

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-521192

(P2019-521192A)

(43) 公表日 令和1年7月25日(2019.7.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 41 頁)

(21) 出願番号 特願2019-520937 (P2019-520937)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月7日 (2017.7.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月1日 (2019.3.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/041249
 (87) 国際公開番号 W02018/009899
 (87) 国際公開日 平成30年1月11日 (2018.1.11)
 (31) 優先権主張番号 62/359,695
 (32) 優先日 平成28年7月7日 (2016.7.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 519003930
 カーデュリオン・ファーマシューティカルズ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
 Cardurion Pharmaceuticals, LLC
 アメリカ合衆国02139マサチューセッツ州ケンブリッジ、マサチューセッツ・アベニュー350番、サード・フロア
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心不全の処置方法

(57) 【要約】

心不全を処置または予防するための方法、組成物およびキットが開示される。哺乳動物における心不全を処置するための本発明の方法は、哺乳動物に有効量のチエノピリミジン化合物を投与することを含む。

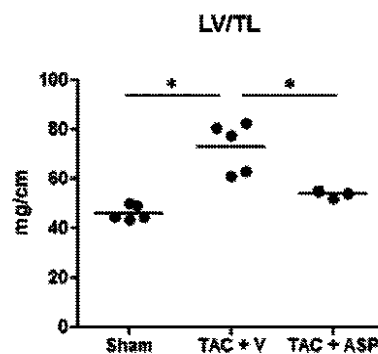


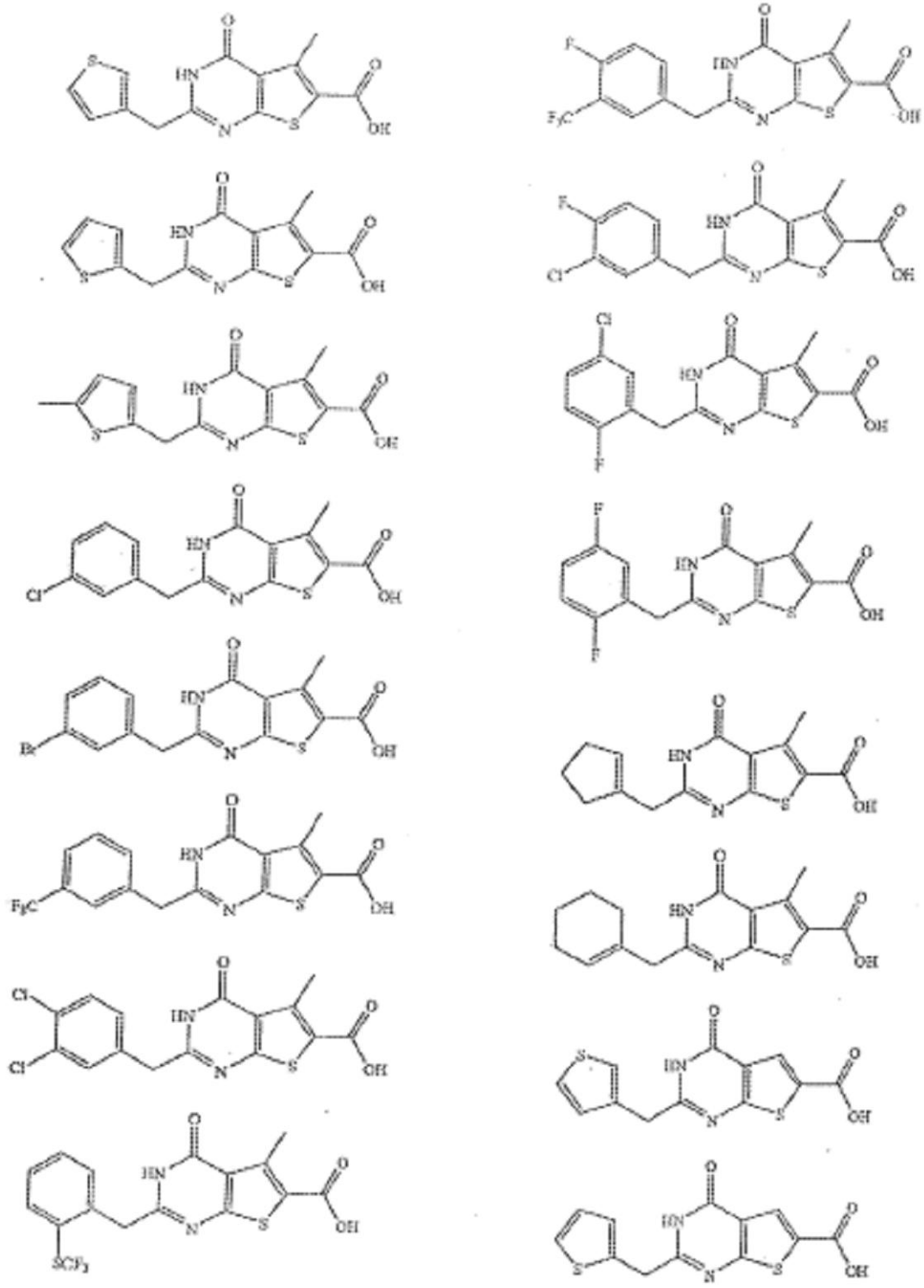
FIG. 1A

【特許請求の範囲】

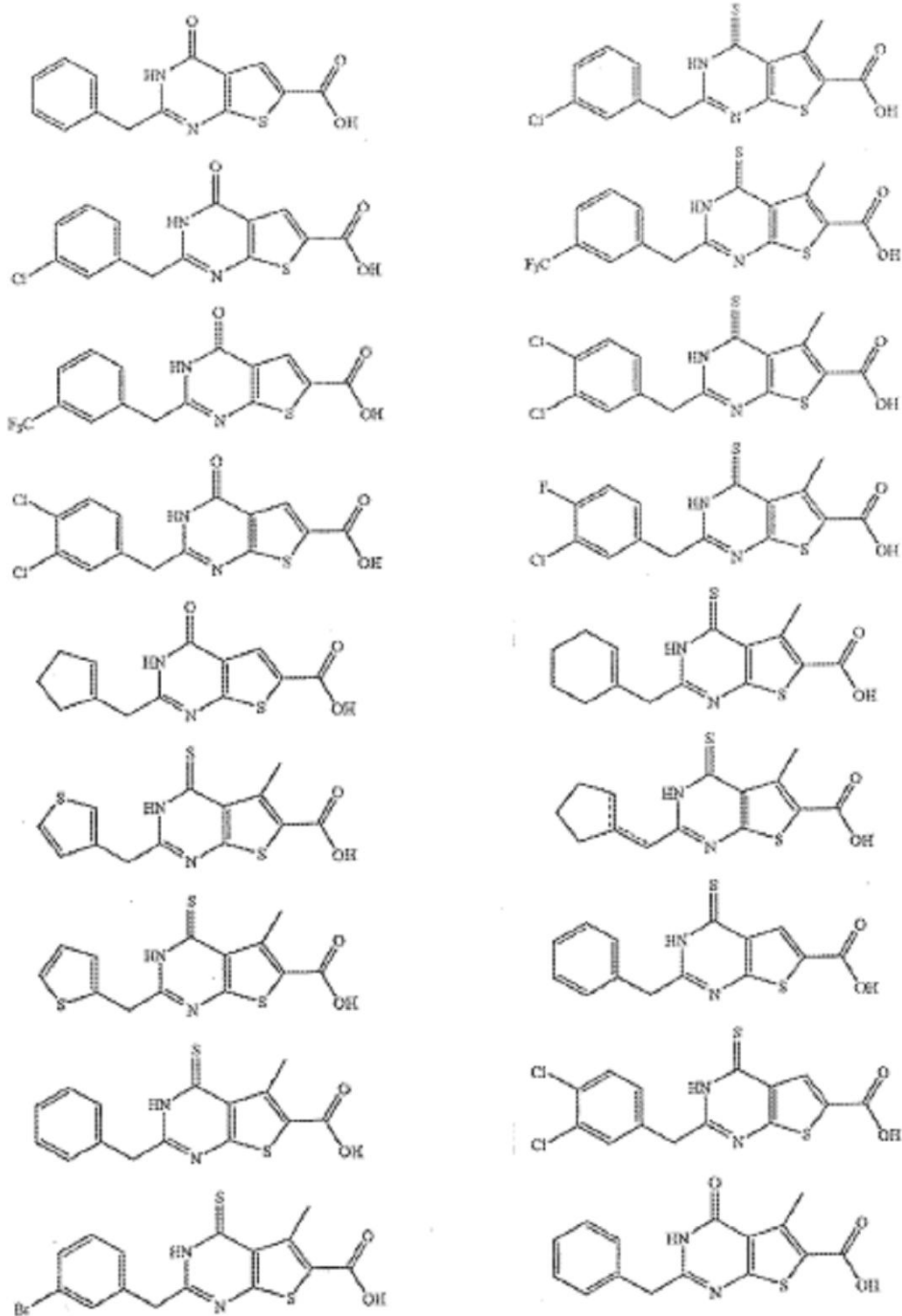
【請求項 1】

哺乳動物における心不全を処置する方法であって、哺乳動物に有効量の 1 以上の次の化合物：

【化 1】



【化 2】



またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

哺乳動物における心不全を処置する方法であって、哺乳動物に有効量の 1 以上の：

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩；

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩；

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩；

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ;
 2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ;
 2 - (シクロペント - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ;
 4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ;
 2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ;
 2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩 ; および / または
 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ - [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸またはその薬学的に許容される塩
 を投与することを含む、方法。

10

【請求項 3】

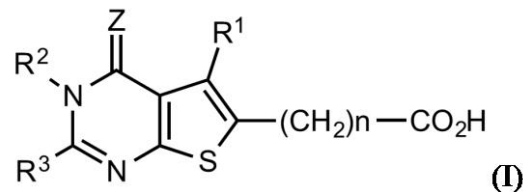
哺乳動物に有効量のチエノピリミジン化合物を投与することを含む、哺乳動物における心不全を処置する方法。

【請求項 4】

化合物が次の式 (I) :

20

【化 3】



〔式中、

R¹ は水素、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 6 アルキルまたは 1 ~ 6 個のハロゲン原子を含む C₁ - 6 ハロアルキルであり、

30

R² は水素、C₁ - 6 アルキル、フェニル C₁ - 6 アルキルまたはアミノであり、

R³ は C₂ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、カルバモイル C₁ - 6 アルキル、アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルアミノ C₁ - 6 アルキル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルチオまたは Y - X 基であるか、

R² および R³ は一体となってテトラメチレンを形成してよく、

X は化学結合または CH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、CH₂CO、COCH₂、S、O もしくは NH であり、

Y は芳香族炭素環式基、ベンジル、芳香族ヘテロ環式基、4 ~ 7 員シクロアルキル基、4 ~ 7 員シクロアルケニル基、1 個または 2 個の窒素原子を含む 5 ~ 7 員飽和ヘテロ環式基

40

または 5 員または 6 員飽和環式基との縮合環を形成し、かつ 1 個または 2 個の窒素原子を含む 5 ~ 7 員飽和ヘテロ環式基であり、これらの基は全て場合によりハロゲン原子、C₁ - 6 アルキル、1 ~ 6 個のハロゲン原子を含む C₁ - 6 ハロアルキル、1 ~ 6 個のハロゲン原子を含む C₁ - 6 ハロアルキルオキシ、1 ~ 6 個のハロゲン原子を含む C₁ - 6 ハロアルキルチオ、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 4 アルキレンジオキシ、カルボキシル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、ニトロおよびフェニルから選択される 1 ~ 3 個の置換基を含んでよく、

Z は S または O であり、そして

n は 0 または 1 ~ 4 の整数である〕

およびその薬学的に許容される塩に対応するものである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

50

化合物が表 B の化合物である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

化合物が表 C の化合物である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

哺乳動物が心不全に罹患しているまたは罹患していた、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

心不全に罹患しているまたは罹患していた哺乳動物が心不全処置のために選択され、選択された哺乳動物に化合物が投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

哺乳動物が低心拍出量および/または低一回拍出量を有するうっ血性心不全障害を示すと特定される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

哺乳動物がうっ血性心不全に罹患していた、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 11】

哺乳動物が心原性ショックに罹患していた、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

哺乳動物がヒトである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

化合物が 1 以上のアンギオテンシン - 変換酵素 (ACE) 阻害剤 ; アンギオテンシン II 受容体ブロッカーまたは阻害剤 ; アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤 (ARNI) ; ベータブロッカー ; アルドステロンアンタゴニスト ; 利尿剤 ; 抗凝血剤 (血液希釈剤) ; および/またはコレステロール低下剤と共投与される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

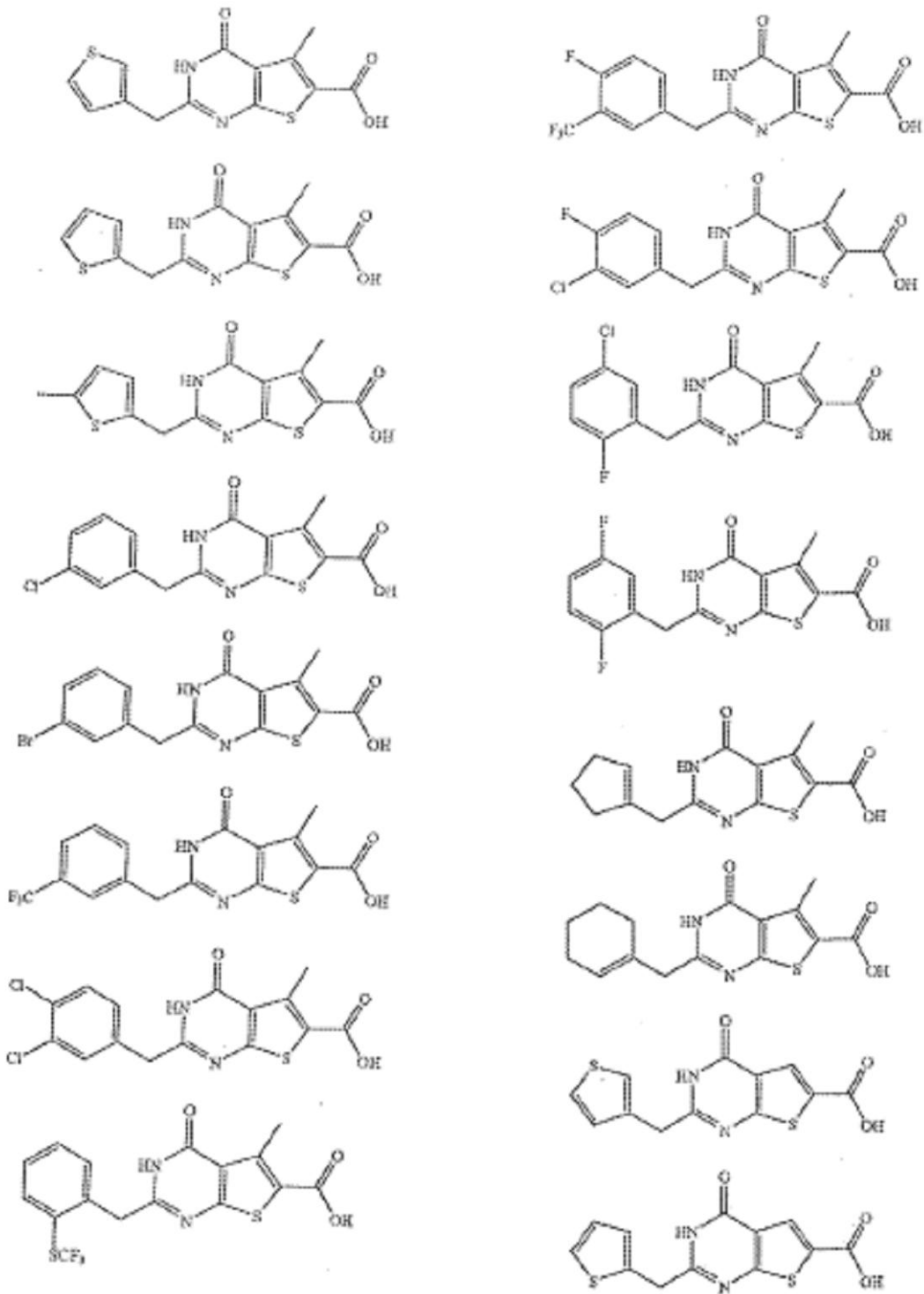
【請求項 14】

1) 1 以上の次の化合物

10

20

【化 4】



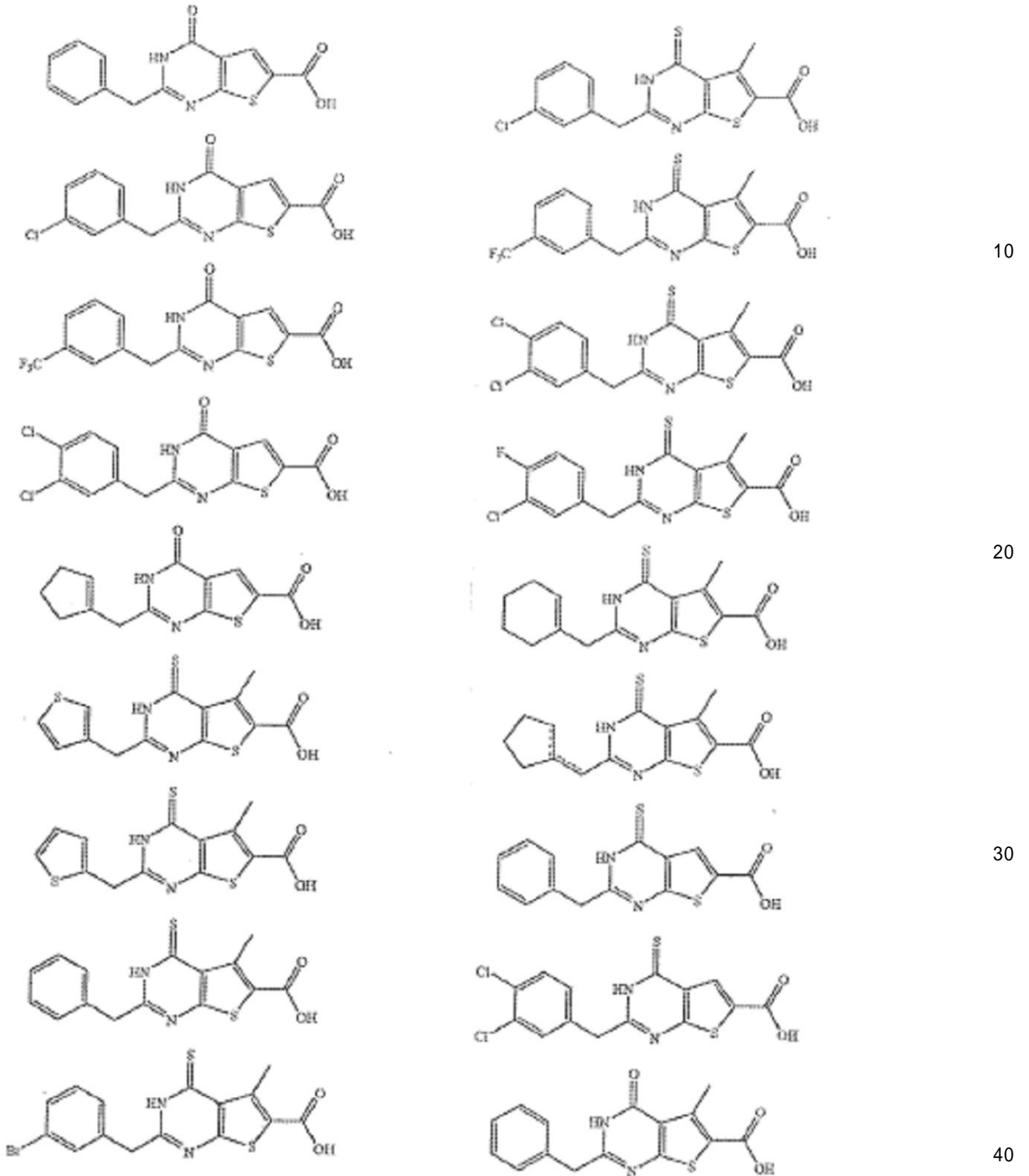
10

20

30

40

【化 5】



またはその薬学的に許容される塩および 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

【請求項 15】

1) 1 以上のチエノピリミジン化合物およびその薬学的に許容される塩ならびに 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

【請求項 16】

1) 1 以上の表 B の化合物およびその薬学的に許容される塩ならびに 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

【請求項 17】

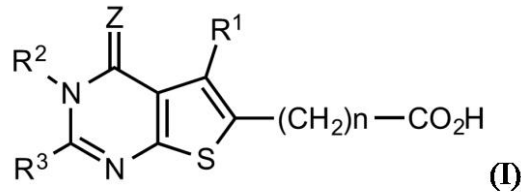
1) 1 以上の表 C の化合物およびその薬学的に許容される塩ならびに 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

【請求項 18】

1) 1 以上の次の化合物

化合物が次の式 (I) :

【化 6】



10

〔式中、

R¹ は水素、C₁-6 アルキル、C₁-6 アルコキシ C₁-6 アルキルまたは 1~6 個のハロゲン原子を含む C₁-6 ハロアルキルであり、

R² は水素、C₁-6 アルキル、フェニル C₁-6 アルキルまたはアミノであり、

R³ は C₂-6 アルキル、C₂-6 アルケニル、カルバモイル C₁-6 アルキル、アミノ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルアミノ C₁-6 アルキル、ジ(C₁-6 アルキル)アミノ C₁-6 アルキル、C₁-6 アルキルチオまたは Y-X 基であるが、

R² および R³ は一体となってテトラメチレンを形成してよく、

X は化学結合または CH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、CH₂CO、COCH₂、S、O もしくは NH であり、

Y は芳香族炭素環式基、ベンジル、芳香族ヘテロ環式基、4~7 員シクロアルキル基、4~7 員シクロアルケニル基、1 個または 2 個の窒素原子を含む 5~7 員飽和ヘテロ環式基または 5 員または 6 員飽和環式基との縮合環を形成し、かつ 1 個または 2 個の窒素原子を含む 5~7 員飽和ヘテロ環式基であり、これらの基は全て場合によりハロゲン原子、C₁-6 アルキル、1~6 個のハロゲン原子を含む C₁-6 ハロアルキル、1~6 個のハロゲン原子を含む C₁-6 ハロアルキルオキシ、1~6 個のハロゲン原子を含む C₁-6 ハロアルキルチオ、C₁-6 アルコキシ、C₁-6 アルキルチオ、C₁-4 アルキレンジオキシ、カルボキシル、C₁-6 アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、ニトロおよびフェニルから選択される 1~3 個の置換基を含んでよく、

Z は S または O であり、そして

n は 0 または 1~4 の整数である〕

およびその薬学的に許容される塩ならびに 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

【請求項 19】

1) 1 以上の次の化合物 :

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (シクロペント - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

40

50

4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;
 2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;
 2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロチエノ[2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ; および
 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロチエノ - [2 , 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸
 またはその薬学的に許容される塩ならびに 2) 心不全を処置するための化合物の使用についての指示書を含む、キット。

10

【請求項 20】

指示書が添付文書または包装ラベルである、請求項 14 ~ 19 のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は 2016 年 7 月 7 日に提出された米国仮出願番号第 62 / 359 , 695 の優先権の利益を主張するものであり、その全体を参照により本明細書に包含させる。

【0002】

分野

20

本発明は心不全を処置または予防するための 1 以上のチエノピリミジン化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

心不全は世界中で 3800 万人に影響を与える世界的規模の問題である。心不全は 65 歳以上の入院患者における最も一般的な診断結果であり、米国で 600 万人以上が罹患している。心不全の 5 年生存率は、多くの癌の 5 年生存率より低く、米国における心不全の年間経費は 300 億米ドルを超えると推定されている(2015、Braunwald、Lancet ; 385 : 812 - 24)。

【0004】

30

米国において、年間約 100 万の心不全の入院がある。米国における約 570 万人の成人が心不全を有し、心不全を発症する約半数の人々は診断から 5 年以内に死亡する(heart failure fact sheet, Center for Disease Control, http://www.cdc.gov/dhdsdp/data_statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm)。

【0005】

収縮期 HF としても知られている駆出率が低下した心不全(HFrEF)において、心筋は十分に収縮することができず、従って、循環に酸素豊富な血液を少量しか押し出さない。この形態の疾患を有する患者は心エコー図において正常より低い左室駆出率を有する。保持された駆出率を有する心不全(HFpEF)は現在何の治療法もない第 2 型の心不全であり、従って、特に問題である。HFpEF は全ての心不全症例の少なくとも半分を構成する。運動不耐性、肺うっ血および疲労が顕著な HFpEF 症状であり、乏しいライフクオリティをもたらす。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、両形態の心不全の処置のための新たな治療法を有することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0007】

我々は、心不全の処置のための新たな治療法を提供する。

【0008】

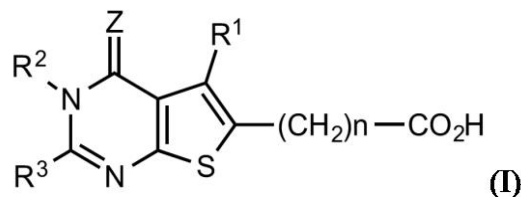
50

ある態様において、本発明の方法は哺乳動物、例えば心不全に罹患しているまたはそれに罹患しやすい哺乳動物にチエノピリミジン化合物を投与することを含む。

【0009】

さらなる態様において、本発明の方法は哺乳動物に有効量の1以上のチエノピリミジン化合物、例えば1以上の次の式(I)：

【化1】



10

〔式中、

R¹ は水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルまたは1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルであり、

R² は水素、C₁₋₆アルキル、フェニルC₁₋₆アルキルまたはアミノであり、

R³ はC₂₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、カルボモイルC₁₋₆アルキル、アミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルアミノC₁₋₆アルキル、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルチオまたはY-X基であるか、または

R² および R³ は一体となってテトラメチレンを形成してよく、

20

Xは化学結合、またはCH₂、CH(OH)、CH(C₆H₅)、CO、CH₂CH₂、CH₂CO、COCH₂、S、OまたはNHであり、そして

Yは芳香族炭素環式基、ベンジル、芳香族ヘテロ環式基、4~7員シクロアルキル基、4~7員シクロアルケニル基、1個または2個の窒素原子を含む5~7員飽和ヘテロ環式基、または5員または6員飽和環式基と縮合環を形成し、1個または2個の窒素原子を含む5~7員飽和ヘテロ環式基であり、これらの基は全て場合によりハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキル、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルオキシ、1~6個のハロゲン原子を含むC₁₋₆ハロアルキルチオ、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₁₋₄アルキレンジオキシ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、オキソ、アミノ、ニトロおよびフェニルから選択される1~3個の置換基を含んでよく、

30

ZはSまたはOであり、

nは0または1~4の整数である〕

の化合物およびその薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0010】

特定の好ましい態様において、Zは酸素である。さらなる態様において、Zは好ましくはSである。特定の態様において、R³はフルオロまたはクロロで置換されたベンジルおよびフェニルを含むハロゲン置換されたフェニルまたはベンジルを含む、フェニルまたはベンジルのような芳香族基を含む。数値nは好ましくは0または1である。R¹は好ましくは水素またはメチルのようなC₁₋₆アルキルである。

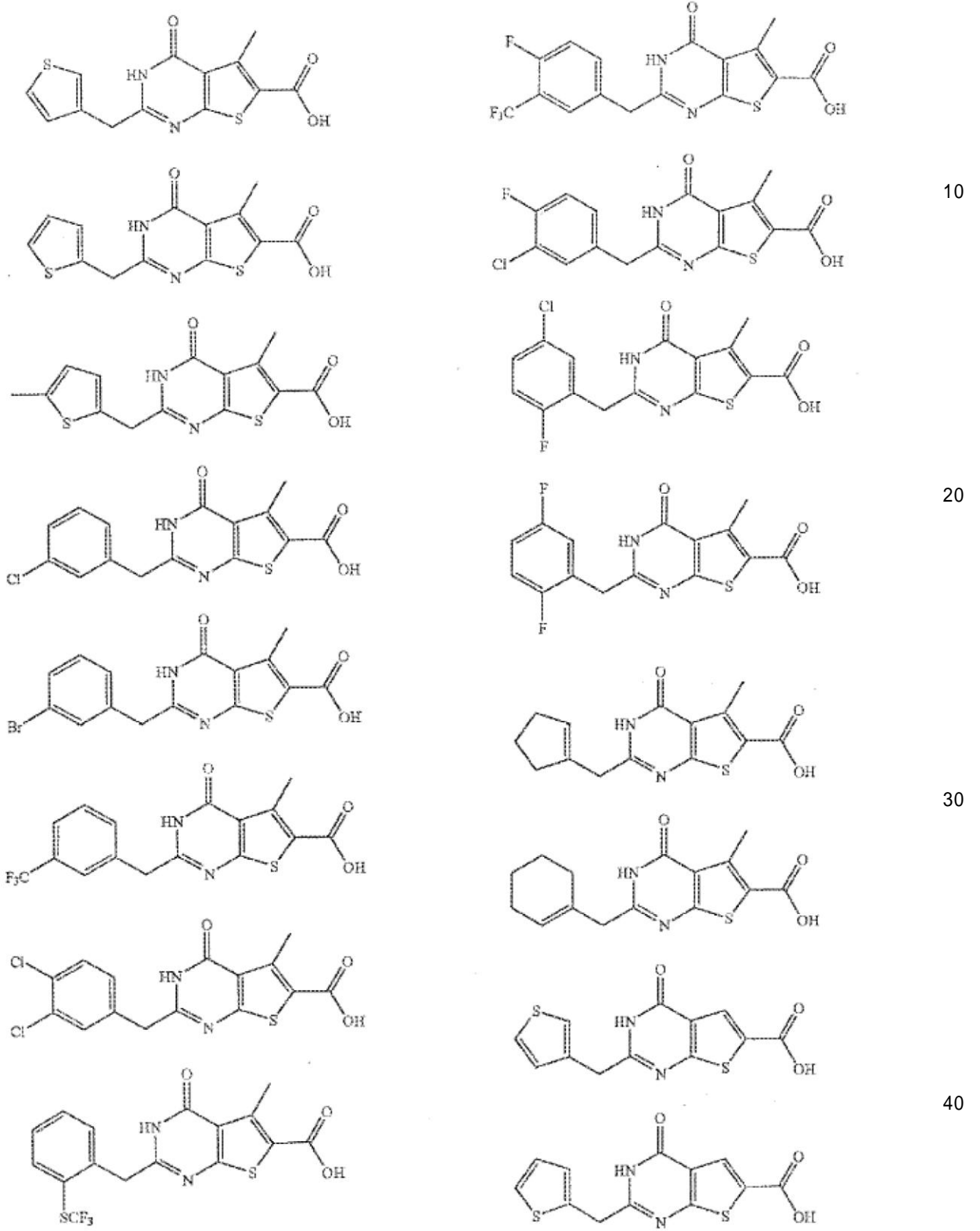
40

【0011】

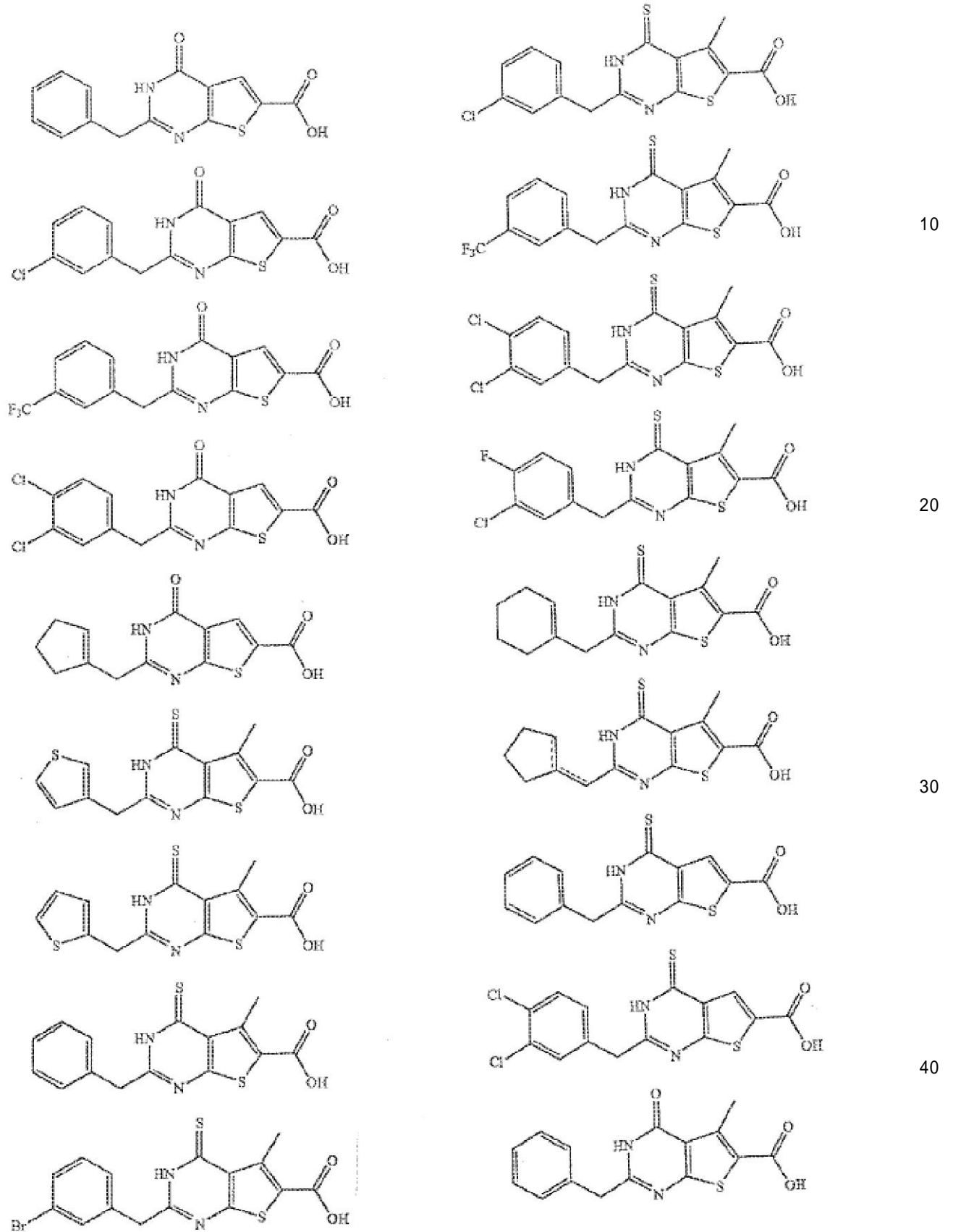
特定の態様において、投与される化合物またはキットの化合物は下表Aに示される次の化合物の1以上またはこのような1以上の化合物の薬学的に許容される塩である。本明細書で言及される「表Aの化合物」は、下表Aに示されるいずれかの化合物をいう。

【表 1 - 1】

表 A



【表 1 - 2】



【0012】

特定のさらなる態様において、投与される化合物またはキットの化合物は1以上の次の化合物、または1以上の次の化合物の薬学的に許容される塩である：

2 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (5 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (シクロペント - 1 - エニルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

4 - オキソ - 2 - (チオフェン - 2 - イルメチル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - ベンジル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ;

2 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸 ; および

4 - オキソ - 2 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロチエノ - [2, 3 - d]ピリミジン - 6 - カルボン酸。

10

20

【0013】

さらなる特定の態様において、投与される化合物またはキットの化合物は下の表Bに示される1以上の後記化合物またはこのような1以上の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0014】

さらなる特定の態様において、投与される化合物またはキットの化合物は下の表Cに示される1以上の後記化合物またはこのような1以上の化合物の薬学的に許容される塩である。

【0015】

特定の態様において、処置される哺乳動物は心不全に罹患している、または心不全に罹患していた。哺乳動物はまた、うっ血性心不全に罹患している、またはうっ血性心不全に罹患していた。哺乳動物はまた、心原性ショックに罹患している、または心原性ショックに罹患していた。

30

【0016】

特定の実施態様において、処置される哺乳動物は心肥大、保持された駆出率を有する心不全(Hf pEF)、駆出率が低下した心不全(HFrEF)(低下した収縮機能)、低下した拡張機能、非適応性心肥大、収縮機能が保持された心不全、拡張期心不全、高血圧性心疾患、大動脈狭窄、肥大型心筋症および/または術後虚血性心臓リモデリングに罹患している、または罹患しやすい。

【0017】

好ましい態様において、心不全に罹患しているまたは心不全に罹患していた哺乳動物を心不全処置のために選択し、本明細書に開示される化合物を選択した哺乳動物に投与する。哺乳動物は低心拍出量および/または低一回拍出量を有するうっ血性心不全障害を示すと特定され得る。

40

【0018】

好ましい態様において、処置される哺乳動物はヒトである。

【0019】

チエノピリミジン化合物は、心不全を処置するために異なる1以上の他の薬剤と併用して適切に投与され得る。

【0020】

50

適切には心不全を処置するための本明細書に開示されるチエノピリミジン化合物およびチエノピリミジン化合物の使用についての指示書を含み得るキットもまた、提供される。指示書は一般的に、例えば添付文書または製品ラベルとして提示されるような書面形式である。

【0021】

本明細書に開示されるチエノピリミジン化合物の使用は、対照(本明細書に開示されるチエノピリミジン化合物を用いた処置前の対象からの血液または尿サンプル)と比較した対象の血液または尿サンプルにおけるサイクリックGMP測定レベルの増加、例えば20%、30%、40%、50%、80%または100%またはそれ以上のサイクリックGMP測定値の増加を提供する。

10

【0022】

本発明の他の態様は、以下に開示される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1Aはマウス実験群からの脛骨長に対して標準化されたLV重量を示し；図1Bはマウス実験群からの脛骨長に対して標準化されたHW重量を示し；図1Cはマウス実験群からの脛骨長に対して標準化されたRV重量を示し；図1Dはマウス実験群からの脛骨長に対して標準化された心房重量を示し；そして図1Eはマウス実験群からの脛骨長に対して標準化された肺重量を示す。

20

【図2】図2Aはマウス実験群からの後壁の厚さを示し、図2Bはマウス実験群からの前壁の厚さを示す。

【図3】図3Aはマウス実験群から測定したLV拡張終期径(EDD)を示し；図3Bはマウス実験群から測定したLV収縮終期径(ESD)を示し；図3Cはマウス実験群について計算されたLV内径短縮率(FS)を示し；そして図3Dはマウス実験群から測定したLV駆出率を示す。

【図4】図4Aはマウス実験群からの心エコー検査から計算されたLV重量を示し；図4Bはマウス実験群からの心エコー検査から計算された生LV重量を示し；そして図4Cは計算されたLV重量および未処理LV重量の比較を示す。

【図5】図5Aは0～14日までのマウス実験群からの心エコー検査により計算されたLV重量を示し、図5Bは0～14日までのマウス実験群から計算されたおよび未処理LV重量の間の相関を示す。

30

【図6】図6Aは0～14日までのマウス実験群からの心エコー検査により測定した後壁の厚さを示し；そして図6Bは0～14日までのマウス実験群からの心エコー検査により測定した前壁の厚さを示す。

【図7】図7Aは0～14日までのマウス実験群に由来するLV拡張終期径を示し；そして図7Bは0～14日までのマウス実験群に由来するLV収縮終期径を示す。

【図8】図8Aは0～14日までのマウス実験群に由来するLV内径短縮率を示し；そして図8Bは0～14日までのマウス実験群に由来するLV駆出率を示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

好ましい本発明の化合物は、インビトロアッセイにより決定されるホスホジエステラーゼ9(PDE9)の強力な阻害剤であり得る。

40

【0025】

好ましいチエノピリミジンは、場合により置換されていてよいチエノ[2,3-d]ピリミジン化合物を含む。

【0026】

本願において、「C₁₋₆」、「C₁₋₄」および「C₂₋₆」は、これらの表現が付された基の炭素数が、それぞれ示される数字の範囲内であることを示す。

50

【0027】

「 C_{1-6} アルキル」は直鎖または分岐鎖であり得て、その例はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチルおよび n -ヘキシルを含む。これらの中では、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルおよび n -ブチルが好ましい。「 C_{2-6} アルキル」もまた、メチルを除く上で定義される C_{1-6} アルキルに関して定義されるそれらの基を包含し、それらの中ではエチル、 n -プロピル、イソプロピルおよび n -ブチルが好ましい。

【0028】

「 C_{2-6} アルケニル」は、任意の位置に1つまたは複数の二重結合を有し得て、かつ直鎖または分岐鎖であり得て、具体的な例はビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-メチルアリル、1-ペンテニルおよび1-ヘキセニルを含み、それらの中ではビニル、アリルおよびイソプロペニルが好ましい。

10

【0029】

「 C_{1-6} アルコキシ」は C_{1-6} アルキルで置換されたオキシ(O)基であり、具体的な例はメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ペンチルオキシおよび n -ヘキシルオキシを含む。それらの中では、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシおよび n -ブトキシが好ましい。

【0030】

「 C_{1-6} アルキルチオ」は C_{1-6} アルキルで置換されたチオ(S)基であり、具体的な例はメチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、 n -ペンチルチオおよび n -ヘキシルチオを含む。それらの中では、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオおよび n -ブチルチオが好ましい。

20

【0031】

「 C_{1-4} アルキレンジオキシ」は例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシおよびテトラメチレンジオキシを含む。それらの中では、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシが好ましい。

【0032】

「4~7員シクロアルキル」シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを含む。それらの中では、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが好ましい。

30

【0033】

「ハロゲン原子」はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含み、フッ素、塩素および臭素が特に好ましい。

【0034】

「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル」は、同一または異なる1~6個のハロゲン原子で置換された上記定義に従う C_{1-6} アルキルを示し、具体的な例はフルオロメチル、トリフルオロメチル、1,2-ジクロロエチル、1-クロロ-2-プロモエチル、ペンタフルオロエチル、1-クロロ- n -プロピル、2-プロモ-2-メチルエチル、3-クロロ- n -ペンチルおよび2-プロモ-3-クロロ- n -ヘキシルを含む。それらの中では、同一または異なる1~5個のハロゲン原子で置換された C_{1-2} アルキルが好ましい。

40

【0035】

また、「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルオキシ」は上の「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル」で置換されたオキシ(O)基を示し、「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキルチオ」は、「1~6個のハロゲン原子を含む C_{1-6} ハロアルキル」で置換されたチオ(S)基を示す。

【0036】

式(I)における R^1 の定義における「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル」は、上記

50

定義に従う C_{1-6} アルコキシで置換された C_{1-6} アルキルを示し、具体的な例はメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシ- n -プロピル、メトキシ- n -ブチル、メトキシ- n -ヘキシル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、エトキシエチルおよび n -ブトキシ- n -プロピルを含む。それらの中では、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチルおよびエトキシエチルが好ましい。

【0037】

式(I)の R^2 の定義における「フェニル C_{1-6} アルキル」は、フェニルで置換された上記定義に従う C_{1-6} アルキルを示し；「カルバモイル C_{1-6} アルキル」は、カルバモイル(-CONH₂)で置換された上記定義に従う C_{1-6} アルキルを示し；「アミノ C_{1-6} アルキル」は、アミノ(-NH₂)で置換された上記定義に従う C_{1-6} アルキルを示す。

10

【0038】

式(I)の R^3 の定義における「 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル」は、アミノ基が2つの上記定義に従う C_{1-6} アルキル基でさらに置換された上のアミノ C_{1-6} アルキルを示し；「ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル」は、アミノ基が2つの上記定義に従う C_{1-6} アルキル基でさらに置換されることを除いて、上と同義である。ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルにおいてアミノ基を置換する2つの C_{1-6} アルキルは同一であっても異なってもよい。

【0039】

式(I)の R^3 の定義における「 C_{1-6} アルキルチオ」は、上記定義に従う C_{1-6} アルキル基で置換されたチオ(S)基を示し、式(I)の Y の定義における「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」は、上記定義に従う C_{1-6} アルコキシ基で置換されたカルボニル(CO)を示す。

20

【0040】

Y の定義における「芳香族炭素環式基」は C_{6-20} 芳香族炭素環式基を包含し、具体的な例はフェニル、1-インデニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-アントリルおよび1-アセナフテニルを含む。それらの中では、フェニルおよび1-ナフチルが好ましい。

【0041】

Y の定義における「芳香族ヘテロ環式基」は、1つの環が5員または6員であるN、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含む単環式または多環式芳香族ヘテロ環式化合物を含む。具体的な例はピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリルおよびキナゾリルを含む。それらの中では、単環式芳香族ヘテロ環式基が好ましい。

30

【0042】

Y の定義における「4~7員シクロアルケニル」として、例えば、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロブテニル、2-シクロペンテニルおよび3-シクロヘキセニルが指定され得る。それらの中では、1-シクロヘキセニルおよび2-シクロヘキセニルが好ましい。

40

【0043】

Y の定義における「1個または2個の窒素原子を含む5~7員飽和ヘテロ環式基」として、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびアゼピニルが指定され得る。それらの中では、ピペリジニルおよびピペラジニルが好ましい。

【0044】

Y の定義における「5員または6員飽和環式基と縮合環を形成し、1個または2個の窒素原子を含む5~7員飽和ヘテロ環式基」として、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロリル、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピリジル、オクタヒドロシクロペンタ[b]ピリジル、デカヒドロシクロペンタ[b]アゼピ

50

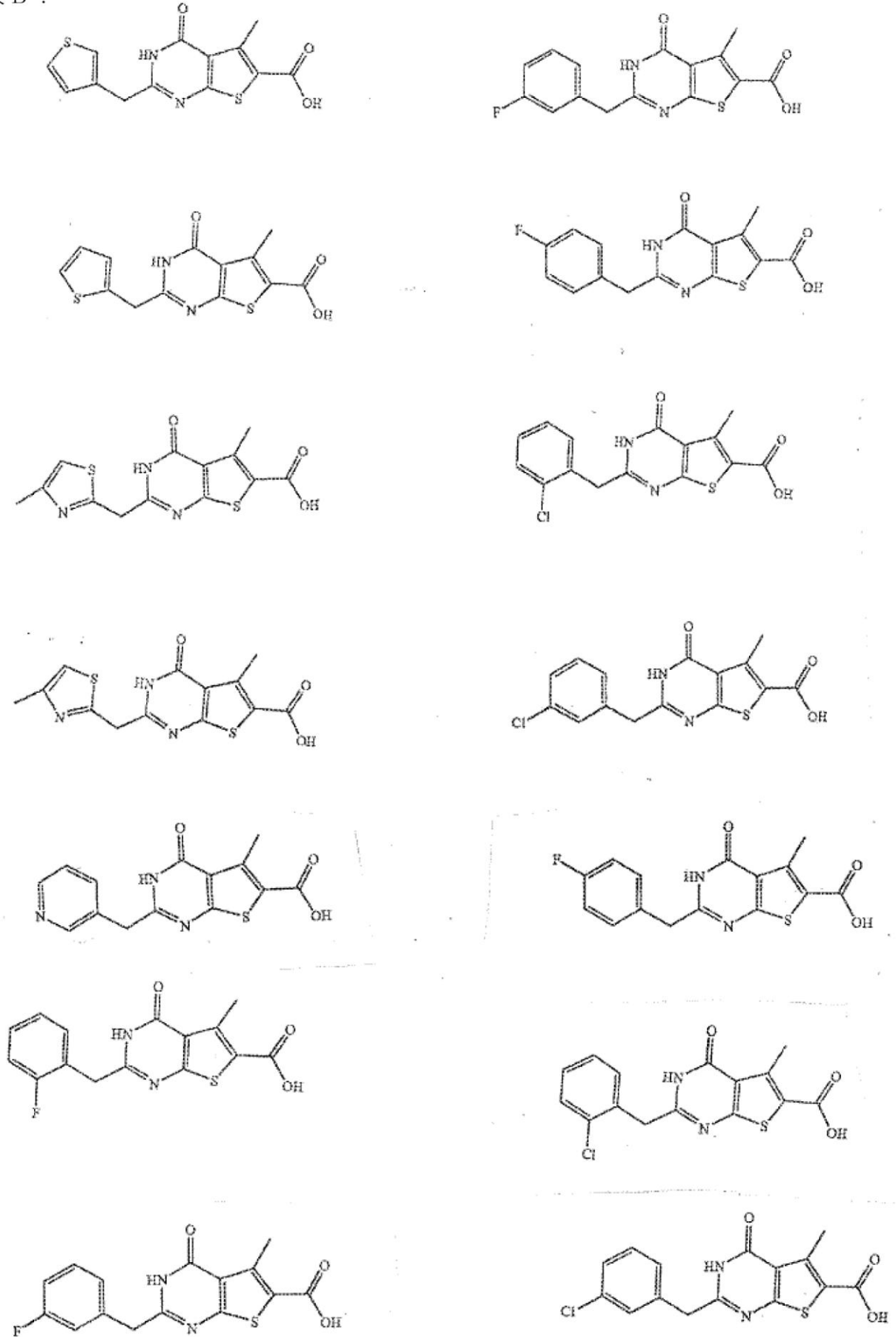
ニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、ドデカヒドロベンゾ[b]アゼピニル、オクタヒドロピロロ[2, 3 - d]ピリジル、オクタヒドロピロロ[1, 2 - a]ピラジル、オクタヒドロピリド[1, 2 - a]ピリミジニル、デカヒドロフタラジニル、デカヒドロナフチリジニルおよびデカヒドロキナゾリニルが好ましい。

【0045】

具体的に、本発明の方法およびキットにおける使用について好ましい化合物は、下表 B に示される次の化合物およびこのような化合物の薬学的に許容される塩を含む。本明細書で言及される「表 B の化合物」は、下表 B に示されるいずれかの化合物をいう。

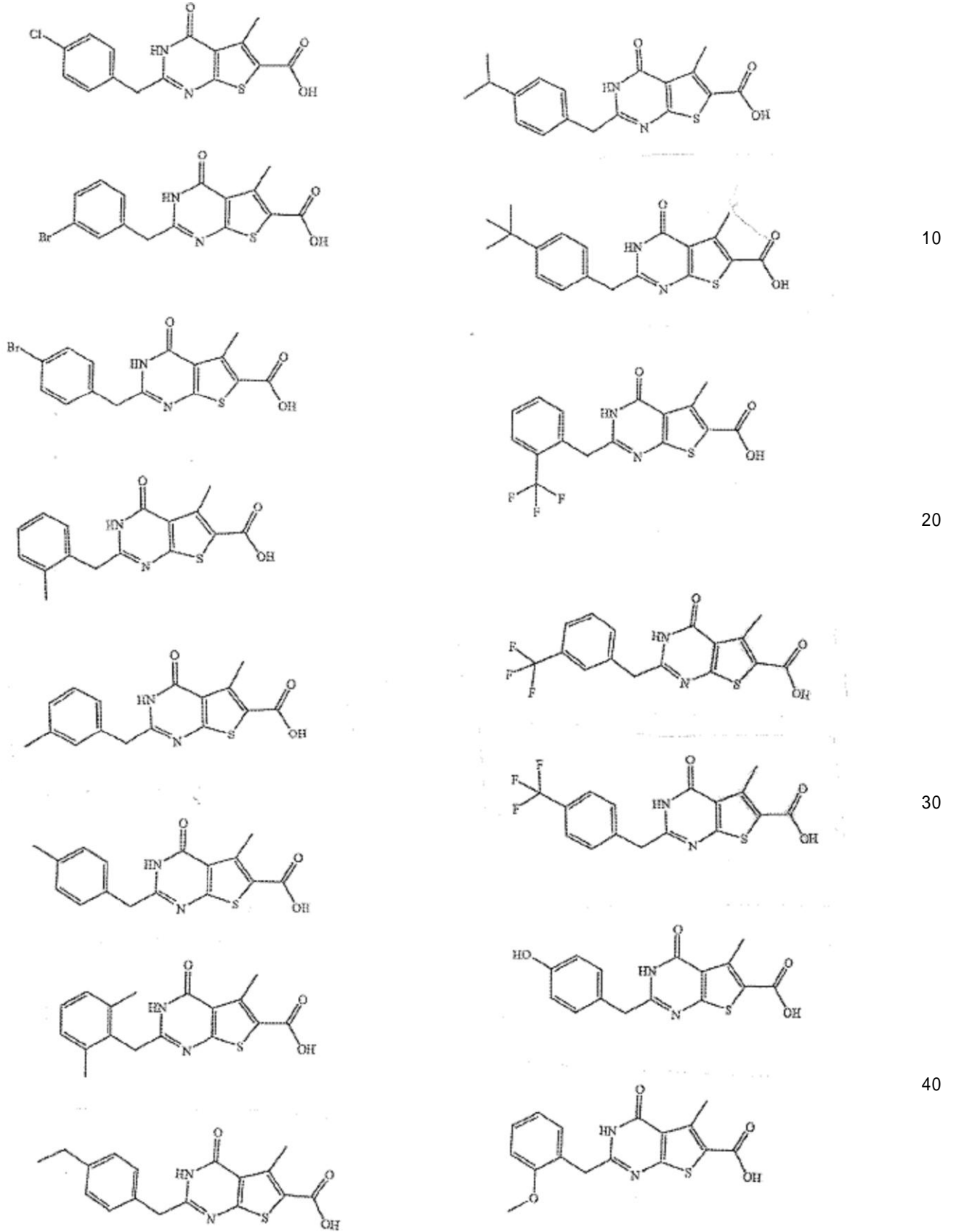
【表 2 - 1】

表 B :



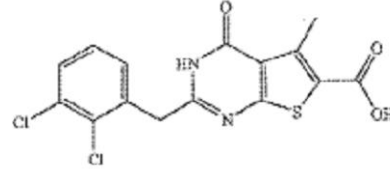
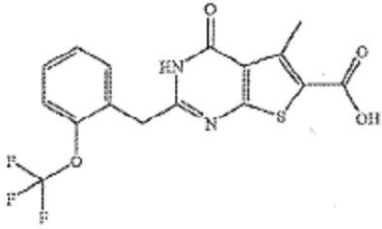
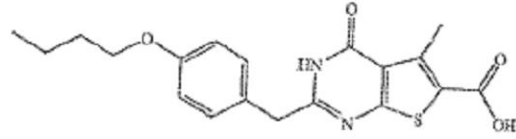
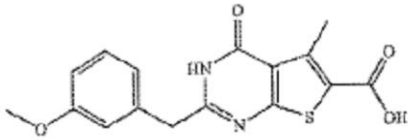
【 0 0 4 6 】

【表 2 - 2】

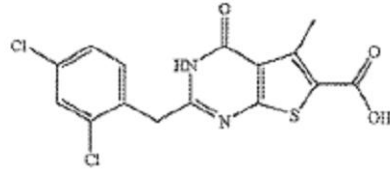
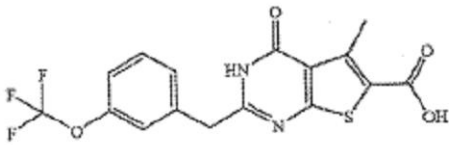


【 0 0 4 7 】

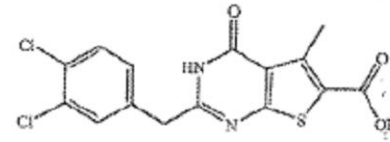
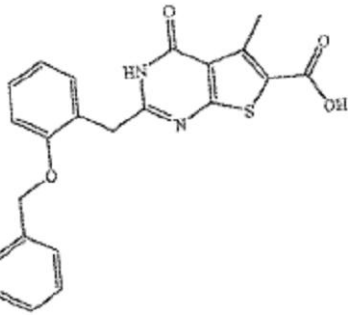
【表 2 - 3】



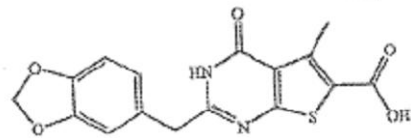
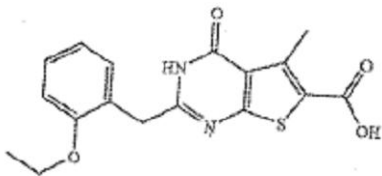
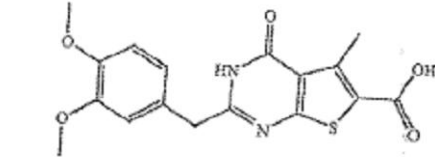
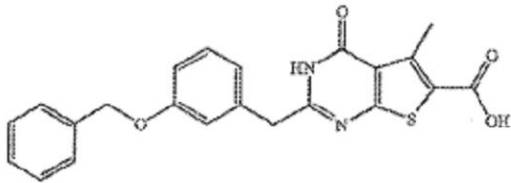
10



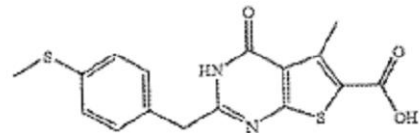
20



30

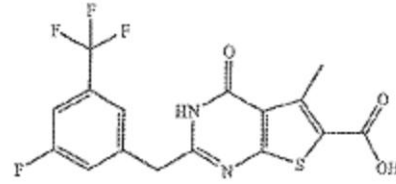
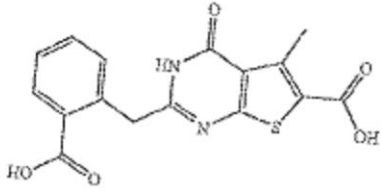
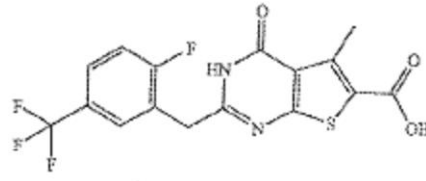
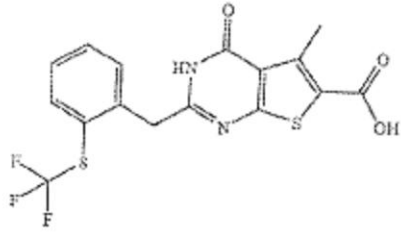


40

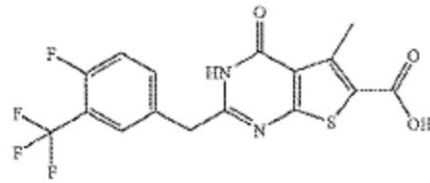
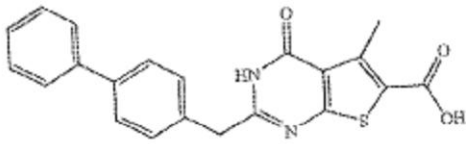


【 0 0 4 8 】

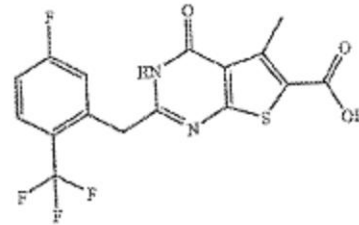
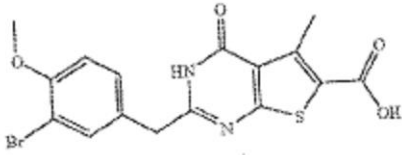
【表 2 - 4】



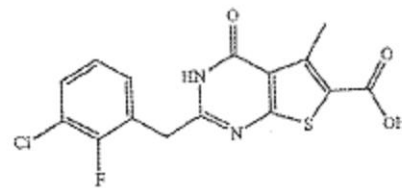
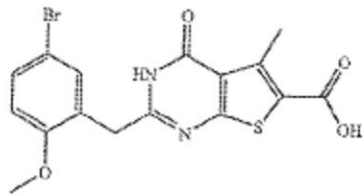
10



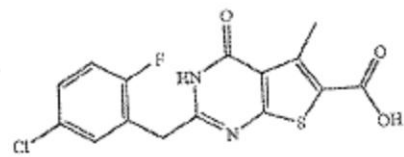
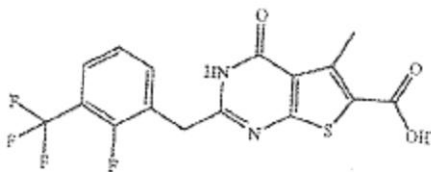
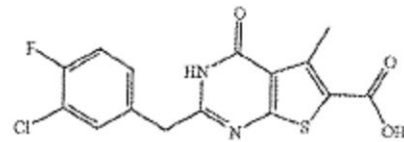
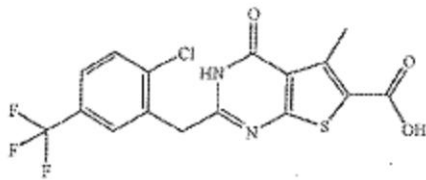
20



30

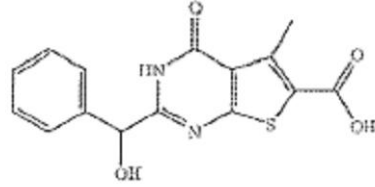
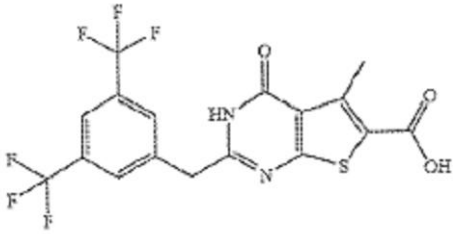
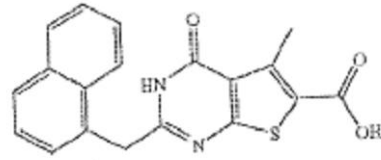
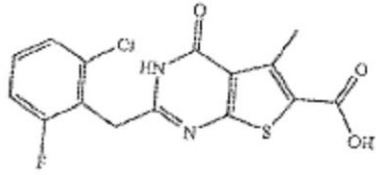


40

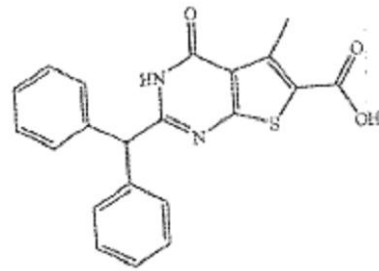
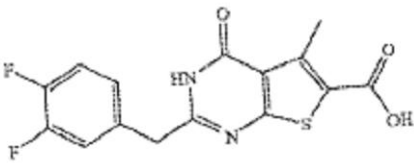


【 0 0 4 9 】

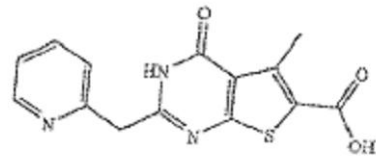
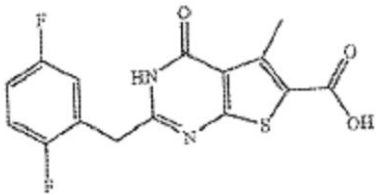
【表 2 - 5】



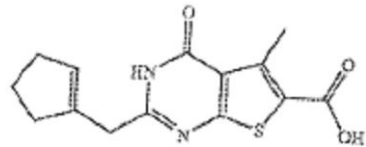
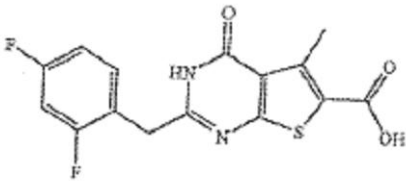
10



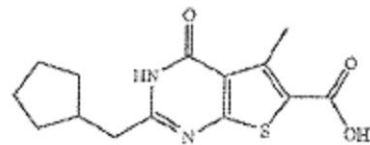
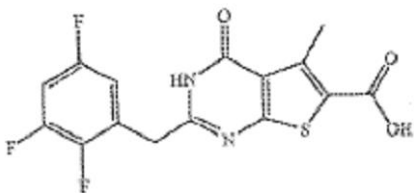
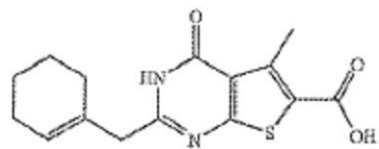
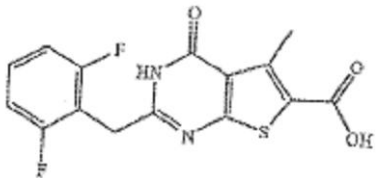
20



30

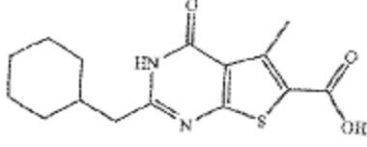
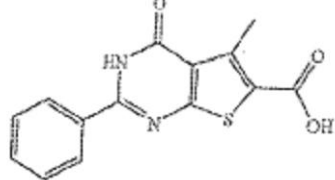
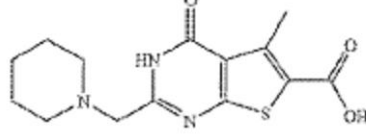
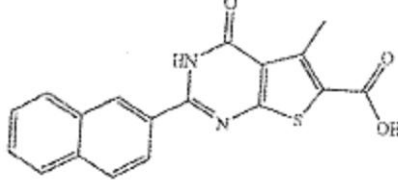
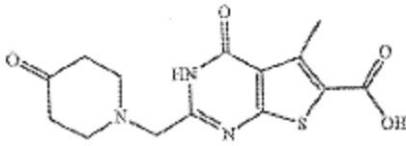
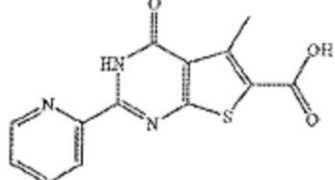
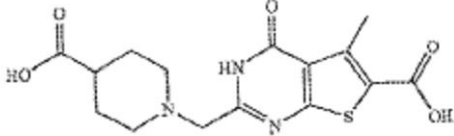
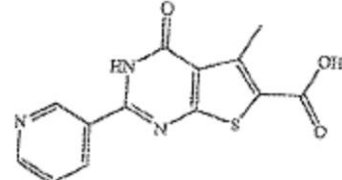
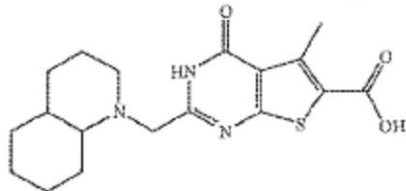
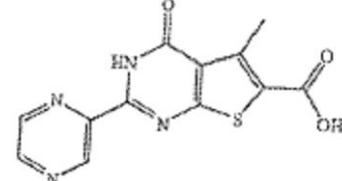
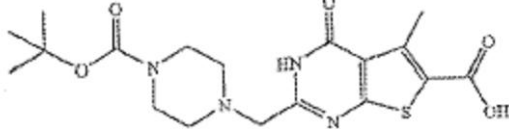
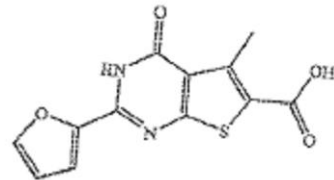
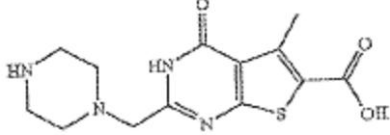
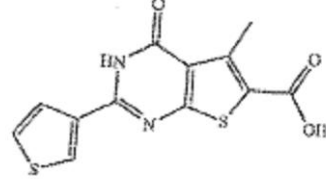
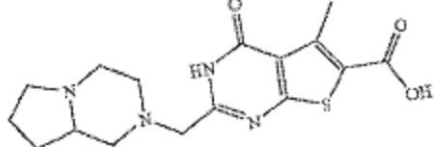


40

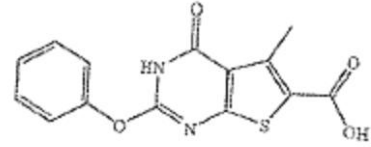
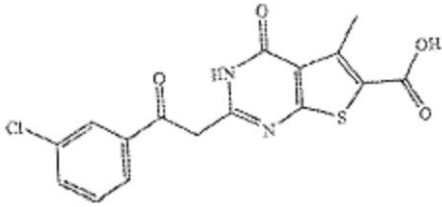
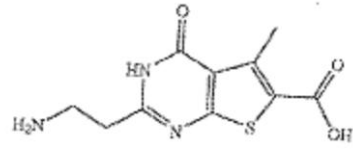
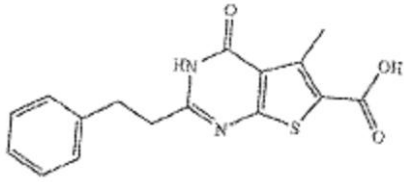


【 0 0 5 0 】

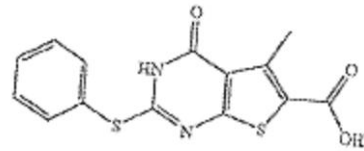
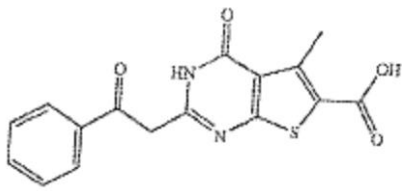
【表 2 - 6】

		
		10
		20
		
		30
		40
		
		50

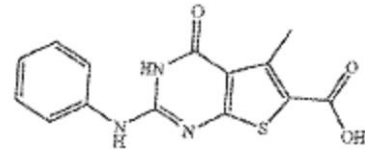
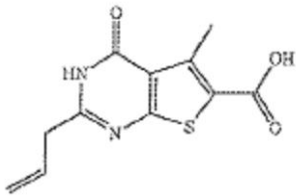
【表 2 - 7】



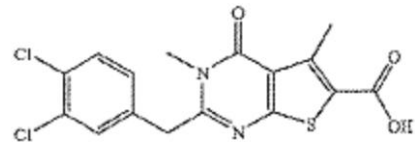
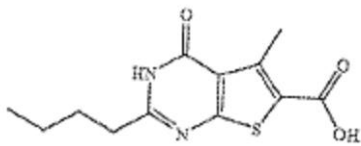
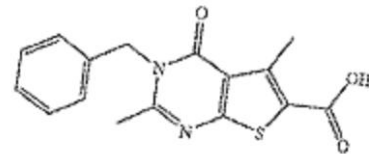
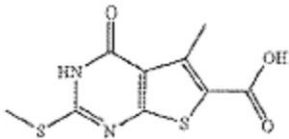
10



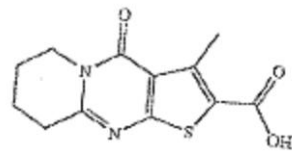
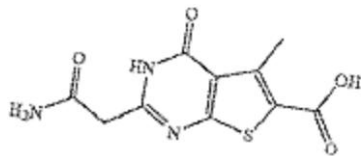
20



30

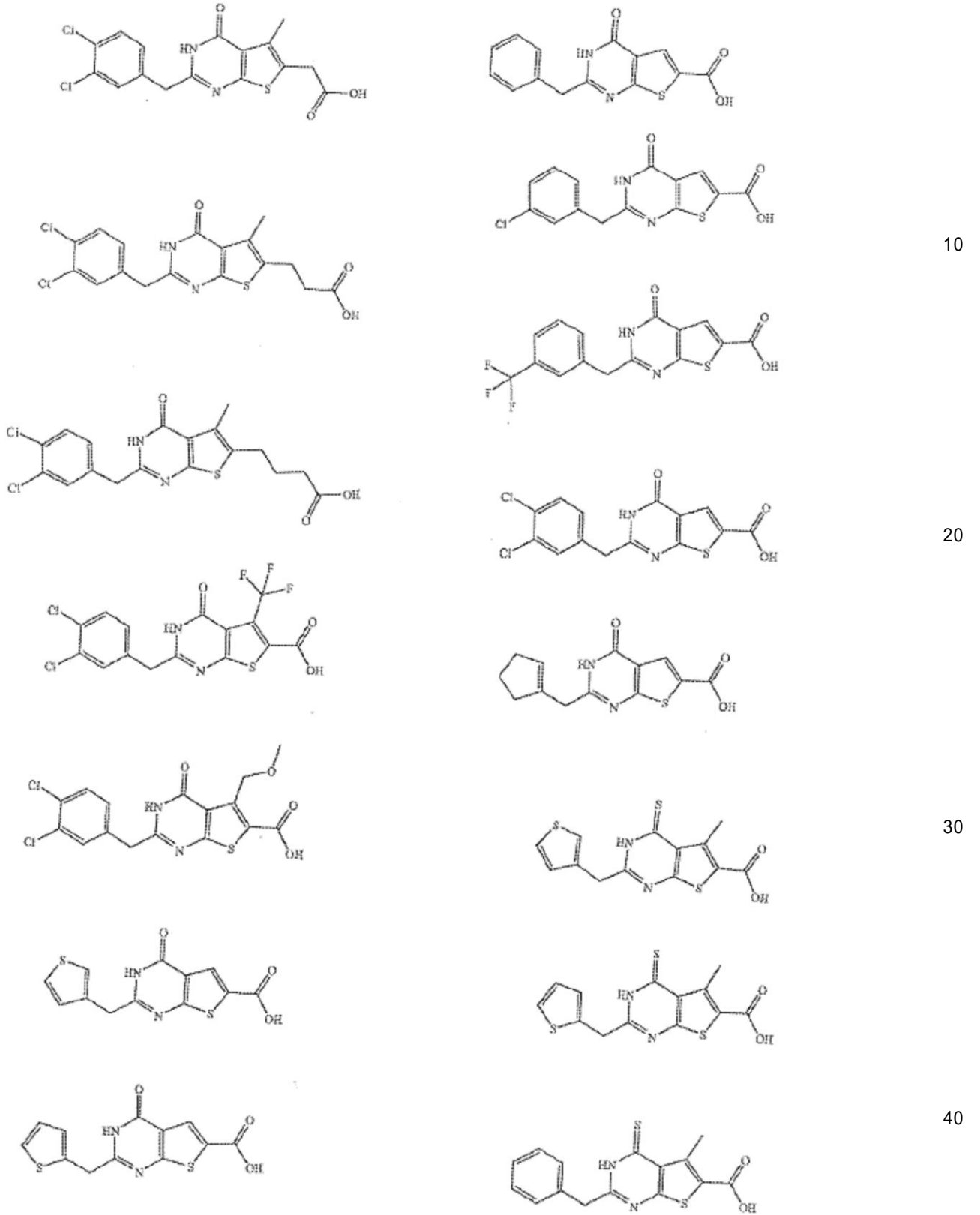


40



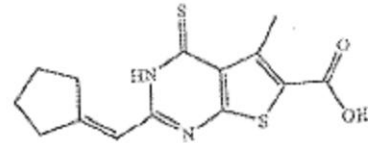
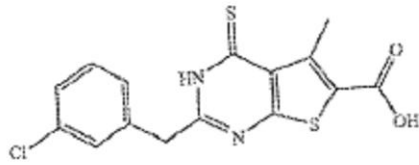
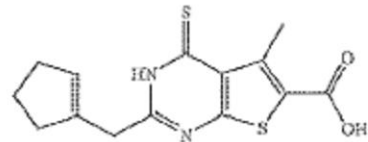
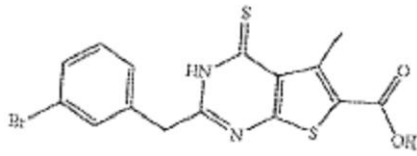
【 0 0 5 2 】

【表 2 - 8】

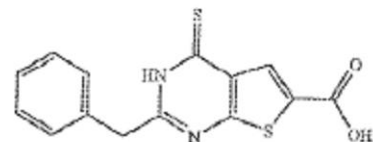
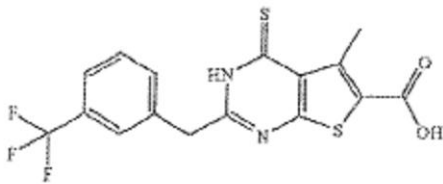


【 0 0 5 3 】

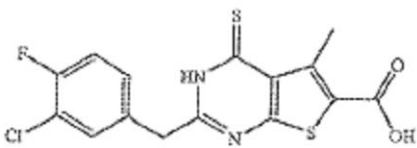
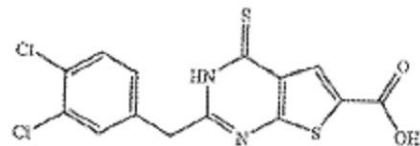
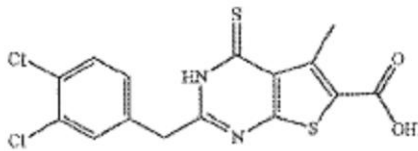
【表 2 - 9】



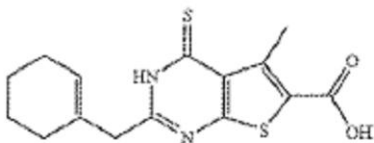
10



20



30



40

【0054】

本発明の方法およびキットにおける使用のためのさらなる好ましい化合物は、次のものおよびこのような化合物の薬学的に供される塩である。次の化合物およびその薬学的に許容される塩は本明細書において表Cの化合物と称される。

【表 3 - 1】

表C:

2-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(5-クロロチオフエン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(2-フルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-フルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

10

2-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-ブロモベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(3-メチルベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

20

4-オキソ-2-(2-トリフルオロメチルベンジル)-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(シクロヘキセン-1-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]-ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-4-オキソ-2-(チオフエン-2-イル)-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(α -ヒドロキシチオフエン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-4-オキソ-2-[(2-チオフエン-2-イル)エチル]-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

30

5-メチル-4-オキソ-2-(チオフエン-2-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-4-オキソ-2-(チオフエン-2-イルスルファニル)-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-4-オキソ-2-(チオフエン-2-イルオキシ)-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]-ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-4-オキソ-2-(チオフエン-2-イルアミノ)-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

40

2-(5-フルオロチオフエン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(5-ブロモチオフエン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

5-メチル-2-(5-メチルチオフエン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

2-(5-フルオロチオフエン-3-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

【表 3 - 2】

- 2-(5-クロロチオフェン-3-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジ
ヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(5-プロモチオフェン-3-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジ
ヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 5-メチル-2-(5-メチルチオフェン-3-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジ
ヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(フラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[
2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(フラン-3-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[
2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(5-クロロフラン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド
ロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(5-クロロフラン-3-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド
ロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(5-クロロオキサゾール-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-
ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 5-メチル-4-オキソ-2-(ピリジン-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロチエノ[
2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 5-メチル-4-オキソ-2-(ピリミジン-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロチエ
ノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[
2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(3,5-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ
-[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド
ロチエノ-[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(4-クロロ-3-メチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド
ロチエノ-[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,
4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,
4-ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(3-カルボキシベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[
2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(3-エトキシカルボニルベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒド
ロチエノ-[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 2-(3-アミノベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[2,3
-d]-ピリミジン-6-カルボン酸、
- 5-メチル-2-(3-ニトロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[2,
3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 3-アミノ-2-ベンジル-5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ-[2
,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-(チオフェン-2-イルメチル)-3,4-
ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
- 3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-(チオフェン-3-イルメチル)-3,4-
ジヒドロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、

10

20

30

40

【表 3 - 3】

- 3-アミノ-2-(5-クロロチオフェン-2-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(2-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(3-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(4-フルオロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(2-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(3-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(4-クロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(3, 4-ジクロロベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(3-ブロモベンジル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ-[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-5-メチル-2-(3-メチルベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-(2-トリフルオロメチルベンジル)-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、
 3-アミノ-2-(シクロペンテン-1-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸、および
 3-アミノ-2-(シクロヘキセン-1-イルメチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

10

20

30

【0055】

本発明の方法およびキットにおける使用のためのチエノピリミジン化合物は、Gotandaらの米国特許第8, 293, 754号に開示される既知の方法により合成され得る。チエノピリミジンは、親チオフェン環におけるピリミジン核の環化または親ピリミジン環におけるチオフェン核の環化により合成され得る。Abdel-Megidら、J. Pharm. Appl Chem., 2, No. 3, 103-127 (2016)を参照。

【0056】

本明細書に記載の1以上のチエノピリミジン化合物を投与される対象は、適切には哺乳動物または特にヒトである。いくつかの実施態様において、心不全を処置する方法は、急性心原性ショックのうっ血性心不全に罹患しているまたはそれに罹患しやすい対象を含む、心不全に罹患しているまたはそれに罹患しやすい対象をさらに含む。

40

【0057】

さらなる実施態様において、心不全を処置する方法は、心肥大、保持された駆出率を有する心不全(Hf pEF)、駆出率が低下した心不全(HFrEF)(低下した収縮機能)、低下した拡張機能、非適応性心肥大、収縮機能が保持された心不全、拡張期心不全、高血圧性心疾患、大動脈狭窄、肥大型心筋症、および/または術後虚血性心臓リモデリングに罹患している、または罹患しやすい対象を選択する段階をさらに含む。

【0058】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される1以上のチエノピリミジン化合物

50

は1以上のさらなる異なる心不全治療剤と組み合わせて投与され得る。共投与のための例は、カプトプリル(Capoten)、エナラプリル(Vasotec)、フォシノプリル(Monopril)、リシノプリル(Prinivil、Zestril)、ペリンドプリル(Aceon)、キナプリル(Accupril)、ラミプリル(Altace)およびトランドラプリル(Mavik)のようなアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤；カンデサルタン(Atacand)、ロサルタン(Cozaar)、およびバルサルタン(Diovan)のようなアンギオテンシンII受容体ブロッカー(または阻害剤)；ネプリライシン阻害剤単剤またはサクビトリル/バルサルタン(Entresto)のようなアンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害剤(ARNIs)合剤、イブララジン(Corlanor)のようなI_fチャネルブロッカー(または阻害剤)との組合せのような組み合わせ；ピソプロロール(Zebeta)、メトプロロールスクシネート(Toprol XL)、カルベジロール(Coreg)およびカルベジロールCR(Coreg CR)Toprol XLのようなベータブロッカー；スピロラクトン(Aldactone)およびエプレレノン(Inspra)のようなアルドステロンアンタゴニスト；ヒドララジンおよび二硝酸イソソルビド；フロセミド(Lasix)、ブメタニド(Bumex)、トルセミド(Demadex)、クロロチアジド(Diuril)、アミロライド(Midamor)、クロルタリドン(Hygroton)、ヒドロクロロチアジド(Esidrix、Hydrodiuril)、インダパミド(Lozol)、メトラゾン(Zaroxolyn)およびトリウムテレン(Dyrenium)のような利尿剤；抗凝血剤(血液希釈剤)；および/またはコレステロール低下剤(スタチン)を含む。

10

20

【0059】

本明細書に開示されるチエノピリミジン化合物の治療有効用量は極めて広範に異なることがあり、十分なレベルの活性薬剤を提供するためにまたは所望の効果を維持するために調整または選択され得る。考慮される因子は、疾患状態の重篤度、対象の一般的な健康、対象の年齢、体重および性別、食事、投与の時間および回数、薬剤の組合せ、反応感度ならびに治療への耐容性/応答を含む。適切な有効量は1日あたり0.01~5または10mg/kgの範囲であり得るが、そのような範囲外の用量もまた、適宜使用され得る。

【0060】

治療的有效用量の化合物は、多様な投与経路により対象に投与され得る。経口または局所投与が一般的に好ましいが、非経腸、舌下または埋め込み型リザーバーのような他の投与プロトコルもまた、使用され得る。いくつかの実施態様において、化合物は投与の目的のためにカプセル剤、錠剤、ゲル剤、粉剤、液剤、懸濁剤またはエマルジョン剤に製剤され得る。

30

【0061】

上記のように、治療組成物はまた、場合により薬学的に許容される担体と共に1以上の本明細書に開示される化合物を含む。

【0062】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体」は、本発明において有用な化合物が意図した機能を発揮できるように、それを対象の体内にまたは対象に運搬または輸送することに関与する薬学的に許容される物質、組成物または担体、例えば液体もしくは固形増量剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、濃化剤、溶媒または封入物質を意味する。一般的に、このような構築物はある臓器または身体の一部から別の臓器または身体の一部へ運搬または輸送される。各担体は、本発明において有用な化合物を含めて、製剤の他の成分と適合するという意味において「許容される」ものでなければならず、対象にとって有害なものであってはならない。薬学的に許容される担体の役割を果たし得る物質のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤用ワックスのような賦形剤；ピーナツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロ

40

50

コシ油およびダイズ油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；界面活性剤；アルギン酸；発熱性物質除去水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；医薬製剤において使用される他の非毒性適合物質を含む。

【0063】

ある好ましい態様において、化合物は投与の目的のためにカプセル剤、錠剤、ゲル剤、散剤、液剤、懸濁剤またはエマルジョン剤に製剤され得る；しかしながら、投与方法は特に限定されなくてもよい。

10

【0064】

いくつかの実施態様において、治療有効用量の化合物は、経口、非経腸、口腔、舌下または埋め込み型リザーバー経路で投与され得る。

【0065】

化合物は投与のための指示書が添付されたキット、容器、小包またはディスペンサーを含む。例えば、キットは心不全の予防を含む処置のための組成物の使用を開示する製品ラベルまたは添付文書を含み得る。

【0066】

以下の非限定的な実施例は、本発明を説明する。

【0067】

20

実施例 1

本実施例は、PDE9阻害剤(PDE9i)が心不全の標準的なマウス心血管モデルを使用して心不全の心血管症候群の前臨床モデルにおいて有益な効果を有するかどうかを示し得る。当該アプローチはマウス大動脈縮窄術(TAC)モデルにおける予め確立された心筋肥大に対するPDE9iの効果を試験することを含む。試験された仮説は、心不全のモデルにおいてPDE9iは心不全および血行動態機能不全の発症および程度を予防および/または阻害するというものである。

【0068】

本試験は、1) 2000 mg / kg / 日、または220 ~ 250 μLの溶媒(10 mL / kg / 用量を超えない体積と同量)に希釈できる最大用量の試験薬剤の経口胃管栄養投与の安全性を試験するために；および2) 心臓、他の全身組織および所望ならばcGMPの測定を可能にする血液を保存または貯蔵するために実施される。

30

【0069】

0日目に、マウスを試験薬剤またはピークルに対して無作為化する。マウスはそれぞれ、2000 mg / kg / 日の投与を目標として、理想的には24時間毎、あるいは12時間毎に薬剤を投与される。正常な食餌摂取を確保するために、苦痛の徴候および1日の体重について、1日2回マウスをモニタリングする。身体状態スコアについてもまた、マウスをモニタリングする。7日目に、マウスを吸入性イソフルラン(3.5%)で麻酔する。血液(1 mL)および心臓を採り、-80 で保存する。腎臓、肝臓、肺および脾臓を含む他の標的臓器もまた、摘出し、冷凍する。臓器の小部分を分離し、所望ならば組織の組織学的試験を将来的に可能にするために、10%ホルマリン中で保存する。

40

【0070】

試験群(マウス実験群)は次のとおりに処置される。

1) ピークル(10 mL / kg) ; n = 6

2) ASP4901(10 mL / kgの体積中2000 mg / kg) ; n = 6

【0071】

実施例 2

横行大動脈(大動脈縮窄術、TAC)周囲に縫合糸を外科的に配置することにより、圧負荷をかける。これらのPDE9i試験について、大きさ、年齢および性別が適合した(雄性)C57BL/6Jマウスを無作為化し、ピークルのみまたはPDE9i(2000 mg

50

/ k g 用量で開始)を与える。

【 0 0 7 2 】

これらの慢性的な薬剤処置試験について、定常状態レベルの P D E 9 i を確立するために、動物を無作為化し、- 7 日目に経口胃管栄養法によりピークルまたは P D E 9 i を毎日与える。

【 0 0 7 3 】

0 日目に、マウスは 2 つの方法：擬似手術または T A C の 1 つを受け、表 1 に示すこれら 4 つの実験群をもたらす。

【表 4】

表 1

群	手術	薬剤/用量	N
1	擬似	ピークル(10 mL / k g / 日)	10
2	擬似	ASP4901(2000 mg / k g / 日)	10
3	TAC	ピークル(10 mL / k g / 日)	20
4	TAC	ASP4901(2000 mg / k g / 日)	20

10

【 0 0 7 4 】

全 10 匹の 8 ~ 10 週齢の雄性 C 5 7 / B L 6 マウス(体重 22 ~ 25 g)各擬似群において使用する。28 日目までの予測 T A C マウス生存が 10 ~ 15 匹に達するように、全 20 匹の 8 ~ 10 週齢の雄性 C 5 7 / B L 6 マウス(体重 22 ~ 25 g)を各 T A C 群において使用する。この長期試験において各群で生存する動物(上で説明のとおり)を、薬剤無作為化の日(- 7 日目)、手術日(0 日目)および最終摘出日(28 日目)に心エコー検査し、続いて血行動態の侵襲的な検査を行い、試験の最後に屠殺する。

20

【 0 0 7 5 】

最終血行動態試験の後、組織分析のためにマウスを屠殺する。最終血行動態試験の後、組織学的試験を実施する。有効なシグナルが得られたならば、P D E 9 i の遊離結晶濃度および潜在的なバイオマーカーを決定するために血漿アリコートを保存し、冷凍する。

【 0 0 7 6 】

全てのこれらの試験について、インビボ分析および解剖心筋分析を、実験群を盲検化した調査員により実施する。T A C マウスにおいて、分析は左心室(L V)圧における予測された増加を示すマウスに限定される(採取時に > 20 mm H g 水銀 T A C 勾配)。

30

【 0 0 7 7 】

エンドポイント：圧負荷誘発性心不全の後の死亡率および心機能に対する慢性的 P D E 9 i 処置の効果を、心臓血行動態機能および体圧の標準的なパネルを用いて全ての動物において評価する。P D E 9 i 処置群、擬似手術群における測定は、T A C からの圧負荷の非存在下において P D E 9 i が心血管機能に対して何らかの独立性(薬剤誘発性)効果を有するかを調査するために使用される。

【 0 0 7 8 】

動物 T A C を以下の引用文献 1 およびその中の引用文献に記載のとおり実施する。全ての方法は、2.0 % ~ 2.5 % イソフルランを用いた一般的な麻酔下で実施する。擬似および T A C 手術については、マウスを麻酔し、挿管し、小動物呼吸器を用いて酸素を供給する(Harvard Rodent Ventilator, Model 683, Natick, MA)。左開胸術を実施する。27 ゲージの針に対して、7 - 0 ポリプロピレン縫合糸を横行大動脈周囲で結紮することにより、T A C を誘発させる。

40

【 0 0 7 9 】

心エコー検査。体温を 37.0 に維持しながら、ノーズコーンにより投与される 1.5 % イソフルランを用いて浅い鎮静下で経胸腔心エコー検査を実施する。心エコー画像の解析を盲検化した調査員により実施する。L V 拡張終期径(E D D)および L V 収縮終期径(E S D)を直接的に測定し、標準方程式 $FS = (EDD - ESD) / EDD$ を用いて L V 内

50

径短縮率(F S)を決定する。心室の大きさもまた、マイクロキャリパー(F i s h e r S c i e n t i f i c)を用いて0.01mmで四捨五入する死後測定され得る脛骨長(T L)に対して指数化する。

【0080】

末期血行動態評価。ノーズコーンにより投与される2.0%イソフルラン麻酔を用いて末期血行動態評価を実施する。左内頸動脈、右内頸動脈および左心室へ連続して圧力をかける。圧-容積ループ分析を実施する。

【0081】

組織採取。屠殺時、0.3mLの1M K C lの静脈内注射により心臓を拡張期に停止させ；その後心臓を迅速に摘出し、右心室自由壁を注意深くL Vから分離する。全ての組織を計量する。マイクロキャリパーを用いて0.01mmで四捨五入する測定されたT Lに対して、L V重量を指数化する。屠殺時、L V基部の一部(10~20mg)を採り、液体窒素中で急速凍結し、必要に応じて、将来のタンパク質およびR N A抽出のために-70で保存する。乳頭筋のレベルで短軸に切断したL Vの中央部分を10%ホルマリンで一晩固定し、I H C分析のためにパラフィンに包埋する。L Vの尖部をc G M P濃度測定のために保存する。

10

【0082】

組織学。心筋を10%ホルムアルデヒドで固定し、パラフィンに包埋し、4mm薄片に切片化する。コラーゲンを可視化するためにマッソントリクローム染色を使用する。各心臓の4~6つの領域において線維成分の定量化を実施する。筋細胞横断面積をN I H I m a g e J 1.47iソフトウェアを用いた自動アルゴリズムを用いて測定する。Z e i s s L S M 5 1 0 - M E T Aレーザー走査型顕微鏡上で画像取得を実施する。

20

【0083】

分子解析。B l a n t o nらおよびその中に記載の引用文献に記載のとおり、P D E 9発現およびc G M P量を決定する。タキモトラおよびその中に記載の引用文献に記載のとおり、商業的に入手可能なE L I S Aキット(G E H e a l t h c a r e)を用いてc G M P濃度を決定する。

【0084】

データ解析および統計。プライマリーエンドポイントは脛骨長に対して標準化されたL V重量によりアッセイされるL V肥大である。これは試験群間で比較される。セカンダリーエンドポイントは各群間で比較したa)内径短縮率およびb)生存率である。二次解析はL V機能の血流力学データおよび指数に関するものである。さらなる二次解析は、-7~28日目までの心エコーパラメータの群内における変化(例えば-7~28日目のF S%における相対的变化)および2~28日目までの変化の比較を含む。全てのデータは平均±S E Mとして報告される。対応のないスチューデントt検定を用いて群間の比較を実施する。T A C試験について、変化の2通りの解析により比較を実施し、P値を計算してT A C刺激性応答に対する遺伝子型の効果を決定する。注記しない限り、スチューデント-ニューマン-コイルス法を用いて複数比較についての補正を実施する。P値<0.05は、統計的に有意であると考えられる。

30

【0085】

試験のための実験室施設：試験は、3つの独立した完全に機能的なマウス「手術室」を備えた最先端のマウス生理学コア施設で、それぞれZ e i s s社のカラーモニターを備えた35mmカメラアダプターおよびV H Sビデオ/オーディオタッピング機能を有するデュアルオペレーター外科用顕微鏡、N i k o n社のシングルオペレーター実体[立体]顕微鏡、ハーバード齧歯類呼吸器、齧歯類吸入(イソフルオラン)麻酔のための卓上ガス麻酔機(V e t E q u i p社、P l e a s a n t o n C a l i f.)、M a c L a bデータ取得分析E C Gモニタリングを備えたH o n e y w e l l s i m u l t r a c e生理レコーダー、ラップトップコンピュータを備えたV i s i t e c h社のマウステールカフ血圧分析システム、1時間あたりのマイクロリットル機能を備えたハーバード注射器注入ポンプ、超微細手術用具および備品/カミソリ、物差し、加熱した作業面、加熱ランプ、酸素

40

50

、直腸温度モニタリング、NIH画像解析ソフトウェアを備えたPower Macintoshコンピュータ7100/66AVに接続したソニー社トリニトロンカラービデオモニターPVM 1343MDを備えた日立カラービデオカメラVK-C370を有するオリンパス社Bmax U-SPT顕微鏡を用いて実施する。

【0086】

さらに、施設には、連続的な携帯型遠隔測定EKGモニタリング、血行動態モニタリング、および侵襲的電気生理学的試験を実施するために必要な機器が含まれる。特に、それはMacLabデータ取得およびECGモニタリング、ラップトップコンピュータを備えたVisitachマウス尾部血圧分析システム、1.4f Millar圧力-容積変換器カテーテル(#SPR-671)、EMKA取得カードおよびソフトウェアに接続された制御ボックス(#TC510)、ならびにPVループおよび他のインビボ血行動態測定のリアルタイム観察および分析を可能にするソフトウェアを含む血行動態およびECGモニタリングおよび取得装置の全装備を備えている。さらに、施設には2Fr. ClBerマウスEPカテーテル、連続携帯式遠隔測定ECG分析用のための埋め込み型ECGモニター(Data Science Inc.)および専用Dell PCと接続されたDataquest ARTデータ収集および分析システムを含む全電気生理学ツールが備えられている。MCRIMマウス生理学コア施設はまた、高処理能マウス心エコー検査試験を実施するための研究適用専用の最先端の超音波システム。Visualsonics装置は得られたLV画像の画像処理および機能解析に必要な全ての解析ソフトウェアを含む。

10

【0087】

20

実施例 3

(1) 器官重量測定

手術(擬似またはTAC)および/または処置(ピークルまたはASP4901)後の実施例1のマウス実験群から器官を得て、評価した。LV(図1A)、HW(図1B)、RV(図1C)、心房(図1D)および肺(図1D)からの器官重量を脛骨長に対して標準化し、結果を図1A~1Eに示す。TAC手術およびASPを用いた処置を受けた群からの器官重量は、擬似手術を受けた群(対照)と同様の傾向を有する。

【0088】

(2) 14日目心エコー検査測定

心エコー検査を用いた実施例1の実験群における右心室(RV)の後壁厚および前壁厚を測定し、結果を図2A~2Bに示す。前壁と後壁でわずかに異なる結果が示されるが、これらの壁厚はLV重量計算に使用される。

30

【0089】

実施例1の各マウス実験群において、LV拡張終期径(EDD)およびLV収縮終期径(ESD)を測定し、結果を図3A~3Bに示す。従って、本明細書に記載のとおりLV内径短縮率(FS)を決定し、結果を図3Cに記載する。各マウス群からLV駆出率を計算し、結果を図3Dに示す。TAC処置またはASP未処置の後、減少した駆出率が各マウス実験群から観察された。

【0090】

本試験において、経時的にLV重量を確認することが可能な心エコー検査からLV重量が計算され得る。14日目に、生存したマウスからの未処理LV重量(図4B)および計算されたLV重量(図4A)を図4Cにおいて比較した。14日目に心エコー検査から計算したLV重量および採取時の直接的なLV重量は、高い r^2 と良好に相関する。

40

【0091】

(3) 日ごとの心エコー検査パラメータ

実施例1におけるマウス実験群を手術前(0日)、ピークルまたはASPに対する無作為化前(7日)および採取時(14日、ピークルまたはASP投与の7日後)に心エコー検査パラメータにより評価した。各マウス実験群からのLV重量もまた、0~14日までの各群における心エコー検査により計算する(図5A)。計算したLV重量を直接的に測定した(未処理)重量と比較し、それらの間の相関を確認するために回帰で示した(図5B)。後の

50

後壁厚および前壁厚の測定は0～14日までの心エコー検査により得られ、結果を図6A～6Bに示す。さらに、0～14日までの各マウス実験群におけるLV拡張終期径およびLV収縮終期径を図7A～7Bに示し；そして1～14日までの各マウス実験群におけるLV内径短縮率およびLV駆出率を図8A～8Bに示す。

【0092】

とりわけ、マウス実験群からの重量データ(例えば図5A)は、チューキーポスト検定を伴うOne Way ANOVAにより、14日目において有意であった。上で提供される実験データは、薬物処置されたTACマウスがピークル処置と比較してLV肥大の退行を有することを示し得る。さらに、心エコー検査を再検討すると、無作為化時に、双方のTAC群は同程度のLV肥大および収縮機能不全を有したが、14日目までに、薬物処置群においてLVHは選択的に退行した。

10

【0093】

引用文献

1 .Protein kinase G 1 inhibits pressure overload-induced cardiac remodeling and is required for the cardioprotective effect of sildenafil in vivo. Blanton RM , Takimoto E, Lane AM, Aronovitz M, Piotrowski R, Karas RH, Kass DA, Mendelsohn ME. J Am Heart Assoc. 2012 Oct;1(5):e003731

2 .Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D, Ren S, Rodriguez ER, Bedja D, Gabrielson KL, Wang Y, Kass DA. Nat Med. 2005 Feb;11(2):214-22.

20

【0094】

本明細書において言及される全ての文献は、それらの全体を参照することにより本明細書に包含させる。

【図1A】

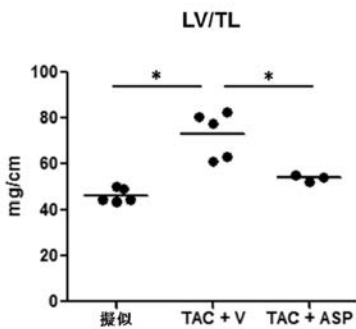


FIG. 1A

【図1C】

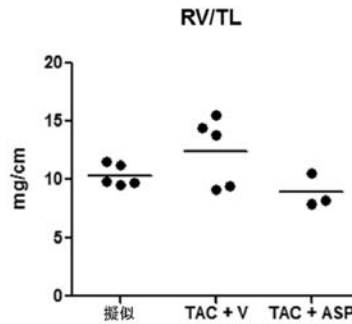


FIG. 1C

【図1B】

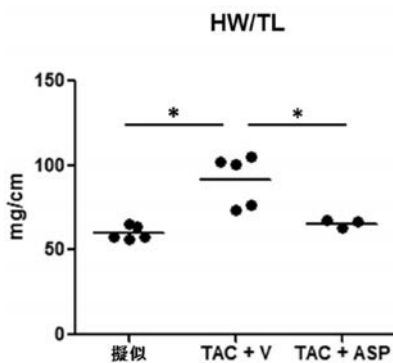


FIG. 1B

【図1D】

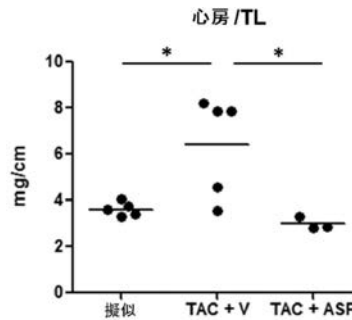


FIG. 1D

【 図 1 E 】

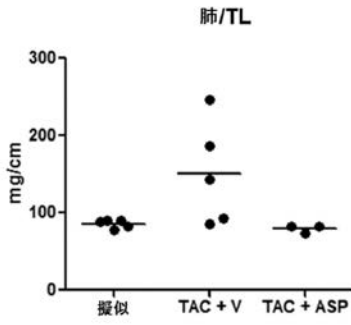


FIG. 1E

【 図 2 B 】

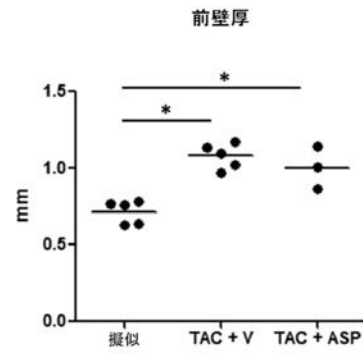


FIG. 2B

【 図 2 A 】

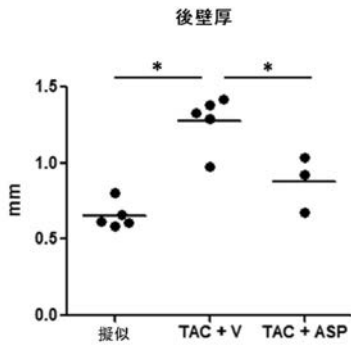


FIG. 2A

【 図 3 A 】

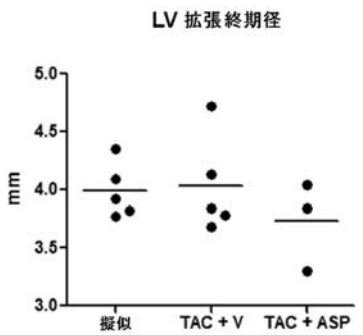


FIG. 3A

【 図 3 B 】

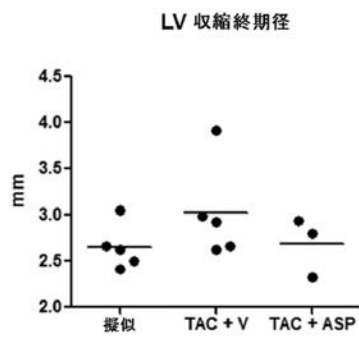


FIG. 3B

【 図 3 D 】

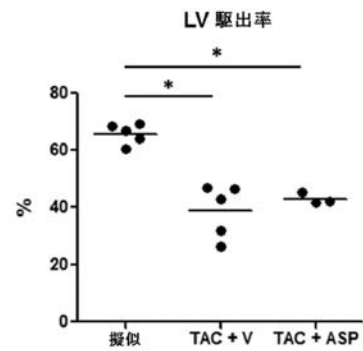


FIG. 3D

【 図 3 C 】

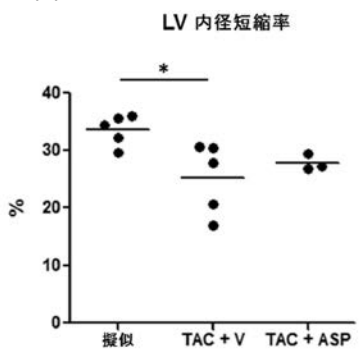


FIG. 3C

【 図 4 A 】

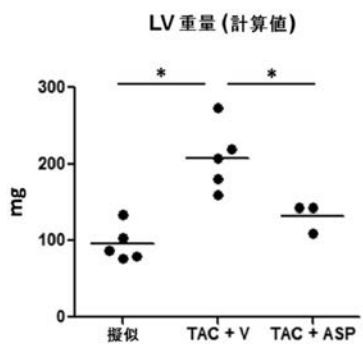


FIG. 4A

【 図 4 B 】

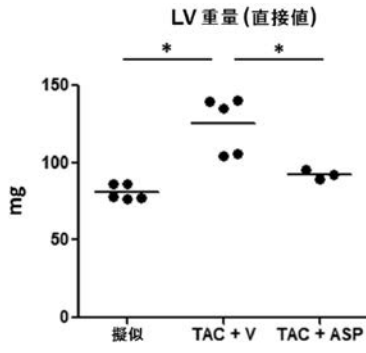


FIG. 4B

【 図 5 A 】

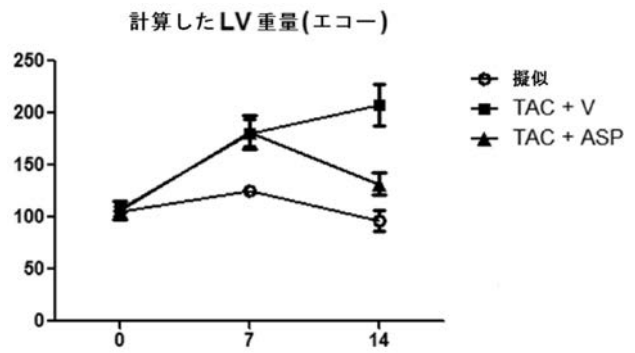


FIG. 5A

【 図 4 C 】

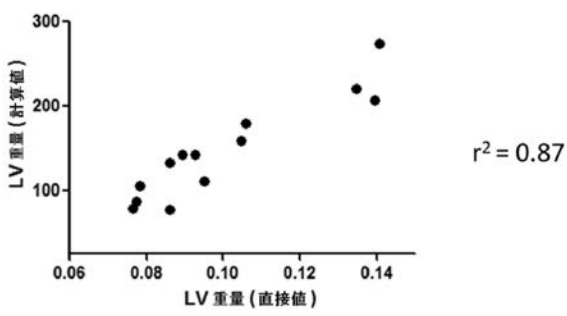


Fig. 4C

【 図 5 B 】

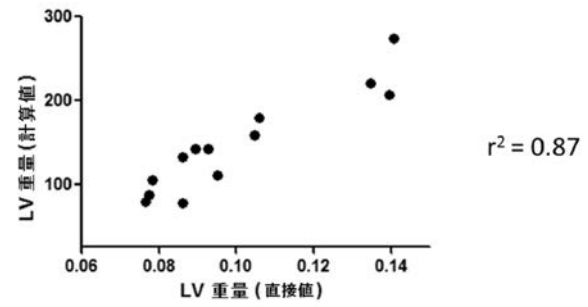


FIG. 5B

【 図 6 A 】

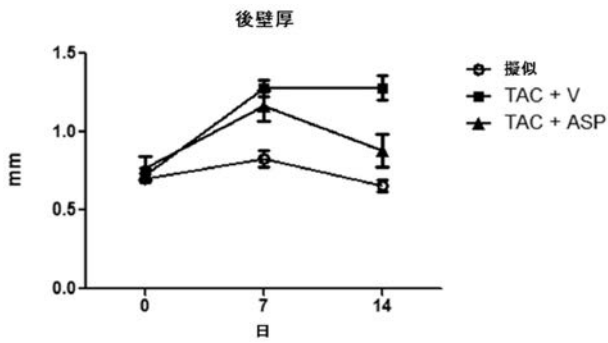


FIG. 6A

【 図 7 A 】

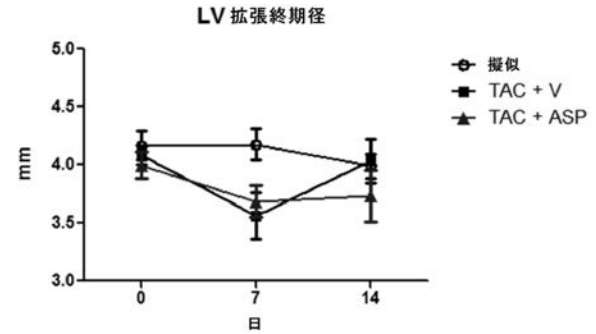


FIG. 7A

【 図 6 B 】

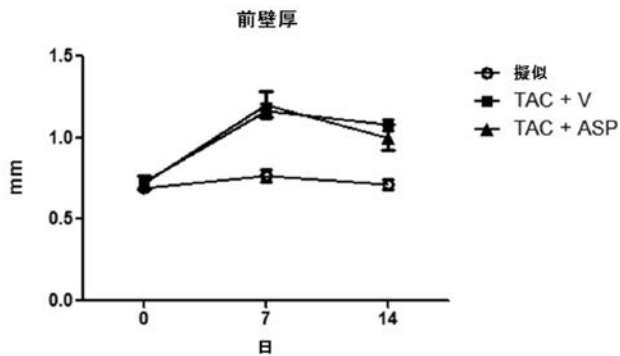


FIG. 6B

【 図 7 B 】

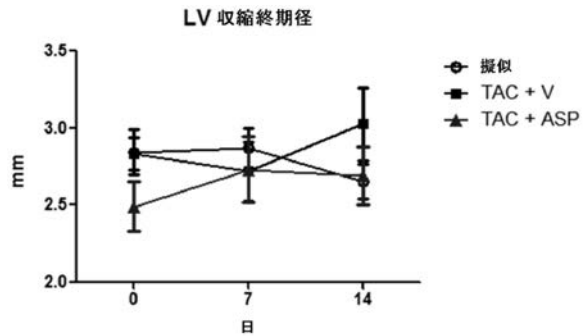


FIG. 7B

【 図 8 A 】

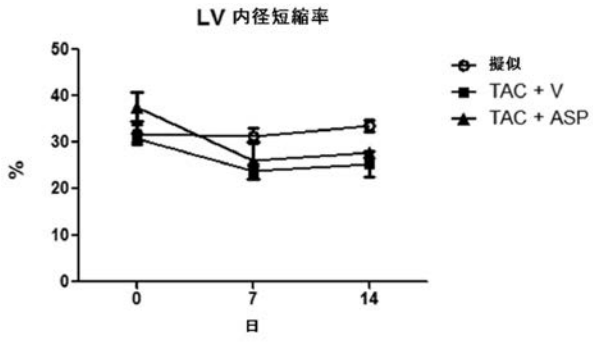


FIG. 8A

【 図 8 B 】

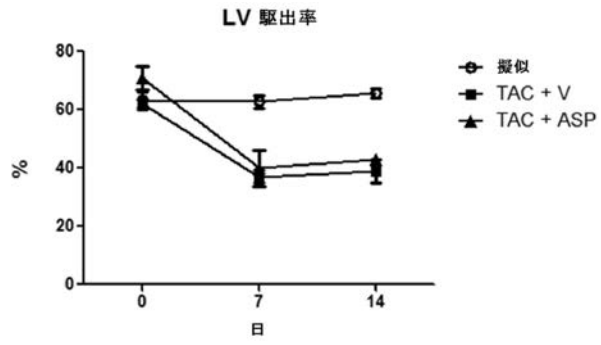


FIG. 8B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/41249
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/522; C07D 495/04 (2017.01) CPC - C07D495/04; C07D239/00; C07D333/00; A61K31/522		
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.
X --- Y	US 2009/0203703 A1 (GOTANDA et al.) 13 August 2009 (13.08.2009) para [0141], [0155], Table A, pg 9-10; para [0160]; claims 9 and 13.	1-7 ----- 14-20
Y	US 2008/0009498 A1 (GARVEY et al.) 10 January 2008 (10.01.2008) para [0008], [0368], [0385]	14-20
X	US 8,748,437 B2 (HAYASHI et al.) 10 June 2014 (10.06.2014) abstract; col 9, ln 29-51	1-5, 7
A	US 2011/0275762 A1 (CMILJANOVIC et al.) 10 November 2011 (10.11.2011) Entire Document	14-20
A	US 2008/0076758 A1 (FOLKES et al.) 27 March 2008 (27.03.2008) para [0011], [0014]	14-20
<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 "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 31 August 2017 (31.08.2017)		Date of mailing of the international search report 26 SEP 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mall Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpline: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/41249

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.: 8-13
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:

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.:

- 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.

フロントページの続き

(81)指定国 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, 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, 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

(72)発明者 マイケル・イー・メンデルゾーン

アメリカ合衆国 0 2 1 1 6 マサチューセッツ州ボストン、ボイルストン・ストリート 2 2 0 番、ユニット 1 1 0 3

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA37

4C086 AA01 AA02 CB29 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA37