

【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4月30日(2021.4.30)

【公表番号】特表2020-516663(P2020-516663A)  
 【公表日】令和2年6月11日(2020.6.11)  
 【年通号数】公開・登録公報2020-023  
 【出願番号】特願2019-556183(P2019-556183)  
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/192 (2006.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/195 (2006.01)  
 A 6 1 K 33/24 (2019.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/282 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/192  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 25/02 1 0 1  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 K 31/195  
 A 6 1 K 33/24  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 25/04  
 A 6 1 K 31/282

【手続補正書】  
 【提出日】令和3年3月18日(2021.3.18)  
 【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】

糖尿病を罹患している被験体における炎症及び慢性疼痛を治療する方法であって、A P E 1のアミノ末端部分を選択的に阻害する、3 - [ ( 5 - ( 2 , 3 - ジメトキシ - 6 - メチル 1 , 4 - ベンゾキノイル ) ] - 2 - ノニル - 2 - プロピオン酸 ( A P X 3 3 3 0 )、 [ ( 2 E ) - 2 - [ ( 3 - メトキシ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) メチリデン ] - N , N - ジエチルペンタンアミド ] ( A P X 2 0 0 9 )、 ( 2 E ) - 2 - [ ( 3 - メトキシ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) メチリデン ] - N , N - ジメチルペンタンアミド ] ( A P X 2 0 0 7 )、 ( 2 E ) - 2 - [ ( 3 - メトキシ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) メチリデン ] - N - メトキシペンタンアミド ] ( A P X 2 0 1 4 )、 ( 2 E ) - 2 - ( 3 - メトキシ - 1 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロナフタレン - 2 - イル ) - N , N , 2 - トリメチルプロパ - 2 - エンアミド ( A P X 2 0 3 2 )、これらの薬学的に許容し得る塩

、及び薬学的に許容し得る溶媒和物、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される脱プリン/脱ピリミジン部位エンドヌクレアーゼ1酸化還元因子1 (APE1/Ref-1) 阻害剤の有効量を前記被験体に投与する工程を含む方法。

**【請求項2】**

前記APE1/Ref-1阻害剤が、3-[ (5-(2,3-ジメトキシ-6-メチル1,4-ベンゾキノイル) ) -2-ノニル-2-プロピオン酸 (APX3330)、[ (2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N,N-ジエチルペンタンアミド] (APX2009)、(2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N-メトキシペンタンアミド] (APX2014)、これらの薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る溶媒和物、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項3】**

白金薬剤、タキサン、ドキシソルピシン、アルカロイド、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、エリブリン、電離放射線、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項4】**

シスプラチン、及びオキサリプラチンから選択される少なくとも1つの追加の治療剤を前記被験体に投与する工程をさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項5】**

前記APE1/Ref-1阻害剤がAPX3330であり、前記被験体に約5µM～約50µMのAPX3330を投与する、請求項4に記載の方法。

**【請求項6】**

糖尿病を罹患している被験体におけるDNA塩基除去修復(BER)経路を強化する方法であって、APE1のアミノ末端部分を選択的に阻害する、3-[ (5-(2,3-ジメトキシ-6-メチル1,4-ベンゾキノイル) ) -2-ノニル-2-プロピオン酸 (APX3330)、[ (2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N,N-ジエチルペンタンアミド] (APX2009)、(2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N,N-ジメチルペンタンアミド] (APX2007)、(2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N-メトキシペンタンアミド] (APX2014)、(2E)-2-(3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)-N,N,2-トリメチルプロパ-2-エンアミド (APX2032)、これらの薬学的に許容し得る塩、及び薬学的に許容し得る溶媒和物からなる群から選択される、脱プリン/脱ピリミジン部位エンドヌクレアーゼ1酸化還元因子1 (APE1/Ref-1) 阻害剤、その薬学的に許容し得る塩又は薬学的に許容し得る溶媒和物の有効量を前記被験体に投与する工程を含む方法。

**【請求項7】**

前記APE1/Ref-1阻害剤が、3-[ (5-(2,3-ジメトキシ-6-メチル1,4-ベンゾキノイル) ) -2-ノニル-2-プロピオン酸 (APX3330)、[ (2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N,N-ジエチルペンタンアミド] (APX2009)、(2E)-2-[ (3-メトキシ-1,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチリデン] -N-メトキシペンタンアミド] (APX2014)、これらの薬学的に許容し得る塩及び薬学的に許容し得る溶媒和物、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項6に記載の方法。

**【請求項8】**

白金薬剤、タキサン、ドキシソルピシン、アルカロイド、サリドマイド、レナリドミド、

ポマリドミド、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、エリブリン、電離放射線、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与する工程をさらに含む、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

シスプラチン、及びオキサリプラチンから選択される少なくとも1つの追加の治療剤を前記被験体に投与する工程をさらに含む、請求項6に記載の方法。

【請求項10】

前記 A P E 1 / R e f - 1 阻害剤が A P X 3 3 3 0 であり、前記被験体に約 5  $\mu$  M ~ 約 5 0  $\mu$  M の A P X 3 3 3 0 を投与する、請求項6に記載の方法。