

【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9月9日(2021.9.9)

【公開番号】特開2021-109880(P2021-109880A)

【公開日】令和3年8月2日(2021.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2021-034

【出願番号】特願2021-20352(P2021-20352)

【国際特許分類】

C 0 7 K	14/525	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	19/10	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/16	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	5/14	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4188 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 47/42 (2017.01)
 G 1 6 B 30/00 (2019.01)
 A 6 1 K 47/62 (2017.01)

【 F I 】

C 0 7 K 14/525
 A 6 1 P 29/00 Z N A
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 11/16
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 13/02
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 17/00
A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/427
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/4188
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 47/42
G 1 6 B 30/00
A 6 1 K 47/62

【手続補正書】

【提出日】令和3年7月1日(2021.7.1)

【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】

配列番号36のアミノ酸配列、又は対応する配列のアミノ酸配列を含むタンパク質サブユニットのTNF α トリマーと、該TNF α トリマーに結合することができる化合物とを含む複合体を含む治療剤であって、

化合物-トリマー複合体がTNFR1に結合し、TNFR1を介してトリマーにより誘導されるシグナル伝達を減弱させ、ファーマコフォアが以下の残基：サブユニットAのLeu57；サブユニットBのTyr119；サブユニットBのGly121；サブユニットBのGly122；サブユニットCのTyr59；サブユニットCのLeu120；及びサブユニットCのTyr151の全ての4Å以内にあるように、該化合物がTNF α トリマー内に結合しているファーマコフォアを含み、ここで該トリマー内の該ファーマコフォアの位置はX線結晶解析により決定され、

該ファーマコフォアが、2個の縮合した5又は6員環（「R3」及び「R2」に中心を有する）からなり、一方の環（R2に中心を有する）がH結合アクセプター（「A1」）を有し、連結非水素原子を介してさらなる5又は6員環（「R4」に中心を有する）にも置換されており、

該治療剤は、関節リウマチ、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、パーキンソン病及びてんかんのうちの1つ又は複数を含む、自己免疫障害及び炎症障害；神経障害及び神経変性障害；疼痛及び侵害受容性障害；並びに心血管障害のうちの1つ又は複数に罹患している対象を治療するためのものである、

上記治療剤。

【請求項2】

（a）R2環が5又は6員であり、

（b）R3環が5又は6員であり、

(c) R 4 環が 5 又は 6 員であり、

(d) R 2 環が芳香族又はヘテロ芳香族であり、

(e) R 3 環が芳香族又はヘテロ芳香族であり、

(f) R 4 環が芳香族又はヘテロ芳香族であり、

(g) 縮合環が 2 個の原子を共有し、

(h) 連結非水素原子が炭素、窒素、又は酸素であり、

(i) A 1 特徴部が R 2 環中の窒素又は酸素原子によるものであり、

(j) A 1 特徴部が TNF α トリマーのサブユニット C 上の Tyr 151 の側鎖に水素結合し、

(k) R 2、R 3 及び R 4 環、並びに A 1 特徴部が、以下の表に記載の TNF α トリマー構造体内に配置されており、

【表 1】

TNF α トリマーアミノ酸	TNF α トリマーアミノ酸の 4 Å 以内の ファーマコフォア特徴部
Tyr151 サブユニット C	A1 水素結合アクセプター
Tyr59 サブユニット C	R2, R3 環
Leu120 サブユニット C	R2, R3 環
Leu57 サブユニット A	R3, R4 環
Tyr119 サブユニット B	R4 環
Gly121 サブユニット B	R4 環
Gly122 サブユニット B	R4 環

(l) R 2、R 3、R 4 及び A 1 特徴部の間の距離の 1 つ又は複数が、以下の表に記載の値の 10 % 以内にあり、

【表 2】

部位 1 特徴部	部位 2 特徴部	距離(Å)
A1	R2	1.187
A1	R3	2.737
A1	R4	5.661
R2	R3	2.107
R2	R4	4.650
R3	R4	5.088

(m) R 2、R 3、R 4 及び A 1 特徴部の間の角度の 1 つ又は複数が、以下の表に記載の値の 10 % 以内にあり、

【表 3】

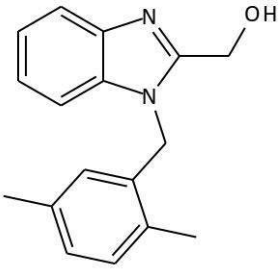
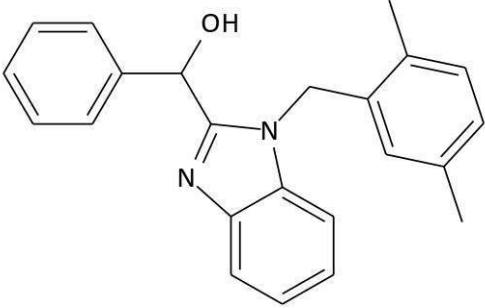
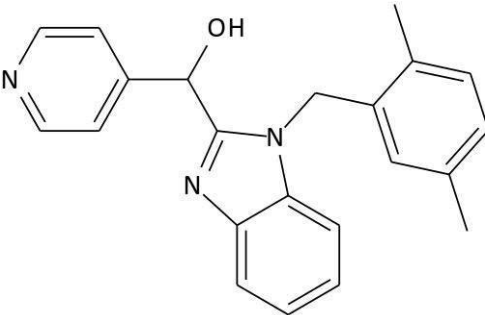
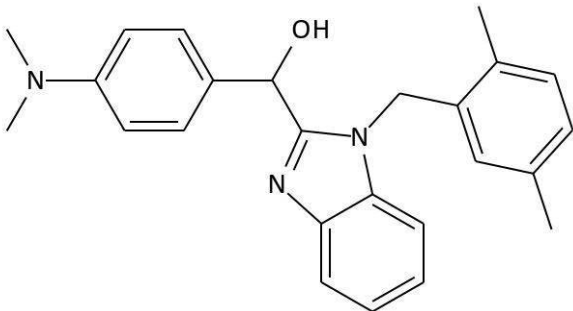
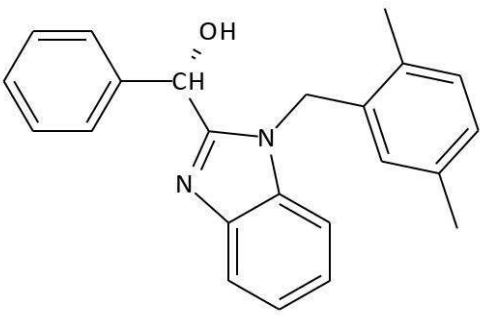
部位 1 特徴部	部位 2 特徴部	部位 3 特徴部	角度(度)
R2	A1	R3	46.6
R2	A1	R4	28.2
R3	A1	R4	63.9
A1	R2	R3	109.2
A1	R2	R4	144.9
R3	R2	R4	89.5
A1	R3	R2	24.2
A1	R3	R4	87.3
R2	R3	R4	66.0
A1	R4	R2	6.9
A1	R4	R3	28.9
R2	R4	R3	24.5

(n) R3 - R2 - R4 の角度が、TNF α トリマーの非対称化に関与するバナナ形を画定し、

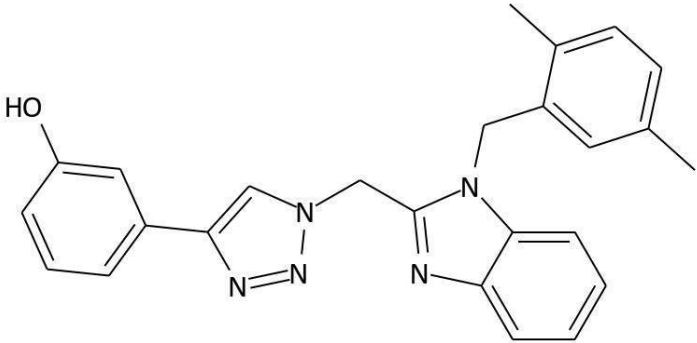
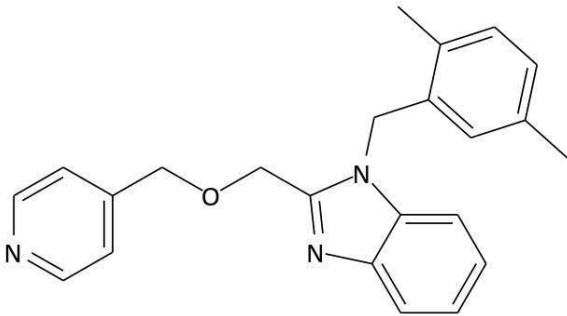
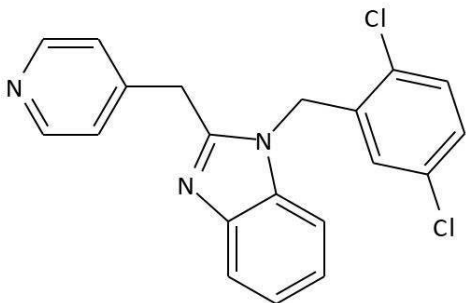
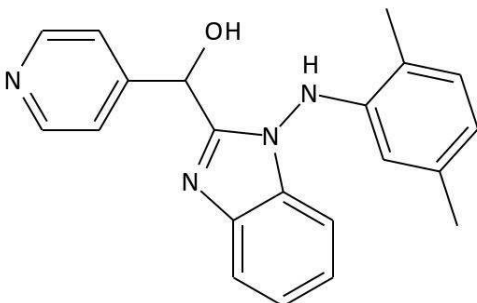
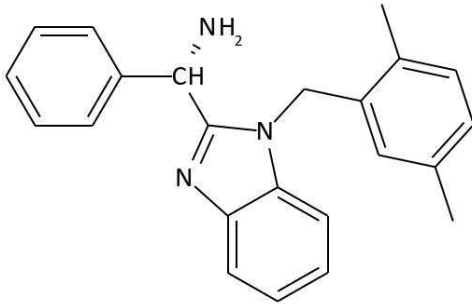
(o) ファーマコフォアを含む化合物が 20 ～ 41 個の非水素原子を有し、及び／又は

(p) 化合物が以下の表に記載の化合物 (1) ～ (64) のいずれか 1 つである、

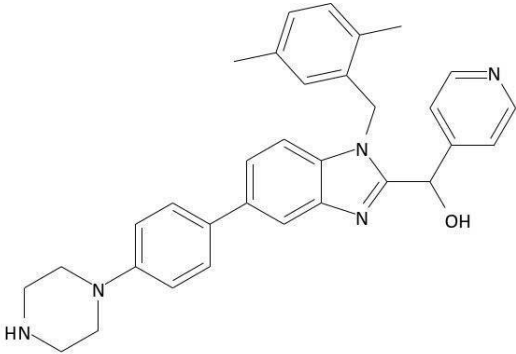
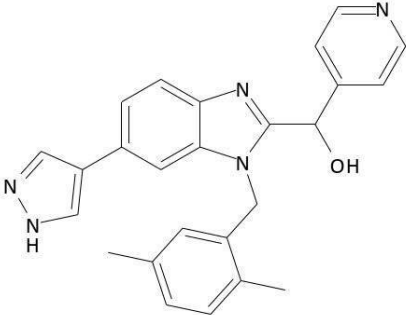
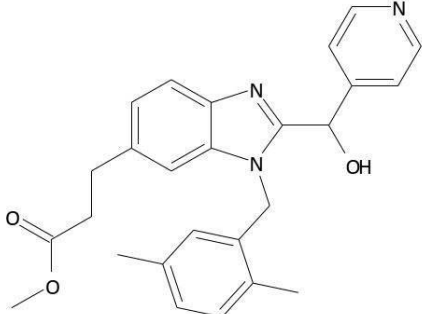
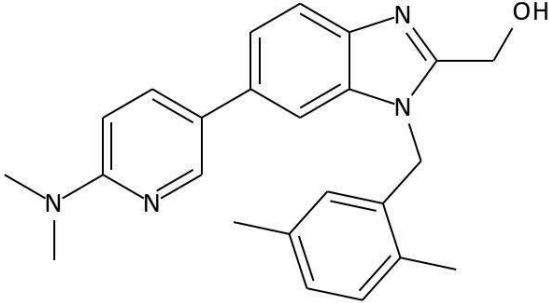
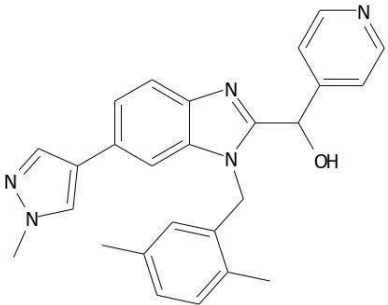
【表 4 - 1】

化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	

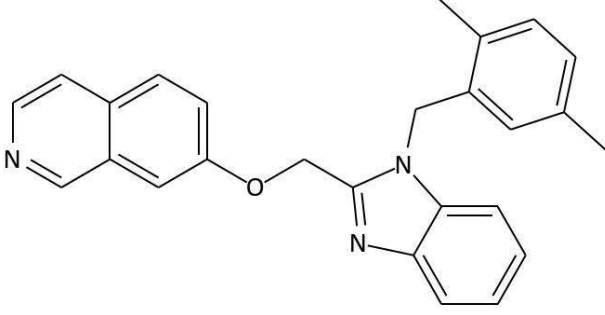
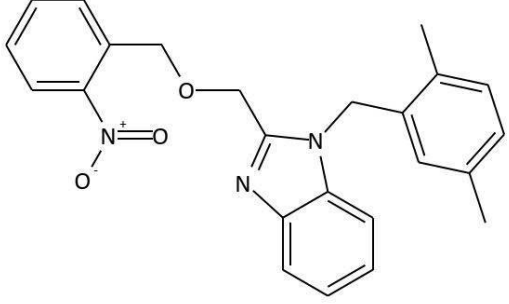
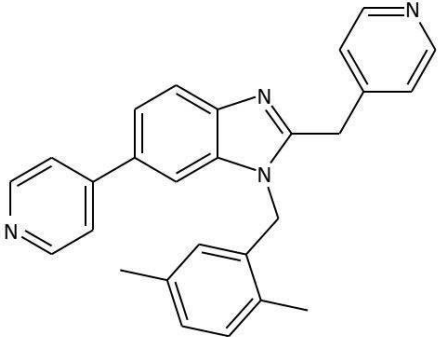
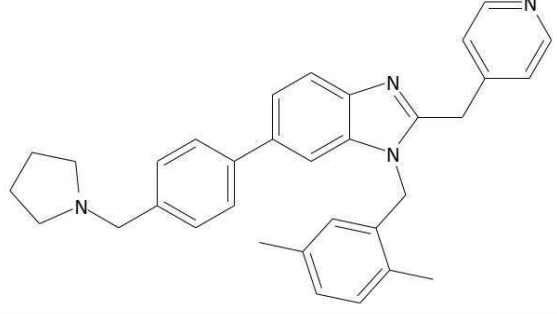
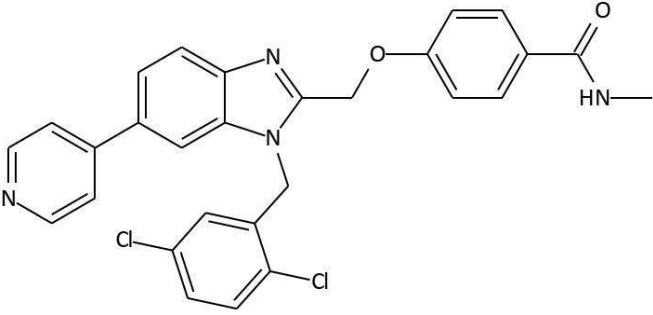
【表 4 - 2】

6	
7	
8	
9	
10	

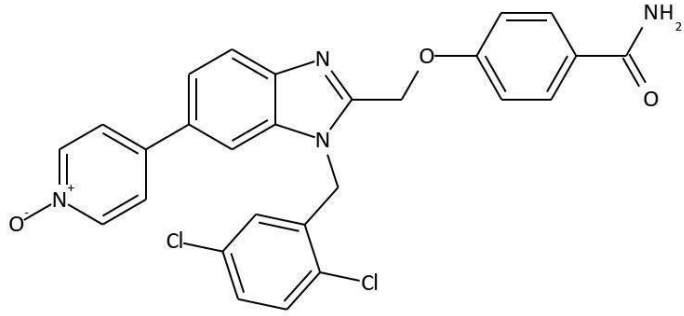
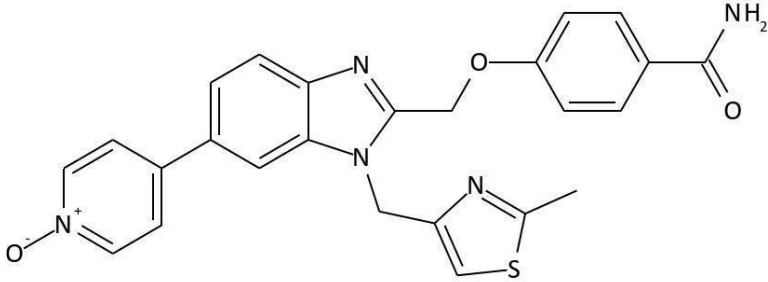
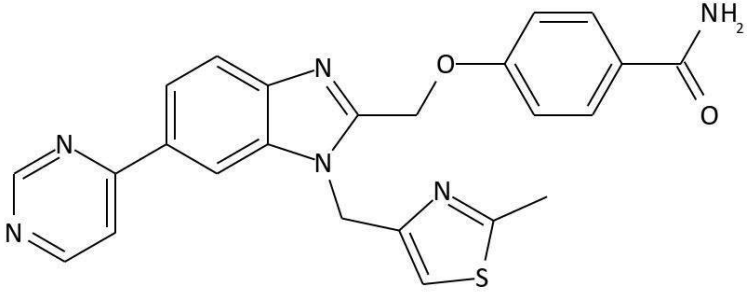
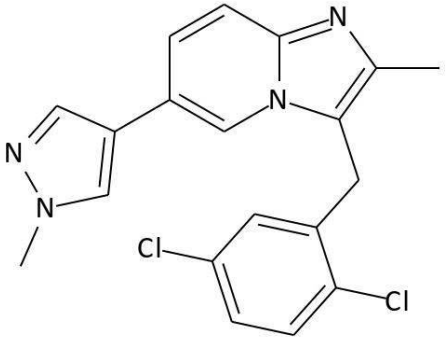
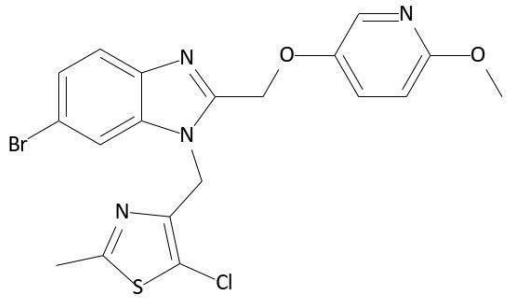
【表 4 - 3】

11	
12	
13	
14	
15	

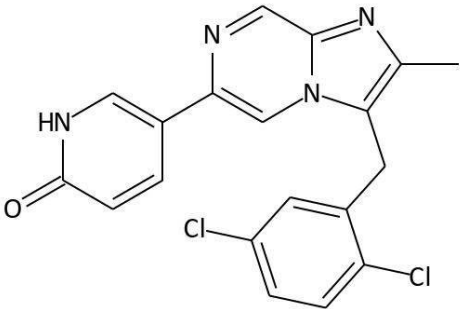
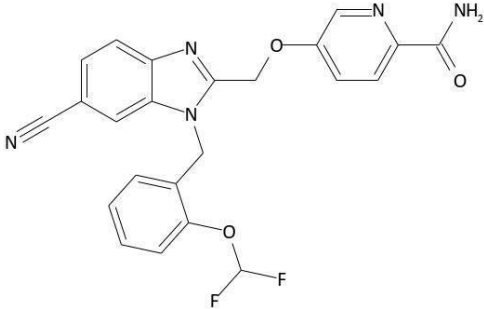
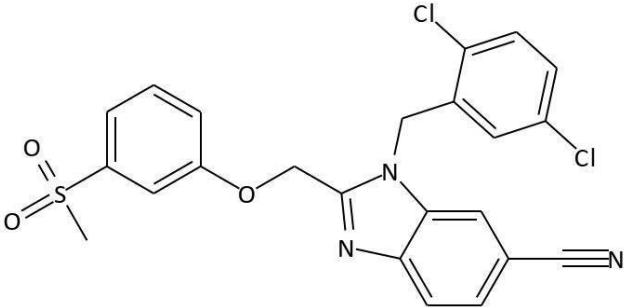
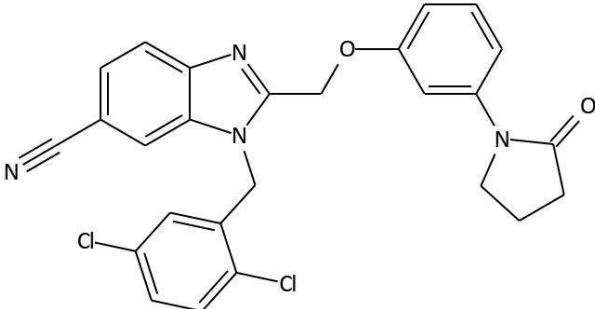
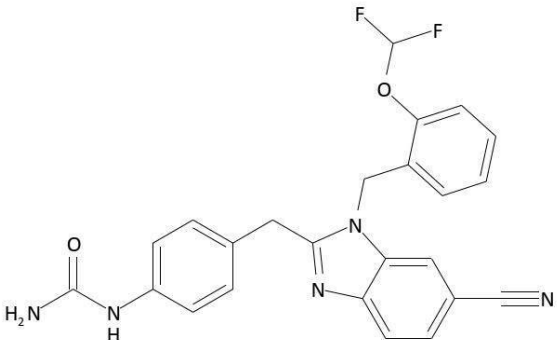
【表 4 - 4】

16	
17	
18	
19	
20	

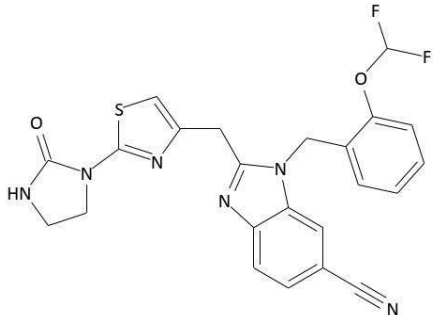
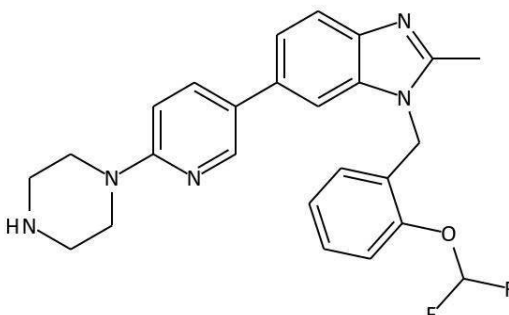
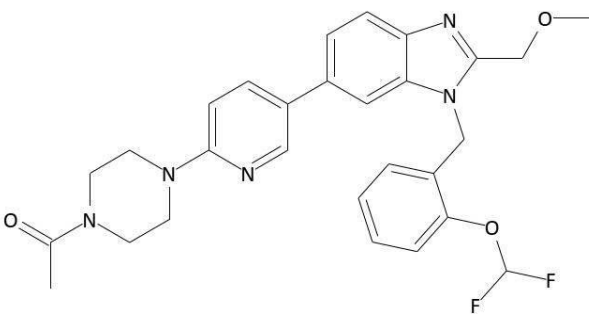
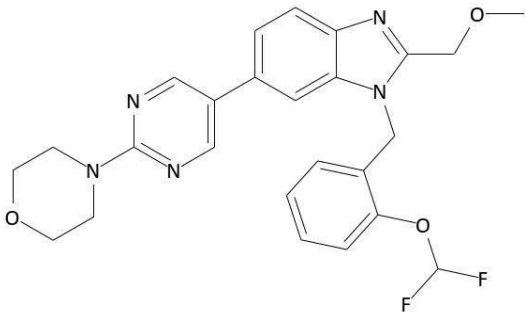
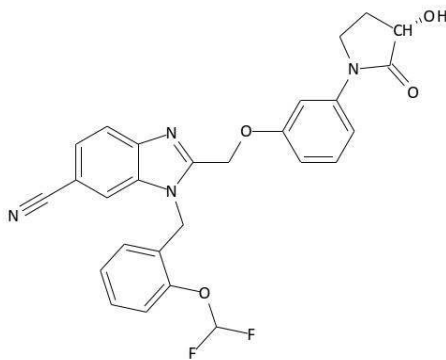
【表 4 - 5】

21	
22	
23	
24	
25	

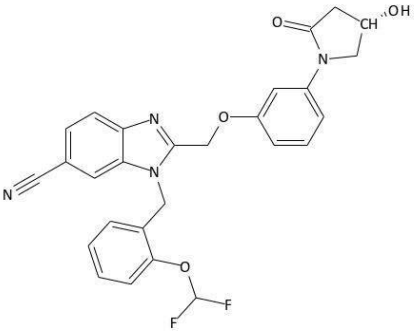
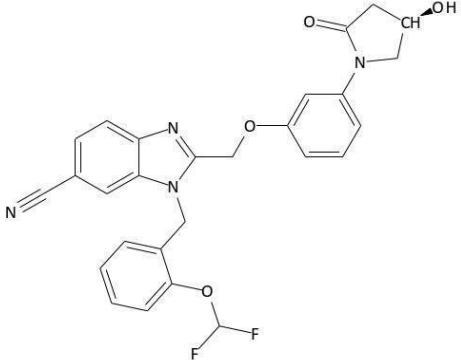
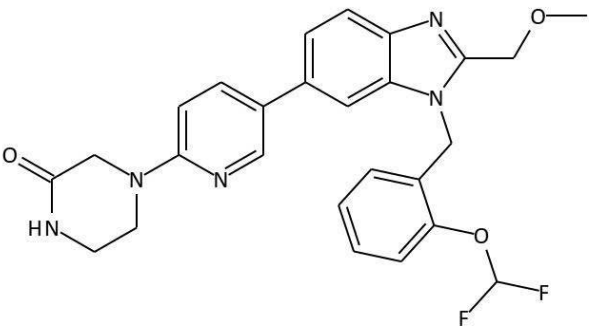
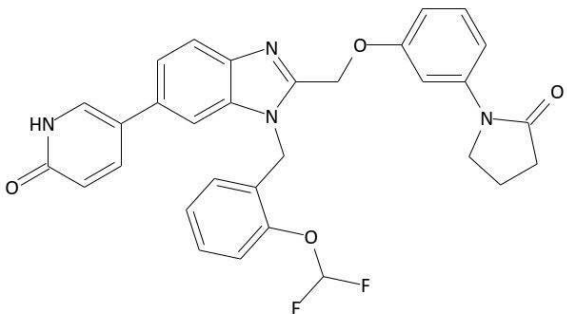
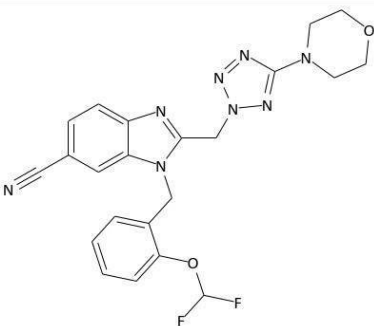
【表 4 - 6】

26	
27	
28	
29	
30	

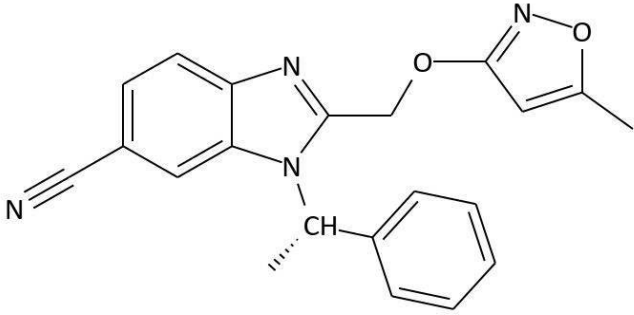
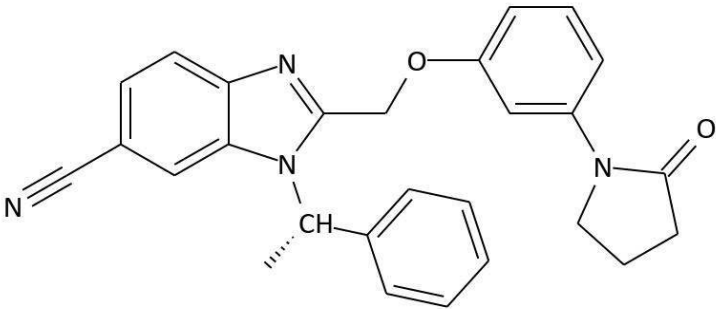
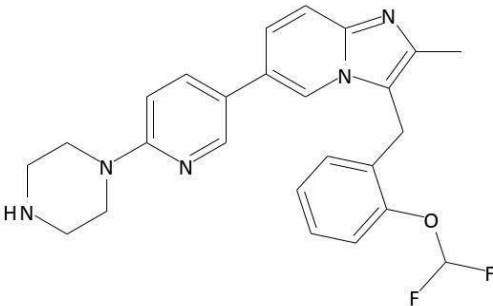
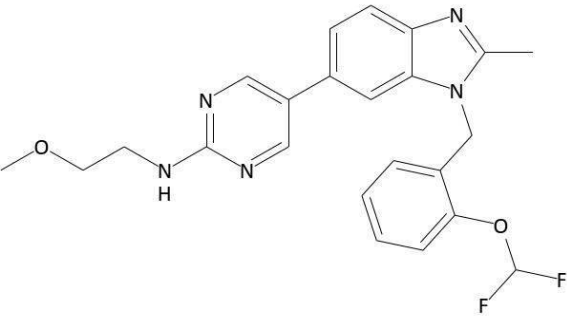
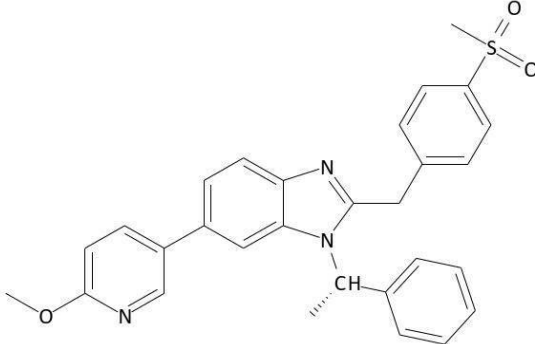
【表 4 - 7】

31	
32	
33	
34	
35	

【表 4 - 8】

36	
37	
38	
39	
40	

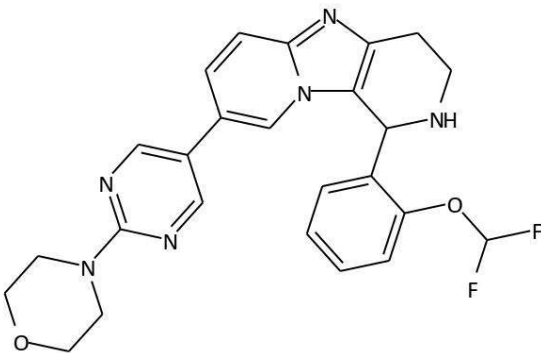
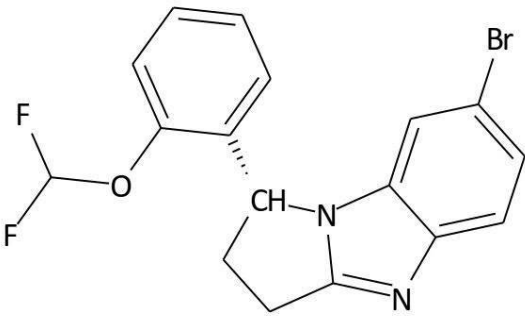
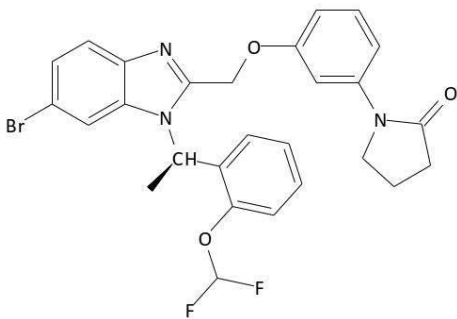
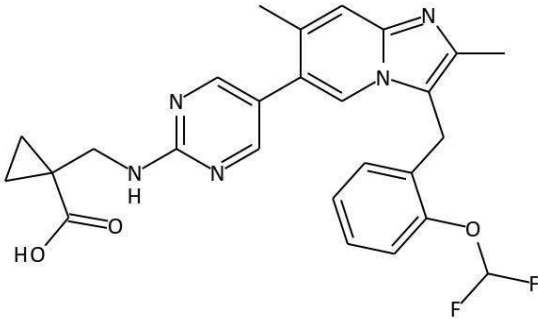
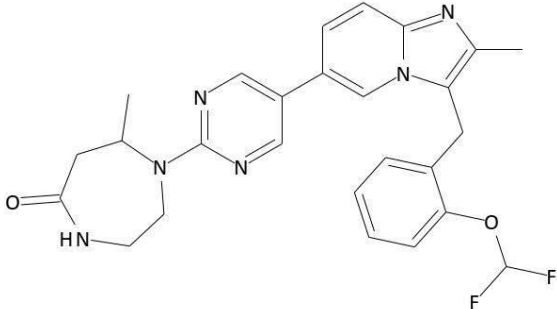
【表 4 - 9】

41	
42	
43	
44	
45	

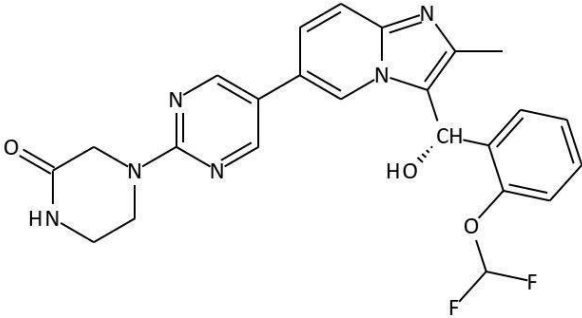
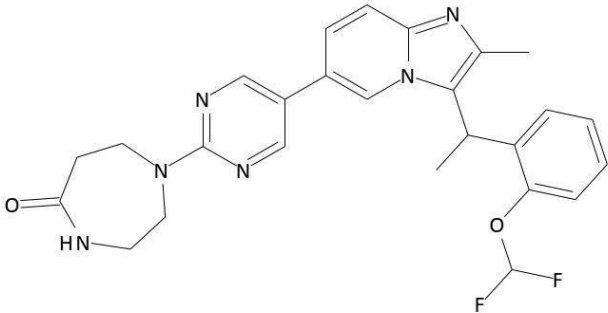
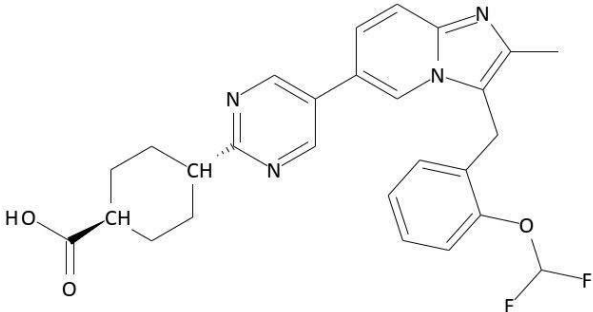
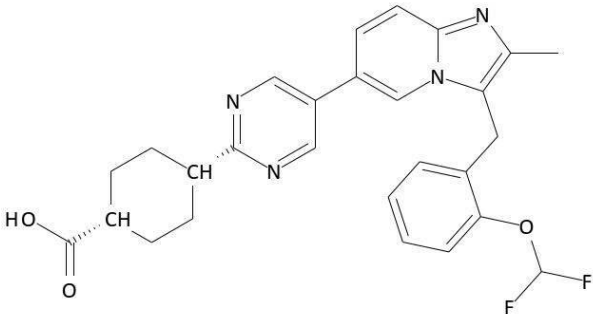
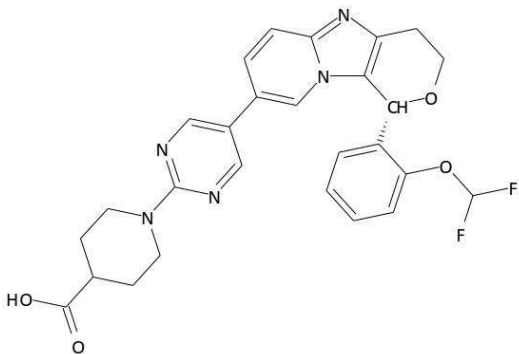
【表 4-10】

[illegible]

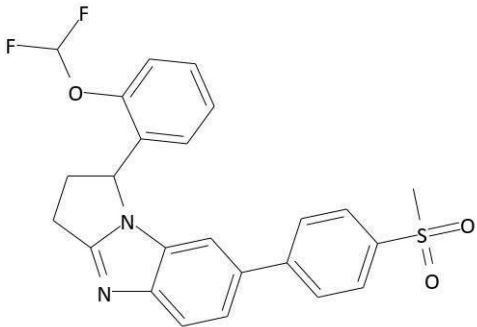
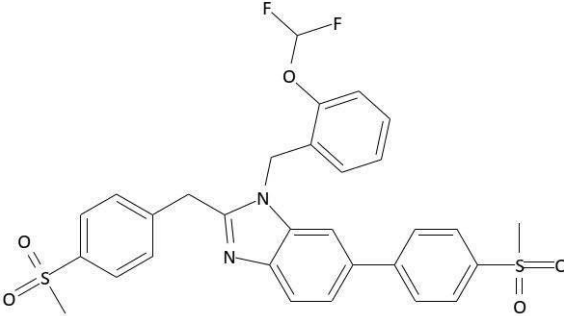
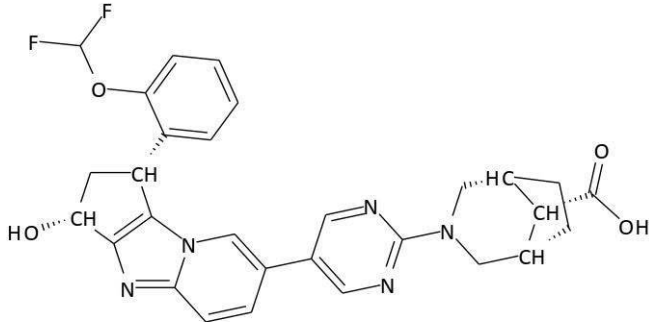
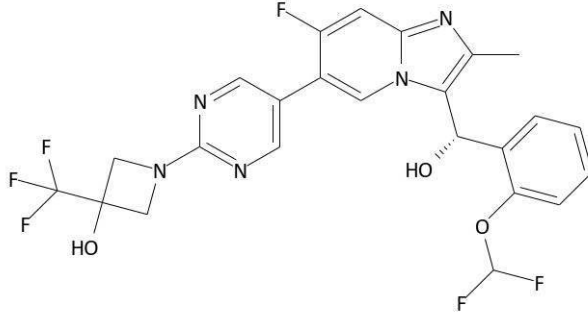
【表 4 - 1 1】

51	
52	
53	
54	
55	

【表 4 - 1 2】

56	
57	
58	
59	
60	

【表 4 - 1 3】

61	
62	
63	
64	

請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 3】

(a) 化合物が、TNFR1 受容体を介してTNF α トリマーにより誘導されるシグナル伝達に拮抗し：及び／又は

(b) 化合物が、化合物の非存在下でのTNF α トリマーの安定性と比較して、TNF α トリマーの安定性を増加させ、及び／又は

(c) 化合物が、化合物の非存在下でのTNFR1 受容体に対するTNF α トリマーの結合親和性と比較して、TNFR1 受容体に対するTNF α トリマーの結合親和性を増加させ、及び／又は

(d) 前記化合物が 500 nM 以下の IC_{50} 値を有する、請求項 1 又は 2 に記載の治療剤。

【請求項 4】

(a) 安定性の増加が、少なくとも 1℃、少なくとも 10℃、又は 10℃～20℃の TNF α トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし、及び／又は

(b) (i) 化合物が、化合物の非存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの結合に関する k_{on-r} 及び k_{off-r} 値と比較して、結合速度 (k_{on-r}) を増加させること、及び／又は解離速度 (k_{off-r}) を減少させることにより、TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの結合親和性を増加させ、及び／又は

(ii) 化合物が、化合物の非存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} と比較して、TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} を減少させ、

ここで、

化合物が、化合物の非存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} と比較して、TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} を少なくとも 10 分の 1 に減少させ；

化合物の存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} 値が 10 nM 未満であり、又は

化合物が、化合物の非存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} と比較して、TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} を少なくとも 4 分の 1 に減少させ；

化合物の存在下での TNFR1 受容体に対する TNF α トリマーの K_{D-r} 値が 600 pM 未満又は 200 pM 未満である、

請求項 3 に記載の治療剤。

【請求項 5】

配列番号 36 のアミノ酸配列、又は対応する配列のアミノ酸配列を含むタンパク質サブユニットの非対称性 TNF α トリマーと、該 TNF α トリマーに結合できる化合物との複合体を含む治療剤であって、

該 TNF α トリマーが、参照構造化合物 34.pdb の同じ原子の 0.9 Å RMSD 以内の全てのサブユニットについて、配列番号 36、又は対応する配列の残基 12～18、47～50、54～64、76～82、91～97、117～125、129～137、及び 150～156 の C α 原子を有するコンフォメーションを採用し、かつ該 TNF α トリマーのコンフォメーションは X 線結晶解析により決定され、該 TNF α トリマーは TNFR1 に結合することができるが、前記結合した TNFR1 からのシグナル伝達が減弱又は拮抗され、

該治療剤は、関節リウマチ、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデス、アルツハイマー病、パーキンソン病及びてんかんのうちの 1 つ又は複数を含む、自己免疫障害及び炎症障害；神経障害及び神経変性障害；疼痛及び侵害受容性障害；並びに心血管障害のうちの 1 つ又は複数进行治疗及び／又は予防するためのものである、

上記治療剤。

【請求項 6】

RMSD が 0.85、0.8、0.7、0.65、0.6、0.5 又は 0.47 Å 以内である、請求項 5 に記載の治療剤。

【請求項 7】

前記化合物がベンゾイミダゾール部分又はそのイソスターを含む、請求項 5 又は 6 に記載の治療剤。

【請求項 8】

コンフォメーションが、請求項 2 に記載の化合物 (1)～(64) のいずれか 1 つとの複合体を形成する TNF α トリマーを介して得ることができる、又は得られる、請求項 5 又は 6 に記載の治療剤。

【請求項 9】

(a) $\text{TNF}\alpha$ トリマーが TNFR1 受容体のシグナル伝達に拮抗し、及び／又は
(b) $\text{TNF}\alpha$ トリマーが、対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの安定性と比較して、増加した安定性を有し、及び／又は
(c) $\text{TNF}\alpha$ トリマーが、 TNFR1 受容体に対する対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの結合親和性と比較して、増加した TNFR1 受容体に対する結合親和性を有する、
請求項 5、6、7 又は 8 に記載の治療剤。

【請求項 10】

(a) 安定性の増加が、少なくとも 1°C 、少なくとも 10°C 、又は $10^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの温度遷移中点 (T_m) の増加をもたらし、及び／又は
(b) (i) $\text{TNF}\alpha$ トリマーが、 TNFR1 受容体に対する対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの結合に関する k_{on-r} 及び k_{off-r} 値と比較して、結合速度 (k_{on-r}) を増加させること、及び／又は解離速度 (k_{off-r}) を減少させることにより、増加した TNFR1 受容体に対する結合親和性を有し、及び／又は
(ii) TNFR1 受容体に対する $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} が、 TNFR1 受容体に対する対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} と比較して減少し、
ここで、
 TNFR1 受容体に対する $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} が、 TNFR1 受容体に対する対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} と比較して、少なくとも 10 分の 1 に減少し；
 TNFR1 受容体に対する $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} 値が 10 nM 未満であり、又は
 TNFR1 受容体に対する $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} が、 TNFR1 受容体に対する対称性の $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} と比較して、少なくとも 4 分の 1 に減少し；
 TNFR1 受容体に対する $\text{TNF}\alpha$ トリマーの K_{D-r} 値が 600 pM 未満又は 200 pM 未満である、
請求項 9 に記載の治療剤。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 までのいずれか一項に記載の治療剤であって、
(a) 前記 $\text{TNF}\alpha$ トリマーが、1 nM 以下の K_{D-ab} で以下の抗体：配列番号 26 の配列の軽鎖及び配列番号 27 の配列の重鎖を有する CA185__1979；又は配列番号 11 の配列の軽鎖及び配列番号 12 の配列の重鎖を有する CA185__1974 のいずれかに結合し、並びに／或いは
(b) 前記 $\text{TNF}\alpha$ トリマーが可溶性 $\text{TNF}\alpha$ 、膜結合型 $\text{TNF}\alpha$ 、又は可溶性 $\text{TNF}\alpha$ と膜結合型 $\text{TNF}\alpha$ の両方であり、並びに／或いは
(c) 前記 $\text{TNF}\alpha$ トリマーが配列番号 36 のタンパク質配列を含む、又はそれからなる、
上記治療剤。

【請求項 12】

前記対象が哺乳動物である、請求項 1 ～ 11 までのいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 13】

前記対象がヒトである、請求項 12 に記載の治療剤。

【請求項 14】

複合体中の $\text{TNF}\alpha$ トリマーが、請求項 5 又は 6 に記載の $\text{TNF}\alpha$ トリマーである、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 15】

TNFR2 の下流のシグナル伝達が中断されない、請求項 1 ～ 14 までのいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 16】

感染症及び／又は悪性腫瘍を誘導しない、又は悪化させない、請求項 1 から 15 までのいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 17】

感染症が結核（TB）及び／又は細菌性敗血症及び／又は真菌感染症であり、或いは悪性腫瘍がリンパ腫である、請求項16に記載の治療剤。

【請求項18】

空間群 $P2_12_12_1$ 、 $P2_12_12$ 、又は $P12_11$ を有する TNF α トリマー結晶であって、

（a）該 TNF α トリマー結晶が配列番号 35 又は 36 に記載のアミノ酸残基を含むポリペプチドを含み、

（b）該 TNF α トリマー結晶が、単位格子寸法 $a = 54 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $b = 81 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $c = 93 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、及び $\gamma = 90^\circ$ 又は $a = 47.7 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $b = 95.8 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $c = 100.7 \text{ \AA} \pm 1 \sim 2 \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 99.1^\circ$ 、及び $\gamma = 90^\circ$ を有し、並びに／又は、

（c）該 TNF α トリマー結晶が、請求項2に記載の化合物（1）～（64）のいずれかをさらに含む、上記 TNF α トリマー結晶。