 149.5, 132.1, 129.9, 128.3, 125.6, 125.3, 123.4, 121.0, 117.7, 117.1, 101.4, 56.8, 50.9, 46.4, 11.2; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.10190. Found 400.10155; mp: 194.3–195.8°C.

[0056] [実施例 5]

化合物 4 : 4-（7-ヨードキノリン-4-イルアミノ）-2-ジエチルアミノメチルフェノールの合成

[化7]



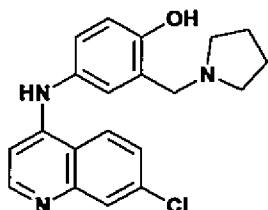
[0057] 実施例 3 と同様の手順に従い、4-クロロ-7-フルオロキノリン（95.3 mg, 0.53 mmol）を 4-クロロ-7-ヨードキノリン（91.0 mg, 0.32 mmol）に置き換えて合成を行うことによって、表題化合物（125.2 mg, 0.28 mmol, 収率 93%）を灰色粉末として得た。得られた化合物について ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトル、高分解能質量分析スペクトル（HRMS）並びに融点（mp）を測定した結果を以下に示す。

[0058] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.44 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 8.42 (1H, d, J 1.2, quinoline-H), 7.72 (1H, dd, J 8.8 and 1.2, quinoline-H), 7.60 (1H, d, J 8.8, quinoline-H), 7.08 (1H, dd, J 8.4 and 2.4, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.64 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 6.55 (1H, brs, Ar-OH), 3.78 (2H, s, ArCH_2N), 2.65 (4H, q, J 7.2, NCH_2CH_3), 1.14 (6H, t, J 7.2, NCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 156.7, 151.5, 149.8, 149.4, 138.8, 133.5, 129.8, 125.5, 125.3, 123.4, 120.8, 118.1, 117.2, 101.5, 95.3, 56.8, 46.4, 11.2; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{IN}_3\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.08803. Found 448.08638; mp: 189.7–190.4°C.

[0059] [実施例 6]

化合物 5 : 4- (7-クロロキノリン-4-イルアミノ) -2- (1-ピロリジニルメチル) フェノールの合成

[化8]



[0060] 実施例 3 と同様の手順に従い、ジエチルアミン (881 μl , 8.52 mmol) をピロリジン (705 μl , 8.52 mmol) に置き換え、4-クロロ-7-フルオロキノリン (95.3 mg, 0.53 mmol) を 4,7-ジクロロキノリン (614.4 mg, 3.10 mmol) に置き換えて合成を行うことによって、表題化合物 (402.8 mg, 1.13 mmol, 収率 40%) を褐色固体として得た。得られた化合物について ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトル、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) 並びに融点 (mp) を測定した結果を以下に示す。

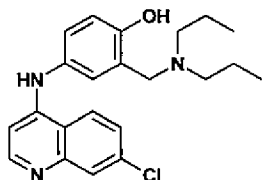
[0061] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.45 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 8.00 (1H

, d, J 2.0, quinoline-H), 7.86 (1H, d, J 8.4, quinoline-H), 7.42 (1H, dd, J 8.4 and 2.0, quinoline-H), 7.10 (1H, dd, J 8.4 and 2.4, Ar-H), 6.95 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.87 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.71 (1H, brs, Ar-OH), 6.63 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 3.84 (2H, s, ArCH₂N), 2.68 (4H, m, pyrrolidiny-H), 1.88 (4H, m, pyrrolidiny-H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 156.5, 151.5, 149.5, 149.1, 135.3, 129.7, 128.6, 125.8, 125.6, 124.8, 123.7, 121.1, 117.3, 117.1, 101.3, 58.6, 53.6, 23.7; HRMS (ESI) Calcd for C₂₀H₂₁ClN₃O⁺ [M+H]⁺: 354.13677. Found 354.13608; mp: 188.8-190.0°C.

[0062] [実施例 7]

化合物 6 : 4 - (7 - クロロキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - ジプロピルアミノメチルフェノールの合成

[化9]



[0063] 実施例 3 と同様の手順に従い、ジエチルアミン (881 μl, 8.52 mmol) をジプロピルアミン (1168 μl, 8.52 mmol) に置き換え、4 - クロロ - 7 - フルオロキノリン (95.3 mg, 0.53 mmol) を 4, 7 - ジクロロキノリン (614.4 mg, 3.10 mmol) に置き換えて合成を行うことによって、表題化合物 (529.8 mg, 1.38 mmol, 収率 46%) を淡黄色固体として得た。得られた化合物について ¹H 及び ¹³C NMR スペクトル、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) 並びに融点 (mp) を測定した結果を以下に示す。

[0064] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.48 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 8.00 (1H, d, J 2.4, quinoline-H), 7.82 (1H, d, J 8.8, quinoline-H), 7.42 (1H,

dd, J 8.8 and 2.4, quinoline-H), 7.09 (1H, dd, J 8.4 and 2.0, Ar-H), 6.92 (1H, d, J 2.4, Ar-H), 6.86 (1H, d, J 8.4, Ar-H), 6.63 (1H, d, J 5.2, quinoline-H), 6.57 (1H, brs, Ar-OH), 3.77 (2H, s, ArCH₂N), 2.51 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 1.56 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 0.92 (6H, t, J 7.2, NCH₂CH₂CH₃); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 156.6, 152.0, 149.6, 149.3, 135.1, 129.9, 129.0, 125.7, 125.5, 125.3, 123.5, 121.0, 117.4, 117.1, 101.4, 58.1, 55.5, 19.5, 11.8; HRMS (ESI) Calcd for C₂₂H₂₇ClN₃O⁺ [M+H]⁺: 384.18372. Found 384.18302; mp: 163.2-164.3°C.

[0065] [実施例 8] 各種アモジアキン誘導体の合成

実施例 3～7 と同様と同様にして以下のアモジアキン誘導体を合成した。

化合物 7 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - ジメチルアミノメチルフェノール

化合物 8 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - エチルメチルアミノメチルフェノール

化合物 9 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - イソプロピルメチルアミノメチルフェノール

化合物 10 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - t e r t - ブチルメチルアミノメチルフェノール

化合物 11 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - メチルプロピルアミノメチルフェノール

化合物 12 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - ブチルメチルアミノメチルフェノール

化合物 13 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - メチルペンチルアミノメチルフェノール

化合物 14 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - ヘキシルメチルアミノメチルフェノール

化合物 15 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - メチルオクチルアミノメチルフェノール

化合物 16 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - エチル (2 - ヒドロキシエチル) アミノメチルフェノール

化合物 17 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - エチルプロピルアミノメチルフェノール

化合物 18 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - エチルブチルアミノメチルフェノール

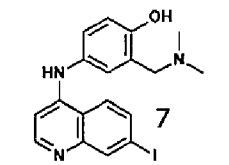
化合物 19 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) フェノール

化合物 20 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - (1 - ペリジニルメチル) フェノール

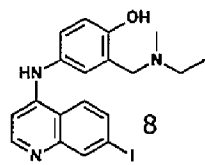
化合物 21 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - (4 - モルホリニルメチル) フェノール

化合物 22 : 4 - (7 - ヨードキノリン - 4 - イルアミノ) - 2 - (4 - チアモルホリニルメチル) フェノール

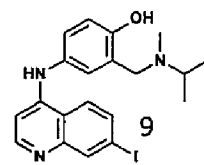
[化10]



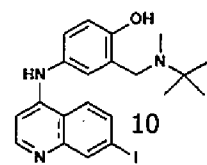
Chemical Formula: $C_{18}H_{18}IN_3O$
Molecular Weight: 419.25949



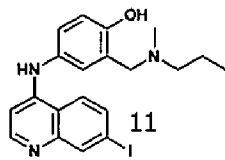
Chemical Formula: $C_{19}H_{20}IN_3O$
Molecular Weight: 433.28607



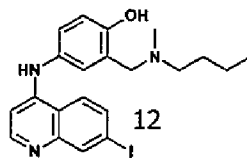
Chemical Formula: $C_{20}H_{22}IN_3O$
Molecular Weight: 447.31265



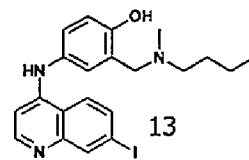
Chemical Formula: $C_{21}H_{24}IN_3O$
Molecular Weight: 461.33923



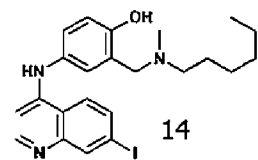
Chemical Formula: $C_{20}H_{22}IN_3O$
Molecular Weight: 447.31265



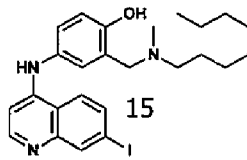
Chemical Formula: $C_{21}H_{24}IN_3O$
Molecular Weight: 461.33923



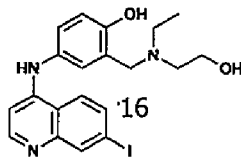
Chemical Formula: $C_{22}H_{26}IN_3O$
Molecular Weight: 475.36581



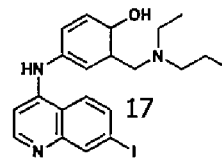
Chemical Formula: $C_{23}H_{28}IN_3O$
Molecular Weight: 489.39239



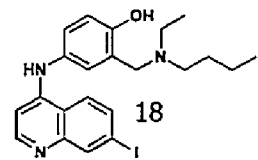
Chemical Formula: $C_{25}H_{32}IN_3O$
Molecular Weight: 517.44555



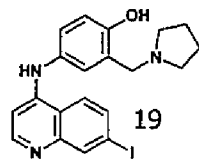
Chemical Formula: $C_{20}H_{22}IN_3O_2$
Molecular Weight: 463.31205



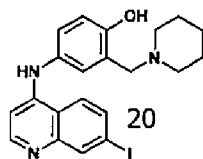
Chemical Formula: $C_{21}H_{24}IN_3O$
Molecular Weight: 461.33923



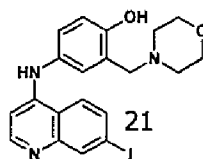
Chemical Formula: $C_{22}H_{26}IN_3O$
Molecular Weight: 475.36581



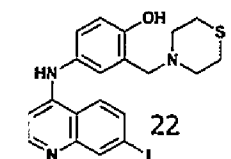
Chemical Formula: $C_{20}H_{20}IN_3O$
Molecular Weight: 445.29677



Chemical Formula: $C_{21}H_{22}IN_3O$
Molecular Weight: 459.32335



Chemical Formula: $C_{20}H_{20}IN_3O_2$
Molecular Weight: 461.29817



Chemical Formula: $C_{20}H_{20}IN_3OS$
Molecular Weight: 477.35177

[0066] [実施例9] 抗SFTSV効果

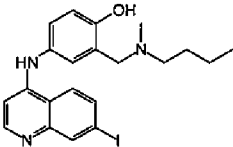
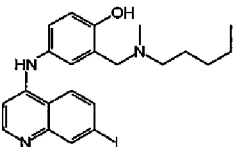
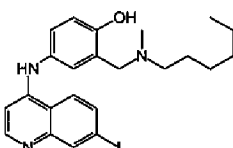
実施例8に記載のアモジアキン誘導体について、実施例2と同様の方法にてそれらの抗SFTSV効果と細胞毒性を調べた。

薬剤の濃度を全て $10 \mu M$ に固定して行ったスクリーニング試験の結果を図5に示した。図5において、縦軸のPercent of controlは薬剤を加えない場合のSFTSVの増殖を100%としたときの割合を示す。

前記のスクリーニング試験において特に優れた活性を示した化合物番号12～14の化合物について、抗SFTSV効果と細胞毒性を調べた結果を表

2 に示す。

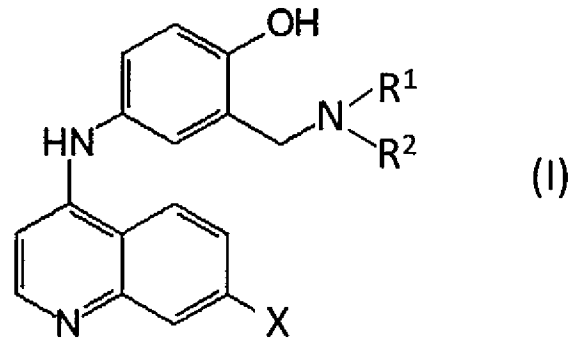
[0067] [表2]

	化学構造	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
Compound 12		6.2	> 50
Compound 13		3.4	> 50
Compound 14		8.7	> 50

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]



(式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり、置換又は無置換の C_{1-10} -アルキル基であり、 R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の 5 員環又は 6 員環を形成してもよく；X はハロゲン原子である。)

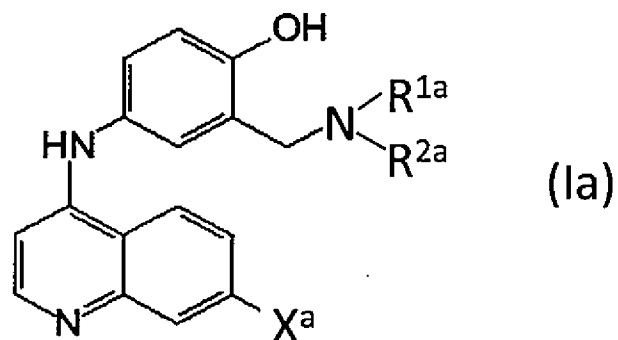
で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

[請求項2] 前記式 (I) において、 R^1 及び R^2 は同一又は異なり、置換又は無置換の C_{1-6} -アルキル基であり、 R^1 及び R^2 は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の 5 員環又は 6 員環を形成してもよく；X はハロゲン原子である請求項 1 記載の抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

[請求項3] 重症熱性血小板減少症候群の予防又は治療に用いられる請求項 1 又は 2 記載の抗重症熱性血小板減少症候群ウイルス薬。

[請求項4] 下記式 (I a) :

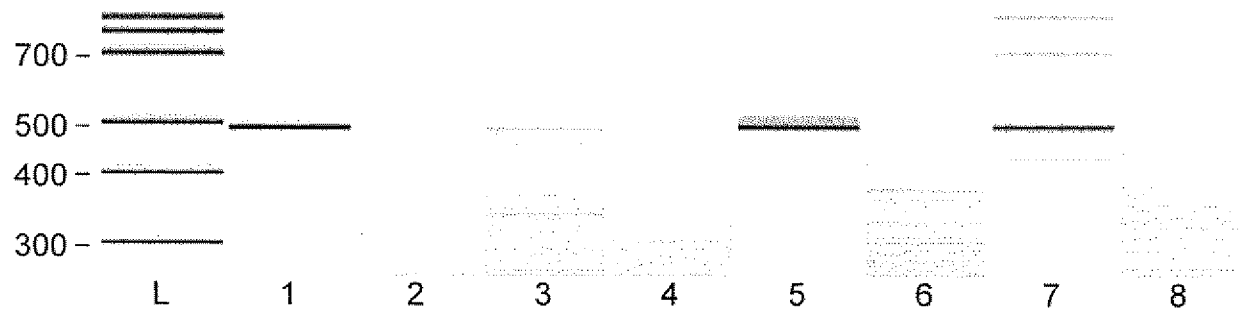
[化2]



(式中、 R^{1a} 及び R^{2a} は、メチル基と C_{1-10} -アルキル基、エチル基と C_{3-10} -アルキル基、又はエチル基と2-ヒドロキシエチル基であり、 R^{1a} 及び R^{2a} は、隣接する窒素原子と共同して、置換又は非置換の5員環又は6員環を形成してもよく； X^a はヨウ素原子又はフッ素原子であり； X^a がフッ素原子の場合、 R^{1a} 及び R^{2a} は、エチル基とエチル基であってもよい。)

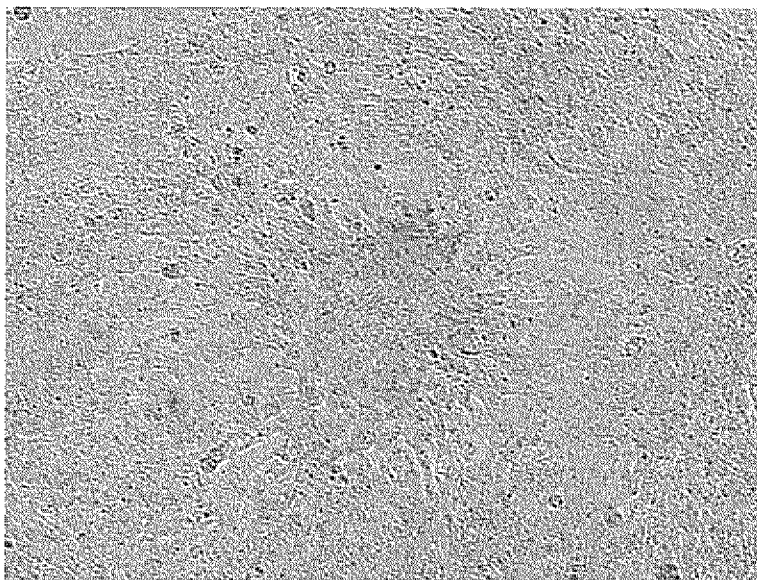
で示される化合物もしくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[図1]

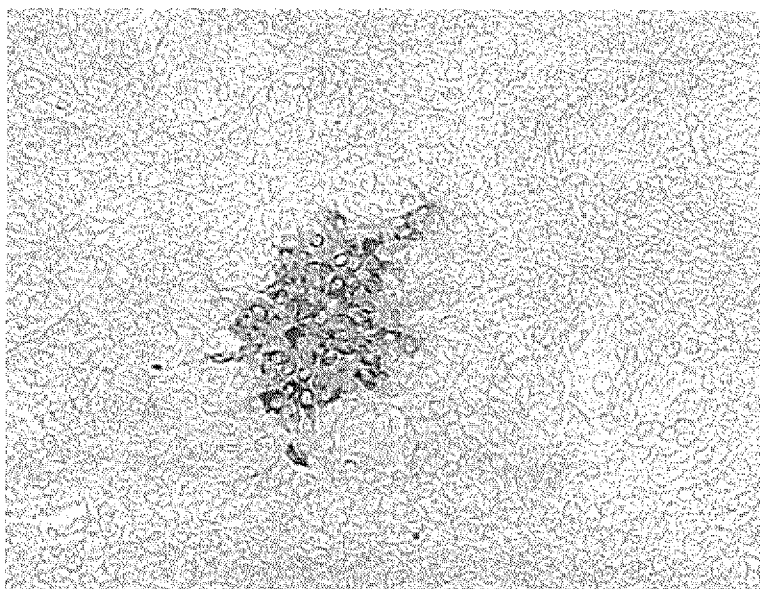


レーン番号	サンプル	処理方法
1	患者 1 (5/17 発症) 5/24 採取	RNA 抽出
2	"	Lysis Buffer 処理
3	患者 2 (3/26 発症) 4/04 採取	RNA 抽出
4	"	Lysis Buffer 処理
5	患者 1 血清接種 Vero 細胞上清	RNA 抽出
6	"	Lysis Buffer 処理
7	患者 2 血清接種 Vero 細胞上清	RNA 抽出
8	"	Lysis Buffer 処理

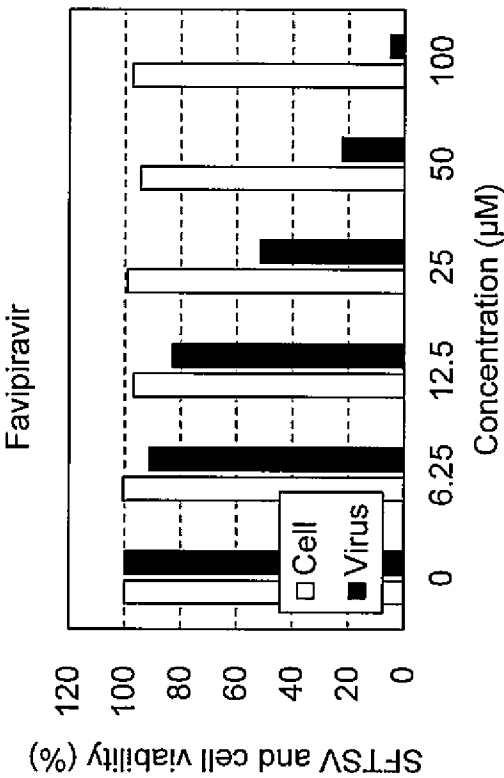
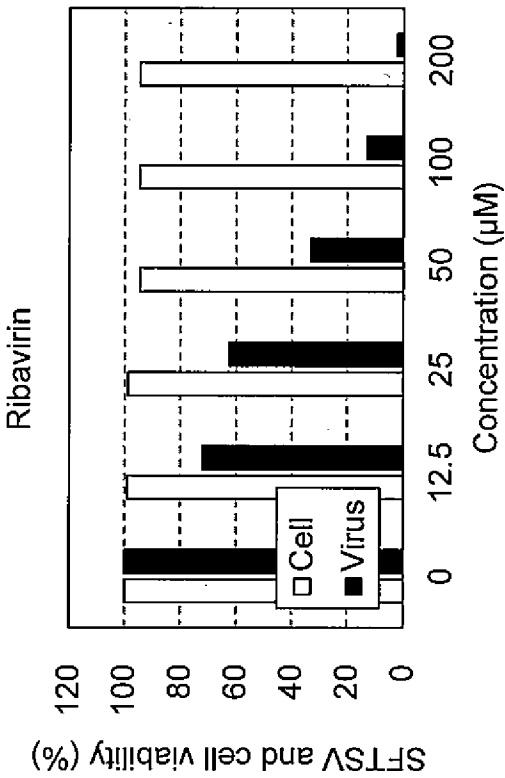
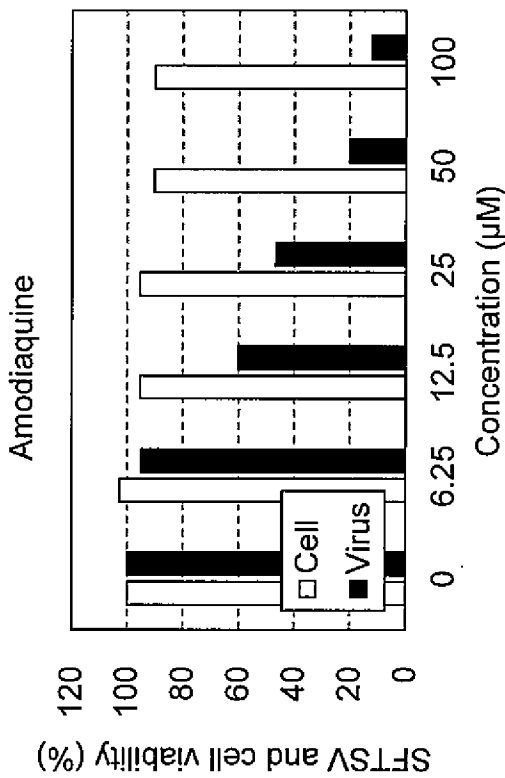
[図2]



[図3]



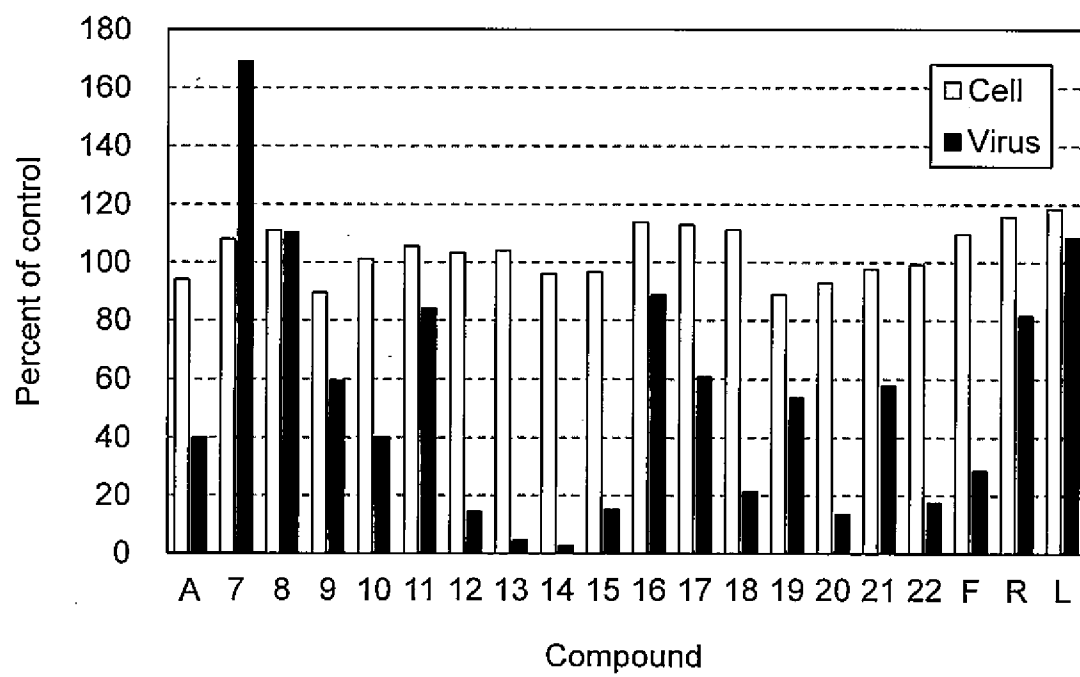
[図4]



薬 剤	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
Ribavirin	40.1 ± 16.3	> 100
Favipiravir	25.0 ± 9.3	> 100
Amodiaquine	19.1 ± 5.1	> 100

データは 3 回の実験の平均値と SD 値.

[図5]



A: アモジアキン、F: ファビピラビル、R: リバビリン、L: ラミブジン

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K31/47 (2006.01) i, A61K31/4709 (2006.01) i, A61P31/12 (2006.01) i

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)

Int. Cl. A61K31/47, A61K31/4709

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 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

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

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0152729 A1 (PARK et al.) 05 August 2004 claims, paragraphs [0022]-[0025]	4
A	& JP 2004-533418 A & GB 2373247 A & WO 2002/072554 A1 & EP 1368321 A1	1-3
A	WO 2013/180149 A1 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) 05 December 2013, claims, paragraphs [0007], [0014], [0057] & TW 201402556 A	1-3



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

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/000887

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103142566 A (INSTITUTE OF BIOPHYSICS, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 12 June 2013, claims, embodiment 2, fig. 1 (Family: none)	1-3
A	森川茂, 特集:新興・再興感染症 II. 新興・再興感染症の予防・診断・治療 新興感染症"重症熱性血小板減少症候群", 日本臨牀, 2016年12月01日, vol. 74, no. 12, p. 1985-1991, ISSN 0047-1852, in particular, 第1989頁右欄第14行目一同欄最終行 (MORIKAWA, Shigeru. Severe fever with thrombocytopenia syndrome. Japanese Journal of Clinical Medicine (Special Feature: Emerging/Re-Emerging Infectious Diseases. II. Prevention, Diagnosis and Treatment of Emerging/Re-Emerging Infectious Diseases. 1. Emerging Infectious Diseases), December 2016, vol. 74, no. 12, pp. 1985-1991, ISSN 0047-1852, in particular, p. 1989, right column, line 14 to same column, last line)	1-3
A	SHIMOJIMA, M. et al., "Effects of Ribavirin on Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus In Vitro", Jpn. J. Infect. Dis., 19 November 2014, vol. 67, no. 6, pp. 423-427, ISSN 1344-6304, in particular, summary, fig. 1A, 1C, 1E, table 1	1-3
A	TANI, H et al., "Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus", mSphere, 06 January 2016, vol. 1, no. 1, e00061-15, p. 1-11, doi:10.1128/mSphere.000651-15, [online], [retrieved on 27 February 2018], <URL, http://msphere.asm.org/content/msph/1/1/e000651-15.full.pdf >, in particular, Abstract, fig. 1-5	1-3
P, X	BABA, M. et al., "Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibitors", Antivir. Chem. Chemother., 03 November 2017, vol. 25, no. 3, pp. 83-89, doi:10.1177/2040206617740303, [online], [retrieved on 27 February 2018], <URL, http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2040206617740303 >, in particular, Abstract, fig. 3C, tables 1, 2	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/47(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i

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))

Int.Cl. A61K31/47, A61K31/4709

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	US 2004/0152729 A1 (PARK et al.) 2004.08.05 Claims, paragraph[0022]-[0025]	4
A	& JP 2004-533418 A & GB 2373247 A & WO 2002/072554 A1 & EP 1368321 A1	1-3
A	WO 2013/180149 A1 (富山化学工業株式会社) 2013.12.05 請求の範囲、段落[0007], [0014], [0057] & TW 201402556 A	1-3

☑ 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矛盾するものではなく、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

28.02.2018

国際調査報告の発送日

13.03.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中尾 忍

4U

3955

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 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	CN 103142566 A (中国科学院生物物理研究所) 2013.06.12 請求の範囲、実施例2, 図1 (ファミリーなし)	1-3
A	森川茂, 特集: 新興・再興感染症 II. 新興・再興感染症の予防・ 診断・治療 新興感染症 ”重症熱性血小板減少症候群”, 日本臨牀, 2016年12月01日, Vol.74, No.12, p.1985-1991, ISSN 0047-1852, 特に、第1989頁右欄第14行目~同欄最終行	1-3
A	SHIMOJIMA, M. et al., ”Effects of Ribavirin on Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus In Vitro ”, Jpn. J. Infect. Dis., 2014.11.19, Vol.67, No.6, p.423-427, ISSN 1344-6304, 特に、SUMMARY、 Fig. 1A, 1C, 1E, Table 1	1-3
A	TANI, H. et al., ”Efficacy of T-705 (Favipiravir) in the Treatment of infections with Lethal Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus”, mSphere, 2016.01.06, Vol.1, No.1, e00061-15, p.1-11, doi:10.1128/mSphere.000651-15, [online], [検索日 2018.02.27], <URL, http://msphere.asm.org/content/ msph/1/1/e000651-15.full.pdf >, 特に、ABSTRACT、Fig. 1-5	1-3
P, X	BABA, M. et al., ”Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus inhibitors”, Antivir. Chem. Chemother., 2017.11.03, Vol.25, No.3, p.83-89, doi:10.1177/2040206617740303, [online], [検索日 2018.02.27], <URL, http://journals.sagepub.com/doi/ pdf/10.1177/2040206617740303 >, 特に、Abstract、Fig. 3C, Table 1, 2	1-4