

【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11月4日(2021.11.4)

【公表番号】特表2020-535142(P2020-535142A)

【公表日】令和2年12月3日(2020.12.3)

【年通号数】公開・登録公報2020-049

【出願番号】特願2020-516839(P2020-516839)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 K 31/4166 (2006.01)

A 6 1 K 31/423 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/433

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 K 31/403

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 K 31/423

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月21日(2021.9.21)

【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】

それを必要とする対象における上昇した血清コレステロールレベルを治療するための薬剤の製造のための A K R 1 A 1 阻害剤および / または A K R 1 B 1 阻害剤の使用であって、

前記薬剤が、前記対象の血清コレステロールおよび / または PCSK9 レベルを低下させるために有効な量の A K R 1 A 1 阻害剤および / または A K R 1 B 1 阻害剤を含む、使用。

【請求項2】

前記対象が、高コレステロール血症、多遺伝子性高コレステロール血症、混合型脂質異常症、冠状動脈性心疾患、急性冠症候群、早期発症型冠状動脈性心疾患、I型糖尿病、II型糖尿病、脂質異常症を伴うII型糖尿病、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、非ア

ルコール性脂肪肝疾患、高トリグリセリド血症、高脂肪酸血症、高脂血症、メタボリックシンドrome、アテローム性動脈硬化症、ApoBの上昇、コレステロールの上昇、LDLコレステロールの上昇、VLDLコレステロールの上昇、もしくは非HDLコレステロールの上昇、末梢血管疾患または脳卒中を有するか、またはそのリスクがある、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記上昇した血清コレステロールレベルが、少なくとも約70mg/dL、100mg/dL、130mg/dL、160mg/dL、または190mg/dLの目標レベルを超える上昇したLDLコレステロールレベルを含む、請求項1に記載の使用。

【請求項4】

前記AKR1A1阻害剤の投与が、少なくとも約190mg/dL、160mg/dL、130mg/dL、100mg/dL、70mg/dL、50mg/dL、または30mg/dLの目標レベルを下回るLDLコレステロールレベルがもたらされる、請求項3に記載の使用。

【請求項5】

前記AKR1A1阻害剤の投与が、ApoB、LDLコレステロール、VLDLコレステロール、非HDLコレステロール、肝臓トリグリセリドレベル、血清トリグリセリド、血清リン脂質、またはそれらの任意の組み合わせの減少がもたらされる、請求項1に記載の使用。

【請求項6】

前記ApoB低下、前記LDLコレステロール低下、前記VLDLコレステロール低下、前記非HDLコレステロール低下、前記肝臓トリグリセリドレベル低下、前記血清トリグリセリド低下、または血清リン脂質低下のうちの少なくとも1つが、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも100%である、請求項5に記載の使用。

【請求項7】

前記AKR1A1阻害剤が選択的または部分的に選択的なAKR1A1阻害剤である、請求項1に記載の使用。

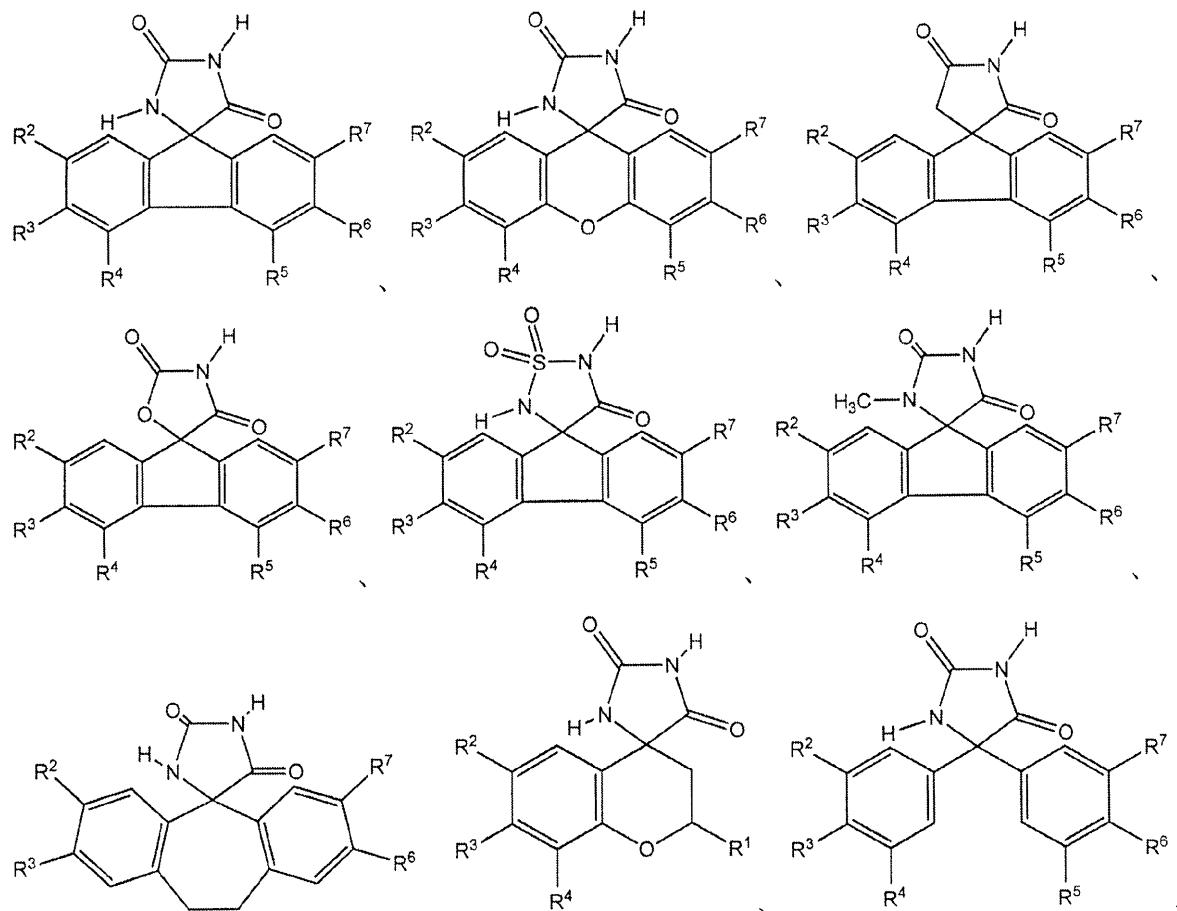
【請求項8】

前記AKR1A1阻害剤が、2,7-ジフルオロ-2'H,5'H-スピロ[フルオレン-9,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオン、およびその類似体を含む、請求項7に記載の使用。

【請求項9】

前記イミレstatt類似体が、以下からなる群から選択される化合物であって、

【化1】



各 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷は、同一または異なり、独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換のC₁ - C₂₋₄アルキル、C₂ - C₂₋₄アルケニル、C₂ - C₂₋₄アルキニル、C₃ - C₂₋₀アリール、5 ~ 6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、5 ~ 14個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル、C₆ - C₂₋₄アルカリル、C₆ - C₂₋₄アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシリル、スルフヒドリル、C₁ - C₂₋₄アルコキシ、C₂ - C₂₋₄アルケニルオキシ、C₂ - C₂₋₄アルキニルオキシ、C₅ - C₂₋₀アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C₂ - C₂₋₄アルコキシカルボニル、C₆ - C₂₋₀アリールオキシカルボニル、C₂ - C₂₋₄アルキルカルボナト、C₆ - C₂₋₀アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C₁ - C₂₋₄アルキル - カルバモイル、アリールカルバモイル、カルバミド、シアノ、アミノ、C₁ - C₂₋₄アルキルアミノ、C₅ - C₂₋₀アリールアミノ、C₂ - C₂₋₄アルキルアミド、C₆ - C₂₋₀アリールアミド、スルファナミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、スルホ、スルホナト、C₁ - C₂₋₄アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C₁ - C₂₋₄アルキルスルフィニル、C₅ - C₂₋₀アリールスルフィニル、C₁ - C₂₋₄アルキルスルホニル、C₅ - C₂₋₀アリールスルホニル、スルホンアミド、およびそれらの組み合わせである化合物、ならびにその薬学的に許容される塩を含む、請求項7に記載の使用。

【請求項10】

前記AKR1A1阻害剤が、AKR1B1に対して、2倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍またはそれ以上のAKR1A1の選択性を有することができる、請求項7に記載の使用。

【請求項11】

前記対象が糖尿病を有するかまたは糖尿病のリスクがあり、前記AKR阻害剤が選択的または部分的に選択的なAKR1B1阻害剤である、請求項7に記載の使用。

【請求項 1 2】

選択的または部分的に選択的な A K R 1 A 1 阻害剤が、選択的または部分的に選択的な A K R 1 B 1 阻害剤と組み合わせて投与される、請求項1 1に記載の使用。

【請求項 1 3】

A K R 1 B 1 阻害剤が、A K R 1 A 1 に対して、2 倍、5 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍またはそれ以上の A K R 1 B 1 の選択性を有することができる、請求項1 2に記載の使用。