

【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】平成30年3月8日(2018.3.8)

【公表番号】特表2017-532285(P2017-532285A)

【公表日】平成29年11月2日(2017.11.2)

【年通号数】公開・登録公報2017-042

【出願番号】特願2016-549442(P2016-549442)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/06	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)
A 6 1 P	27/12	(2006.01)
A 6 1 P	27/10	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	3/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)

A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/495	(2006.01)
A 6 1 K	31/4035	(2006.01)
A 6 1 K	31/4375	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
G 0 1 N	33/68	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 1 2 Q	1/68	(2018.01)

## 【 F I 】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	27/10	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02	

A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/495
A 6 1 K	31/4035
A 6 1 K	31/4375
C 1 2 Q	1/02 Z N A
G 0 1 N	33/15 Z
G 0 1 N	33/50 Z
G 0 1 N	33/68
C 1 2 N	15/00 G
C 1 2 Q	1/68 A

**【手続補正書】****【提出日】**平成30年1月24日(2018.1.24)**【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】**変形性関節症の処置のための薬剤の製造におけるMDM2を阻害する手段の使用。**【請求項2】**骨関節炎の関節中のII型コラーゲンの産生を引き起こすための薬剤の製造におけるMDM2を阻害する手段の使用。**【請求項3】**MDM2を阻害する手段が、イミダゾリン、ジヒドロイミダゾチアゾール、スピロ-オキシンドール、ベンゾジアゼピン、またはピペリジノンである、請求項1または2に記載の使用。**【請求項4】**MDM2を阻害する手段が、ヌトリン-1、ヌトリン-2、ヌトリン-3A、RG-7112、RG7388、R05503781、DS-3032b、MI-63、MI-126、MI-122、MI-142、MI-147、MI-18、MI-219、MI-220、MI-221、MI-773、3-(4-(クロロフェニル)-3-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-2-(4-ニトロベンジル)イソインドリン-1-オン、Serdemetan、AM-8553、CGM097、R0-2443、およびR0-5963から選択される、請求項1または2に記載の使用。**【請求項5】**MDM2を阻害する手段が、シス-イミダゾリンである、請求項1または2に記載の使用。**【請求項6】**シス-イミダゾリンが、ヌトリン-1、ヌトリン-2、ヌトリン-3A、およびRG-7112から選択される、請求項5に記載の使用。

**【請求項 7】**

薬剤が、骨関節炎の関節への投与のために処方される、請求項 1 または 2 に記載の使用。

**【請求項 8】**

M D M 2 を阻害する手段である化合物を含有している医薬組成物であって、骨関節炎の関節への投与のために処方される、医薬組成物。

**【請求項 9】**

M D M 2 を阻害する手段が、ヌトリン - 1 、ヌトリン - 2 、ヌトリン - 3 A 、 R G - 7 1 1 2 、 R G 7 3 8 8 、 R 0 5 5 0 3 7 8 1 、 D S - 3 0 3 2 b 、 M I - 6 3 、 M I - 1 2 6 、 M I - 1 2 2 、 M I - 1 4 2 、 M I - 1 4 7 、 M I - 1 8 、 M I - 2 1 9 、 M I - 2 2 0 、 M I - 2 2 1 、 M I - 7 7 3 、 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( ( 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) メトキシ ) - 2 - ( 4 - ニトロベンジル ) イソインドリン - 1 - オン 、 S e r d e m e t a n 、 A M - 8 5 5 3 、 C G M 0 9 7 、 R 0 - 2 4 4 3 、および R 0 - 5 9 6 3 から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 10】**

M D M 2 を阻害する手段が、シス - イミダゾリンである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

シス - イミダゾリンが、ヌトリン - 1 、ヌトリン - 2 、ヌトリン - 3 A 、および R G - 7 1 1 2 から選択される、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

**【請求項 12】**

徐放性製剤である、請求項 8 乃至 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 13】**

ヒアルロン酸、ゲル、ポリマーマトリックス、または微粒子を含有している、請求項 8 乃至 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

請求項 8 乃至 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の単位用量および変形性関節症の処置における医薬組成物の使用および付随する利点を説明する添付文書を含む、医薬品。

**【請求項 15】**

老化細胞を選択的に殺す方法であって、

老化細胞を M D M 2 を阻害する手段と接触させる工程を含み、ここで老化細胞が、老化細胞に関連するポリペプチド p 1 6 I N K 4 <sup>a</sup> を発現する非癌性細胞として特徴づけられる、方法。

**【請求項 16】**

老化細胞が、細胞老化関連の - ガラクトシダーゼ ( S A - - G a l ) を生成するものとして特徴づけられる、請求項 1 5 に記載の方法。

**【請求項 17】**

M D M 2 を阻害する手段が、イミダゾリン、ジヒドロイミダゾチアゾール、スピロ - オキシンドール、ベンゾジアゼピン、またはペパリジノンである、請求項 1 5 に記載の方法。

**【請求項 18】**

M D M 2 を阻害する手段が、ヌトリン - 1 、ヌトリン - 2 、ヌトリン - 3 A 、 R G - 7 1 1 2 、 R G 7 3 8 8 、 R 0 5 5 0 3 7 8 1 、 D S - 3 0 3 2 b 、 M I - 6 3 、 M I - 1 2 6 、 M I - 1 2 2 、 M I - 1 4 2 、 M I - 1 4 7 、 M I - 1 8 、 M I - 1 8 9 、 M I - 2 2 0 、 M I - 2 1 8 、 M I - 7 7 3 、 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ( ( 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) メトキシ ) - 2 - ( 4 - ニトロベンジル ) イソインドリン - 1 - オン 、 S e r d e m e t a n 、 A M - 8 5 5 3 、 C G M 0 9 7 、 R 0 - 2 0 4 3 、および R 0 - 5 9 6 3 から選択される、請求項 1 5 乃至 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 19】**

MDM2を阻害する手段が、シス-イミダゾリンである、請求項15乃至17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

シス-イミダゾリンが、ヌトリン-1、ヌトリン-2、ヌトリン-3A、およびRG-7112から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

老化細胞が、線維芽細胞、上皮細胞、平滑筋細胞、または前脂肪細胞である、請求項15乃至17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

老化関連の疾病のために単独療法としての単回投与のために処方された医薬組成物であって、癌を処置するのに有効な量未満の量で非老化細胞と比較して老化細胞を選択的に殺す、小分子の老化細胞破壊薬剤を含む、医薬組成物。

【請求項23】

小分子の老化細胞破壊薬剤が、MDM2、Bcl-xLまたはAktの特異的阻害剤である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

小分子の老化細胞破壊薬剤が、Bcl-xLまたはBcl-2を阻害する手段である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項25】

小分子の老化細胞破壊薬剤が、MDM2を阻害する手段である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項26】

MDM2を阻害する手段が、ヌトリン-1、ヌトリン-2、ヌトリン-3A、RG-7112、RG7388、R05503781、DS-3032b、MI-63、MI-126、MI-122、MI-142、MI-147、MI-18、MI-219、MI-220、MI-221、MI-773、3-(4-クロロフェニル)-3-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-2-(4-ニトロベンジル)イソインドリン-1-オン、Serdemetan、AM-8553、CGM097、R0-2443、およびR0-5963から選択される、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項27】

小分子の老化細胞破壊薬剤が、4-[[(4S,5R)-4,5-ビス(4-クロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-2-[4-メトキシ-2-(1-メチルエトキシ)フェニル]-1H-イミダゾール-1-イル]カルボニル]-2-ピペラジノン、またはその薬学的に許容可能な塩である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項28】

老化関連の疾病が、変形性関節症、アテローム性動脈硬化、肺疾患、心臓のストレスの影響に抵抗する不十分な能力、化学療法の副作用、または糖尿病である、請求項22乃至27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

老化関連の疾患の処置のための薬剤の製造におけるシス-イミダゾリンであるMDM2を阻害する手段の使用。

【請求項30】

シス-イミダゾリンが、ヌトリン-1、ヌトリン-2、ヌトリン-3A、およびRG-7112から選択される、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

老化関連の疾病が、変形性関節症またはアテローム性動脈硬化である、請求項29または30に記載の使用。

【請求項32】

眼の疾患の処置のための薬物の製造におけるBcl-2、Bcl-w、またはBcl-xLを阻害する手段の使用。

**【請求項 3 3】**

眼の疾病が、眼底疾患である、請求項 3 2 に記載の使用。

**【請求項 3 4】**

眼の疾病が、加齢黄斑変性症である、請求項 3 2 に記載の使用。

**【請求項 3 5】**

眼の疾病が、緑内障である、請求項 3 2 に記載の使用。

**【請求項 3 6】**

化学療法の副作用を減少または軽減するための薬剤の製造における B c 1 - 2 、 B c 1 - w 、または B c 1 - x L を阻害する手段の使用。

**【請求項 3 7】**

B c 1 - 2 、 B c 1 - w 、または B c 1 - x L を阻害する手段が、ベンゾチアゾール - ヒドラゾン、アミノピリジン、ベンズイミダゾール、テトラヒドロキノリン、またはフェノキシル化合物である、請求項 3 2 乃至 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 3 8】**

B c 1 - 2 、 B c 1 - w 、または B c 1 - x L を阻害する手段が、 W E H I - 5 3 9 、 A - 1 1 5 5 4 6 3 、 A B T - 7 3 7 、および A B T - 2 6 3 ( N a v i t o c l a x ) から選択される、請求項 3 2 乃至 3 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 3 9】**

眼の疾病的処置のための眼における又は眼のまわりの投与のために処方された医薬組成物であって、

ここで医薬組成物が、 B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する有効な量の手段を含有し、

ここで B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段が、 1 0 , 0 0 0 未満の分子量の小分子である、医薬組成物。

**【請求項 4 0】**

眼の疾病が、眼底疾患である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 1】**

眼の疾病が、加齢黄斑変性症である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 2】**

眼の疾病が、緑内障である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 3】**

硝子体内への又は結膜への適用による投与のために処方された、請求項 3 9 乃至 4 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

**【請求項 4 4】**

肺の疾病的処置のために肺への投与のために製剤された医薬組成物の単位用量であって、

ここで医薬組成物は、 1 0 , 0 0 0 未満の分子量の小分子である B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段を含み、

ここで医薬組成物の処方および単位用量で B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段の量は、単位用量を、老化細胞を除去する及び少なくとも 2 週間肺の疾病的症状を軽減するのに有効であるように構成される、単位用量。

**【請求項 4 5】**

肺の疾病が、特発性肺線維症 ( I P F ) である、請求項 4 4 に記載の単位用量。

**【請求項 4 6】**

肺の疾病が、慢性閉塞性肺疾患 ( C O P D ) である、請求項 4 4 に記載の単位用量。

**【請求項 4 7】**

肺の疾病が、喫煙によって引き起こされるか又は悪化させられる、請求項 4 4 に記載の単位用量。

**【請求項 4 8】**

医薬組成物が、吸入または気管挿管による投与のためにエアロゾル製剤として処方され

る、請求項 4 4 乃至 4 7 のいずれか 1 項に記載の単位用量。

【請求項 4 9】

B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段が、ベンゾチアゾール - ヒドラン、アミノピリジン、ベンズイミダゾール、テトラヒドロキノリン、またはフェノキシル化合物である、請求項 3 9 乃至 4 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または単位用量。

【請求項 5 0】

単回投与として投与されたときに少なくとも 2 か月間有効であるように処方される、請求項 3 9 乃至 4 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または単位用量。

【請求項 5 1】

B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段が、核酸ではなく、窒素 - 水素および酸素 - 水素の結合の形態でせいぜい 5 つの水素結合供与体を有する、請求項 3 9 乃至 4 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または単位用量。

【請求項 5 2】

B c 1 - 2 または B c 1 - x L を選択的に阻害する手段が、W E H I - 5 3 9、A - 1 1 5 5 4 6 3、A B T - 5 0 7、および A B T - 2 6 3 (N a v i t o c l a x) から選択される、請求項 3 9 乃至 4 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または単位用量。

【請求項 5 3】

眼の疾病または肺の疾病を処置するための医薬組成物の使用および付隨する利点を説明する情報の添付文書が添付された、請求項 3 9 乃至 5 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物または単位用量を含む、医薬品。