

【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 3 月 11 日 (2021.3.11)

【公表番号】特表 2020-510632 (P2020-510632A)

【公表日】令和 2 年 4 月 9 日 (2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報 2020-014

【出願番号】特願 2019-542183 (P2019-542183)

【国際特許分類】

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/542 (2006.01)

C 0 7 K 16/44 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/62 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 19/00

G 0 1 N 33/50 Z N A Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/542 A

C 0 7 K 16/44

C 0 7 K 14/47

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 49/00

A 6 1 K 38/16

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

G 0 1 N 21/64 F

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/62 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 1 月 27 日 (2021.1.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 2 3 9 】

本願を通じて、様々な刊行物が参照されている。本発明が関連する分野の現状をさらに十分に説明する目的で、これらの刊行物の開示内容は、本願での参照により、その全体が、本明細書に援用される。上に示した実施例と実施形態を参照して、本発明について説明してきたが、本発明の趣旨から逸脱しなければ、様々な修正を行えることを理解されたい。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様 1)

(i) その C R B N の N 末端にユウロピウム－抗 H i s 抗体を有する C R B N と、 (i i) C y 5 コンジュゲート小分子とを含む複合体であって、前記 C y 5 コンジュゲート小分子が前記 C R B N と結合する前記複合体。

(態様 2)

D D B 1 をさらに含む、態様 1 に記載の複合体。

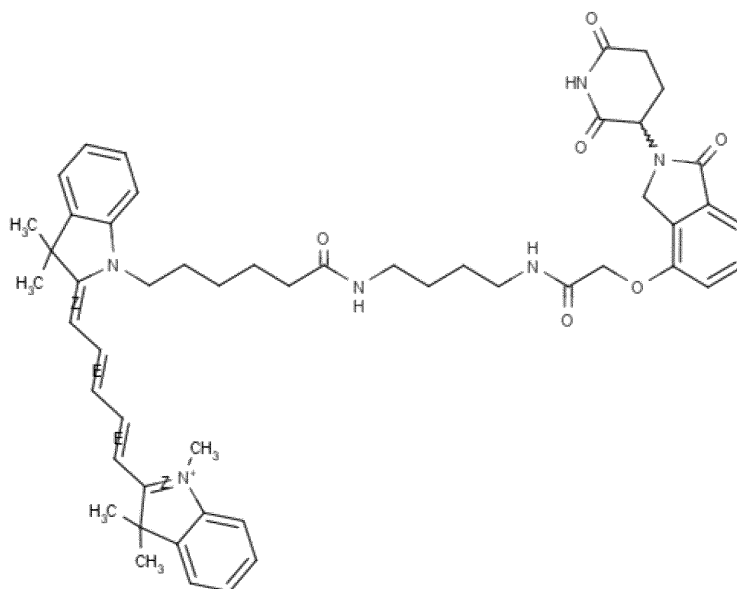
(態様 3)

前記 C y 5 コンジュゲート小分子が、前記 C R B N において T r p 3 8 0、T r p 3 8 6 及び T r p 4 0 0 によって形成された疎水性のトリトリプトファンポケット内で結合する、態様 1 または 2 に記載の複合体。

(態様 4)

前記 C y 5 コンジュゲート小分子が、下記の式 (I) の構造を有する、態様 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の複合体。

(化 1)



(I)

(態様 5)

化合物がセレブロン (C R B N) に結合するかの判断方法であって、前記化合物を複合体と接触させることを含む、前記複合体が、

(i) その C R B N の N 末端にユウロピウム－抗 H i s 抗体を有する C R B N と、

(i i) C y 5 コンジュゲート小分子と、を含む、前記 C y 5 コンジュゲート小分子が前記 C R B N と結合する前記方法。

(態様 6)

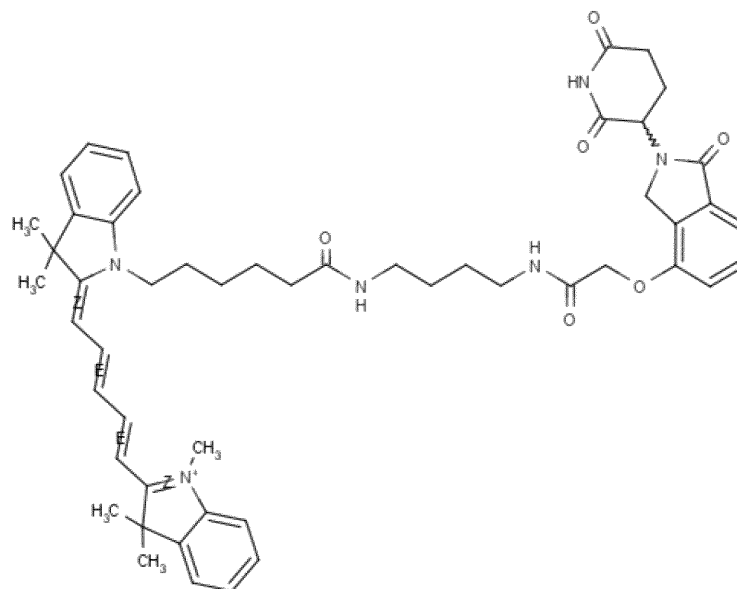
前記複合体が D D B 1 をさらに含む、態様 5 に記載の方法。

(態様 7)

前記 C y 5 コンジュゲート小分子が、前記 C R B N において T r p 3 8 0、T r p 3 8 6 及び T r p 4 0 0 によって形成された疎水性のトリトリプトファンポケット内で結合する、態様 5 または 6 に記載の方法。

(態様 8)

前記 Cy 5 コンジュゲート小分子が、下記の式 (I) の構造を有する、態様 5～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(化 2)

(I)

(態様 9)

前記化合物を前記複合体と接触させた後に、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を測定することをさらに含む、態様 5～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 10)

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、FRET を測定することをさらに含む、態様 9 に記載の方法。

(態様 11)

前記化合物を前記複合体と接触させた後に、FRET が減少した場合に、前記化合物が前記 CRBN に結合すると判断することをさらに含む、態様 9～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 12)

340 nm で励起して、615 nm での発光 (Non-FRET 発光) と 665 nm での発光 (FRET 発光) をモニタリングすることによって FRET を観察する、態様 9～10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 13)

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、第 1 の FRET 効率を求め、前記化合物を前記複合体と接触させた後に、第 2 の FRET 効率を求め、FRET 効率が、615 nm での Non-FRET 発光に対する 665 nm での FRET 発光の比率である、態様 12 に記載の方法。

(態様 14)

前記第 2 の FRET 効率が、前記第 1 の FRET 効率よりも低い場合に、前記化合物が前記 CRBN に結合すると判断することをさらに含む、態様 13 に記載の方法。

(態様 15)

セレブロン (CRBN) に対する化合物の親和性の測定方法であって、前記化合物を複合体と接触させることを含み、前記複合体が、

(i) その CRBN の N 末端にユウロビウム-抗 His 抗体を有する CRBN と、

(ii) Cy 5 コンジュゲート小分子と、を含み、前記 Cy 5 コンジュゲート小分子が前記 CRBN と結合する前記方法。

(態様 16)

前記複合体が、DDB1をさらに含む、態様15に記載の方法。

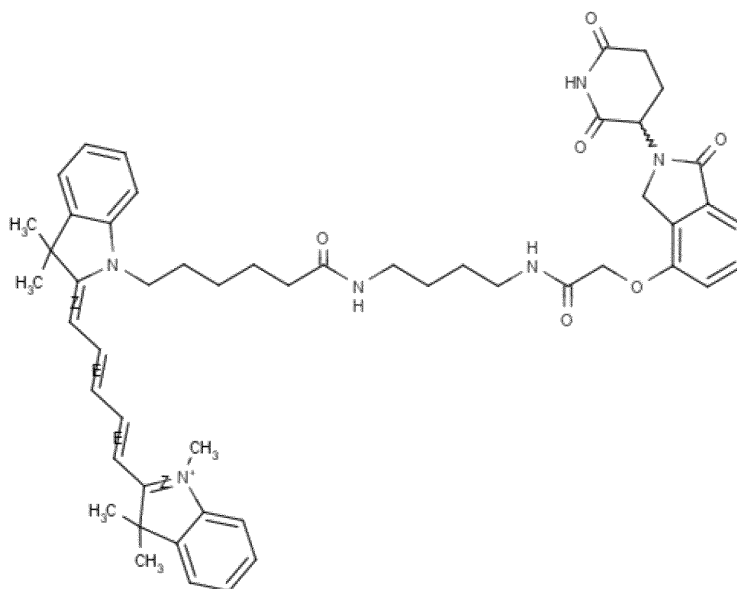
(態様17)

前記Cy5コンジュゲート小分子が、前記CRBNにおいてTrp380、Trp386及びTrp400によって形成された疎水性のトリトリプトファンポケット内で結合する、態様15または16に記載の方法。

(態様18)

前記Cy5コンジュゲート小分子が、下記の式(I)の構造を有する、態様15～17のいずれか1項に記載の方法。

(化3)



(I)

(態様19)

前記化合物を前記複合体と接触させた後に、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)を測定することをさらに含む、態様15～18のいずれか1項に記載の方法。

(態様20)

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、FRETを測定することをさらに含む、態様19に記載の方法。

(態様21)

340nmで励起して、615nmでの発光(Non-FRET発光)と665nmでの発光(FRET発光)をモニタリングすることによってFRETを観察する、態様19～20のいずれか1項に記載の方法。

(態様22)

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、第1のFRET効率を求め、前記化合物を前記複合体と接触させた後に、第2のFRET効率を求め、FRET効率が、615nmでのNon-FRET発光に対する665nmでのFRET発光の比率である、態様21に記載の方法。

(態様23)

前記第1のFRET効率と前記第2のFRET効率との差を測定することによって、CRBNに対する前記化合物の親和性を求める、態様22に記載の方法。

(態様24)

疾患を治療するための化合物の特定方法であって、前記化合物を複合体と接触させることを含み、前記複合体が、

(i) そのCRBNのN末端にユウロピウム-抗His抗体を有するCRBNと、

(ii) Cy5コンジュゲート小分子と、を含み、前記Cy5コンジュゲート小分子が前記CRBNと結合する前記方法。

前記複合体が DDB1 をさらに含む、態様 24 に記載の方法。

前記 C y 5 コンジュゲート小分子が、前記 C R B N において T r p 3 8 0、T r p 3 8 6 及び T r p 4 0 0 によって形成された疎水性のトリトリプトファンポケット内で結合する、態様 2 4 または 2 5 に記載の方法。

前記 Cy 5 コンジュゲート小分子が、下記の式 (I) の構造を有する、態様 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

C[C@H]1c2ccccc2N1C(=C/C=C/C=C/C=C/C(=O)NCCCCNC(=O)NCCCCNC(=O)COc3ccc4c(c3)C(=O)N4C5=CC=CC=C5)C(C)(C)c6ccccc6

前記化合物を前記複合体と接触させた後に、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を測定することをさらに含む、態様24～27のいずれか1項に記載の方法。

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、FRETを測定することをさらに含む、態様28に記載の方法。

前記化合物を前記複合体と接触させた後に、FRETが減少した場合に、前記疾患の治療に、前記化合物を使用できる可能性があることをさらに含む、態様28～29のいずれか1項に記載の方法。

340 nmで励起して、615 nmでの発光（Non-FRET発光）と665 nmでの発光（FRET発光）をモニタリングすることによってFRETを観察する、態様28～29のいずれか1項に記載の方法。

前記化合物を前記複合体と接触させる前に、第1のFRET効率を求め、前記化合物を前記複合体と接触させた後に、第2のFRET効率を求め、FRET効率が、615 nmでのNon-FRET発光に対する665 nmでのFRET発光の比率である、態様31に記載の方法。

前記第 2 の F R E T 効率が、前記第 1 の F R E T 効率よりも低い場合に、前記疾患の治療に、前記化合物を使用できる可能性があることをさらに含む、態様 3 2 に記載の方法。

(態様 3 4)

前記疾患が、C R B N 介在性疾患である、態様 2 4 に記載の方法。

(態様 3 5)

態様 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の複合体を含む組成物。