

【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1部門第1区分
【発行日】令和6年10月31日(2024.10.31)

【公開番号】特開2024-95819(P2024-95819A)
【公開日】令和6年7月10日(2024.7.10)
【年通号数】公開公報(特許)2024-128
【出願番号】特願2024-65848(P2024-65848)
【国際特許分類】

C 1 2 N 5/0783(2010.01)

10

A 6 1 K 35/17(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 37/04(2006.01)

A 6 1 P 31/00(2006.01)

C 1 2 N 15/12(2006.01)

C 0 7 D 217/26(2006.01)

C 0 7 D 409/06(2006.01)

C 0 7 D 405/06(2006.01)

C 0 7 D 413/06(2006.01)

C 0 7 D 417/06(2006.01)

20

C 0 7 D 401/06(2006.01)

C 0 7 D 333/38(2006.01)

C 0 7 D 333/34(2006.01)

C 0 7 D 263/34(2006.01)

C 0 7 D 307/38(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 5/0783 Z N A

A 6 1 K 35/17

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

30

A 6 1 P 31/00

C 1 2 N 15/12

C 0 7 D 217/26

C 0 7 D 409/06

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 413/06

C 0 7 D 417/06

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 333/38

C 0 7 D 333/34

40

C 0 7 D 263/34

C 0 7 D 307/38

【手続補正書】

【提出日】令和6年10月21日(2024.10.21)

【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】

50

【特許請求の範囲】

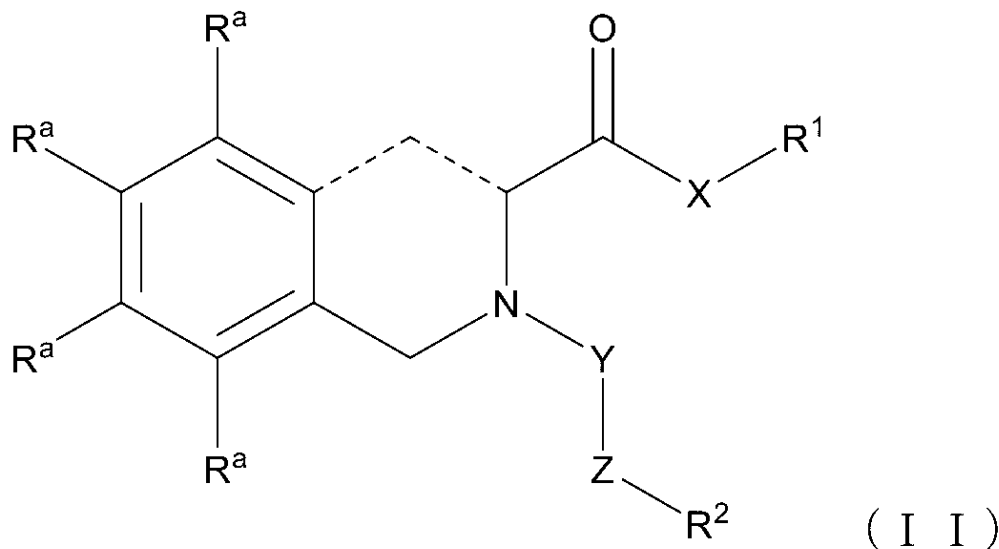
【請求項 1】

NK細胞集団を増殖させるためのエキスピボでの方法であって、

- a) 個体から得られた、造血前駆細胞（HPC）を含む試料を、培養するステップと、
 b) 前記試料を、REVERBの作用を阻害する化合物に接触させるステップと、
 c) 前記細胞をインビトロで増殖させてNK細胞集団を産生させるステップと

を含み、前記化合物が、式（II）：

【化 1】



10

20

〔式中、-----は、すべて存在する結合又は存在しない結合のいずれかを表し、

R^1 は、 C_{1-6} ヒドロカルビルから選択され、

R^2 は、5又は6員のヘテロ環、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、及びアザインドリルから選択される9員のヘテロアリアル環、フェニル並びに C_{1-6} ヒドロカルビルから選択され、 C_{1-4} ヒドロカルビル、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(OR')$ 、 $-NR_2'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2'$ 、 $-CN$ 、 $-Ph$ 、 $-CF_3$ 及びハロゲンから独立的に選択される1又は2以上の基と置換されていてもよく、

30

Xは、 $-O-$ 及び $-NR'-$ から選択され、

Yは、 $-C(O)-$ であり、

Zは、 $-O-$ 及び $-NR'-$ から選択されるか又は存在せず、

ただし、Zは $-O-$ 及び $-NR'-$ から選択され、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、

各 R^a は、H、 C_{1-4} ヒドロカルビル、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-NR_2'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-C(O)NR_2'$ 、 $-CN$ 、 $-Ph$ 、 $-CF_3$ 及びハロゲンから独立的に選択され、

40

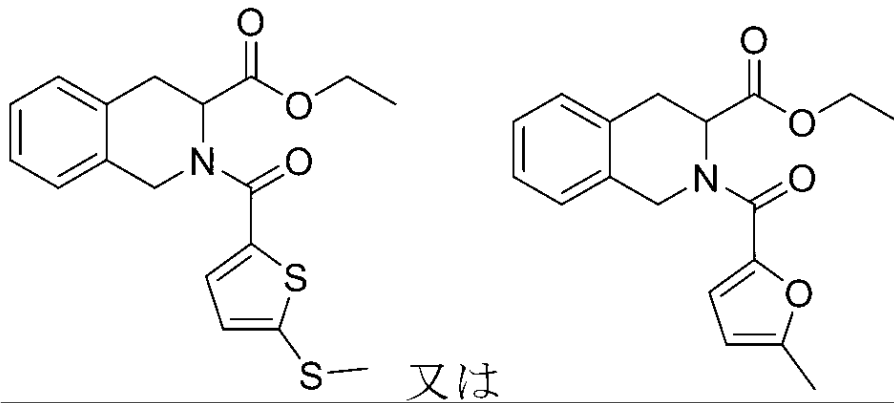
各 R' は、H、又は C_{1-4} ヒドロカルビルから独立的に選択される]

を有するか又は薬学的に許容されるこの塩であり、

ただし、前記化合物が、

50

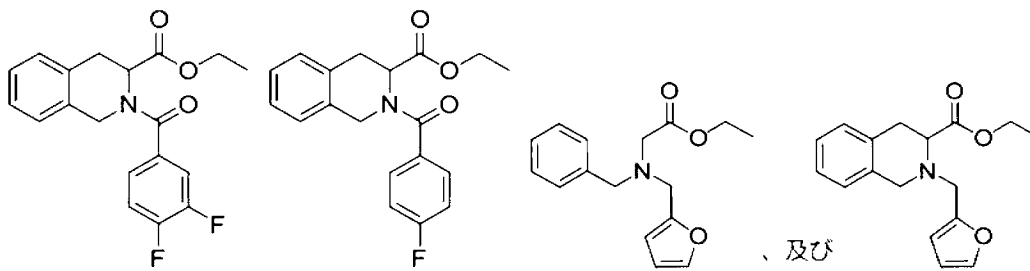
【化 2】



10

ではない、あるいは、前記化合物が、

【化 3】



20

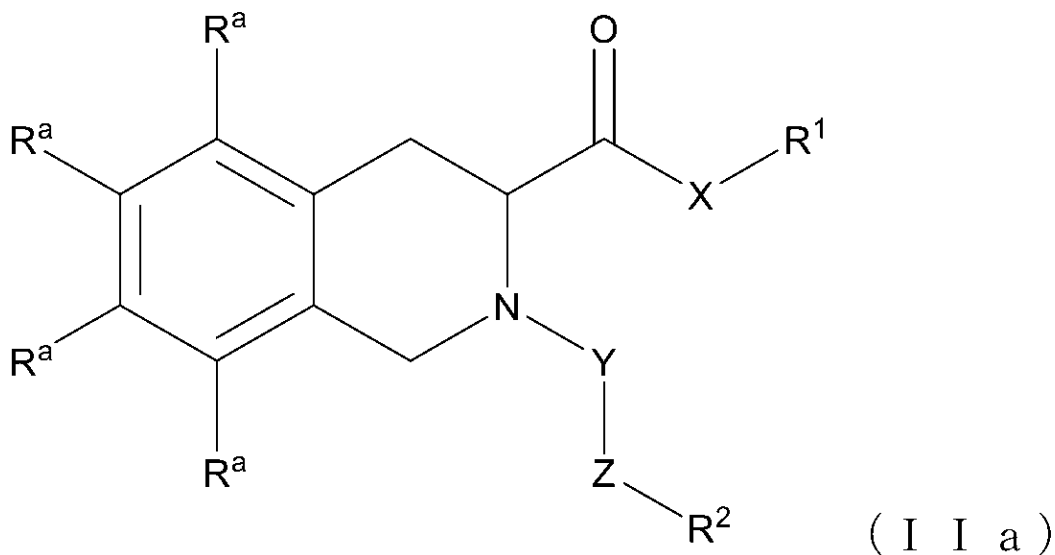
から選択されるか又は薬学的に許容されるこの塩である、
前記方法。

【請求項 2】

30

----- が、すべて存在する結合を表し、かつ、化合物が、式 Ia：

【化 4】



40

による閉環構造である、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 3】

R^1 が、非置換である、したがって、好ましくは C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルケニルから選択され、より好ましくは R^1 が C_{1-6} アルキル、さらにより好ましくは C_{1-4} アルキル、したがって、メチル、エチル及びプロピルから選択される、1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

R^2 が、

(i) 置換されていてもよい5、6又は9員のヘテロアリール環であって、任意に前記5、6又は9員のヘテロアリール環は、置換されていてもよいフラニル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピロリル、及びトリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル及びベンゾオキサゾリル、及び

(ii) 置換されていてもよいフェニル、好ましくは置換されているフェニルから選択され、及び／又は

R^2 が、非置換であるか、又は C_{1-4} アルキル、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-CN$ 、 $-Ph$ 、 $-CF_3$ 及びハロゲンから独立的に選択される1若しくは2の基と置換され、好ましくは、 R^2 が非置換であるか、又は $-Me$ 、 $-OMe$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 及び $-SMe$ から独立的に選択される1若しくは2の基と置換されている、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

a) X が、 $-O-$ であり、

b) Z が、 $-O-$ であるか、若しくは存在せず、ただし、 Z は $-O-$ であり、 R^2 が置換されていてもよいフェニルであり、

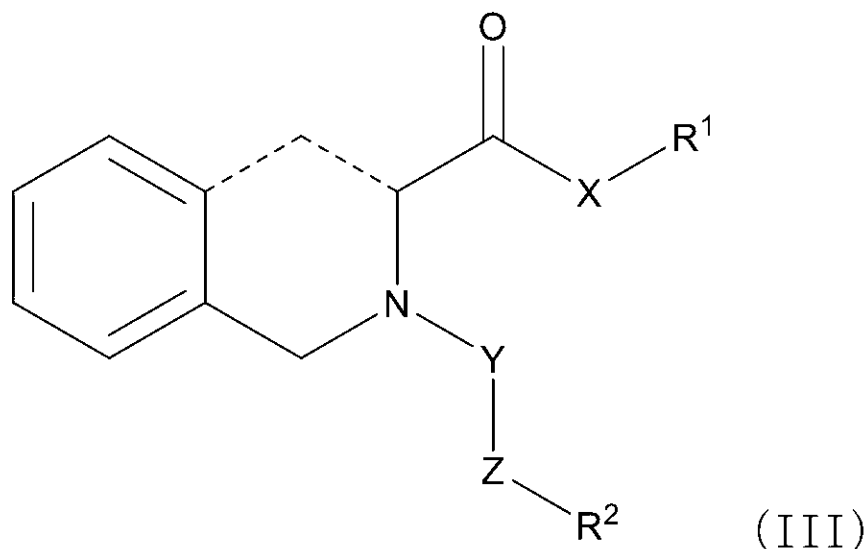
c) 各 R^a が、 H 、 C_{1-4} アルキル及び $-OR'$ から、好ましくは H 及び C_{1-4} アルキルから独立的に選択され、及びより好ましくは各 R^a が H であり、

d) 各 R' が、 H 及び C_{1-4} アルキルから、好ましくは H 、メチル及びエチルから、より好ましくはメチル及びエチルから独立的に選択される、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

R^a が、すべて H であり、これにより化合物が、式 (III)：

【化 5】



10

20

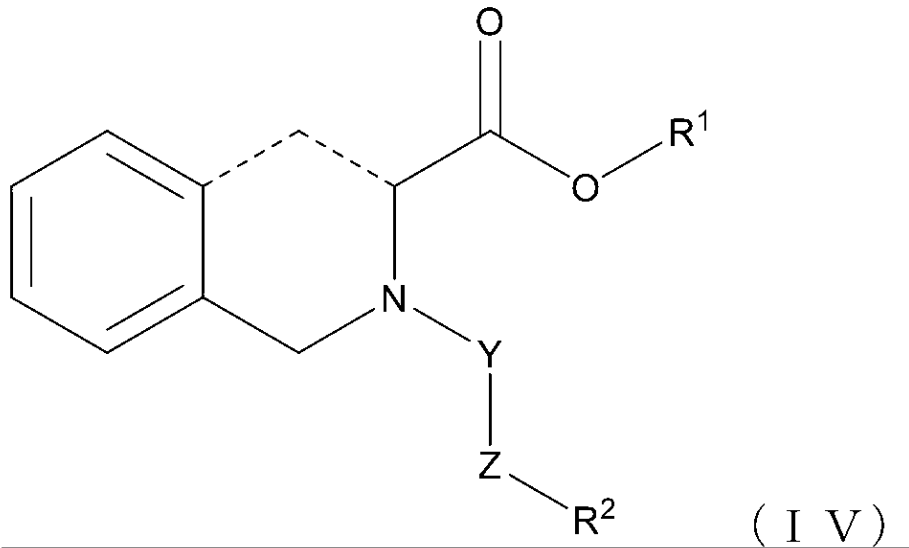
30

40

50

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 Y 及び Z が、請求項1～4において定義される、
 好ましくは、 X が、 $-O-$ であり、これにより化合物が式(I V)：

【化6】

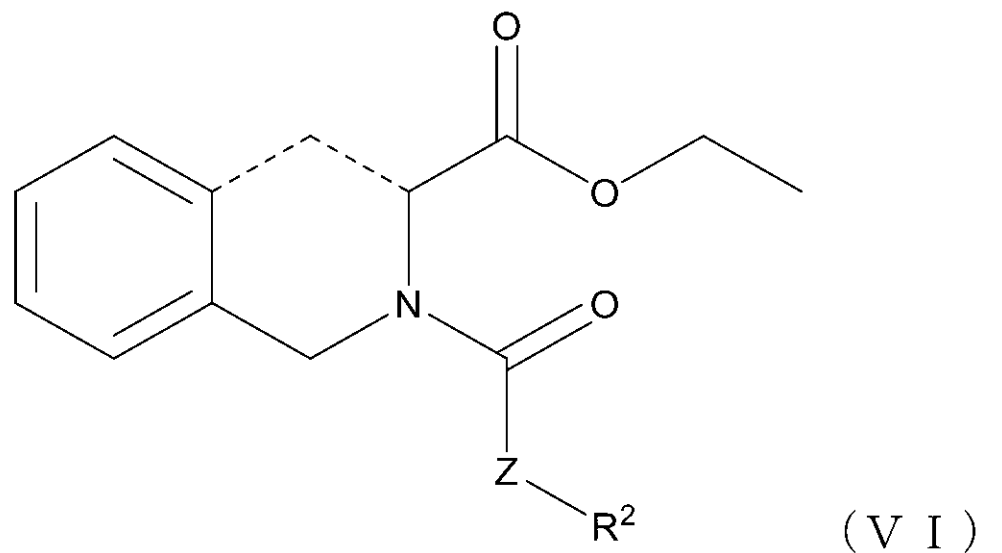


10

20

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 Y 及び Z が、請求項1～4において定義される、
 さらに好ましくは、 R^1 が、エチルであり、これにより化合物が、式(V I)：

【化7】



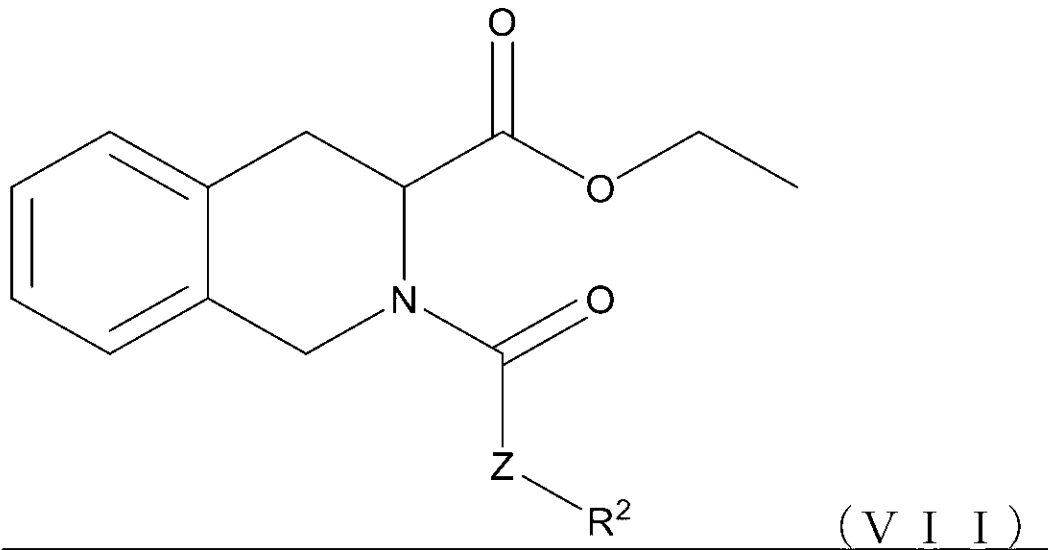
30

40

を有し、式中、 R^2 及び Z が、請求項1～4において定義される、
 さらに好ましくは、化合物が式(V I I)：

50

【化 8】

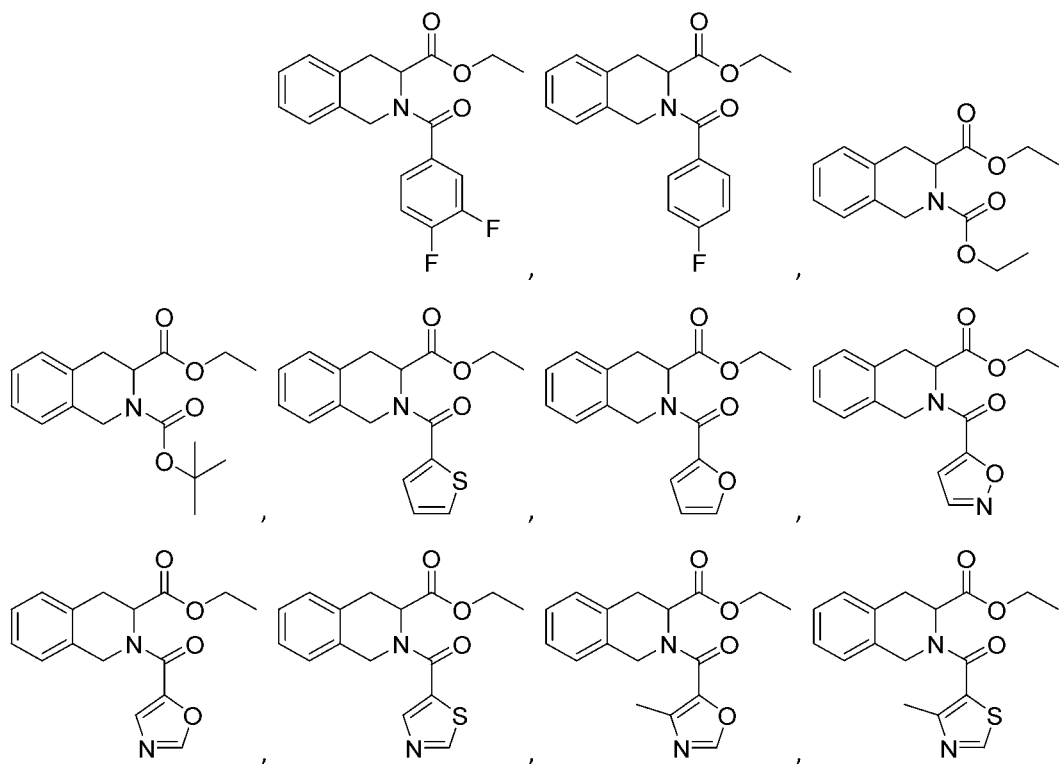


を有する閉環構造であり、式中、 R^2 及び Z が、請求項 1 ～ 5 において定義される、
請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

化合物が、

【化 9】



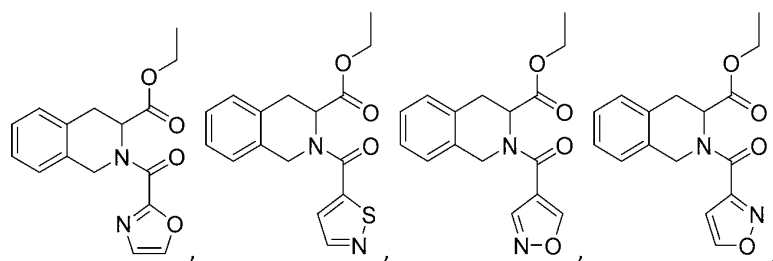
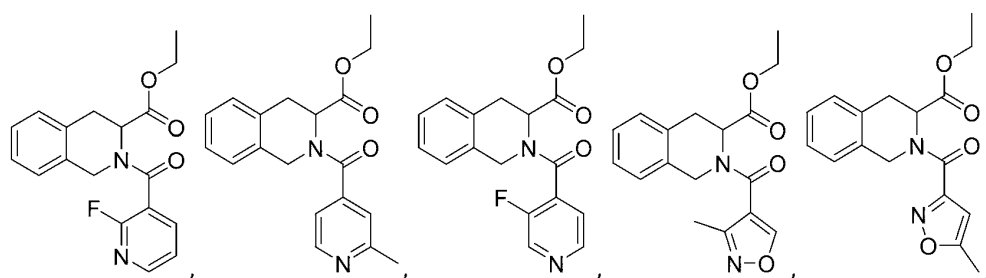
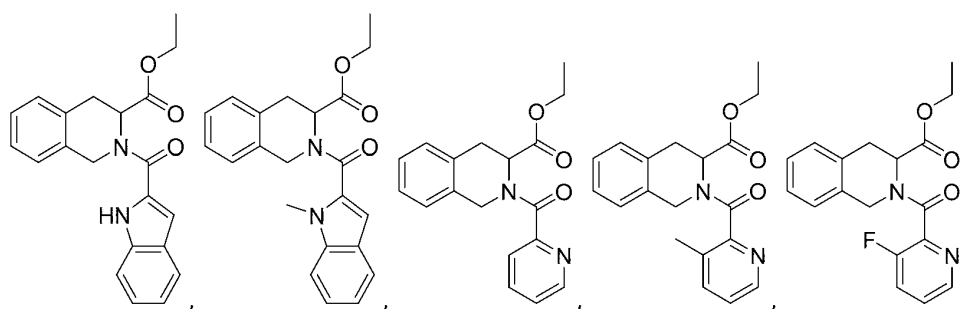
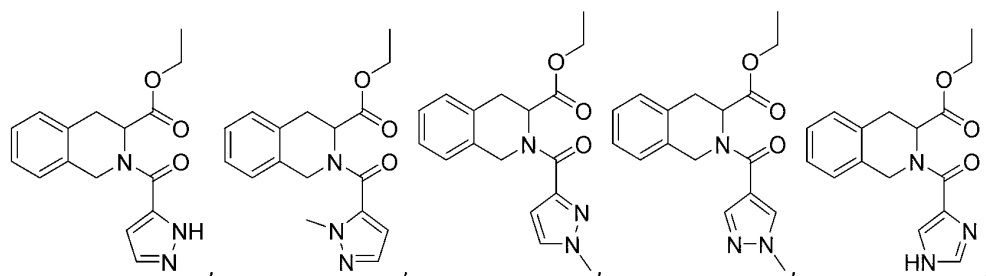
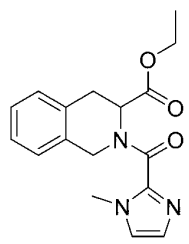
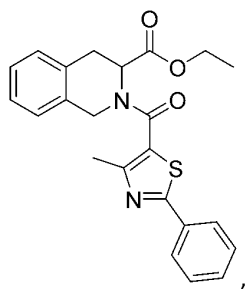
10

20

30

40

50



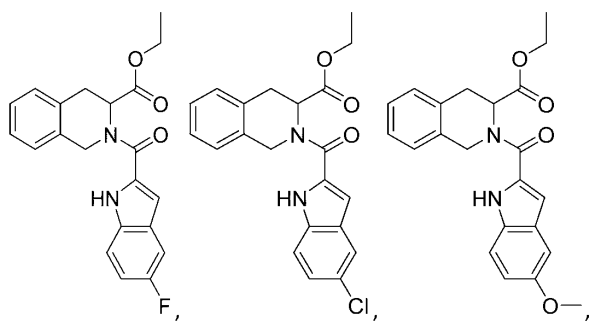
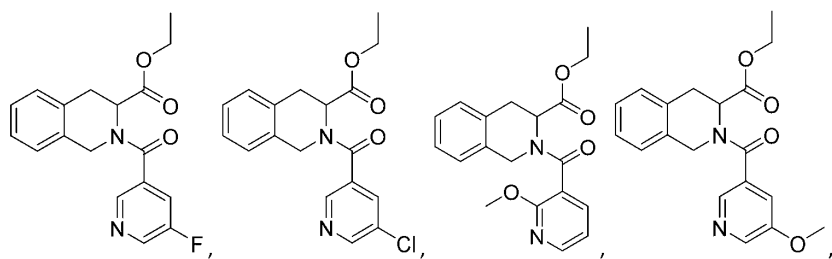
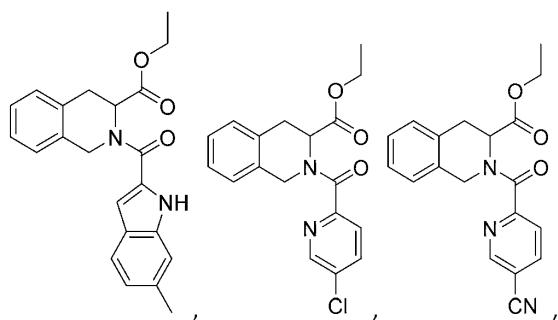
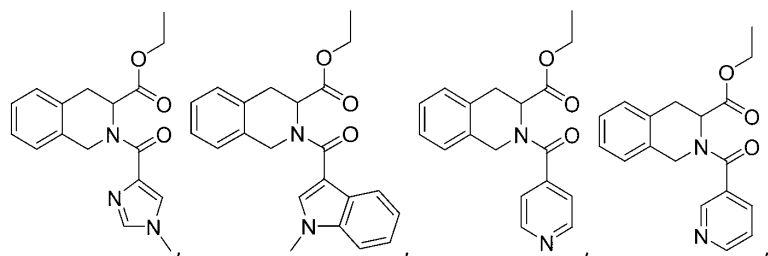
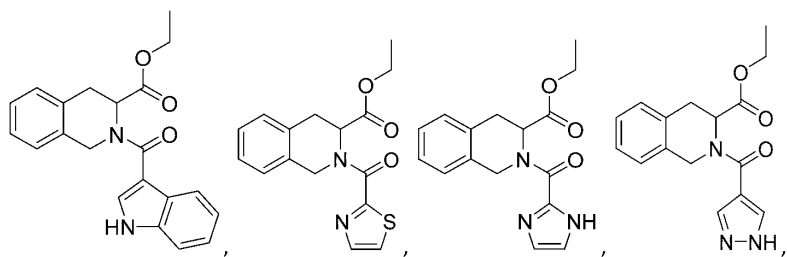
10

20

30

40

50



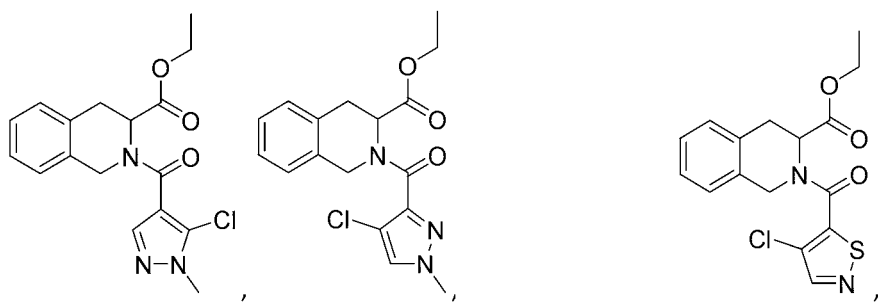
10

20

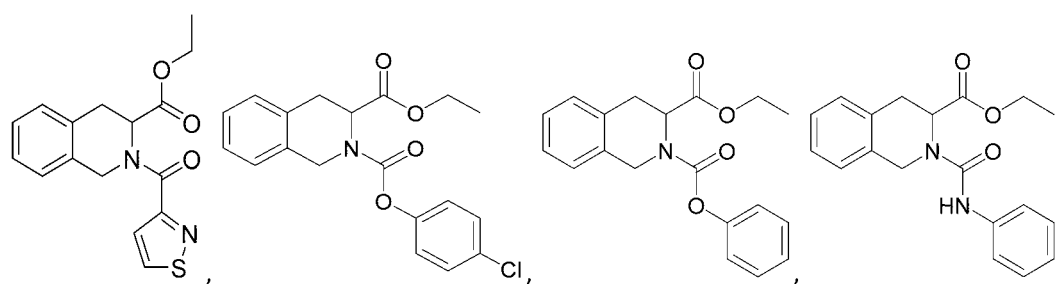
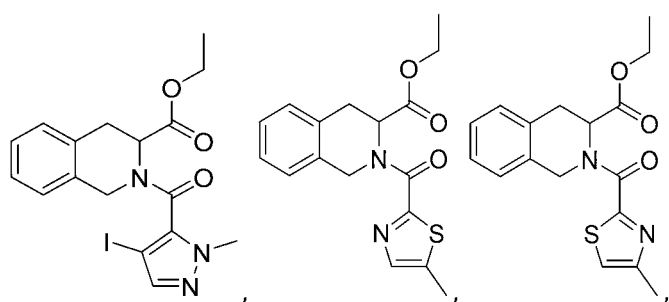
30

40

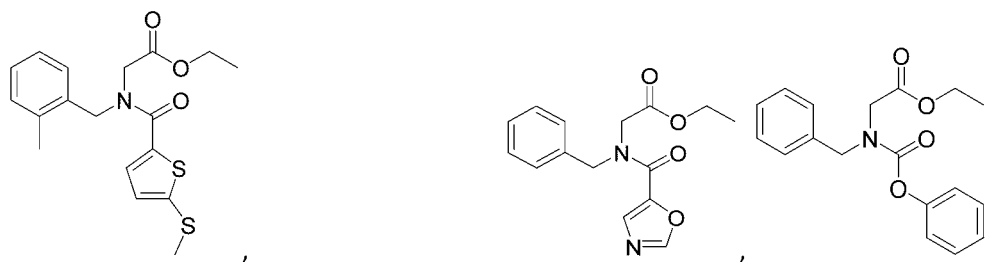
50



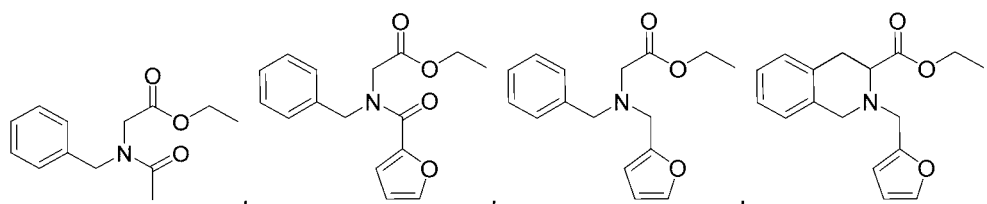
10



20

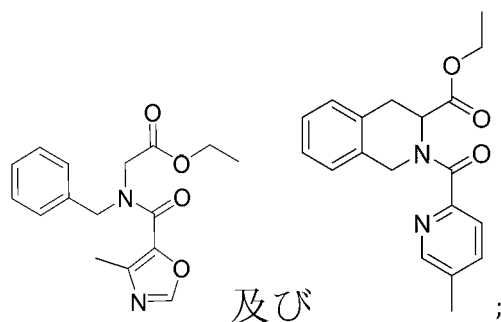


30



40

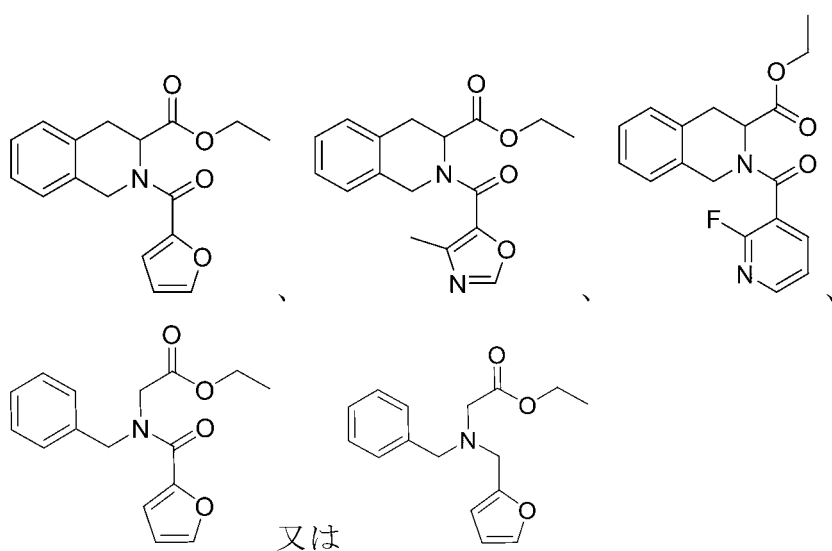
50



10

から選択される式を有する、
 好ましくは、化合物が、式：

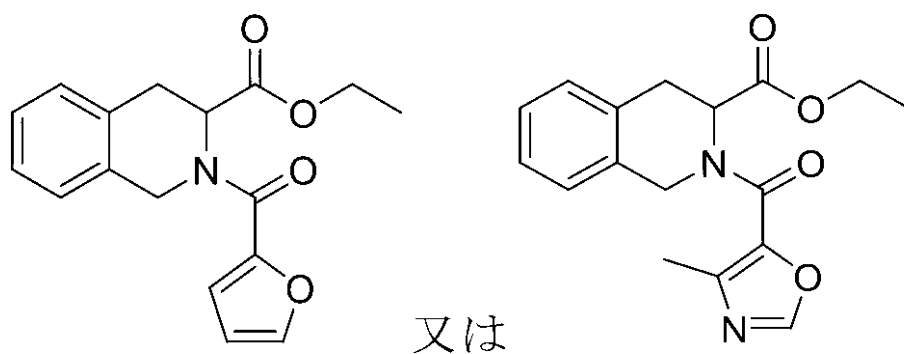
【化 10】



20

から選択される式を有する、
 より好ましくは、化合物が、

【化 11】



40

から選択される式を有する、
 請求項 1～6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

化合物が、REV-ERB 活性を低下させることにより E4bp4 発現を増加させる、請求項 1～7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

50

化合物が、 $REV-ERB-\alpha$ 及び／又は $REV-ERB-\beta$ 、好ましくは、 $REV-ERB-\beta$ 、及びより好ましくは、 $REV-ERB-\alpha$ 及び $REV-ERB-\beta$ の活性を低下させる、請求項 1～8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

化合物が、 $REV-ERB$ アンタゴニスト、好ましくは、 $REV-ERB-\alpha$ 及び $REV-ERB-\beta$ のアンタゴニストである、請求項 1～9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

$Notch$ リガンドの存在下で $HP C$ を培養するステップをさらに含み、前記 $HP C$ を培養する容器が、 $Notch$ リガンドでコーティングされていてもよい、請求項 1～10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

(a) $Notch$ リガンドが、デルタ様リガンド 4 ($DLL4$)、又は $DLL4$ の機能を保持するその断片であり、及び／又は

(b) $Notch$ リガンドが、前記 $HP C$ の単離の 4 日後に、又は前記 $HP C$ の単離の 4 日後から存在する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

a) 細胞が、 $Notch$ リガンドの存在下で培養するステップの後に $IL-15$ の存在下で培養され、並びに／又は

b) $HP C$ が、 $IL-7$ 、 $Flt3L$ 及び／若しくは幹細胞因子 (SCF) と組み合わせた $Notch$ リガンド、好ましくは $IL-7$ 、 $Flt3L$ 及び SCF と組み合わせた $Notch$ リガンドの存在下で培養され、

前記細胞を $Notch$ リガンドの存在下で培養するステップ及び $IL-15$ の存在下で培養するステップのいずれか又は両方が、間質支持細胞の非存在下で行われていてもよく、好ましくは、両方のステップが、間質支持細胞の非存在下で行われる、

請求項 11 又は 12 に記載の方法。

【請求項 14】

$HP C$ を $E4bp4$ の翻訳後修飾の変化を生じる化合物と接触させ、これにより $E4bp4$ 活性の上昇を生じるステップをさらに含む、請求項 1～14 のいずれかに記載の方法であって、 $E4bp4$ の翻訳後修飾の変化が、 $E4bp4$ の $SUMO$ 化及び／又はリン酸化の減少であってもよく、好ましくは、 $E4bp4$ の翻訳後修飾の変化において生じる化合物が、

a) $E4bp4$ の残基 $K10$ 、 $K116$ 、 $K219$ 、 $K337$ 及び／若しくは $K394$ 又はこれらに対応する残基の 1 若しくは 2 以上、又はこれらの任意の組合せにおいて $SUMO$ 化を減少させ、及び／又は

b) $E4bp4$ の残基 $S286$ 、 $S301$ 及び／若しくは $S454$ 又はこれらに対応する残基の 1 若しくは 2 以上、又はこれらの任意の組合せにおいてリン酸化を減少させる、請求項 1～13 のいずれかに記載の方法。

【請求項 15】

$HP C$ の試料が、骨髓、臍帯血及び／又は末梢血から得られたものである、請求項 1～14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

患者におけるナチュラルキラー (NK) 細胞の産生を増加させることによる療法の方法における使用のための、 $REV-ERB$ 活性の作用を阻害する化合物であって、請求項 1～10 のいずれかに定義される、前記化合物を含む医薬組成物。

【請求項 17】

患者におけるナチュラルキラー (NK) 細胞の産生を増加させることによる療法の方法における同時、別々、又は逐次の使用のための混合調製物として、 $REV-ERB$ の作用を阻害する化合物と、 $Notch$ リガンドとを含む医薬組成物であって、前記化合物が、請求項 1～10 のいずれかに定義される化合物であり、前記 $Notch$ リガンドが、デルタ様リガンド 4 ($DLL4$) 又は $DLL4$ の機能を保持するこの断片であってもよい、前記

10

20

30

40

50

医薬組成物。

【請求項 18】

療法の方法が、

a) がん、感染性疾患（急性又は慢性）、自己免疫疾患又は女性不妊症若しくは妊娠に関連する疾患若しくは障害から選択される疾患又は障害を治療する方法である、又は

b) ウイルス感染症、細菌感染症、プロテスト感染症、真菌感染症及び／又は蠕虫感染症の治療の方法である、請求項 16 又は 17 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 19】

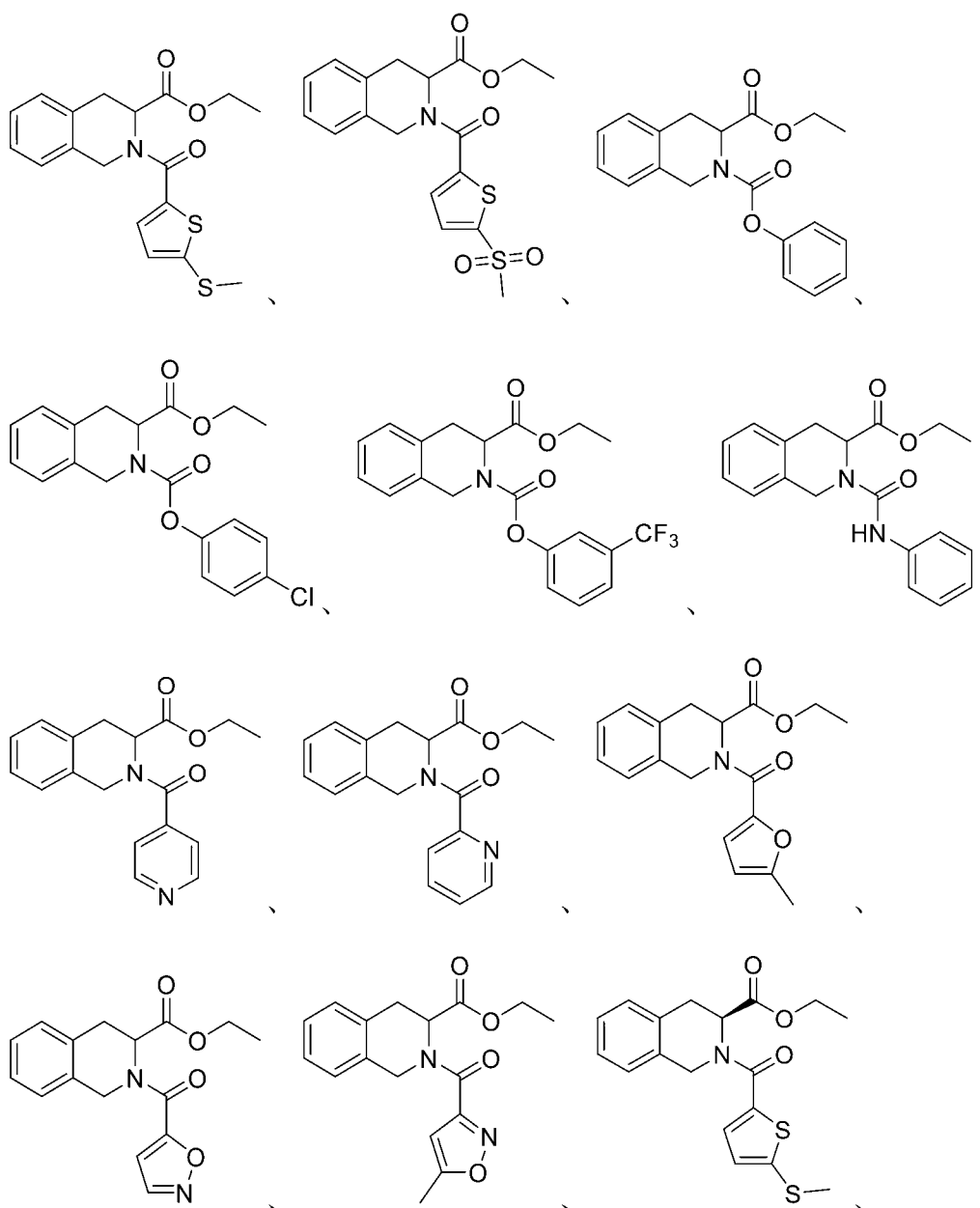
抗体媒介免疫療法と組み合わせて使用し、前記化合物が抗体媒介免疫療法を施す前、同時、又は後の投与用であってよい、請求項 16 から 18 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

10

【請求項 20】

請求項 1～9 のいずれかに定義する式 (I I) の化合物であって、

【化 12】

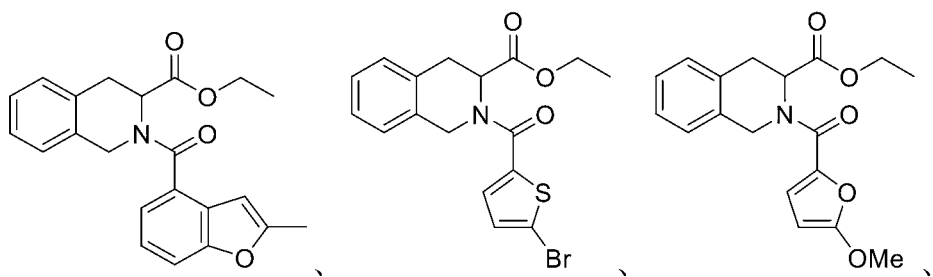


20

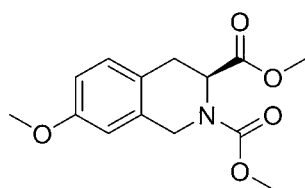
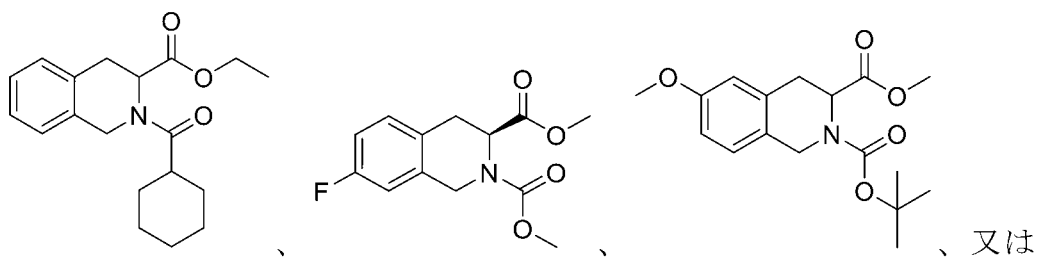
30

40

50



10



20

ではないことを条件とする、前記化合物。

30

40

50