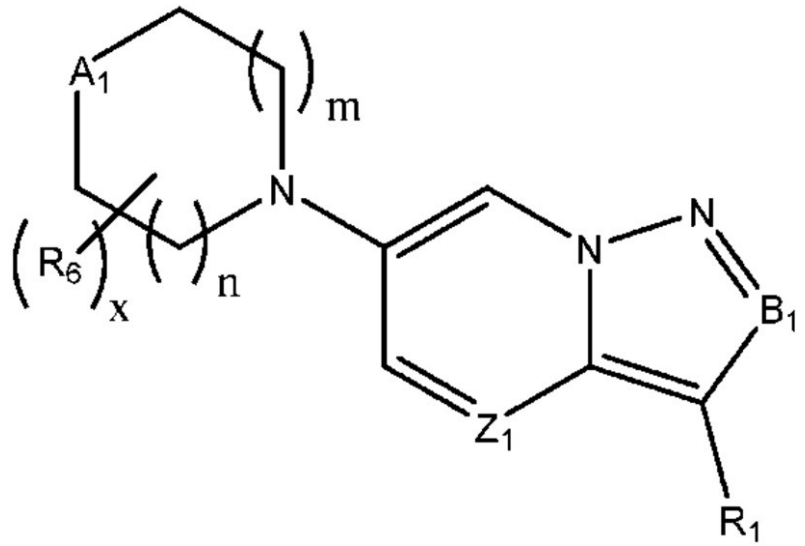
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和3年6月10日(2021.6.10)

【公表番号】特表2020-518566(P2020-518566A)
【公表日】令和2年6月25日(2020.6.25)
【年通号数】公開・登録公報2020-025
【出願番号】特願2019-558704(P2019-558704)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 471/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 487/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 519/00 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/519 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/496 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/551 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/541 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 45/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 471/04 １０１
Ｃ０７Ｄ 487/04 １４２
Ｃ０７Ｄ 487/04 ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 519/00 ３０１
Ｃ０７Ｄ 471/04 １０６Ａ
Ｃ０７Ｄ 519/00 ３１１
Ｃ０７Ｄ 487/04 １４４
Ｃ０７Ｄ 471/04 １０８Ｑ
Ａ６１Ｋ 31/519
Ａ６１Ｋ 31/496
Ａ６１Ｋ 31/551
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ａ６１Ｋ 31/541
Ａ６１Ｋ 45/00
Ａ６１Ｐ 19/08
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 35/00

【手続補正書】
【提出日】令和3年4月23日(2021.4.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物又はその製薬上許容できる塩及び／若しくはプロドラッグ。

【化１】

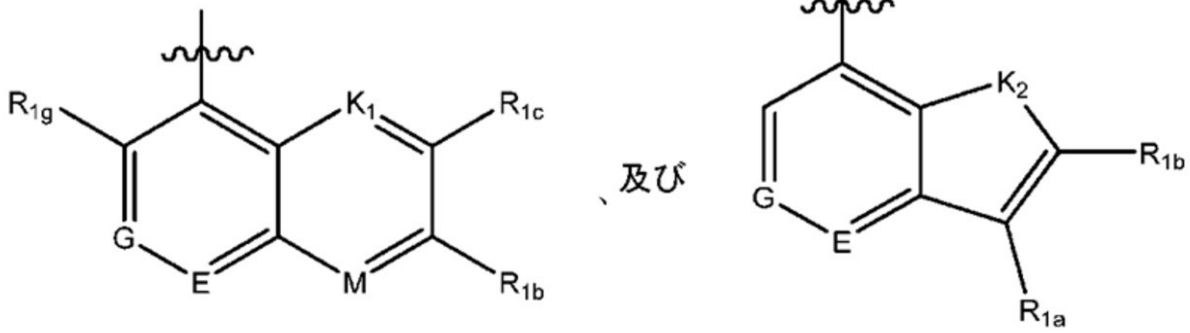


(I)

（ここで、
A_1はNR_{4a}又は$CR_{4b}R_5$であり；
B_1はN又はCR_2であり；
Z_1はN又はCR_3であり；
R_1はシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択され；
R_2はH、CN、NO_2、アルキル、又はアミノであり；
R_3はH、CN、NO_2、アルキル、アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、カルボニル、アミノ、アミド、スルホニル、スルホンアミド、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
R_{4a}はアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボニル、O^-、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
R_{4b}はハロ、CN、NO_2、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、アミノ、アミド、カルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホンアミド、チオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
R_5はH、ハロ、ヒドロキシ、及びアルキルから選択され、又は
R_{4b}及びR_5がA_1と一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクリルから選択される環を形成し；
各R_6は独立してH、ハロ、CN、NO_2、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールオキシ、シクロアルキルオキシ、アミノ、アミド、カルボニル、アルコキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホンアミド、チオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及びオキソから選択され；
nは０又は１であり；
mは０又は１であり；そして
xは０、１、２、３又は４である。）

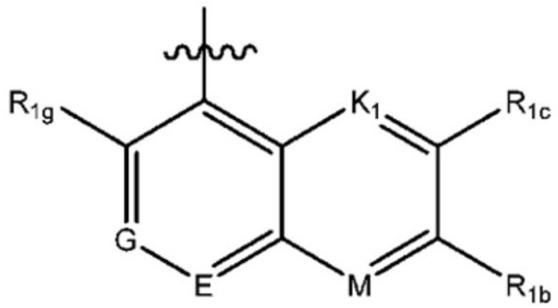
【請求項２】
A_1はNR_{4a}又は$CR_{4b}R_5$であり；

B_1はＮ又はCR_2であり；
Z_1はＮ又はCR_3であり；
R_1はアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択され；
R_2はＨ又はアミノであり；
R_3はＨ又はヘテロシクリルオキシであり；
R_{4a}はアルキル、O^-、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
R_{4b}はアルキル、アルコキシ、アミノ、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールから選択され；
R_5はＨ及びアルキルから選択され、又は
R_{4b}及びR_5がA_1と一緒になってシクロアルキル若しくはヘテロシクリルから選択される環を形成し；
各R_6は独立してＨ、ハロ、アルキル、及びオキソから選択され；
ｎは０又は１であり；
ｍは０又は１であり；そして
ｘは０、１、２、３又は４である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
A_1が$CR_{4b}R_5$であり且つR_{4b}がヘテロシクリルである、請求項１又は２に記載の化合物。
【請求項４】
B_1がCR_2であり且つR_2がＨである、請求項１～３のいずれかに記載の化合物。
【請求項５】
R_1がＨ、アリール、５～６員ヘテロアリール、
【化２】

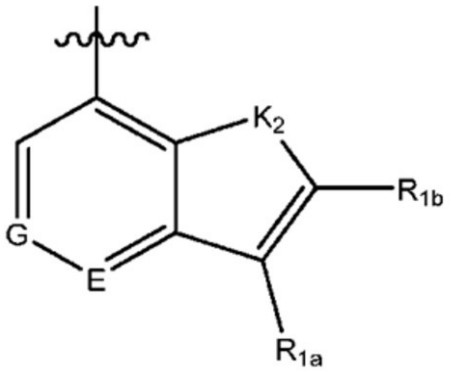


（ここで、
各Ｅは独立してＮ及びCR_{1d}から選択され；
各Ｇは独立してＮ及びCR_{1e}から選択され；
K_1はＮ又はＣＨであり；
K_2はＮＨ又はＳであり；
ＭはＮ又はCR_{1a}であり；
R_{1a}はＨ、ハロ、アルキル、ハロアルキル及びアミドから選択され；
R_{1b}はＨ、ハロ、ＣＮ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ及びハロアルコキシから選択され；
R_{1c}はＨ、ハロ、ＣＮ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、及びアミドから選択され、又は
R_{1b}及びR_{1c}がそれらが結合している炭素原子と一緒になってヘテロシクリルを形成し、
R_{1d}はＨ、ＣＮ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミド、及びスルホンアミドから選択され；
R_{1e}はＨ、アルキル、及びアミノから選択され；そして

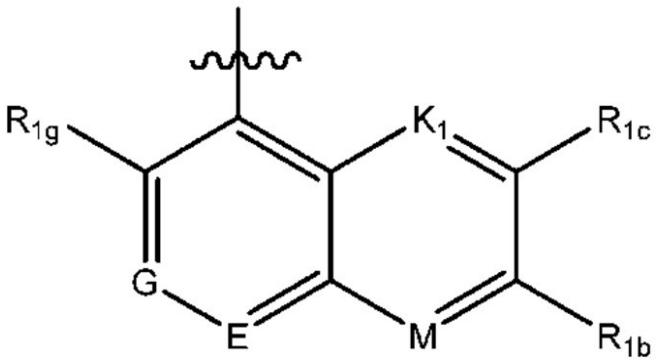
R_{1g}はＨ又はハロである）から選択される、請求項１～４のいずれかに記載の化合物。
【請求項６】
R_1がＨ、アリール、５～６員ヘテロアリール、
【化３】



、及び



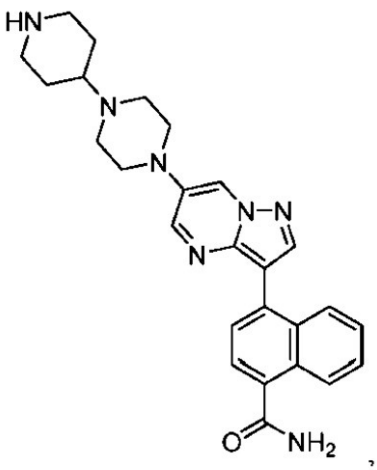
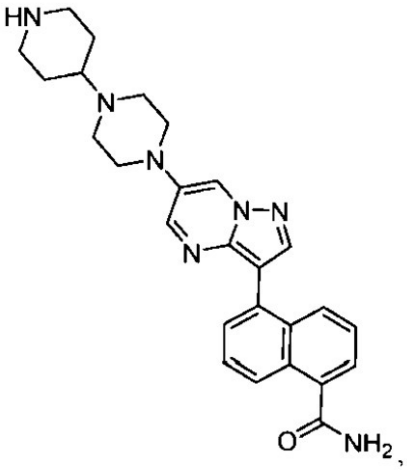
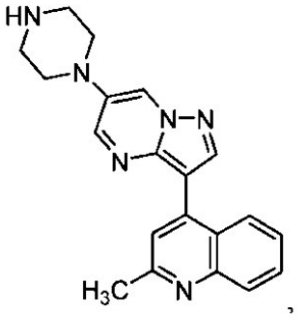
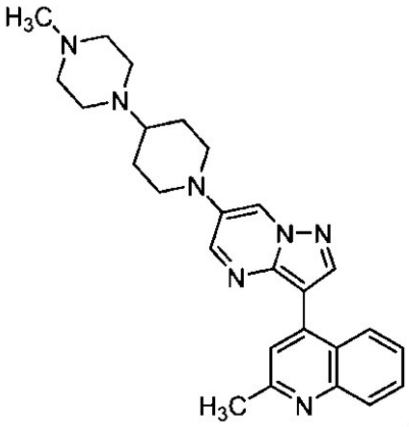
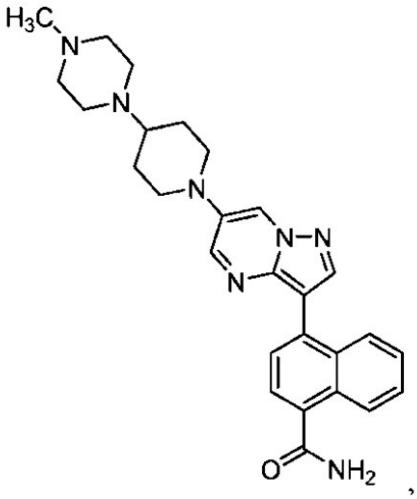
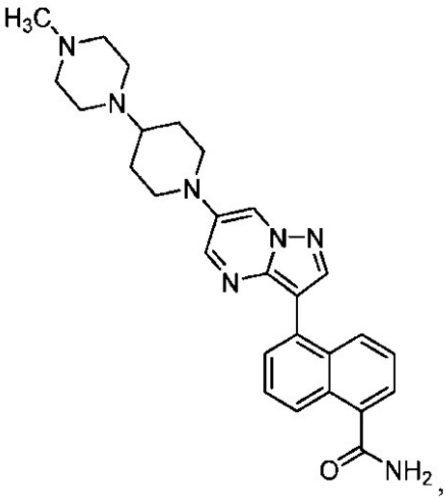
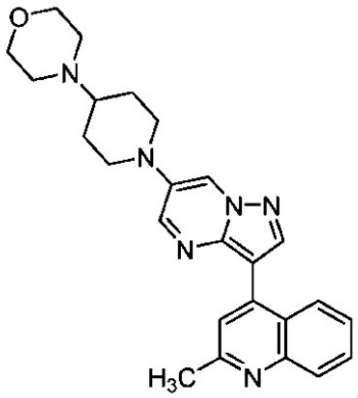
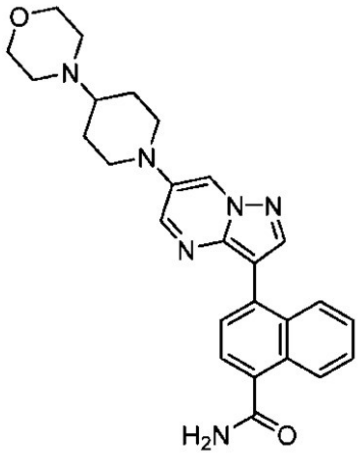
（ここで、
各Ｅは独立してＮ及びＣR_{1d}から選択され；
各Ｇは独立してＮ及びＣR_{1e}から選択され；
K_1はＮ又はＣＨであり；
K_2はＮＨ又はＳであり；
ＭはＣR_{1a}であり；
R_{1a}はＨ及びアミドから選択され；
R_{1b}はＨ、ハロ、アルキル及びアルコキシから選択され；
R_{1c}はＨ、アルキル及びアルコキシから選択され、又は
R_{1b}及びR_{1c}がそれらが結合している炭素原子と一緒になってヘテロシクリルを形成し；
R_{1d}はＨ、アルキル、ヒドロキシ、アミド、及びスルホンアミドから選択され；
R_{1e}はＨ、アルキル、及びアミノから選択され；且つ
R_{1g}はＨである）から選択される、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
R_1が
【化４】



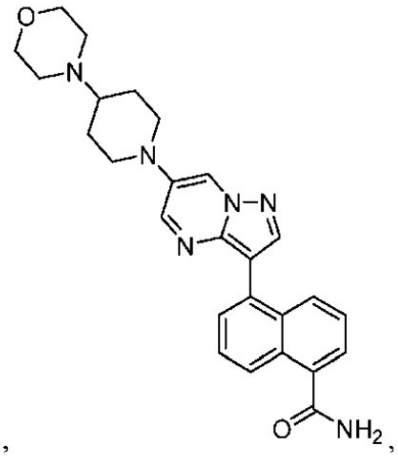
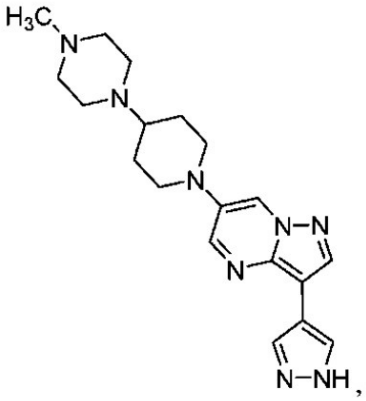
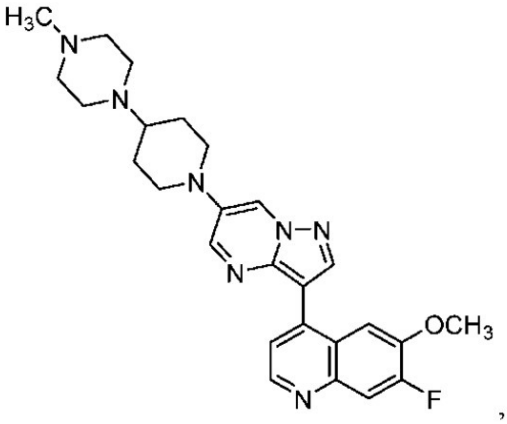
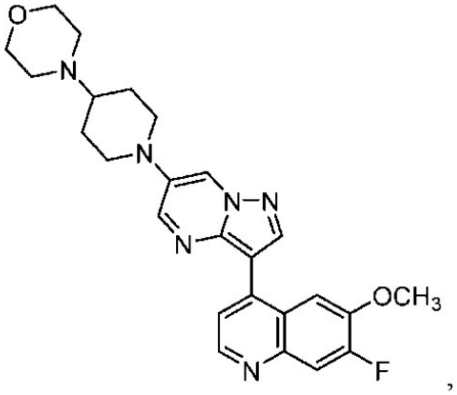
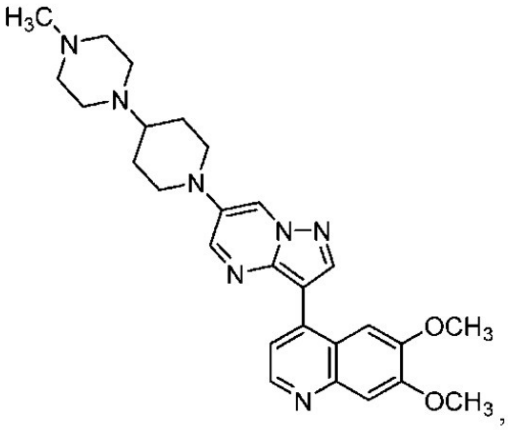
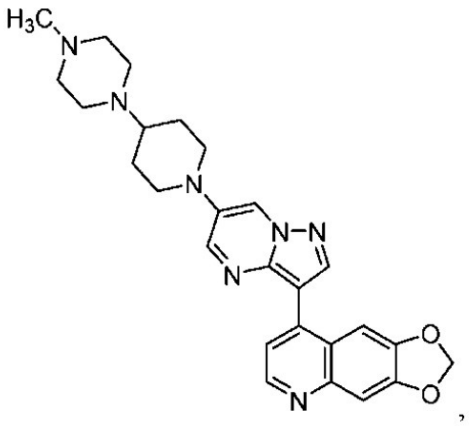
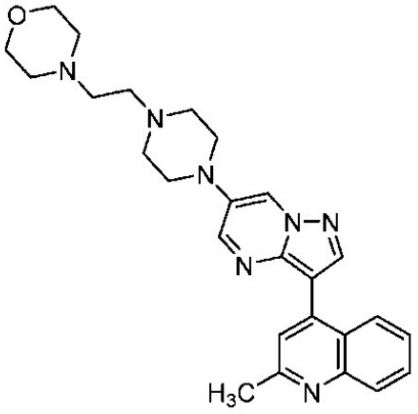
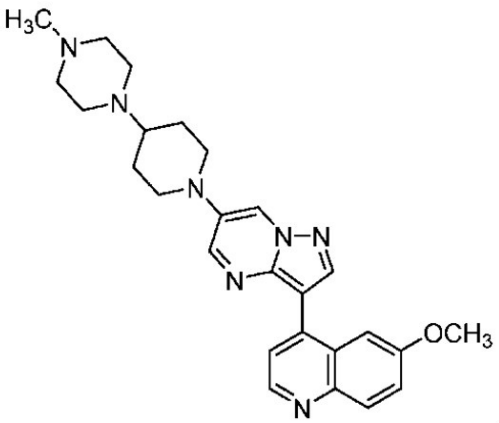
である、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
ＥがＮである、請求項６又は７に記載の化合物。
【請求項９】
ＧがＣR_{1e}であり且つR_{1e}がＨ、Ｍｅ、及びNH_2から選択される、請求項６～８のいずれかに記載の化合物。
【請求項１０】

K_1がＣＨである、請求項６～９のいずれかに記載の化合物。
【請求項１１】
ＭがＣR_{1a}である、請求項６～１０のいずれかに記載の化合物。
【請求項１２】
R_{1a}がＨ及びＣＯＮH_2から選択される、請求項１１に記載の化合物。
【請求項１３】
R_{1b}がＨ、Ｆ、Ｃｌ、Ｍｅ及びＯＭｅから選択される、請求項６～１２のいずれかに記載の化合物。
【請求項１４】
R_{1c}がＨ、Ｍｅ、ＯＭｅ及びＯＥｔから選択される、請求項６～１３のいずれかに記載の化合物。
【請求項１５】
R_{1g}がＨである、請求項６～１４のいずれかに記載の化合物。
【請求項１６】
ヘテロシクリルがＦ、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＯＭｅ、ＣＯＮＨＭｅ、NH_2、－O^-（例えば、Ｎ－オキシド）及びSO_2から選択される１種以上の置換基で置換されている、請求項３に記載の化合物。
【請求項１７】
R_5がＨ、Ｍｅ、及びCH_2ＣＮから選択される、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物。
【請求項１８】
ｎ及びｍがそれぞれ１であるか、または、ｎ及びｍがそれぞれ０である、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物。
【請求項１９】
ｘが０である、請求項１～１８のいずれかに記載の化合物。
【請求項２０】
以下のものから選択される化合物又はその製薬上許容できる塩及び／若しくはプロドラッグ。

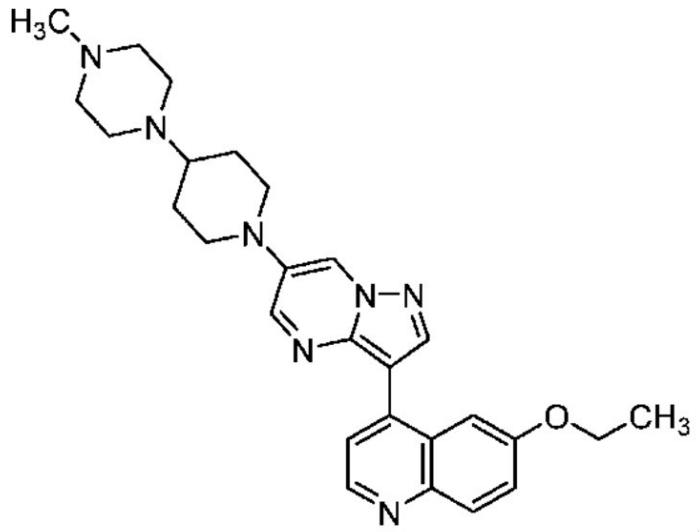
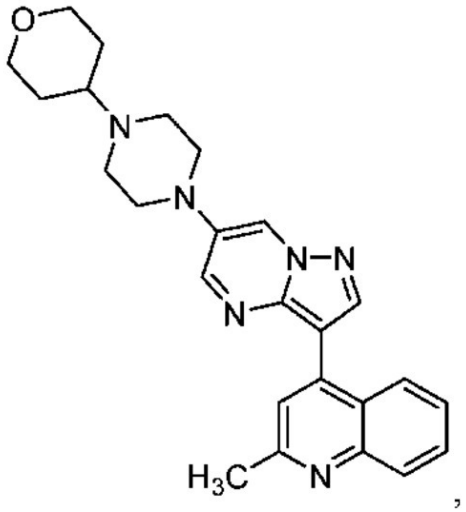
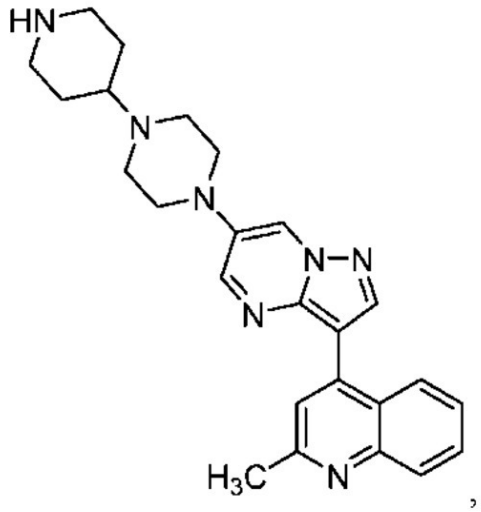
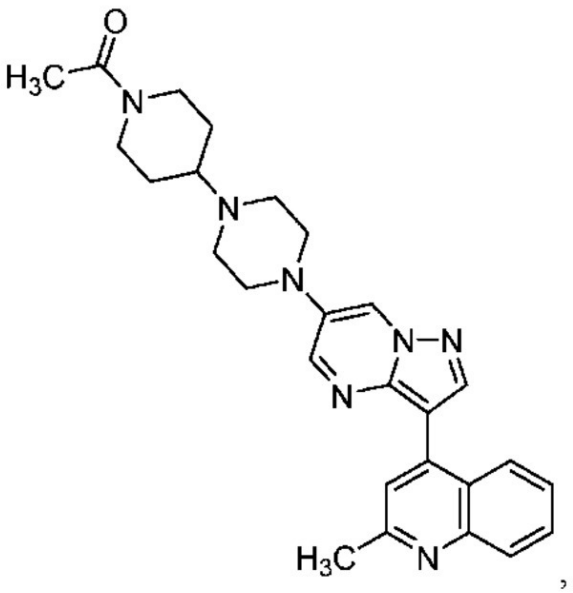
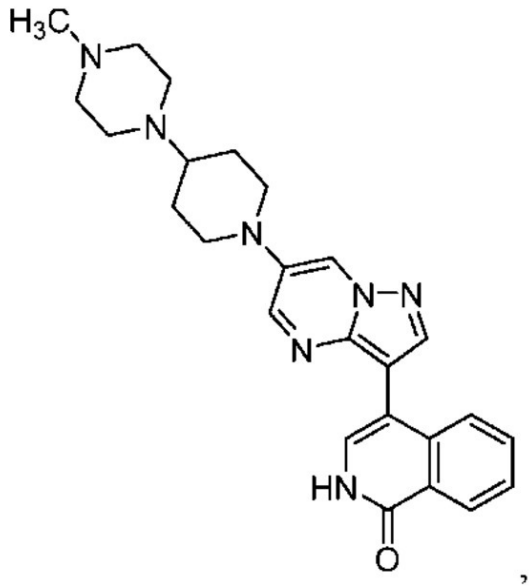
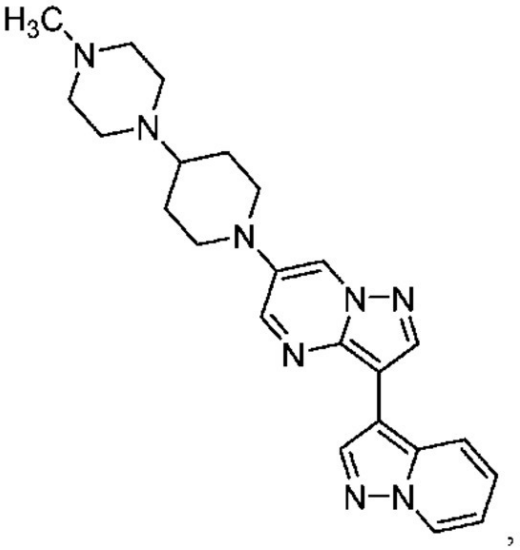
【化５】


,

,

,

,

,

,

,

.

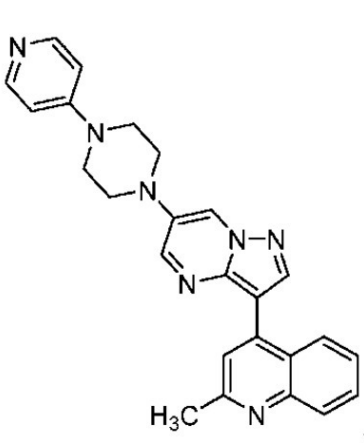
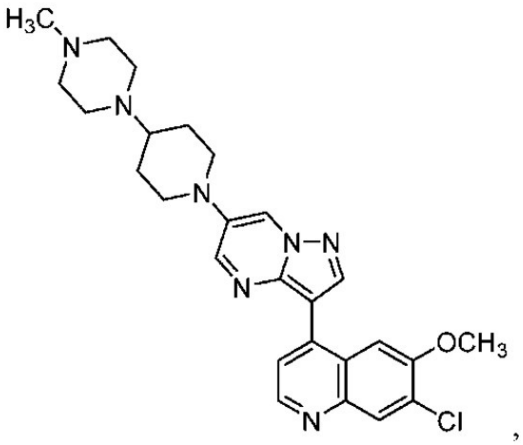
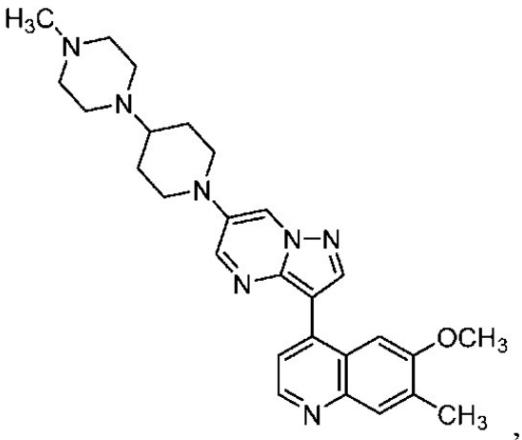
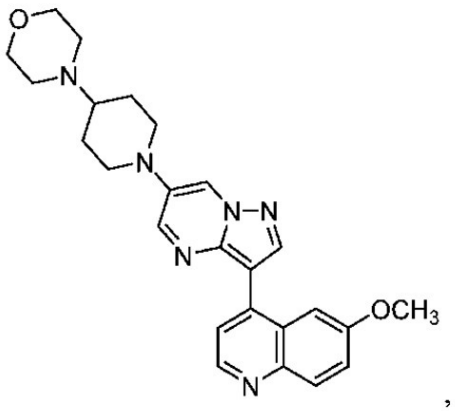
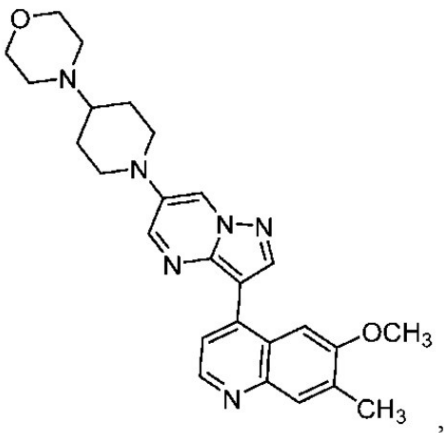
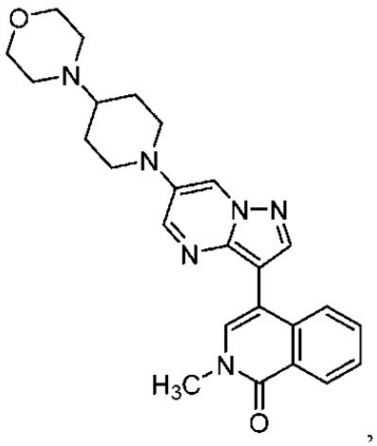
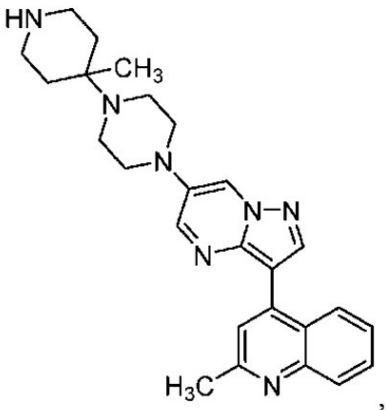
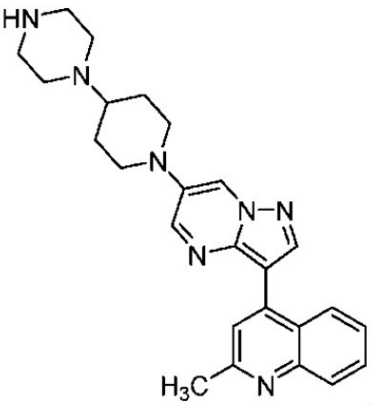
【化６】


,

,

,

,

,

,

,

,

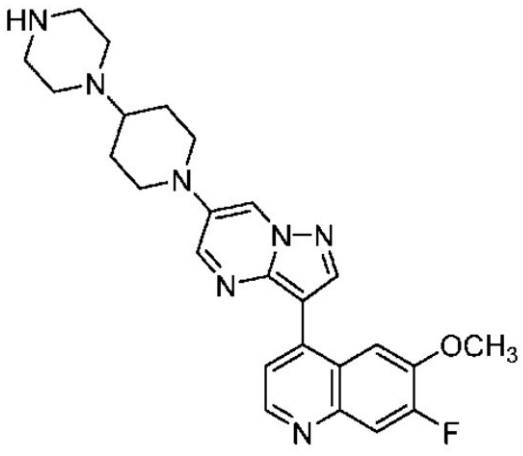
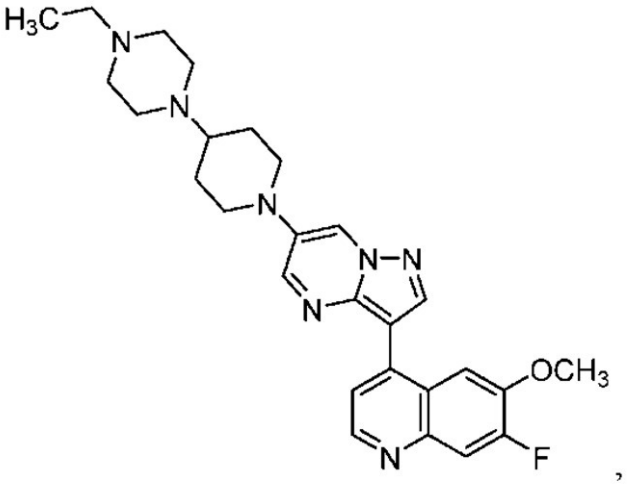
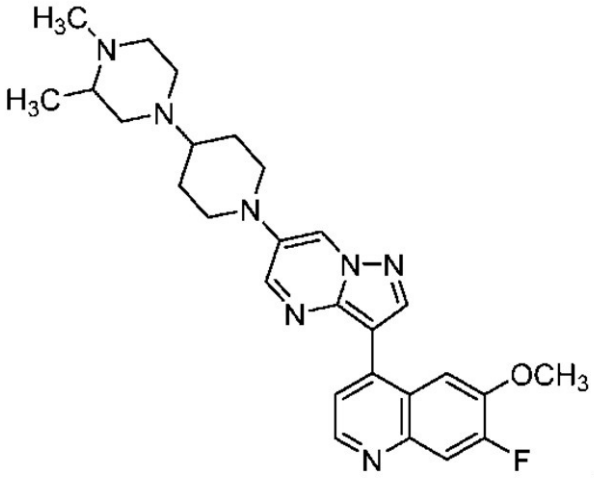
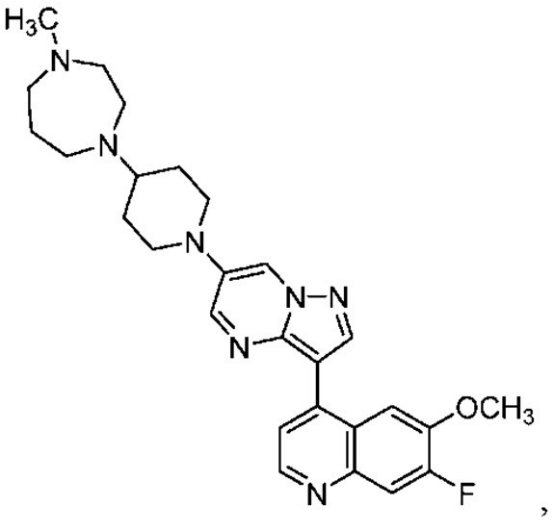
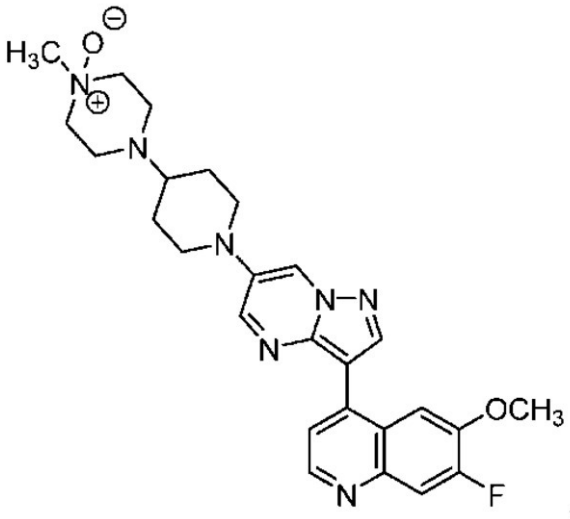
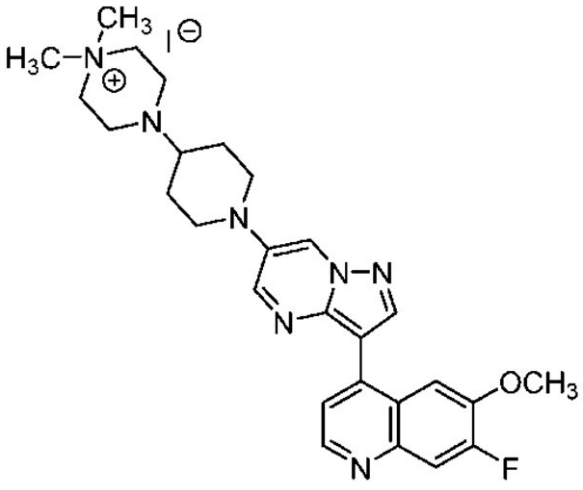
【化７】


,

,

,

,

,

,

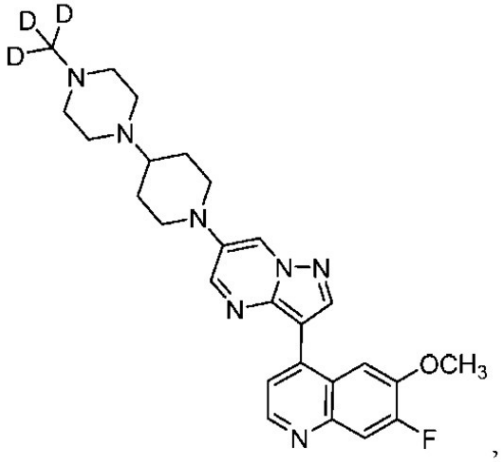
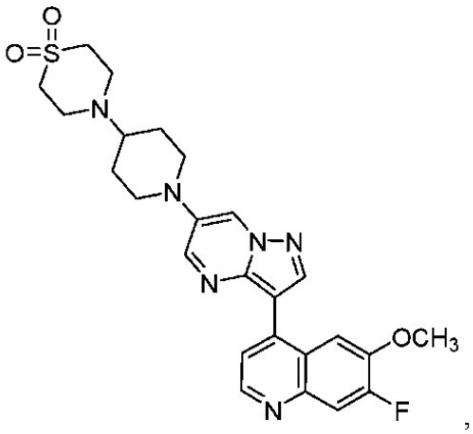
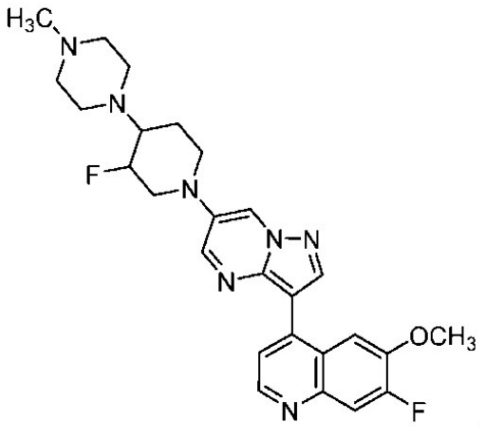
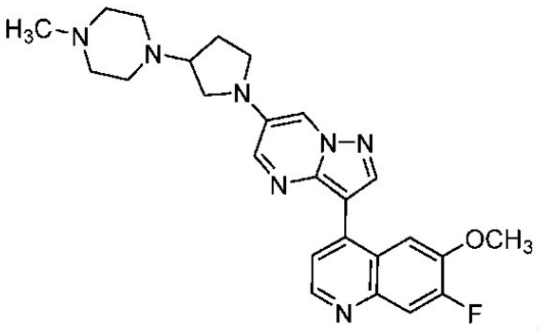
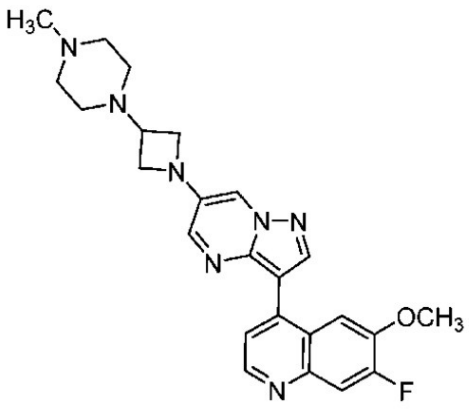
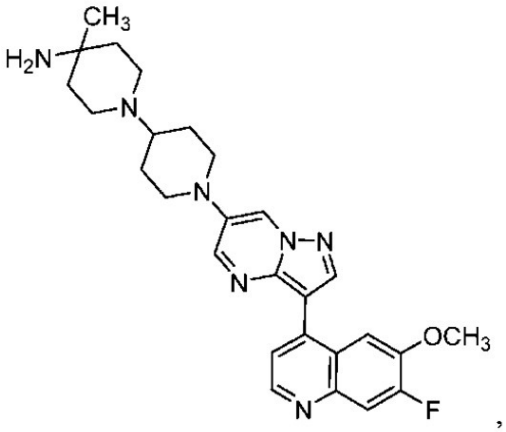
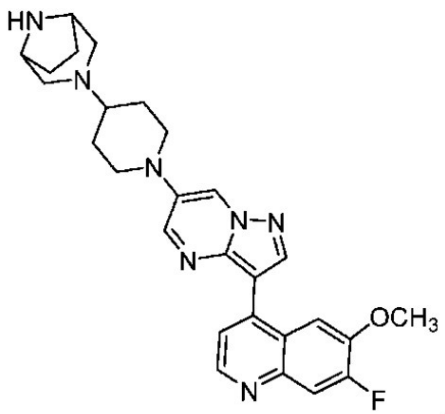
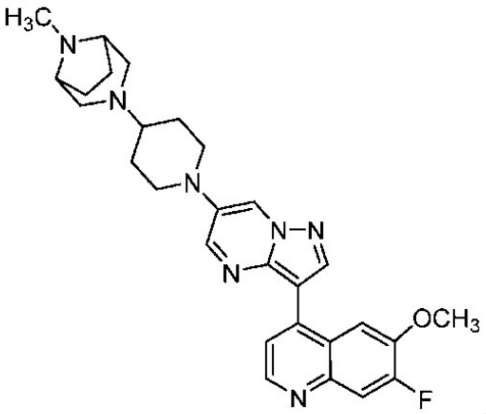
【化８】


,

,

,

,

,

,

,

,

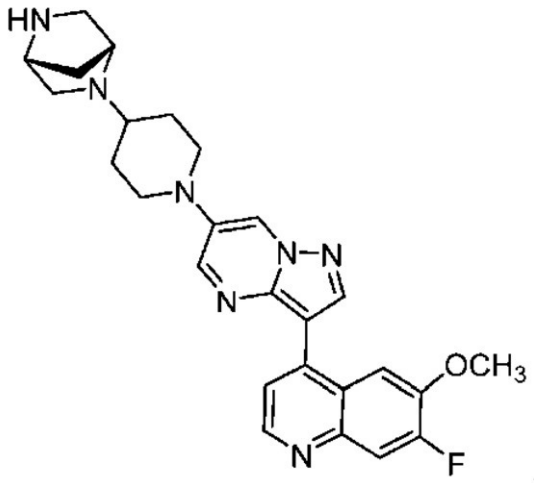
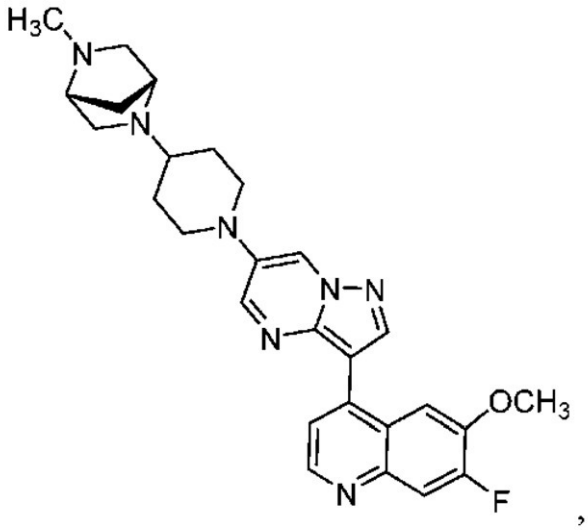
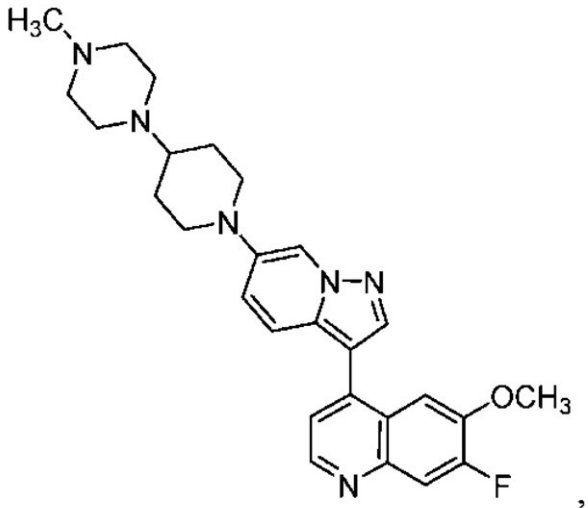
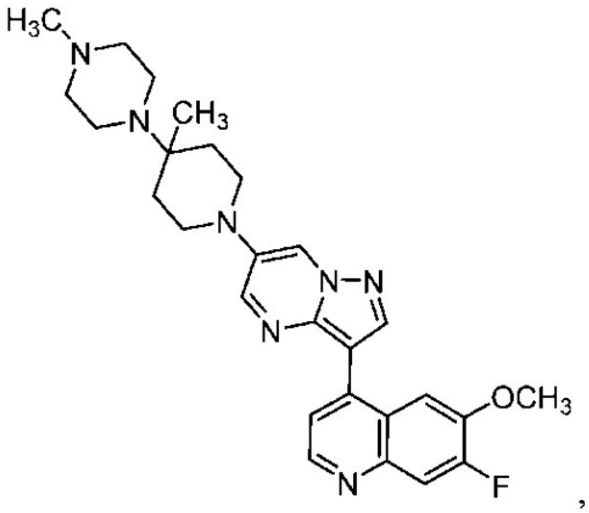
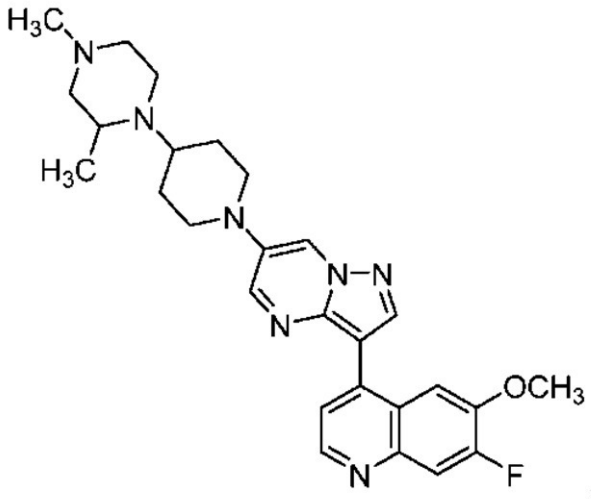
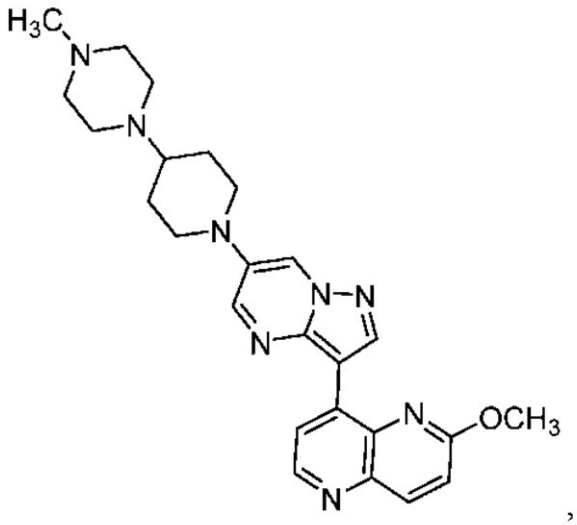
【化９】


,

,

,

,

,

,

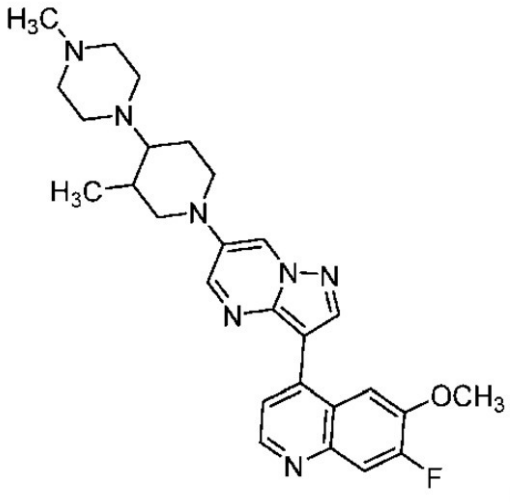
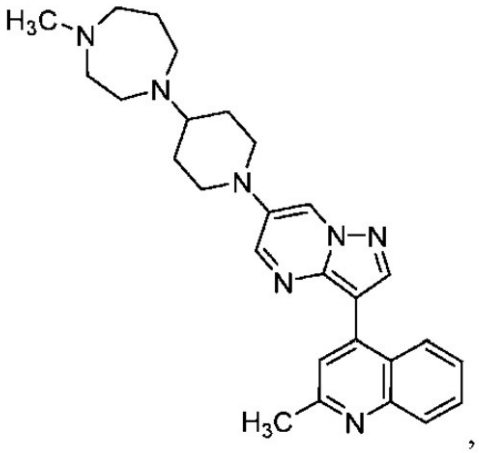
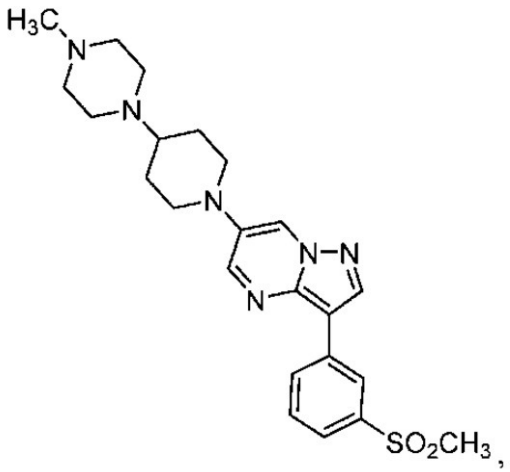
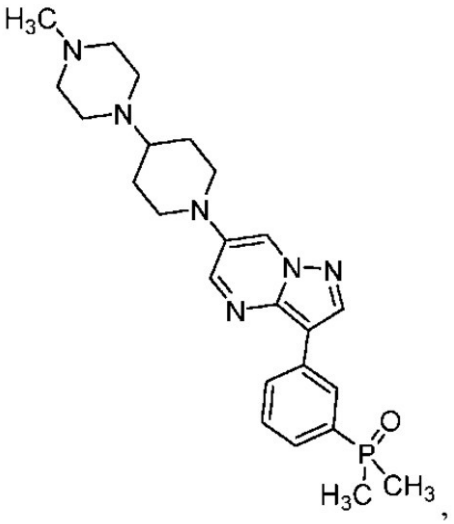
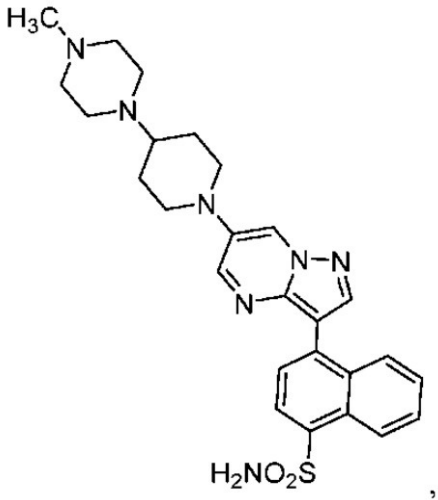
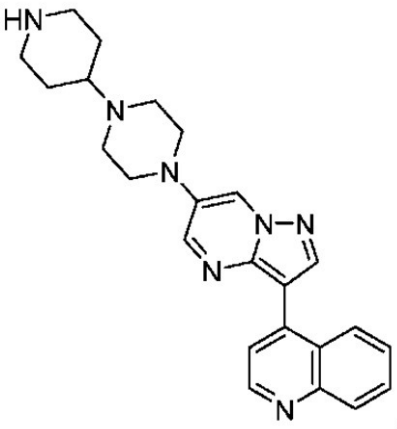
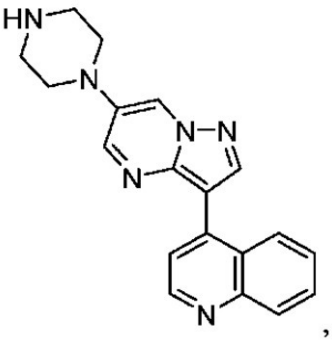
【化１０】


,

,

,

,

,

,

,

,

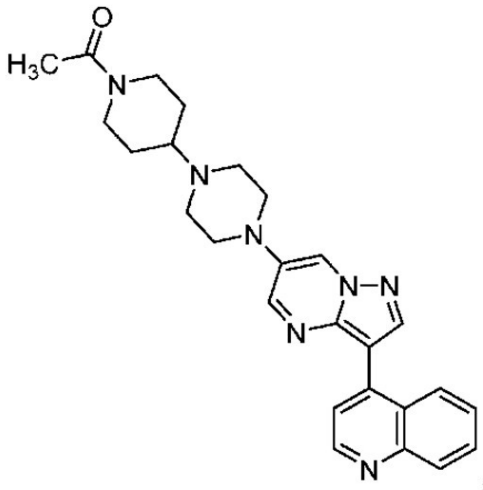
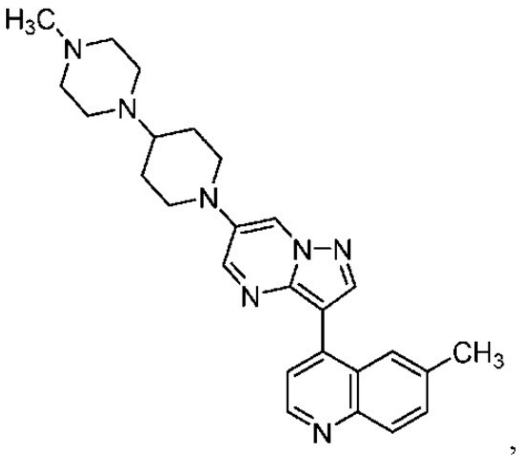
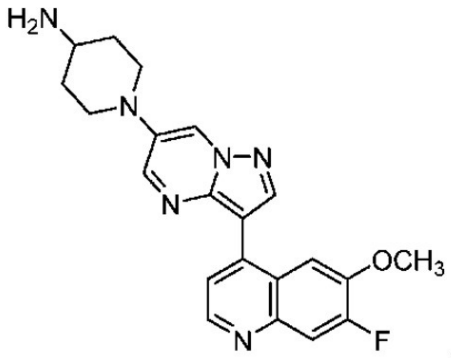
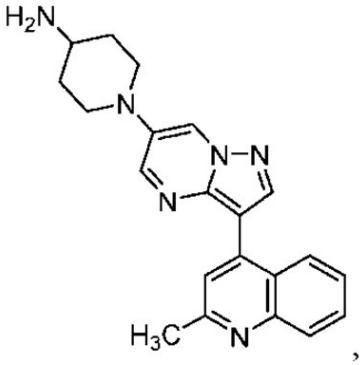
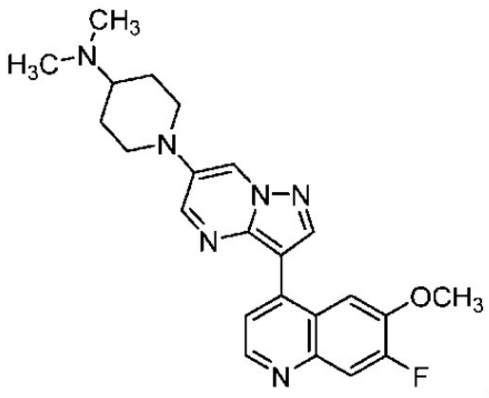
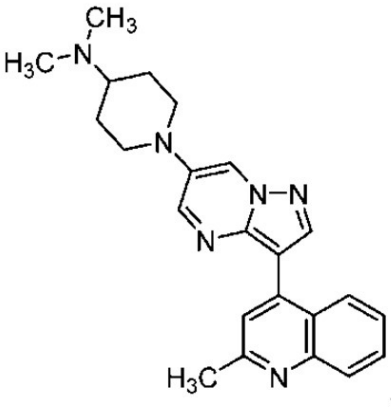
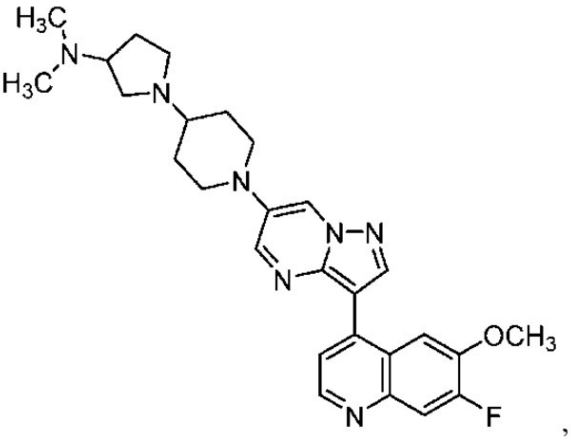
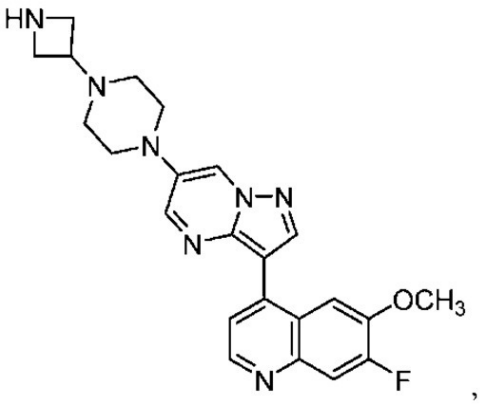
【化１１】


,

,

,

,

,

,

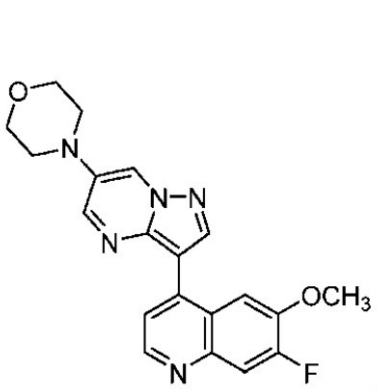
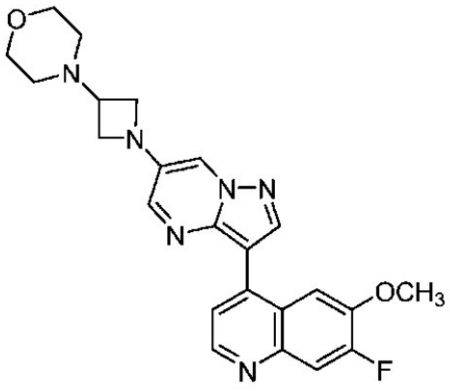
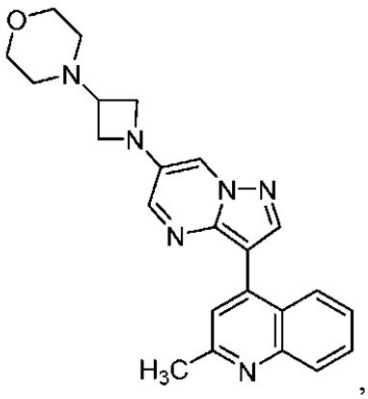
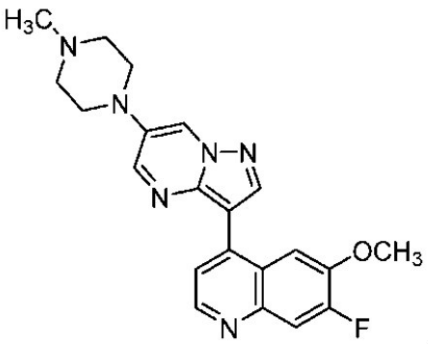
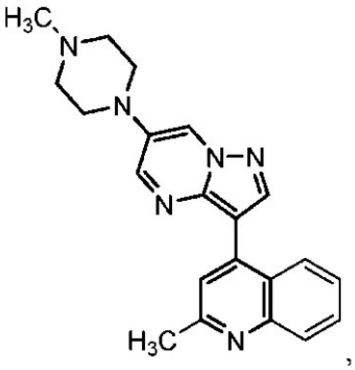
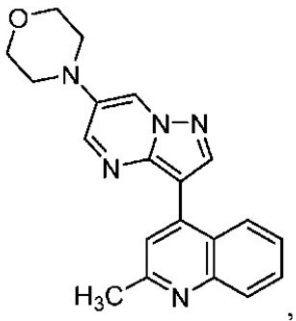
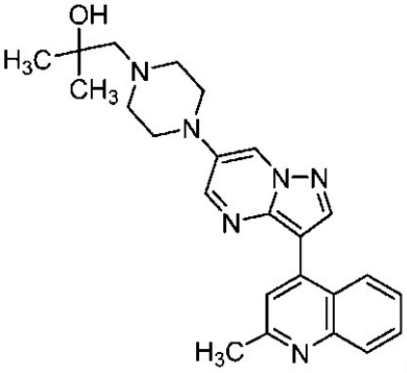
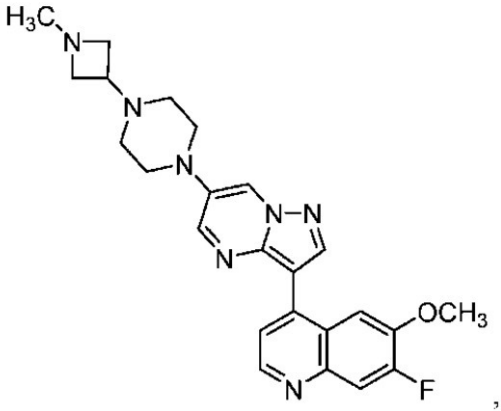
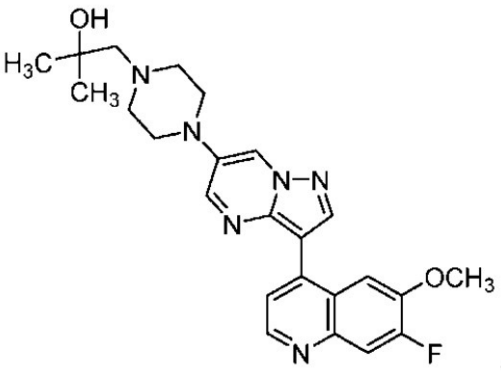
【化１２】


,

,

,

,

,

,

,

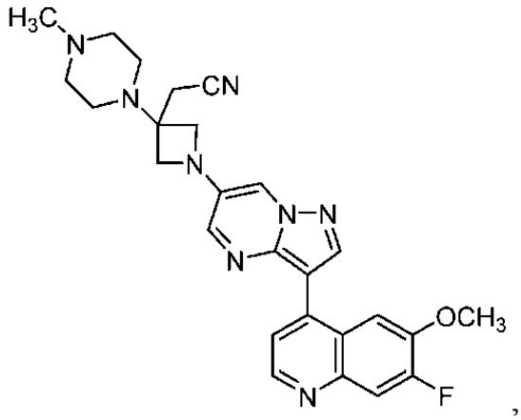
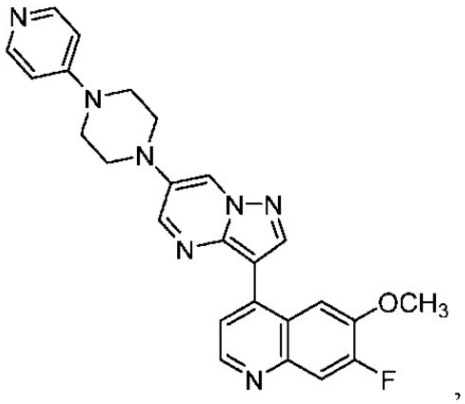
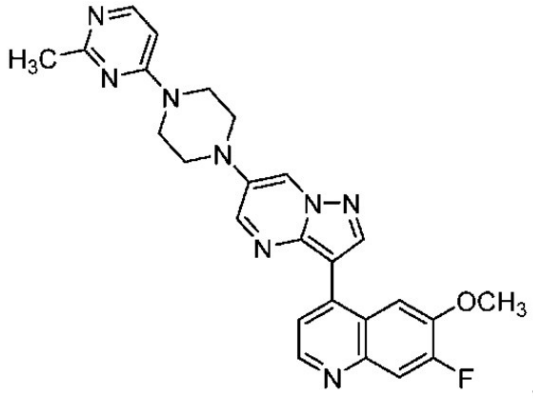
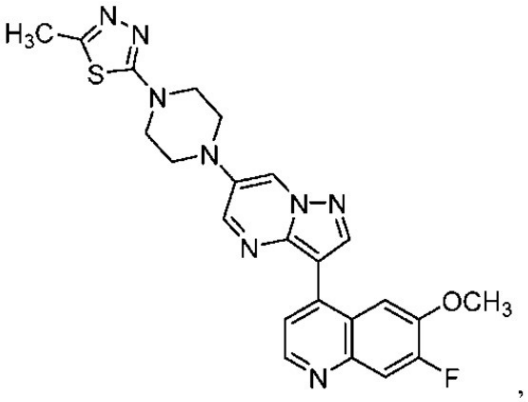
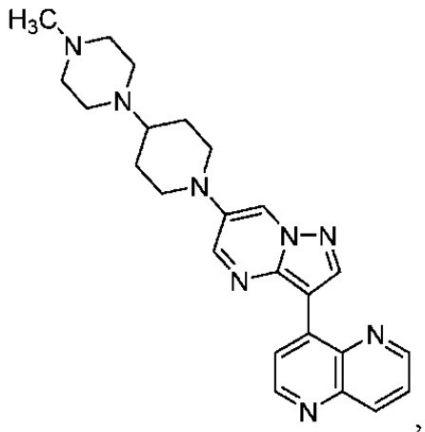
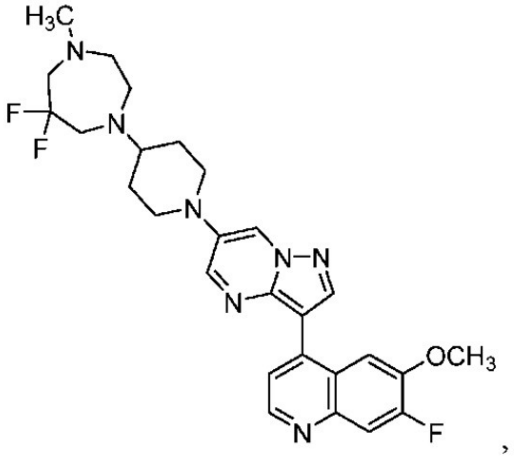
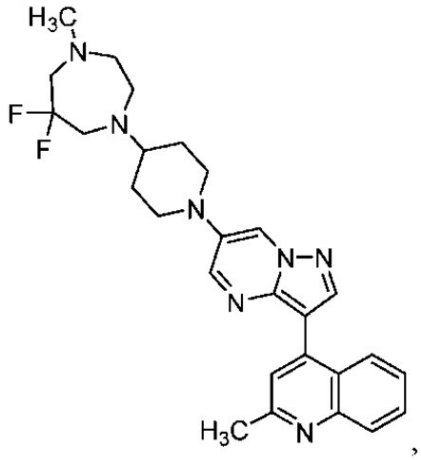
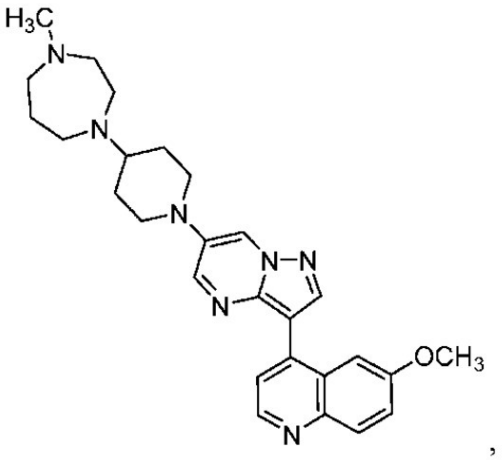
【化１３】


,

,

,

,

,

,

,

,

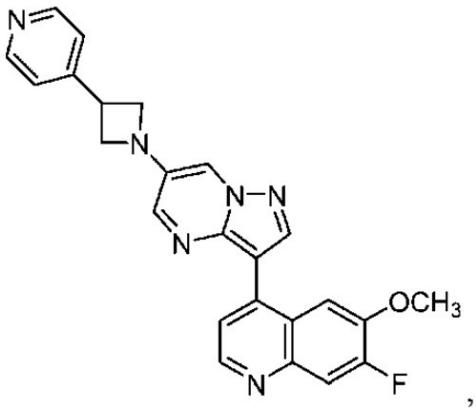
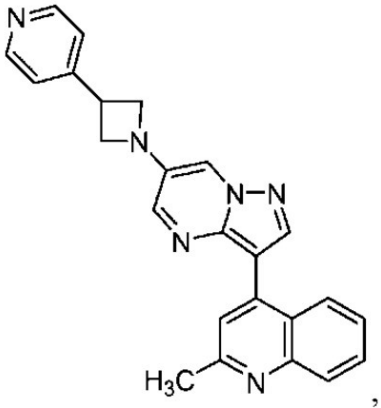
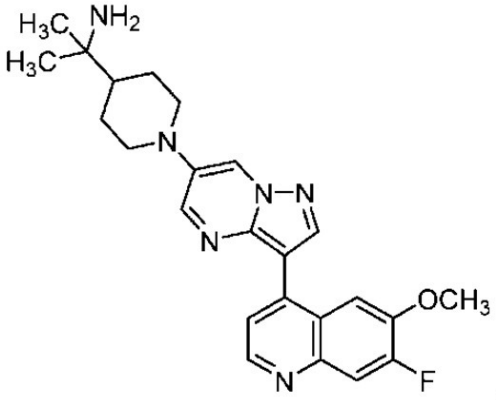
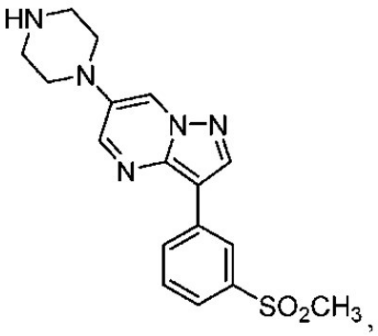
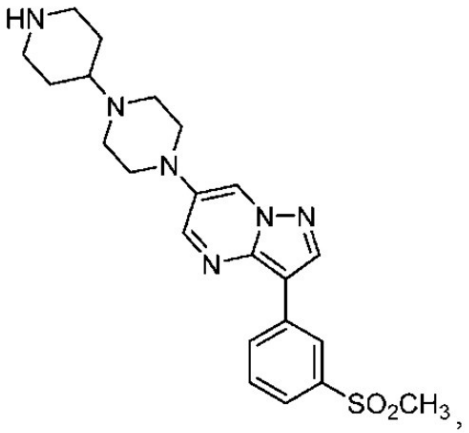
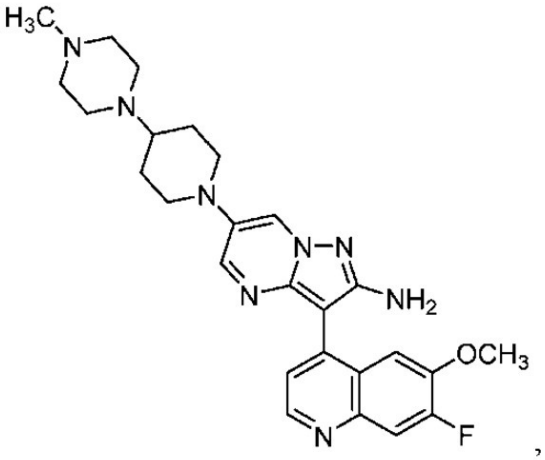
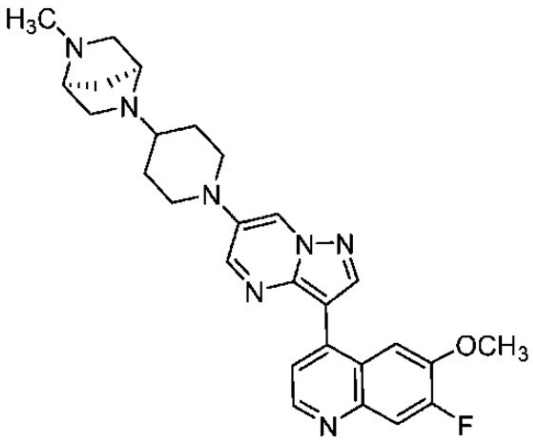
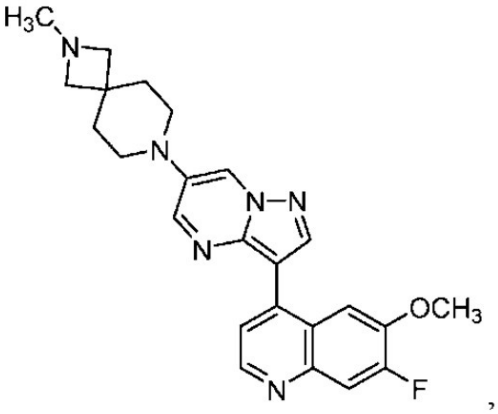
【化１４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

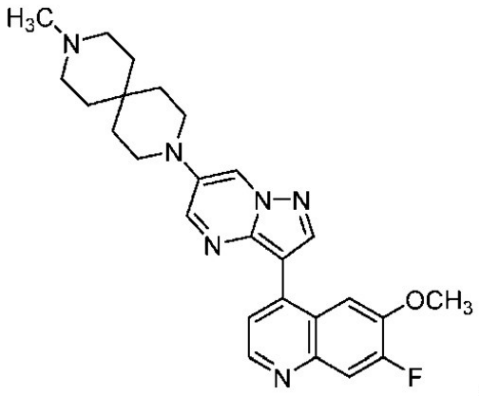
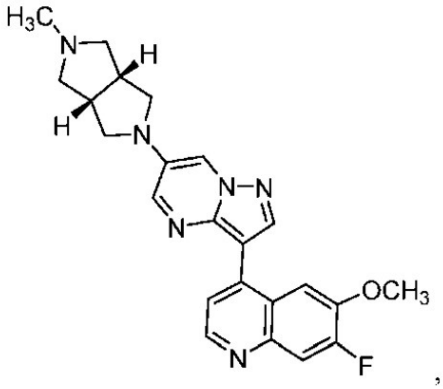
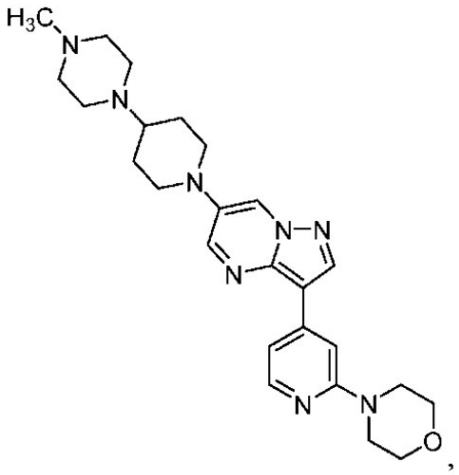
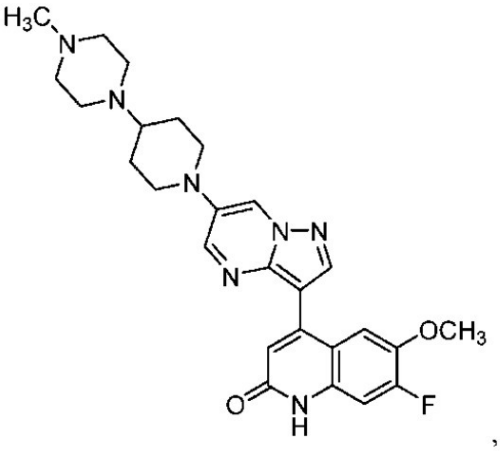
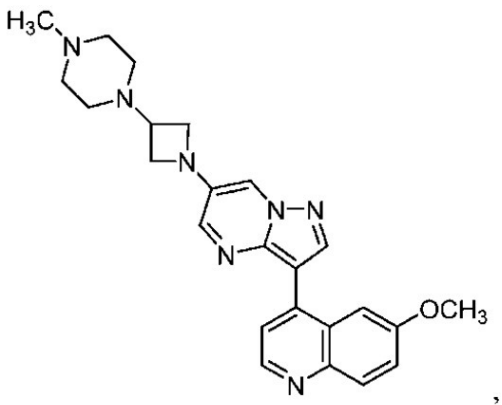
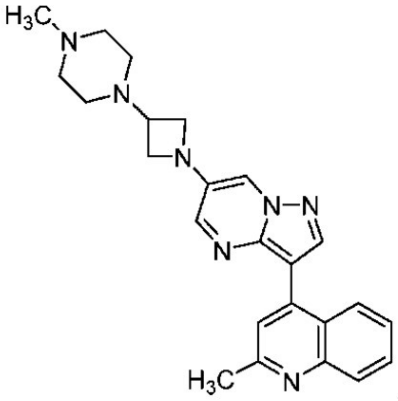
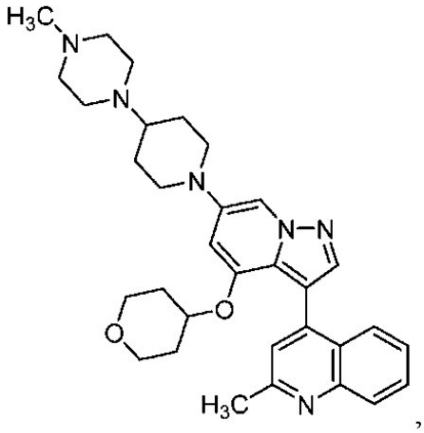
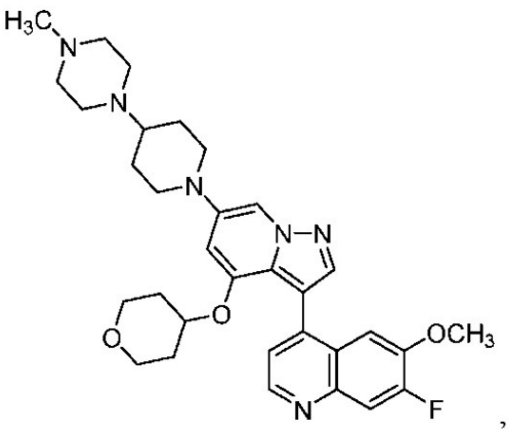
【化１５】


,

,

,

,

,

,

,

,

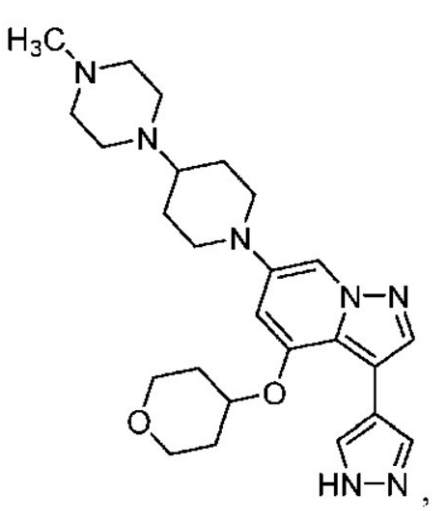
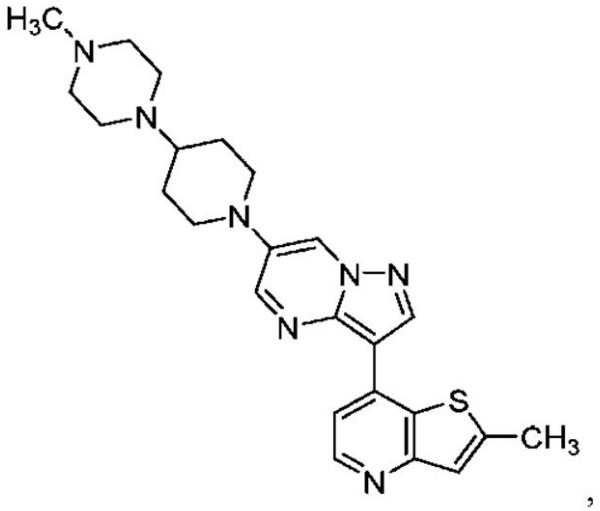
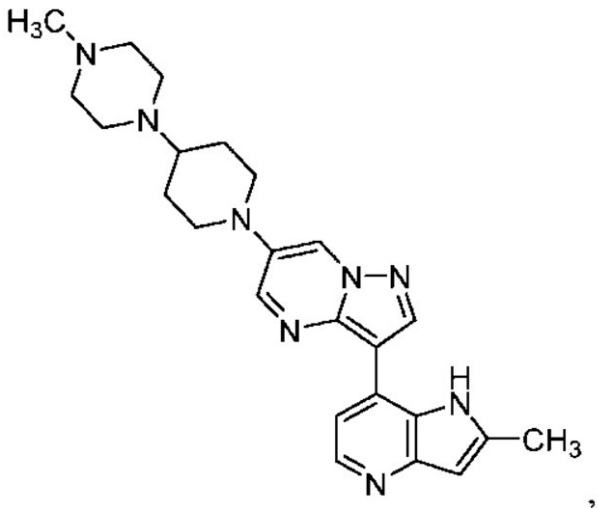
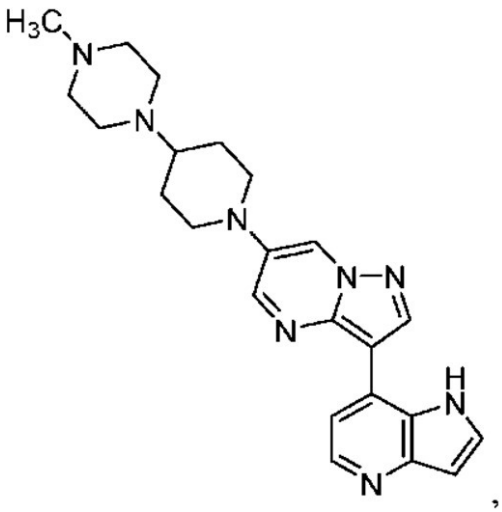
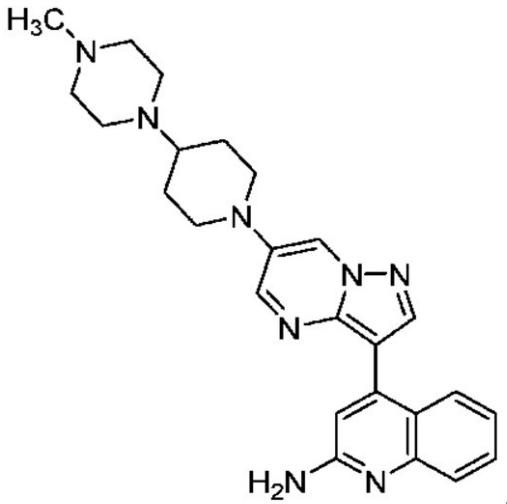
【化１６】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化１７】


,

,

,

,

,

,

,

,

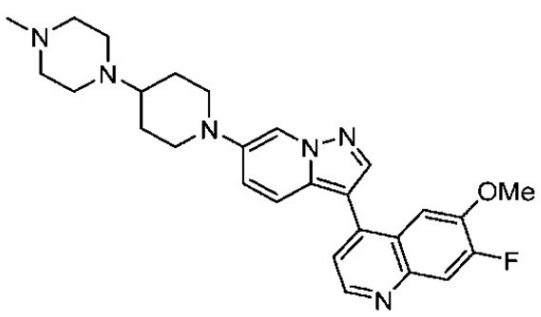
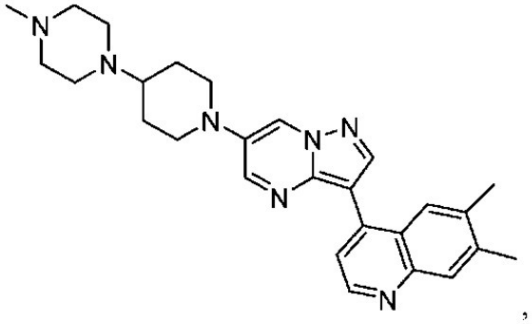
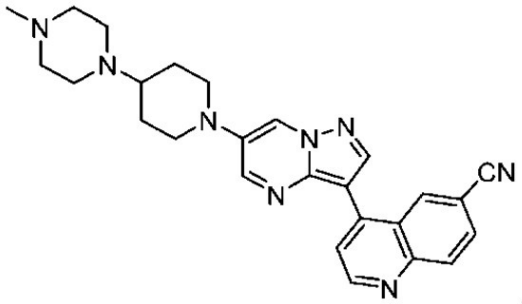
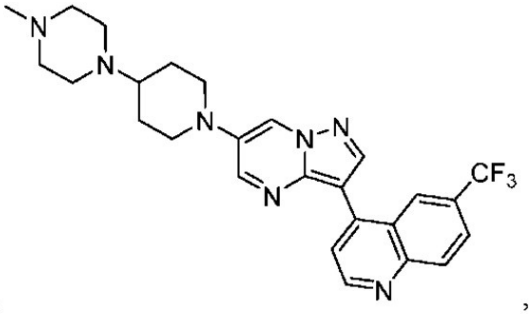
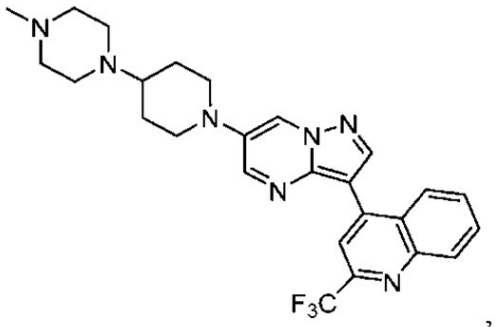
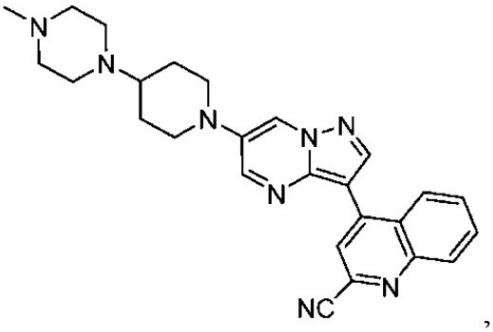
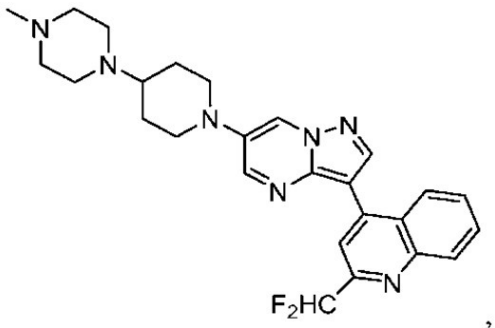
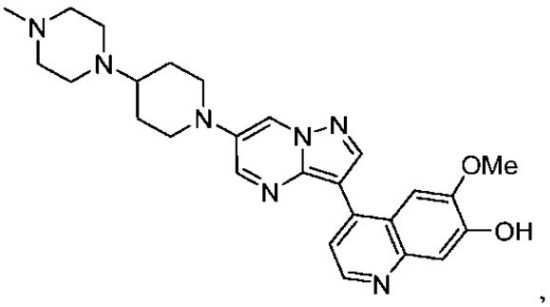
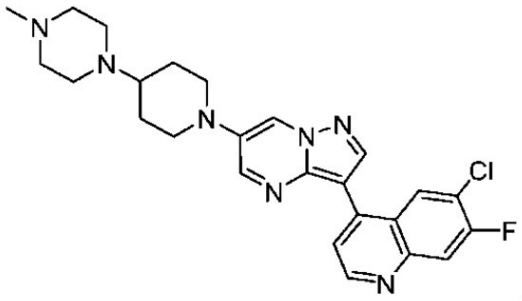
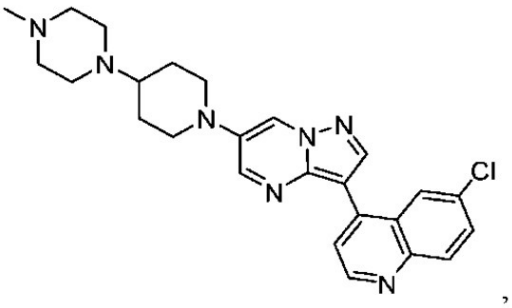
【化１８】


,

,

,

，及び

.

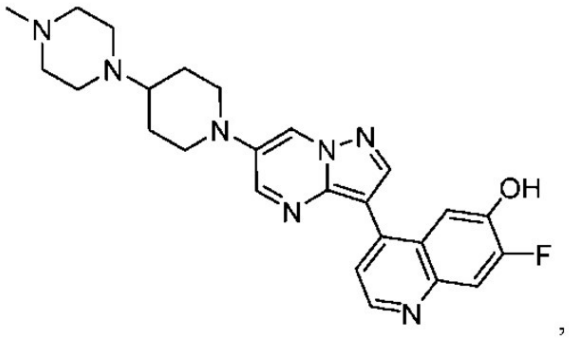
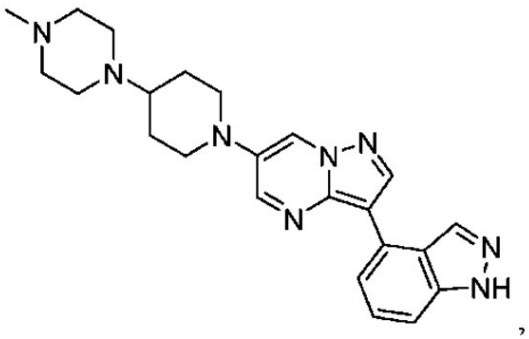
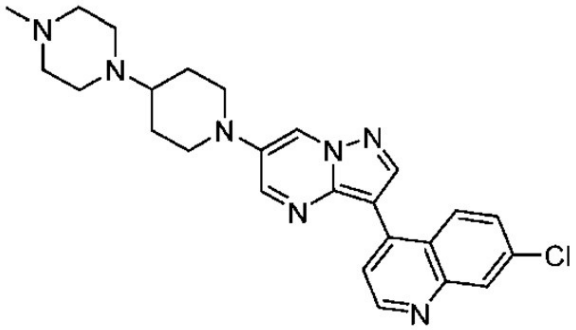
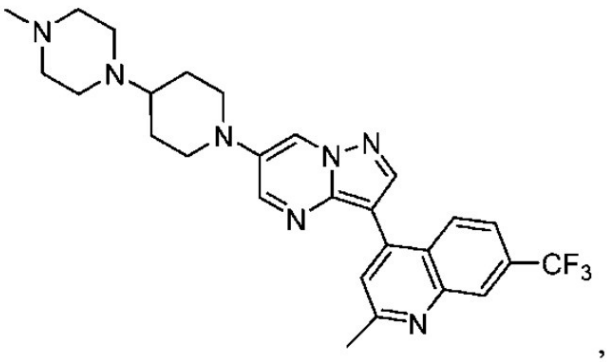
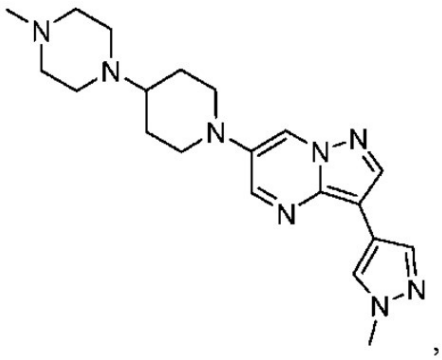
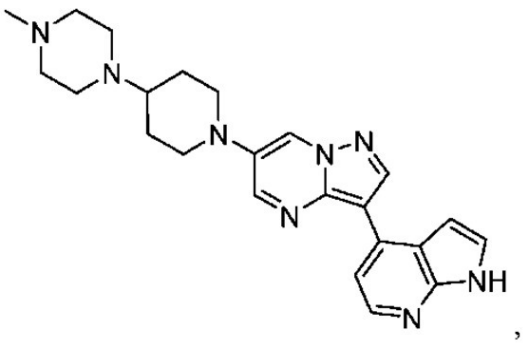
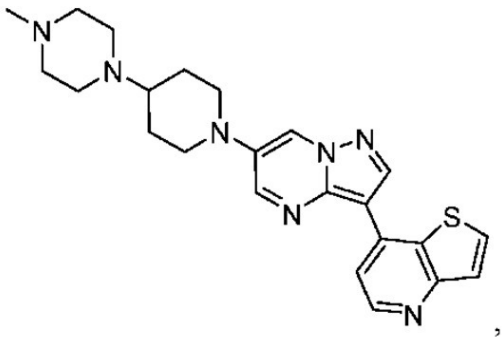
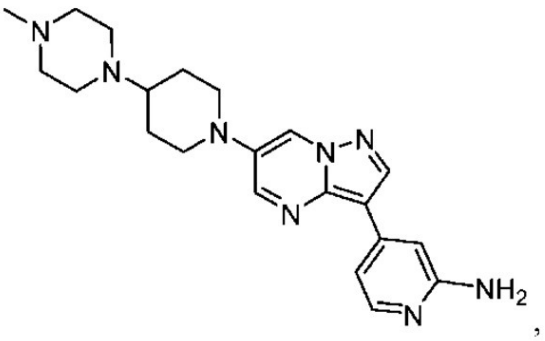
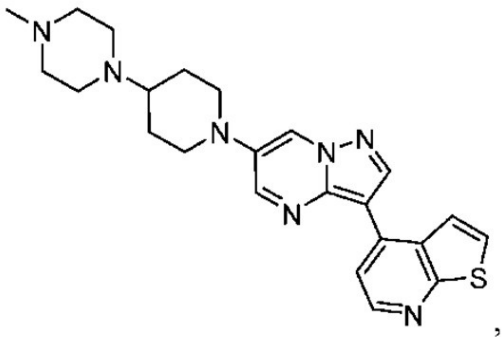
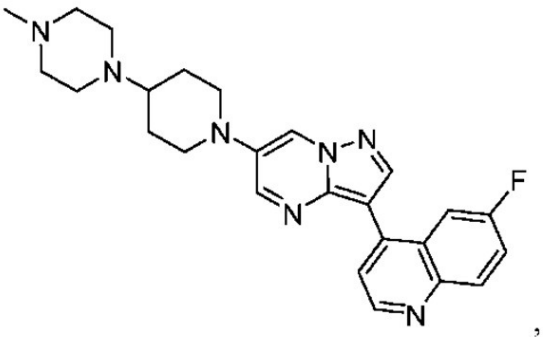
【請求項２１】

以下のものから選択される化合物又はその製薬上許容できる塩及び／若しくはプロドラッグ。

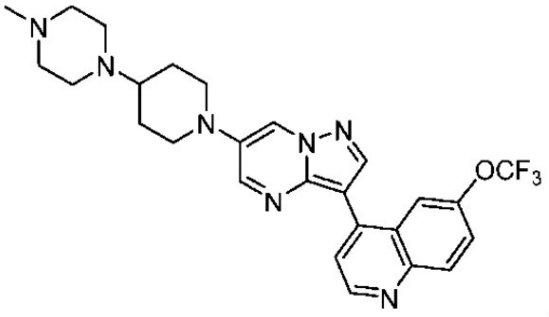
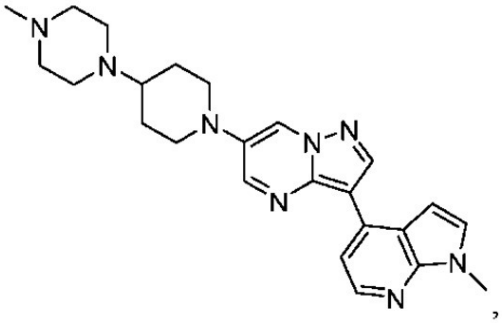
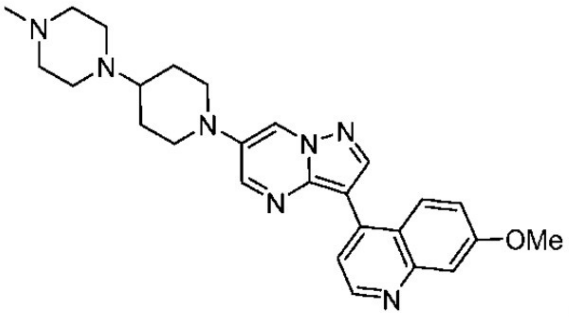
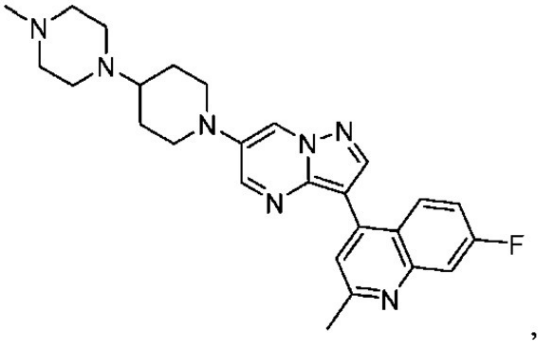
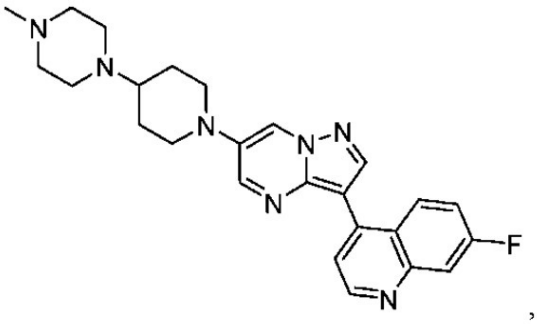
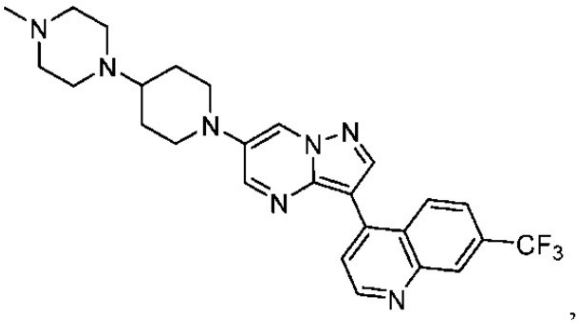
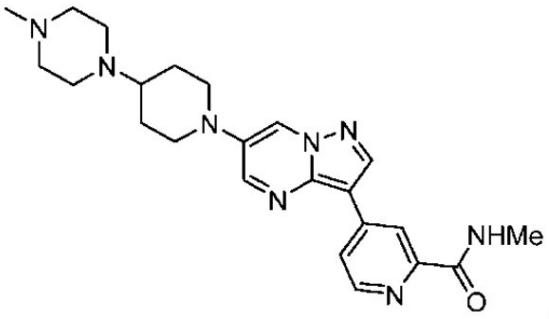
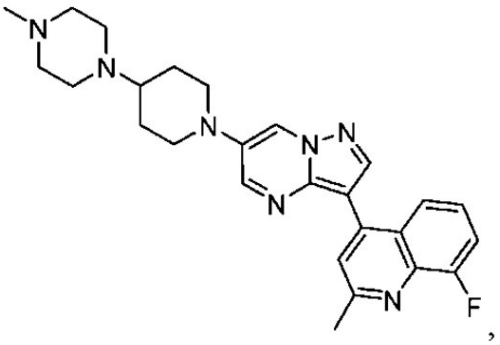
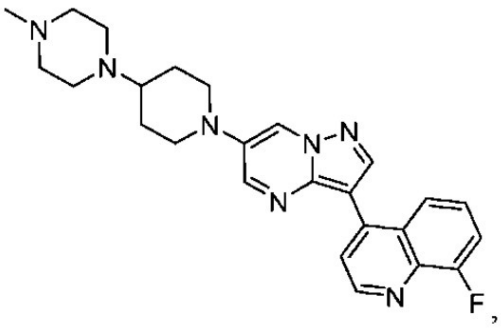
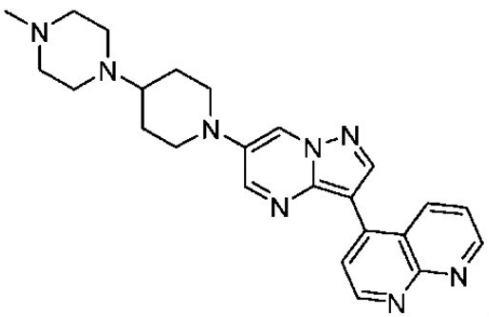
【化１９】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

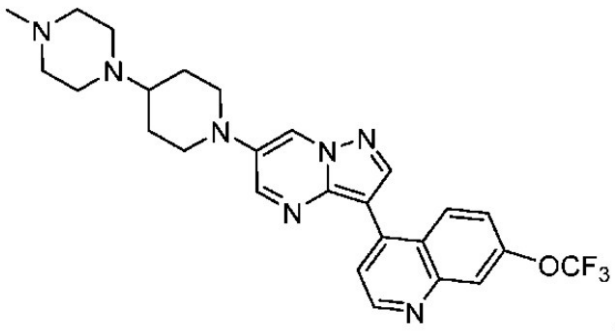
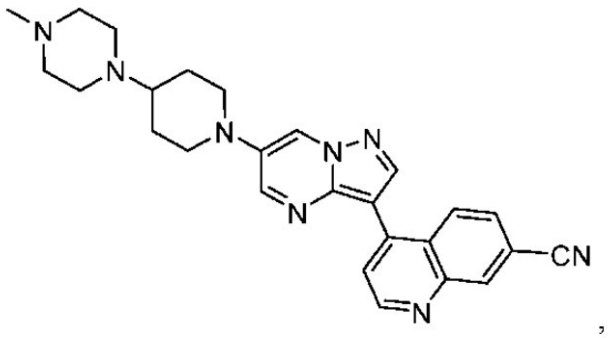
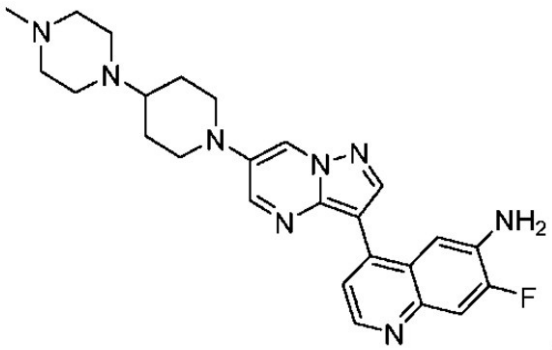
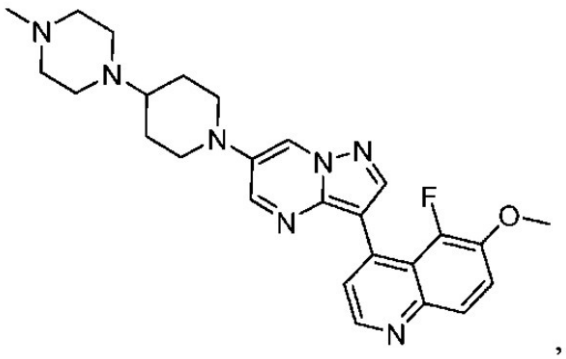
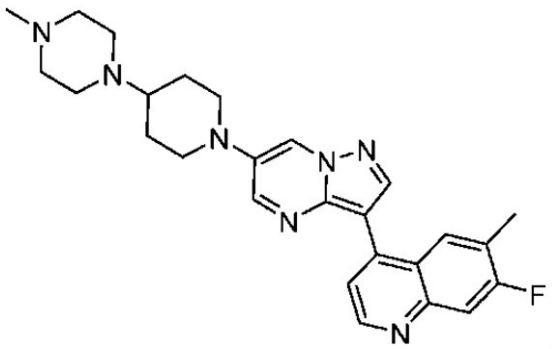
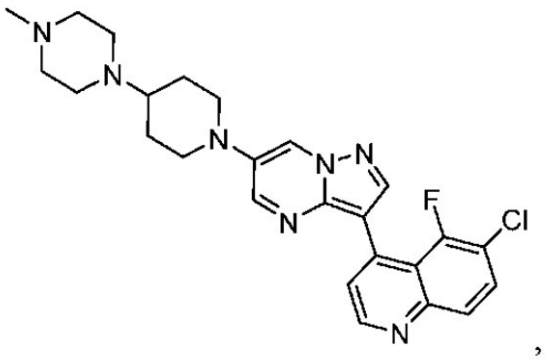
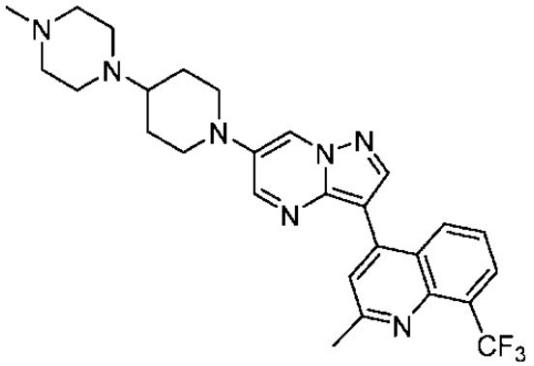
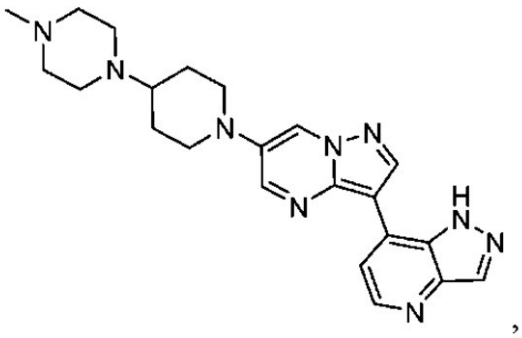
【化２０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

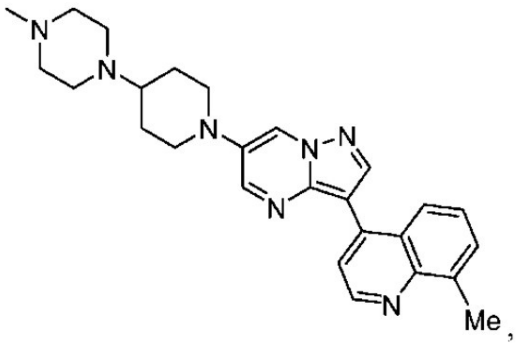
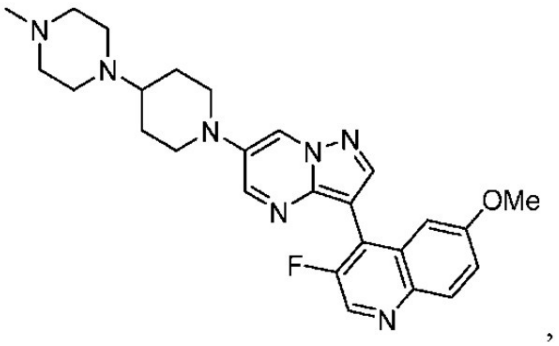
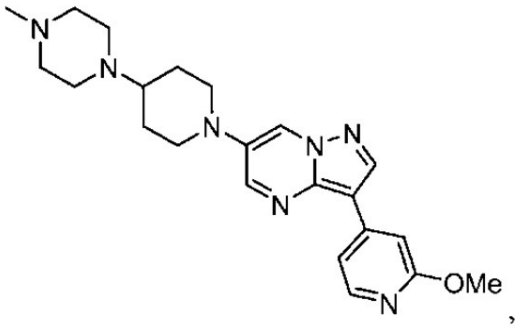
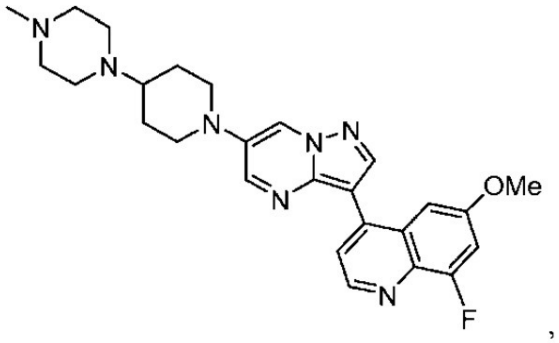
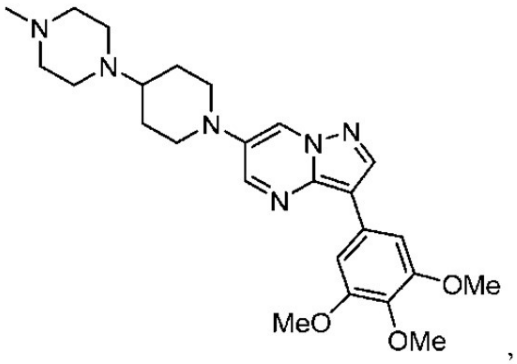
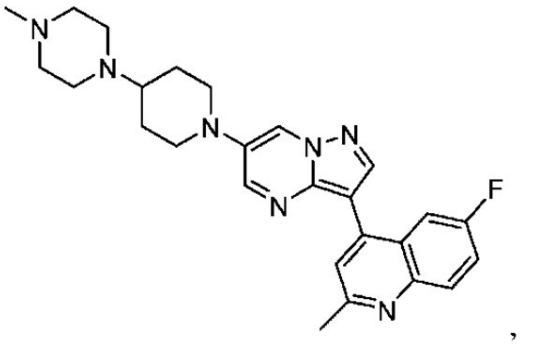
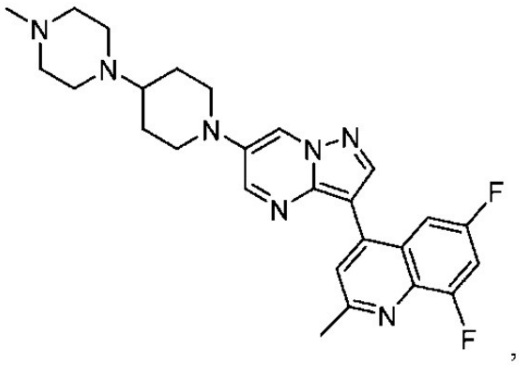
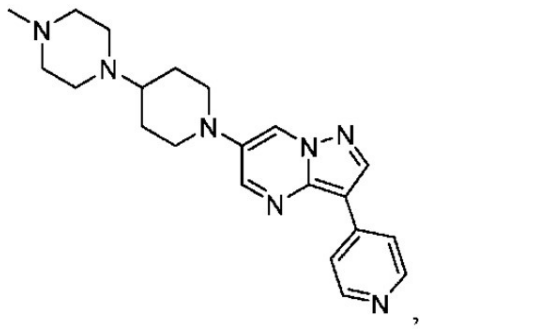
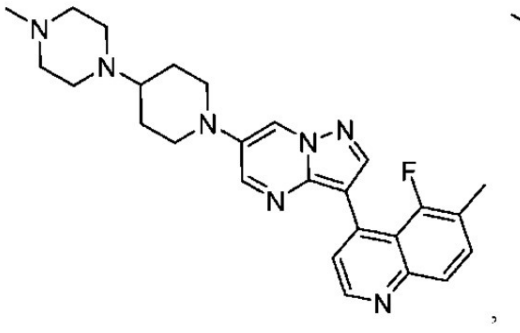
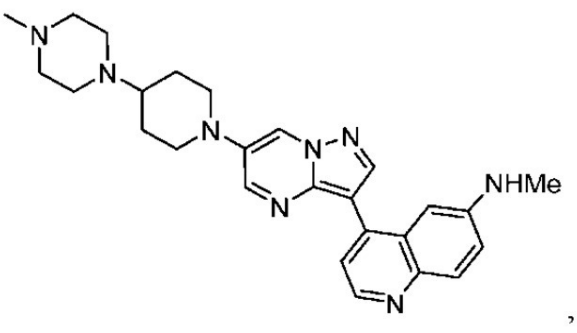
【化２１】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

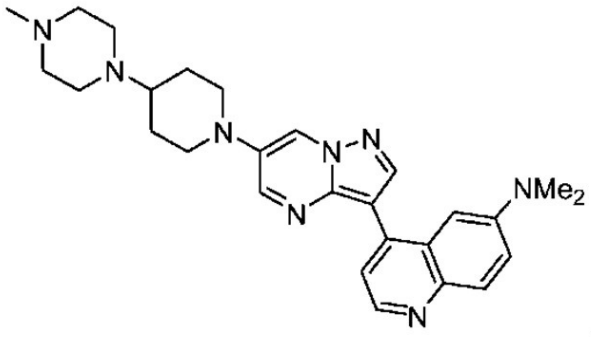
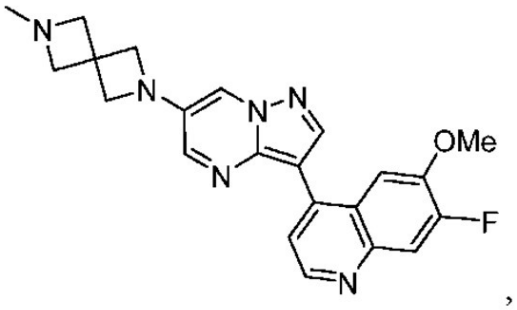
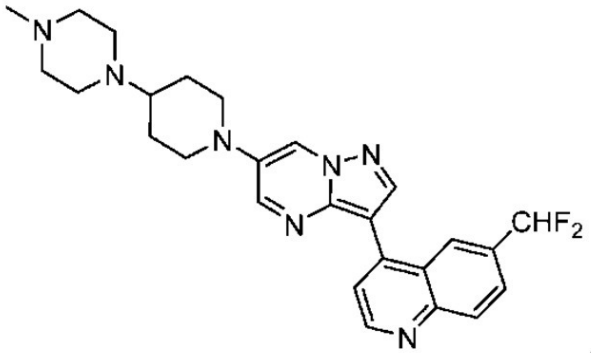
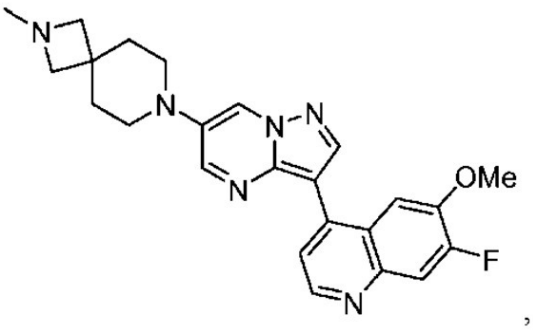
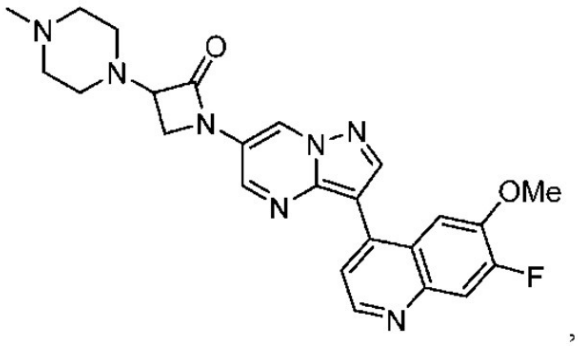
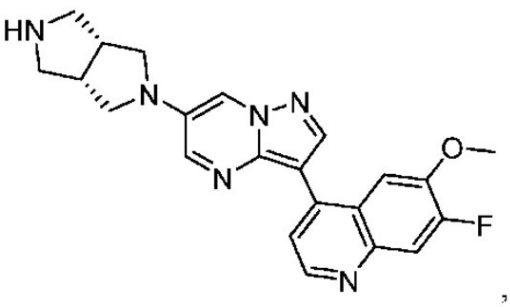
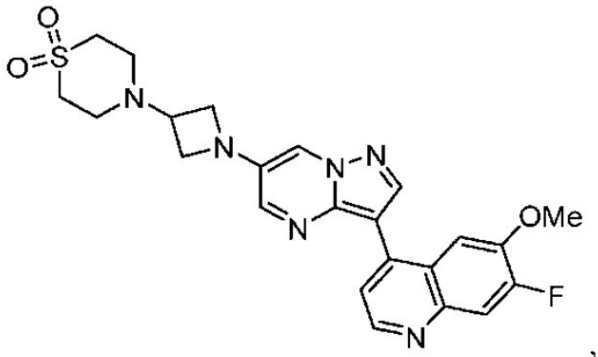
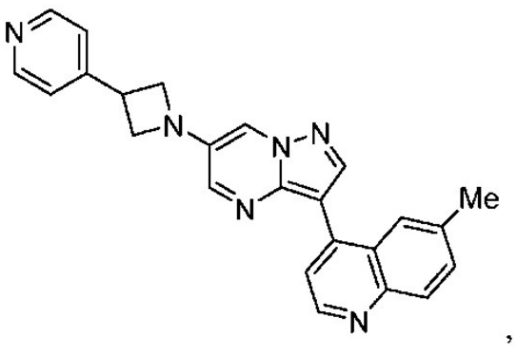
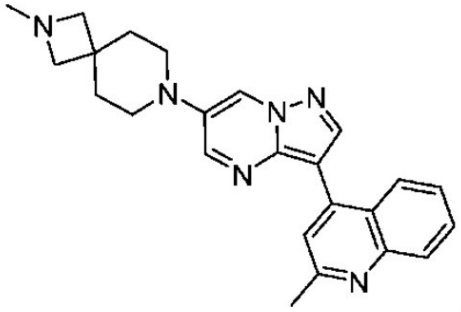
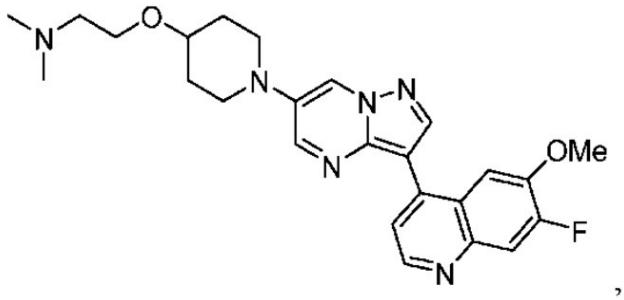
【化２２】


,

,

,

,

,

,

,

.

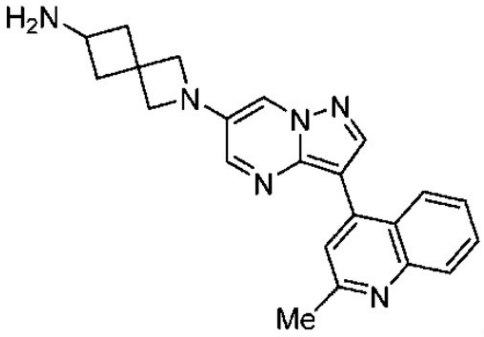
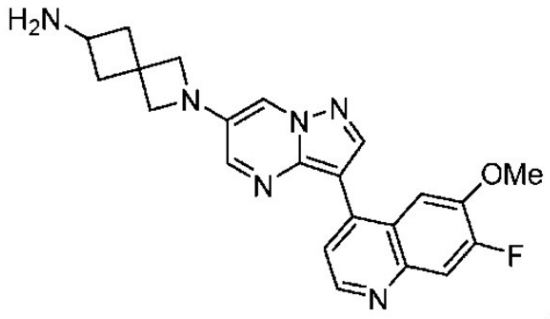
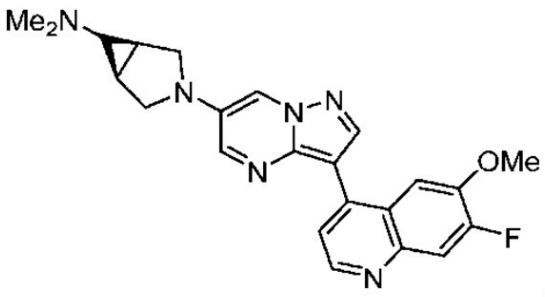
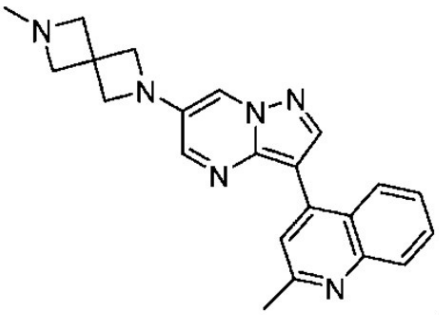
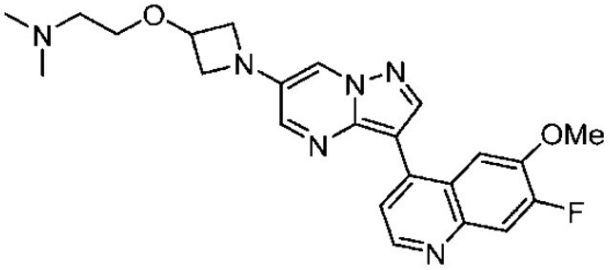
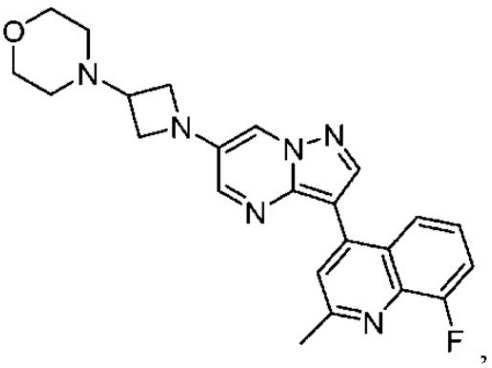
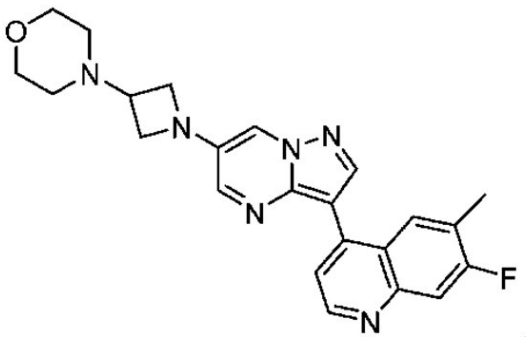
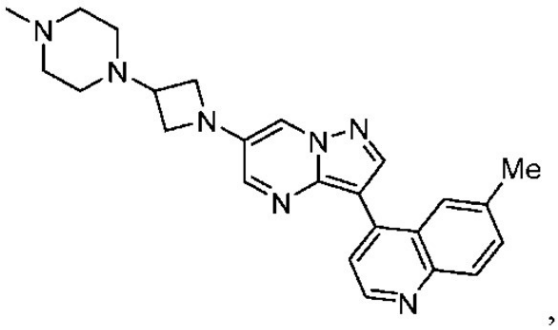
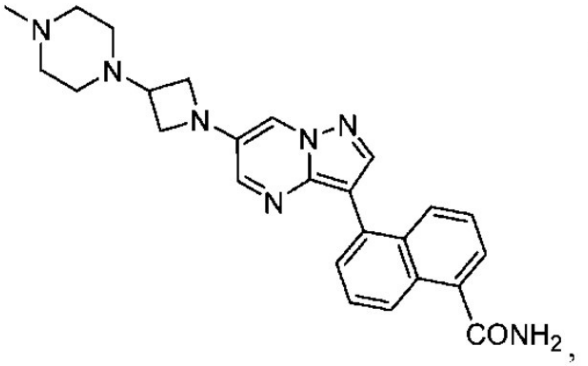
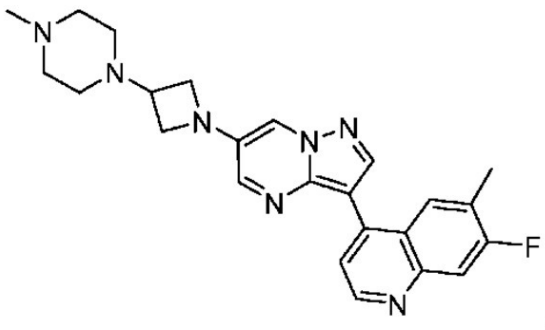
【化２３】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２４】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２５】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

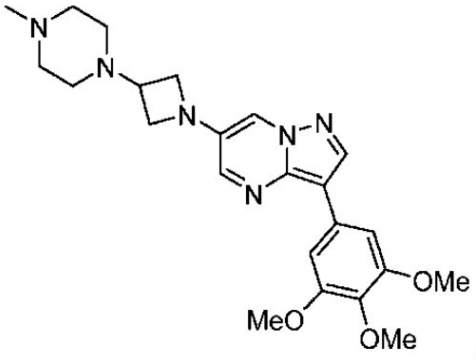
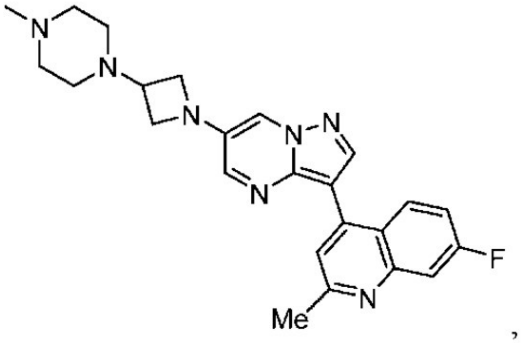
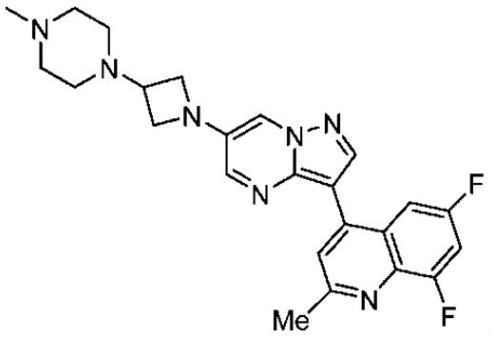
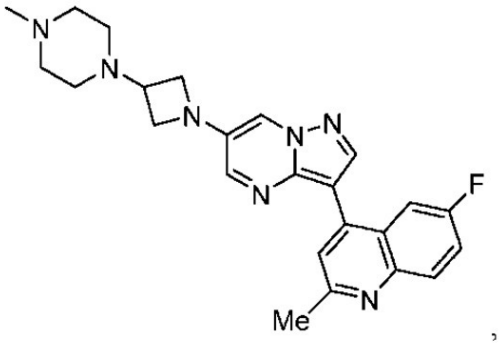
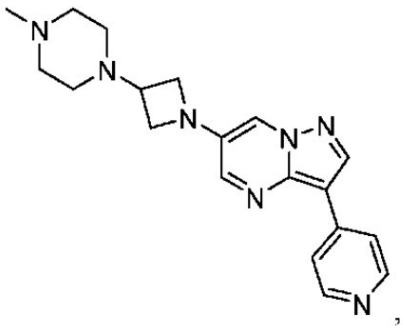
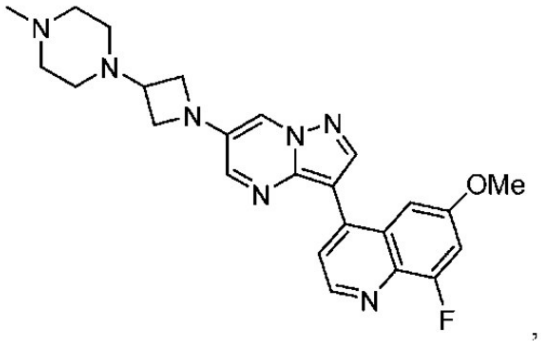
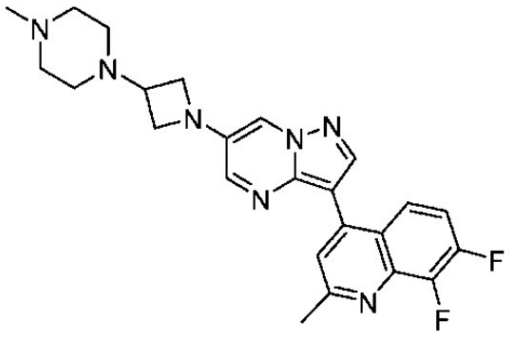
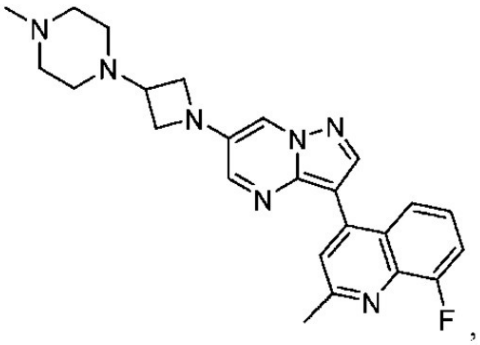
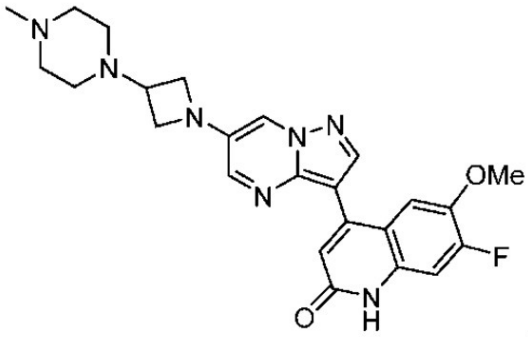
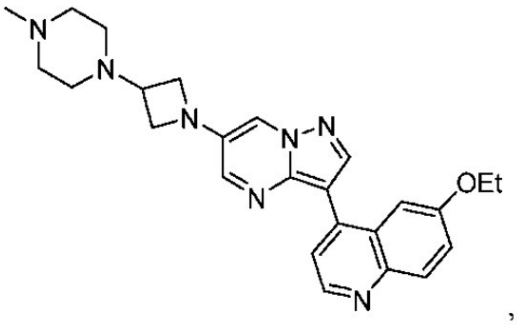
,

,

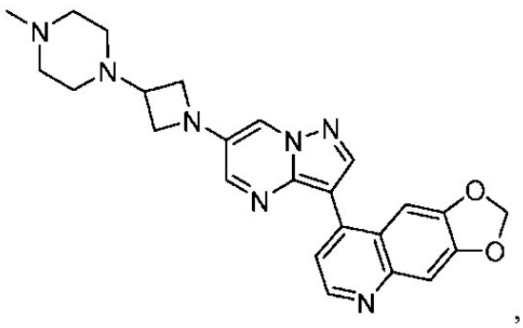
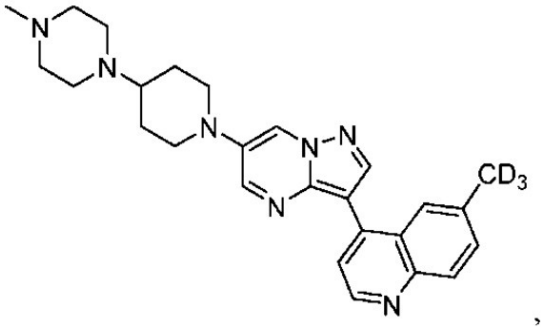
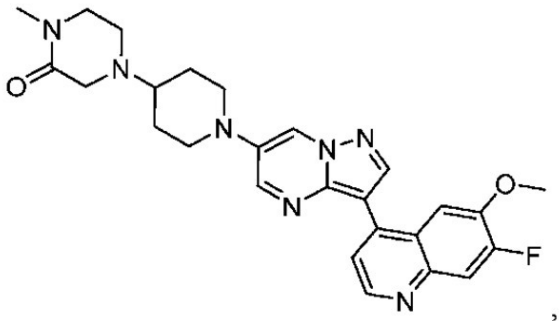
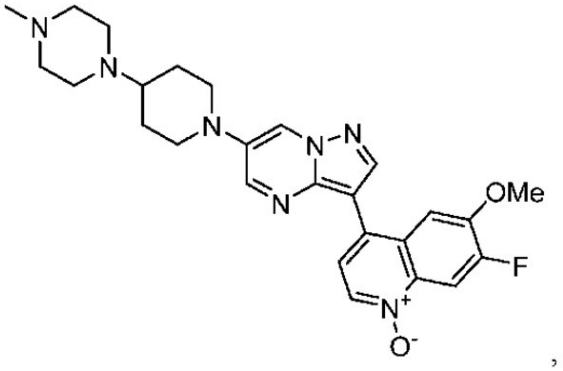
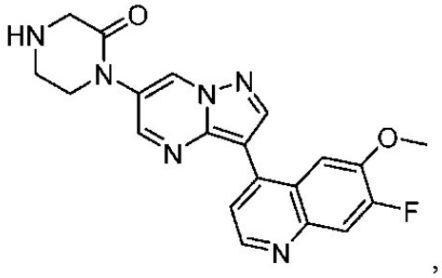
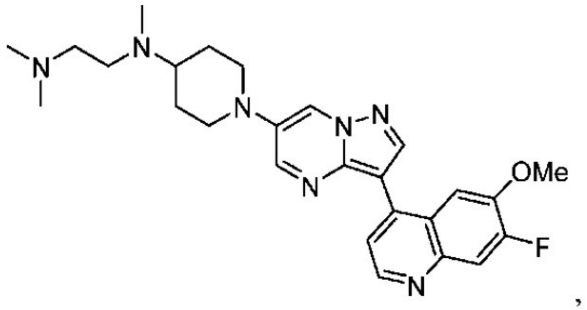
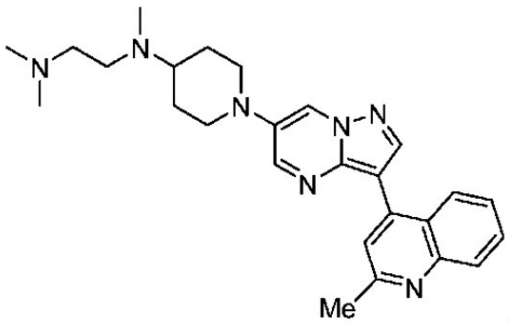
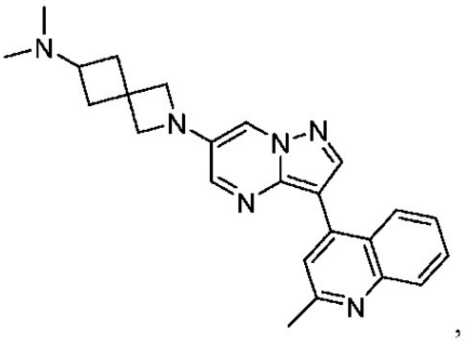
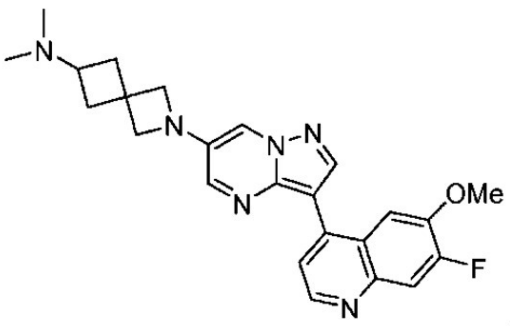
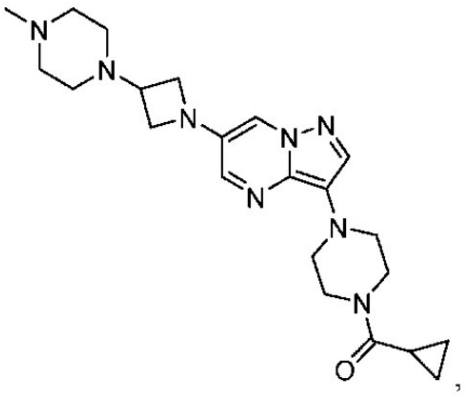
,

,

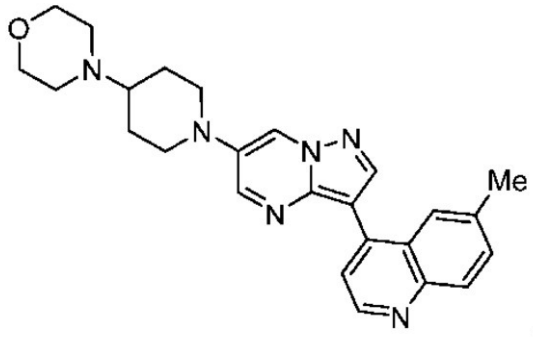
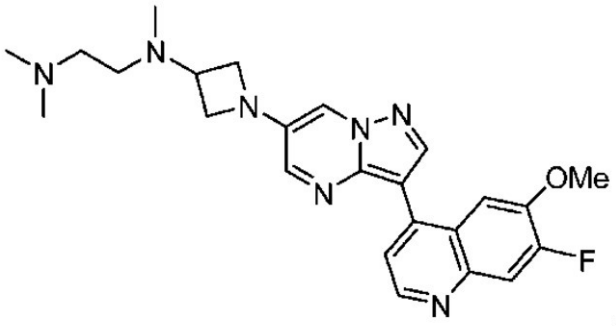
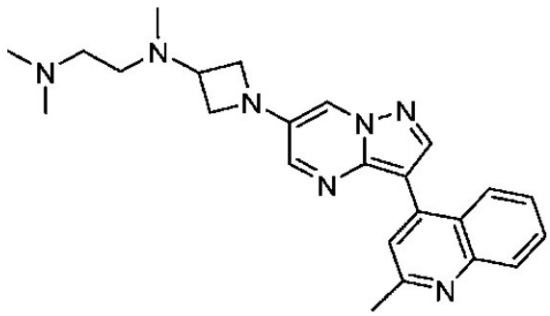
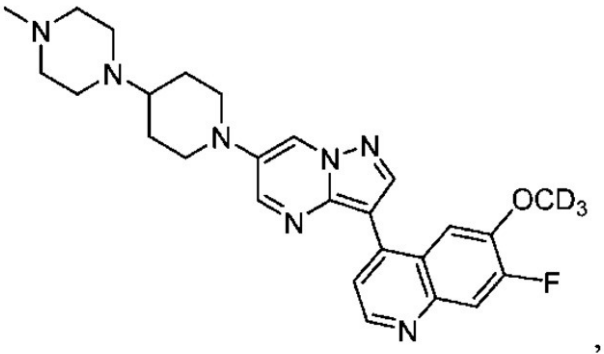
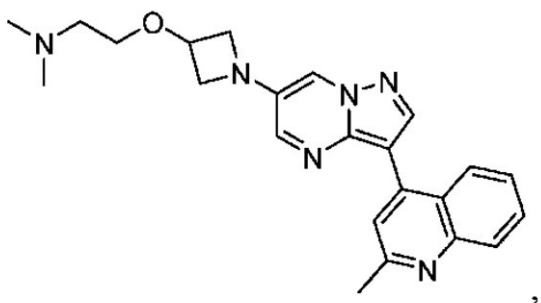
【化２６】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

【化２７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

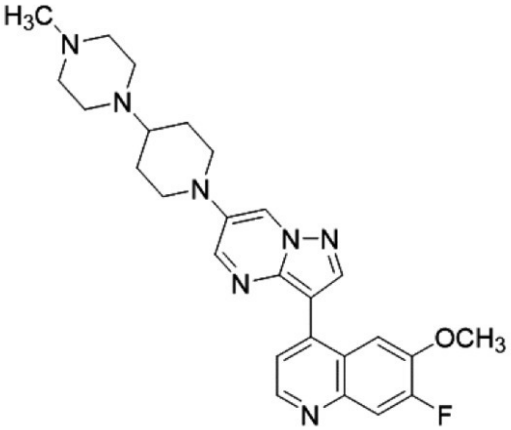
【化２８】


,

,

,

,及び

,

【請求項２２】

下記構造を有する請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容できる塩。

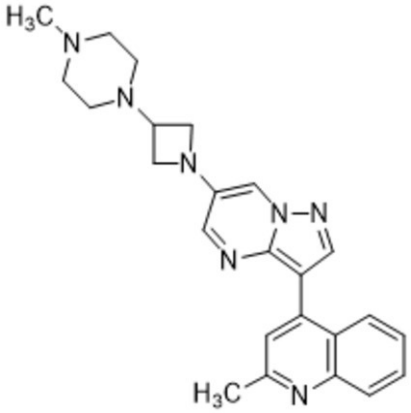
【化２９】



【請求項２３】

下記構造を有する請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容できる塩。

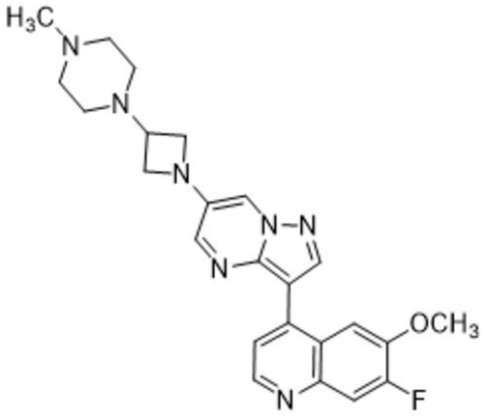
【化３０】



【請求項２４】

下記構造を有する請求項１に記載の化合物又はその製薬上許容できる塩。

【化３１】



【請求項２５】

請求項１～２４のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容できる塩及び／若しくはプロドラッグと、１種以上の製薬上許容できる賦形剤とを含む、製薬組成物。

【請求項２６】

対象の軟組織における異常骨形成の治療に使用するために、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む、製薬組成物。

【請求項２７】

異常骨形成を有する対象又は異常骨形成を有するリスクがある対象を治療前に判別する；及び／又は、対象が筋骨格外傷、脊髄損傷又は中枢神経系損傷を受けているか判別する、請求項２６に記載の製薬組成物。

【請求項２８】

異常骨形成が異所性骨化疾患に関連する、請求項２６に記載の製薬組成物。

【請求項２９】

前記異所性骨化疾患が後天性異所性骨化、進行性骨化性線維異形成症、強直性脊椎症、外傷性異所性骨化、火傷又は爆風傷害関連異所性骨化、及び関節置換手術関連異所性骨化から選択される、請求項２８に記載の製薬組成物。

【請求項３０】

少なくとも１種の付加的薬剤をさらに含む、請求項２６に記載の製薬組成物。

【請求項３１】

前記の少なくとも１種の付加的薬剤がコルチコステロイド、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン阻害剤、肥満細胞安定化剤、抗ヒスタミン剤、ＴＮＦ阻害剤、ＩＬ－２３遮断剤、又はＩＬ－１シグナル伝達阻害剤；及び／又は抗炎症剤を含み、

前記抗炎症剤が、サブスタンスＰの活性の阻害剤；サブスタンスＰの分泌の阻害剤；サ

ブスタンスＰの効果の阻害剤；ヒスタミンの活性の阻害剤；ヒスタミン分泌の阻害剤；ヒスタミンの効果の阻害剤；肥満細胞機能の阻害剤；Ｔｏｌｌ様受容体シグナル伝達の阻害剤；ＭｙＤ８８の阻害剤；ＴＲＩＦの阻害剤；アピラーゼ；及びＡＴＰの加水分解を触媒する薬剤の内の１種以上から選択される、請求項３０に記載の製薬組成物。

【請求項３２】

前記の少なくとも１種の付加的薬剤が、

ａ）抗増殖因子剤であって、ＰＤＧＦリガンドの阻害剤；ＰＤＧＦ－ＡＡの阻害剤；ＰＤＧＦ－ＢＢの阻害剤；ＰＤＧＦＲ－α受容体機能の阻害剤；ＰＤＧＦＲ－β受容体機能の阻害剤；アクチビンＡに対する中和抗体；アクチビンＢに対する中和抗体；アクチビンＡリガンドに対する中和抗体；アクチビンＢリガンドに対する中和抗体；ＩＮＨＢＡによってコードされるインヒビンｂＡサブユニットを含むヘテロダイマーリガンドに対する中和抗体；ＩＮＨＢＢ遺伝子によってコードされるインヒビンｂＢサブユニットを含むヘテロダイマーリガンドに対する中和抗体；ＢＭＰリガンドのリガンドトラップ；アクチビンリガンドのリガンドトラップ；ＩＩ型アクチビン受容体ＡｃｔＲＩＩＡの可溶性細胞外ドメインのリガンドトラップ；ＩＩ型アクチビン受容体ＡｃｔＲＩＩＢの可溶性細胞外ドメインのリガンドトラップ；ＢＭＰ－Ｉ型受容体ＡＬＫ２の可溶性細胞外ドメインのリガンドトラップ；ＢＭＰ－Ｉ型受容体ＡＬＫ３の可溶性細胞外ドメインのリガンドトラップ；及びＢＭＰ－Ｉ型受容体ＡＬＫ６の可溶性細胞外ドメインのリガンドトラップの内の１種以上から選択される前記抗増殖因子剤；及び／又は

ｂ）抗骨形成シグナル伝達物質又は抗軟骨形成シグナル伝達物質であって、ＲＡＲ－γアゴニスト；非選択的ＲＡＲアゴニスト；骨形成転写因子Ｒｕｎｘ２の活性の阻害剤；骨形成転写因子Ｒｕｎｘ２の発現の阻害剤；骨形成転写因子Ｒｕｎｘ２の分解を促進する薬剤；軟骨形成転写因子Ｓｏｘ９の活性の阻害剤；軟骨形成転写因子Ｓｏｘ９の発現の阻害剤；軟骨形成転写因子Ｓｏｘ９の分解の促進剤；ＨＩＦ－１α活性の阻害剤；及びＨＩＦ－１α発現の阻害剤の内の１種以上から選択される前記抗骨形成シグナル伝達物質又は抗軟骨形成シグナル伝達物質、

を含む、請求項３０に記載の製薬組成物。

【請求項３３】

対象の軟組織の異常な骨の治療に使用するための、ＢＭＰ－Ｉ型セリン－トレオニンキナーゼ受容体の阻害剤を含む製薬組成物であって、前記のＢＭＰ－Ｉ型セリン－トレオニンキナーゼ受容体の阻害剤が請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物である、製薬組成物。

【請求項３４】

シェーグレン症候群を有する対象の治療に使用するための、ＢＭＰ６阻害剤を含む製薬組成物であって、前記阻害剤が請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物である、製薬組成物。

【請求項３５】

びまん性内在性橋神経膠腫（ＤＩＰＧ）を有する対象の治療に；又は、腺癌、前立腺癌、乳癌、腎細胞癌、骨転移、肺転移、骨肉腫及び多発性骨髄腫から選択される癌に罹った対象の治療に使用するための、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む製薬組成物。

【請求項３６】

貧血を有する対象の治療に使用するための、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む製薬組成物。

【請求項３７】

貧血が鉄欠乏性貧血または炎症性貧血である、請求項３６に記載の製薬組成物。

【請求項３８】

高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症を有する対象の治療に使用するための、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む製薬組成物。

【請求項３９】
治療を必要とする対象における高脂血症によって引き起こされる疾患、障害、または症候群の治療に使用するための、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む製薬組成物。
【請求項４０】
アテローム性動脈硬化症を有する対象の治療に使用するための、請求項１～２４のいずれかに記載の１種以上の化合物を含む製薬組成物。