(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-518390
(P2023-518390A)
(43)公表日　令和5年5月1日(2023.5.1)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/353(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/353		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*31/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048		
Ａ６１Ｋ	*31/4525(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4525		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全16頁）

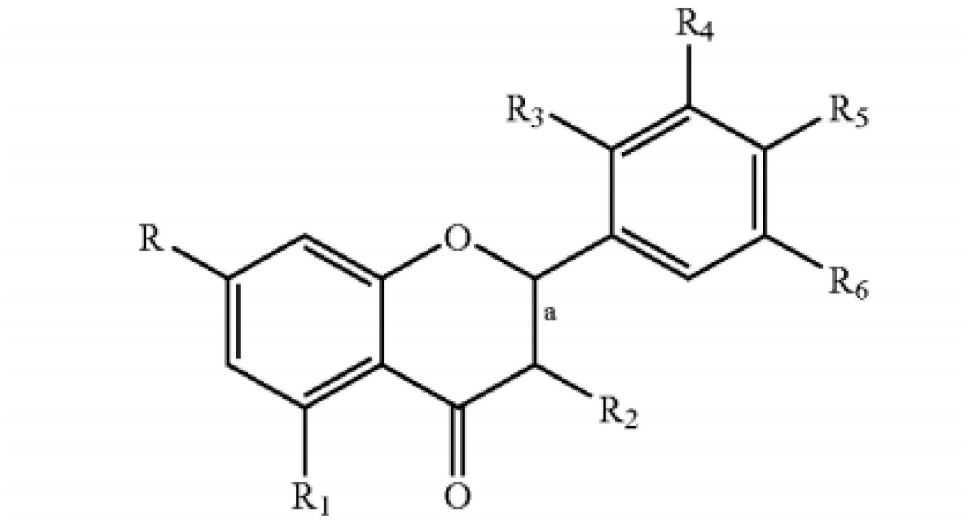
(21)出願番号　特願2022-555887(P2022-555887)
(86)(22)出願日　令和3年3月16日(2021.3.16)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月7日(2022.11.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/022538
(87)国際公開番号　WO2021/188520
(87)国際公開日　令和3年9月23日(2021.9.23)
(31)優先権主張番号　62/990,168
(32)優先日　令和2年3月16日(2020.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518407593
グローバル バイオライフ インコーポレーテッド
ＧＬＯＢＡＬ ＢＩＯＬＩＦＥ ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、メリーランド ２０８１４、ベセスダ、モンゴメリー レーン ４８００、スイート ２１０
４８００ Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙ Ｌａｎｅ， Ｓｕｉｔｅ ２１０， Ｂｅｔｈｅｓｄａ， ＭＤ ２０８１４， Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100103034
弁理士　野河 信久
(74)代理人　100159385
弁理士　甲斐 伸二
最終頁に続く

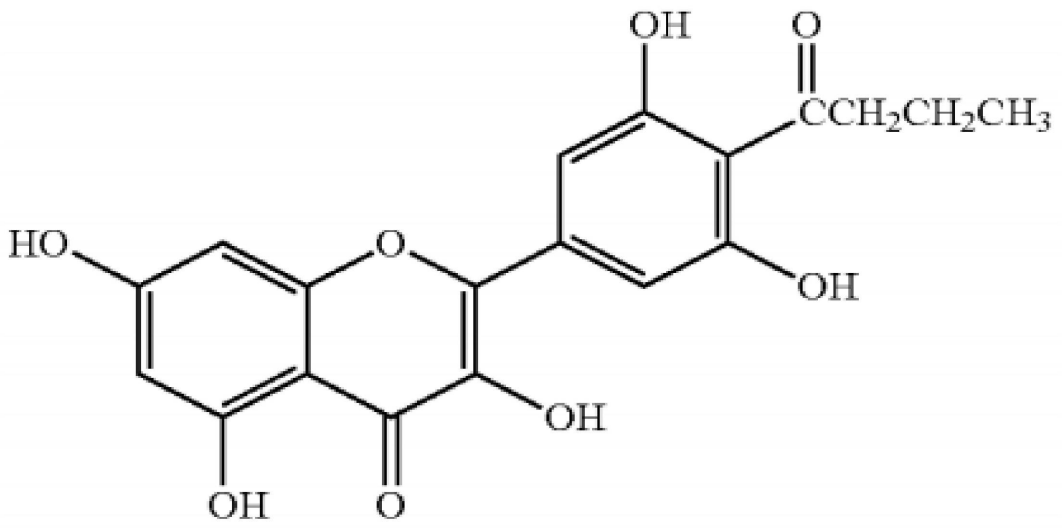
(54)【発明の名称】　ウイルス感染症の治療若しくは予防又はウイルス感染症の発生を制限するための方法及び組成物

(57)【要約】
治療有効量の、ACE2活性部位を標的する医薬組成物を投与することにより、ウイルス感染症を治療又はウイルス感染症の発生を制限するための方法及び医薬組成物。医薬組成物は、式I、式II、式III(式IIIa及びIIIbを含む)のものを含み、ウイルス感染症は、呼吸器ウイルス及びウイルス感染に関連する病状及び症候群を含むがこれらに限定されない。
【選択図】なし

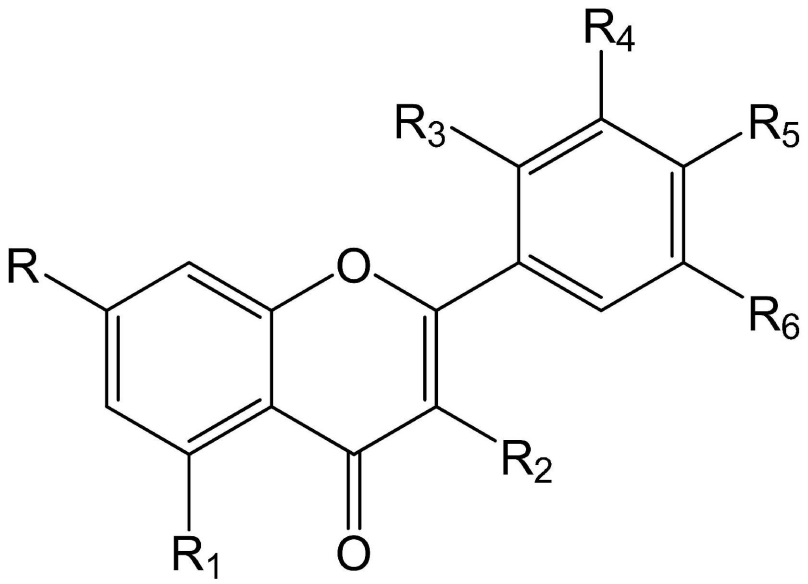
【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療有効量の、下記式(I)：
【化１】



(式中、
R及びR5は、各々独立して、水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ルチノシル基及びラムノシル基であり；R1＝OH、R2＝OH、R3＝H、R4＝OH及びR6＝OH；並びに
aは単結合又は二重結合であり；ただし、R及びR5の少なくとも一方は、アルデヒド、ハロアルカン、アルケン、ブチリル、フルオロフェノール、スルホンアミド及びフルオロフェニルスルホキシドから選択されれる求電子性基を含む)
を含む医薬組成物を投与することを含み、前記ウイルス感染症がCOVID-19により引き起こされる、ウイルス感染症を治療し又はウイルス感染症の発生を制限する方法。
【請求項２】
前記組成物が、感染症の治療若しくは予防又は感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素(ACE2)活性部位を標的とすることにより、ウイルスの治療に有効である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ウイルス感染症がCOVID-19により引き起こされる、請求項２に記載の方法。
【請求項４】
治療有効量の、下記式II：
【化２】

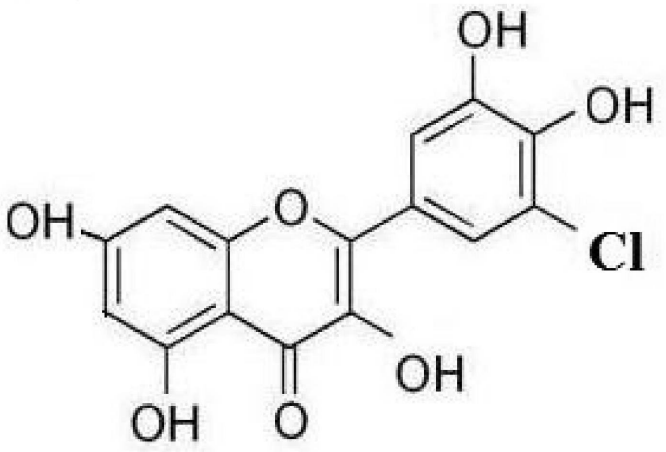


を含む医薬組成物を投与することを含む、ウイルス感染症を治療し又はウイルス感染症の発生を制限する方法。
【請求項５】
前記組成物が、感染症の治療若しくは予防又は感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ２）活性部位を標的とすることにより、ウイルスの治療に有効である、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記ウイルス感染症がＣＯＶＩＤ-１９により引き起こされる、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
治療有効量の、下記式(III)：
【化３】



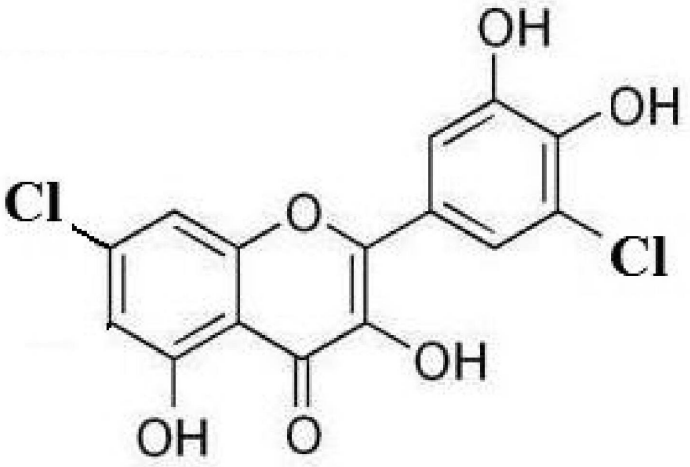
(式中、
Ｒ、R_1、R_2、R_4、R_5及びR_6はヒドロキシル基又は塩素であり、
R_3は水素であり；ここで、Ｒ、R_1、R_2、R_4、R_5及びR_6の少なくとも１つは塩素である)
を含む医薬組成物を投与することを含み、前記ウイルス感染症がＣＯＶＩＤ-１９により引き起こされる、ウイルス感染症を治療し又はウイルス感染症の発生を制限する方法。
【請求項８】
前記組成物が、感染症の治療若しくは予防又は感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素(ＡＣＥ２)活性部位を標的とすることにより、ウイルスの治療に有効である、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記ウイルス感染がＣＯＶＩＤ-１９により引き起こされる、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
式３が下記の化合物：

【化４】



式(IIIa)及び

【化５】



式(IIIb)

から選択される、請求項７に記載の方法。

【請求項１１】

前記医薬組成物が、ヘスペリジン及びピペリンをさらに含む、請求項１に記載の方法。

【請求項１２】

ミリセチン及びヘスペリチンを含む治療有効量の医薬組成物からなる組成物を、ウイルス感染症の危険があるか又はウイルス感染症と診断された患者に投与することを含む、ウイルス感染症の発生を制限するか又はウイルス感染症のリスク若しくは重症度を低減させるか又はウイルス感染症を治療する方法であって、前記組成物がウイルス感染症の治療若しくは予防又はウイルス感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素(ACE2)活性部位を標的する、方法。

【請求項１３】

前記ウイルス感染症がコロナウイルスによって引き起こされる、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記コロナウイルスがCOVID-19である、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】

約300～約700mgのミリセチン及び約100～約500mgのヘスペリチンが前記組成物中に存在する、請求項１２に記載の方法。

【請求項１６】

約450～約600mgのミリセチン及び約250～約400mgのヘスペリチンが前記組成物中

に存在する、請求項１２に記載の方法。
【請求項１７】
前記混合物の全重量に基づいて、約55～約75重量％のミリセチン及び約30～約50重量％のヘスペリチンが前記組成物中に存在する、請求項１２に記載の方法。
【請求項１８】
前記組成物中に存在するミリセチン対ヘスペリチンの比が、約(30～60)：(30～60)である、請求項１２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
[0001] 本出願は、2020年3月16日に出願された米国仮出願第62/990,168号(参照により本明細書に組み込まれる)に基づく優先権の利益を主張するものである。
【０００２】
発明の分野
[0002] 本発明は、ウイルス感染症を治療するための方法及び組成物に関し、宿主又は患者のアンジオテンシン変換酵素(ACE2)活性部位を標的とすることによりウイルス感染症の治療若しくは予防又はウイルス感染症の発生を制限する方法及び組成物を含む。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
[0003] 多くのヒト疾患は、ウイルスと呼ばれる微小生物の感染に起因する。ウイルス感染は、軽度から重度までのさまざまな症状を生じることがある。ウイルス感染症は、多数の死亡をもたらすことがある。このようなパンデミックの例としては、約4000万人が死亡した1918～1919年のスペイン風邪及び約200万人が死亡したHIV/AIDSの流行が挙げられる。
【０００４】
[0004] ウイルスは、複製するために宿主生物を必要とし、ウイルスは幾らかのメカニズムにより感染宿主から非感染宿主に伝染する。ウイルスは先ず宿主細胞に付着する。次いで、ウイルスは細胞に入り、その遺伝子コード(すなわち、RNA又はDNA)を放出する。ウイルスは、複製するために、宿主細胞の機能タンパク質及び酵素を利用する。最終的に、宿主細胞は死滅し得る。なぜならば、宿主細胞が生存し続けるために必要とするメカニズムがウイルスに制御されるからである。細胞の死後、複製ウイルスが放出されることにより、新たな宿主細胞を攻撃して複製プロセスの継続が可能になる。ウイルスには、癌に至らせる宿主細胞の改変を引き起こすものもあれば、宿主内で長期間潜伏し続けた後に感染の症状を発症するものもある。
【０００５】
[0005] ウイルス感染に起因する症状は、ウイルスごとに異なることがある。なぜならば、1つのウイルスは、典型的には、或る特定のタイプの細胞にのみ感染するからである。この知見はまた、特定のウイルスは代表的には或る特定の種にのみ感染するけれども、変異により、１つのウイルスが感染し得る種の数が拡大することがあることも意味する。
【０００６】
[0006] 宿主種は、ウイルス感染から保護する幾つかの防御メカニズムを発達させてきた。防御の最前線は、宿主へのウイルスの侵入を防ぐメカニズムである。皮膚は、侵入に対する不透過性障壁をもたらす。ウイルスは、代表的には、体腔を通って身体に侵入し、体腔を覆う粘膜面を通過することができる。ウイルスが身体内で免疫システムにより検出されると、血液中のリンパ球及び単球が侵入者を攻撃する方法を学習する。侵入された細胞は、サイトカイン、例えばインターフェロン(例えば、IL1、IL6、IL12、IL16)、腫瘍壊死因子(TNF-α)及びインターフェロン(代表的には、インターフェロンa及びg)を放出する。これらサイトカインの役割は、侵入しようとするウイルスに対する他の宿主細胞

の抵抗力を高めることである。宿主が経験する、ウイルス感染の症状の多くは、一般にサイトカインストームと呼ばれる、サイトカインの大量放出に起因する。

【０００７】

[0007] 白血球は、以前に身体に侵入してきたことがあるウイルスに対抗する方法を記憶することができる。よって、宿主がウイルスの初回攻撃を生き延びれば、免疫システムは、同じウイルスのその後の感染に対して遥かにより迅速に応答することができる。身体は、当該ウイルスに対する免疫を発達させたのである。このような免疫は、免疫化として知られるプロセスにおいて、ウイルスの代替物(ワクチン)を免疫システムに提示することによっても誘導することができる。

【０００８】

[0008] 抗ウイルス薬は、当該分野において、患者がウイルス感染に打ち勝つために免疫システムを補助することが知られている。多くの抗ウイルス薬は、感染患者の体内でのウイルス複製を緩徐にして、疾患症状が重度でないときに身体の免疫システムが有効な応答を開始することによって作用する。抗ウイルス薬は、１又は２以上のウイルスに特異的に作用し得るか、又は、幅広いスペクトルのウイルスにわたって有効であり得る。抗ウイルス薬がウイルス複製を緩徐にし得る多くの既知のメカニズムが存在する。１つの抗ウイルスストラテジは、例えば、ウイルスが標的細胞に入るために必要とする当該細胞上の受容体に結合することにより又はウイルスをコーティングして標的受容体に結合する能力を妨げることにより、ウイルスが標的細胞に浸潤するのを緩徐にするか又は防止することである。他の抗ウイルス剤は、ウイルス粒子が標的細胞に侵入したとき、ウイルス複製を緩徐にし得る。このようなメカニズムは当該分野において周知である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

発明の概要

[0009] 本発明は、感染症の治療若しくは予防又は感染症の発生を制限するためのアンジオテンシン変換酵素(ACE2)活性部位を標的とする医薬組成物を含む組成物を用いて、ウイルス感染症を治療するため又はウイルス感染症の発生を制限するための方法及び組成物に関する。有利には、感染症並びに疾患の状態及び症候群は、ウイルスによって引き起こされ、本発明の治療法は、ウイルス感染によって生じる疾患の状態及び症候群に対処する。ACE2活性部位を標的とすることで治療が可能なウイルス感染症(及びその関連疾患状態/症候群)としては、限定されないが、呼吸器系ウイルス及びその関連疾患状態/症候群、例えばCOVID-19を含むがこれに限らないコロナウイルスによって引き起こされるものが挙げられる。

【００１０】

[0010] さらに、本発明は、米国特許第8,034,838号、第10,123,991号及び第10,383,842号、並びに係属中の米国出願第16/302,292及び16/544,308(全てが参照により本明細書に組み込まれる)のものを含むがこれらに限定されない種々の処方物を用いてウイルス疾患を治療する方法及び組成物に関する。

【００１１】

[0011] 本発明は、ウイルス(例えば、インフルエンザ、ライノウイルス及びコロナウイルスを含むがこれらに限定されない)が関与する種々の感染疾患を治療若しくは予防し又はその発生を制限する有効な抗ウイルス剤である組成物、医薬などの使用に関する。

【００１２】

[0012] 治療は、前記の米国特許及び係属中の出願(上記段落［0010］参照)の種々の組成物及び化合物を含み得るが、１又は２以上のコロナウイルス(COVID-19コロナウイルスを含む)の感染を患っている個体の治療的処置には、ACE2活性部位を標的とする医薬(化合物及び組成物)を含む。上記特許/特許出願に開示された化合物及び組成物を用いる本発明の方法及び治療は、現在理解されている、コロナウイルスが病原性である様式に基づいて、個体を、ACE2を介するコロナウイルス感染に罹患し難くすることに特に好適

である。

【００１３】

[0013] 現在認識されている個々のコロナウイルスの感染の病理に言及すると、コロナウイルスは、インフルエンザ及びライノウイルスに非典型的である、ヒト細胞膜への「握手」ドッキング部位を利用しているようである点で、独特な課題を提起する。インフルエンザは、ICAM又は細胞間接着分子を利用して宿主(例えば、ヒト)の細胞膜に付着し、遺伝物質をダウンロード(挿入)する。コロナウイルスの現行株(すなわち、COVID-19)が、ACE2又はアンジオテンシン変換酵素経路をハイジャックして同じ目的を達成していることが今や明らかになりつつある。問題又は課題は、ACE2が肺システムの健康維持に必須であり、単純な阻害標的ではない可能性があることである。

【００１４】

[0014] 上記段落［0010］の特許及び係属中の出願における化合物及び組成物(前記特許及び係属中の出願のそれぞれの特許請求の範囲に記載の化合物を含む)は、改変することで、個々のACE2をコロナウイルス感染し難くする分子プローブの形態で治療薬として使用することが可能である。

【００１５】

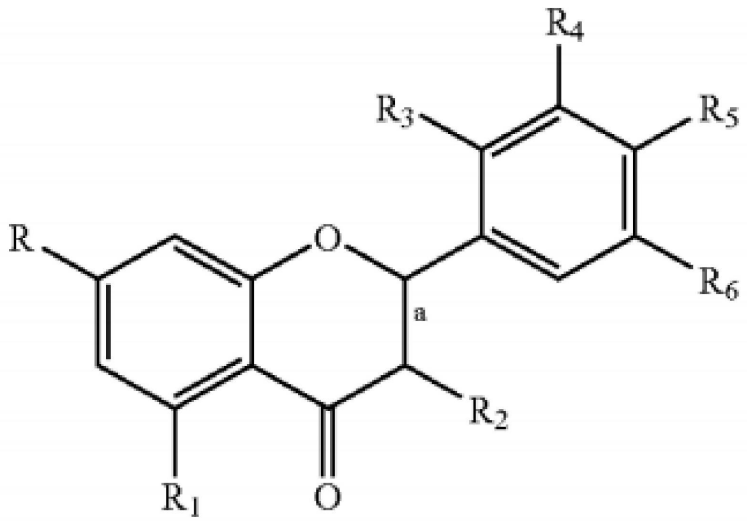
[0015] 前記特許及び係属中の出願の化合物は、高度計算モデルにおいて、ACE2を阻害し、スパイクタンパク質、ヘリカーゼ及びプロテアーゼ部位でACE2のコンフォメーション変化を引き起こすことが示された。このことにより、コロナウイルスと相互作用をし難くなる。

【００１６】

[0016] 種々の有利な形態において、医薬組成物は、以下のような化学構造を有する式I、式II及び式III(式IIIa及び式IIIbを含む)の化合物を含んでなる：

式I:

【化１】



(式中、

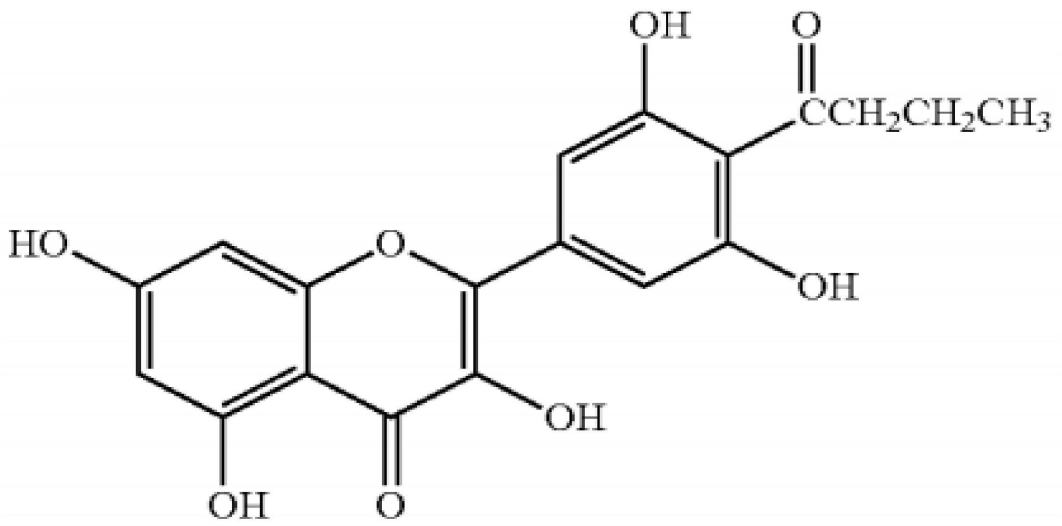
R及びR_5は、各々独立して、水素、ヒドロキシ基、アルコキシ基、ルチノシル基及びラムノシル基であり；R_1＝OH、R_2＝OH、R_3＝H、R_4＝OH及びR_6＝OH；並びに

aは単結合又は二重結合であり；ただし、R及びR_5の少なくとも一方は、アルデヒド、ハロアルカン、アルケン、ブチリル、フルオロフェノール、スルホンアミド及びフルオロフェニルスルホキシドから選択されれる求電子性基を含む)

【００１７】

式(II)：

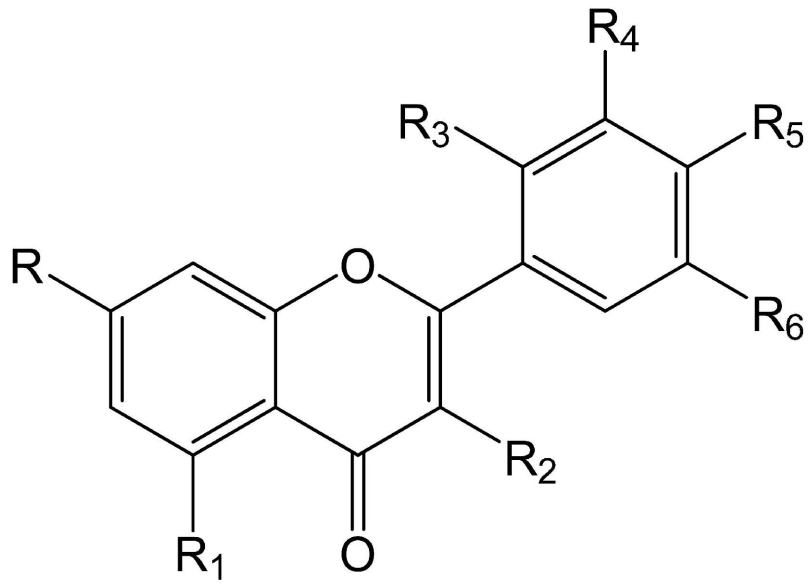
【化２】



【００１８】

式(III)

【化３】



(式中、

R、R_1、R_2、R_4、R_5及びR_6はヒドロキシル基又は塩素であり、

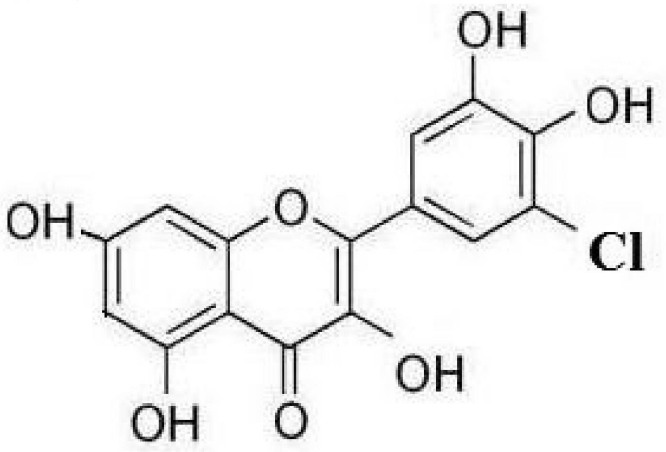
R_3は水素であり；ここで、R、R_1、R_2、R_4、R_5及びR_6の少なくとも１つは塩素である)

【００１９】

式(IIIa)

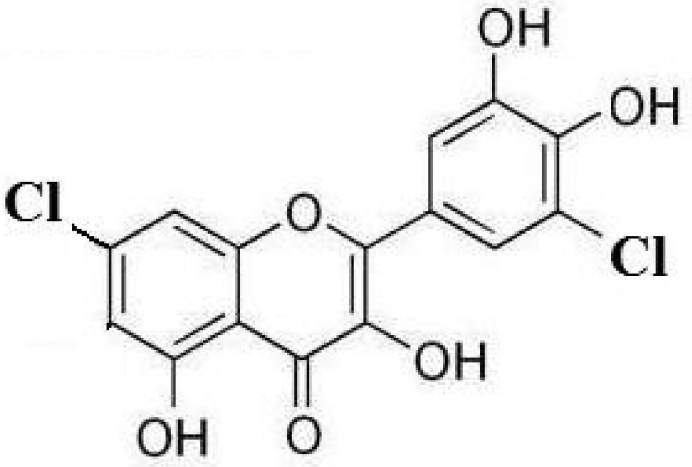
2-(3-クロロ-4,5-ジヒドロキシフェニル)-3,5,7-トリヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン

【化４】



式(IIIb)

【化５】



。

【００２０】

[0017] 本発明は、１つの有利な形態において、ウイルス感染症を治療し又はウイルス感染症の発生を制限する方法に関し、治療有効量の、式Iの化合物を含む医薬組成物を投与することを含む。

[0018] １つの有利な形態の方法は、感染症の治療若しくは予防又は感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素(ACE2)活性部位を標的とすることによってウイルスを処置するために有効な量を有する組成物を含む。１つの更に有利な形態では、ウイルス感染症は、COVID-19により引き起こされる。

【００２１】

[0019] 本発明は、別の有利な形態において、治療有効量の、式IIを含む医薬組成物を投与することにより、ウイルス感染を処置若しくは予防し又はウイルス感染の発生を制限する方法に関する。

[0020] 本発明は、更に別の有利な形態において、治療有効量の、式IIIを含む医薬組成物を投与することにより、ウイルス感染を処置若しくは予防し又はウイルス感染の発生を制限する方法に関する。

【００２２】

[0021] 本発明は、１つの有利な形態において、式IIIa及び式IIIbから選択される化学構造を有する式IIIを含んでなる。

[0022] 本発明は、ない更に別の形態において、式I、式II、式III、式IIIa及び式IIIbからなる群より選択される化合物を含み、ヘスペリジン及びピペリンを更に含む、治療上

有効な組成物でウイルス感染を治療する方法に関する。
【図面の簡単な説明】
【００２３】
【図１】唯一の図は、選択化合物のＡＣＥ２活性部位への結合に関するΔＧ(kcal/mol)値についての表１である。
【発明を実施するための形態】
【００２４】
詳細な説明
[0024] 以下、治療有効量の、選択された化合物を投与することを含む、本発明の医薬組成物を用いる処置の具体例を参照しながら、本発明を説明する。
【００２５】
[0025] 本明細書で用いられる次の用語は、下記に定める意味を有するものとする。
【００２６】
[0026] 化合物に言及するときの「天然に存在する」との句は、天然に見出すことができる形態にある化合物を意味する。例えば、化合物が精製されており、自然界で該化合物と共に見出される他の分子の少なくとも一部と分離されている場合、当該化合物は天然に存在する形態ではない。「天然に存在する化合物」とは、自然界に見出すことができる化合物、すなわち、人為的に創り出されても、改変されてもいない化合物をいう。
【００２７】
[0027] 病的状態又は疾患を「処置する」とは、該病的状態又は疾患を治療すること及び該病的状態又は疾患の少なくとも１つの症状改善することをいう。
【００２８】
[0028] 「治療効果」との用語は、当該技術分野において認識されており、薬理活性物質によって引き起こされる、動物、特に哺乳動物、より詳細にはヒトにおける局所的又は全身的な効果をいう。「治療有効量」とは、任意の処置に適用可能な合理的な利益/リスク比で、幾らかの望ましい局所的又は全身的な効果をもたらす物質の量を意味する。このような物質の治療有効量は、治療される患者及び疾患又は病的状態、患者の体重及び年齢、疾患又は病的状態の重症度、投与様式などに依存して変化するが、当業者は容易に決定することができる。例えば、本明細書に記載される或る特定の組成物は、その処置に適用可能な合理的な利益/リスク比で所望の効果をもたらすに十分な量で投与され得る。
【００２９】
[0029] 例えば、本開示で提供される治療方法に関して、治療有効量は、感染症(COVID-19を含むコロナウイルスにより引き起こされるウイルス感染症を含むが、これに限定されない)の治療若しくは予防又は感染症の発生の制限のためのアンジオテンシン変換酵素(ＡＣＥ２)活性部位を標的とする量である。
【００３０】
[0030] 用語「薬学的に許容されるキャリア」とは、生物に刺激を与えず、投与された化合物の性質及び生理活性を破壊しないキャリア又は希釈剤を意味する。
【００３１】
[0031] 本発明の方法及び組成物は、ヒトアンジオテンシン変換酵素関連カルボキシペプチダー(ＡＣＥ２)を標的とする、すなわちＡＣＥ２に結合するか又はＡＣＥ２の阻害剤として作用する化合物を決定するための研究及び実験を通じて同定された。ＡＣＥ２活性部位への化合物の結合に関するΔＧの予測値及び経験値により、ウイルス感染症を治療及び制限する本化合物の有効性が証明された。ΔＧ値はkcal/molで測定し、ΔＧ値が負になるほど、予測される結合親和性は高くなることに留意すべきである。表１(図)は、開示されたウイルス感染症治療法に従うウイルス感染症の治療に有効な選択された化合物のΔＧ値をまとめたものである。
【００３２】
[0032] 表１にまとめたデータから、ヘスペリジン、塩素化ミリセチン(化合物式3(a))及びミリセチンは、ＡＣＥ２結合部位を標的とするので、ウイルス性疾患の処置に有効であ

ることが実証された。ACE2の更なる阻害剤、すなわちACE2結合部位を標的とする阻害剤は、同様の研究を行い、上記表１び下記表２にまとめたΔG値を決定することによって同定することができる。

【００３３】

[0033] 表２

【表１】

α-ピネン	ヘスペレチン	リナロール	式 IIIa*	ミリセチン
ブラインドドッキング				
−6.2	−6.2	−5.9	−7.9	−7.3
−5.9	−5.9	−5.8	−7.9	−7.3
−5.7	−5.7	−5.7	−7.8	−7.3
−5.7	−5.7	−5.6	−7.7	−7.3
−5.7	−5.7	−5.5	−7.7	−7.2
−5.6	−5.6	−5.4	−7.7	−7.2
−5.6	−5.6	−5.3	−7.7	−7.2
−5.5	−5.5	−5.2	−7.5	−7.2
−5.5	−5.5	−5.2	−7.5	−7.2
MERS ポケットドッキング				
−5.9	−6.8	−5.3	−6.6	−6.5
−5.6	−6.4	−5.2	−6.3	−6.2
−5.6	−5.6	−5.1	−5.9	−6.1
−5.5	−5.3	−5.1	−5.8	−5.7

【００３４】

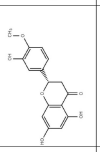
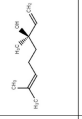
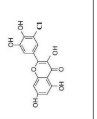
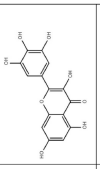
[0034] 本化合物が、ACE2活性部位に結合するACE2阻害剤として作用することにより、種々のウイルス感染症の治療に有効であることは、当業者に明らかである。本明細書に開示された化合物及び医薬組成物に関連する更なる化合物が、ACE2活性部位に対して親和性を有する化合物を同定することにより、ウイルス感染症の治療に使用することができ、容易に適応させることができる。

【００３５】

[0035] 上記では、本発明を好適な実施形態に関して説明したが、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、これら好適な実施形態において変形及び改変をなし得ることを、当業者は理解する。

【図面】
【図１】

表１

化合物	α-ピネン	ヘスペレチン	リナロール	ケルセチン-3-O-(2''-ガロイル)-ヘキソシド	ミリセチン
構造					
ΔG kcal/mol	-5.7	-6.1	-5.5	-9.8	-8.9

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/22538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/352; A61K 47/16; A61K 47/22 (2021.01)
CPC - A61K 9/4858; A61K 31/4453

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 data base consulted during the international search (name of data base 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 2019/0365703 A1 (Global Biolife Inc) 05 December 2019 (05.12.2019); para [0009], [0043]	1-3, 7-11
A	Prajapat et al. "Drug targets for corona virus: A systematic review" Indian Journal of Pharmacology. 11 March 2020 (11.03.2020) vol 52, pg. 1-14; pg. 1, abstract, pg. 3, para 8	1-3, 7-11
A	US 2019/0343792 A1 (GLOBAL BIOLIFE INC) 14 November 2019 (14.11.2019); para [0027]	1-3, 7-11
A	US 2018/0353528 A1 (ADAERATA LIMITED PARTNERSHIP) 13 December 2018 (13.12.2018); entire document	1-3, 7-11
A	Zakaryan et al. "Flavonoids: promising natural compounds against viral infections" Archives of Virology. 25 May 2017 (25.05.2017) vol 162, pg. 2539-2551; entire document	1-3, 7-11

☐ 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
"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	Date of mailing of the international search report
25 June 2021	JUL 29 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/22538

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).

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

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

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, 7-11

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/22538

–continued from Box No. III–

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

Group I: Claims 1-3 and 7-11, directed to a method for treating or limit the occurrence of viral infection comprising a pharmaceutical composition comprising formula I/III, wherein said viral infection is caused by COVID-19.

Group II: Claims 4-6, directed to a method for treating or limit the occurrence of viral infection, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising formula II.

Group III: Claims 12-18, directed to a method of limiting the occurrence of, reducing the risk or severity of or treating viral infections comprising administering a composition consisting of therapeutically effective amounts of a pharmaceutical composition comprising myricetin and hesperitin to a patient at risk of or diagnosed with viral infection wherein the composition targets the Angiotensin Converting Enzyme (ACE2) active site for the treatment, prevention or limiting occurrence of the viral infection.

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

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of a method for treating or limit the occurrence of viral infection, wherein said viral infection is caused by COVID-19, which is not required by any other invention of Group II or III.

Group II includes the technical feature of a method for treating or limit the occurrence of viral infection, said method comprising administering a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition comprising formula II, which is not required by any other invention of Group I or III.

Group III includes the technical feature of a method of limiting the occurrence of, reducing the risk or severity of or treating viral infections wherein the composition targets the Angiotensin Converting Enzyme (ACE2) active site for the treatment, prevention or limiting occurrence of the viral infection, which is not required by any other invention of Group I or II.

Common technical features:

The inventions of Groups I-III share the technical feature of a method of treating a viral infection comprising a compound of formula I-III/myricetin and hesperitin (compounds comprising the core structure of the compound of formula I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2019/0365703 A1 to Global Biolife Inc (hereinafter Global). Gloabl discloses treating a viral infection (para [0009]) comprising adminstering myricetin and hesperitin (para [0029]: In another embodiment, about 450 to about 600 mg myricetin; about 250 to about 400 mg hesperitin; and about 5 to about 50 mg piperine are present in the composition).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I, II or III. The inventions of Group I, II and III thus lack unity under PCT Rule 13.

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

(74)代理人 100163407
弁理士 金子 裕輔
(74)代理人 100166936
弁理士 稲本 潔
(74)代理人 100174883
弁理士 冨田 雅己
(74)代理人 100189429
弁理士 保田 英樹
(74)代理人 100213849
弁理士 澄川 広司
(72)発明者 トンプソン，ダリル リー
アメリカ合衆国、フロリダ ３３８８２、ウインター ヘイブン、サイプレス ガーデンズ ブルバード ６０３９ ＃２３９

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 BA08 BC21 EA11 GA03 GA07 MA01 MA03 MA04 NA05 NA14 ZB33 ZC41