

【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5年1月25日(2023.1.25)

【国際公開番号】WO2020/148528  
 【公表番号】特表2022-517698(P2022-517698A)  
 【公表日】令和4年3月9日(2022.3.9)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-042  
 【出願番号】特願2021-563434(P2021-563434)  
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 7/00(2006.01)  
 A 6 1 K 47/64(2017.01)  
 A 6 1 K 31/5365(2006.01)  
 A 6 1 P 35/00(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/00 Z N A  
 A 6 1 K 47/64  
 A 6 1 K 31/5365  
 A 6 1 P 35/00

20

【手続補正書】  
 【提出日】令和5年1月12日(2023.1.12)  
 【手続補正1】  
 【補正対象書類名】明細書  
 【補正対象項目名】0136  
 【補正方法】変更  
 【補正の内容】  
 【0136】

(インテグリン  $\nu$  3及び  $\nu$  5直接結合アッセイ)

Schotteliusらの文献(2009) Acc. Chem. Res. 42, 969-980に記載されている  
 ものと類似したヒト又はマウスのいずれかの直接結合アッセイを用いて、インテグリン  
 $\nu$  3(及び選択性について試験するための  $\nu$  5)に対する本発明の選択された蛍光修飾  
 ペプチドの親和性(Kd)を決定した。直接結合アッセイの結果は、表4に示されている:  
 表4:本発明のペプチドリガンドの直接結合データ

30

40

50

【表 4】

| ペプチド    | アッセイ     | 標的              | <i>K<sub>d</sub></i> (nM) | 平均    | <i>n</i> |
|---------|----------|-----------------|---------------------------|-------|----------|
| BCY2572 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 5$ | $186.75 \pm 48.06$        | 182.2 | 4        |
|         | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $9.78 \pm 2.36$           | 9     | 9        |
| BCY2573 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $1 \pm 0.39$              | 1     | 2        |
| BCY2576 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $6.67 \pm 5.33$           | 4.3   | 7        |
|         | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 5$ | >1000                     |       | 2        |
| BCY2577 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $2 \pm 0.39$              | 2     | 2        |
| BCY2578 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $13 \pm 0.78$             | 13    | 2        |
| BCY2579 | ヒトFP直接結合 | $\alpha\beta 3$ | $2.13 \pm 0.36$           | 2.1   | 4        |

10

20

30

40

50

|          |           |                               |                    |       |    |
|----------|-----------|-------------------------------|--------------------|-------|----|
|          | マウスFP直接結合 | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 67.8               |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | >1000              |       | 1  |
| BCY2580  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | $19.3 \pm 0.45$    | 19.3  | 3  |
|          | マウスFP直接結合 | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 84.5               |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | >1000              |       | 1  |
| BCY2582  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 604                |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | 526                |       | 1  |
| BCY2584  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 187                |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | >1000              |       | 1  |
| BCY2586  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | $5.57 \pm 2.49$    | 5.3   | 3  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | >1000              |       | 2  |
| BCY2588  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 289                |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | >1000              |       | 1  |
| BCY10185 | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | $11.24 \pm 2.66$   | 9.8   | 16 |
|          | マウスFP直接結合 | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | 28.4               |       | 1  |
|          | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ | $205.75 \pm 56.98$ | 199.4 | 4  |
| BCY8590  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | $53 \pm 45$        | 53    | 2  |
| BCY8591  | ヒトFP直接結合  | $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ | $46.6 \pm 16$      | 46.5  | 2  |

10

20

30

40

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

少なくとも2つのループ配列によって隔てられた少なくとも3つのシステイン残基を含むポリペプチド及び該ポリペプチドのシステイン残基と共有結合を形成する芳香族分子スキャフォールドを含み、その結果、少なくとも2つのポリペプチドループが該分子スキャフォールド上に形成される、インテグリン  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  に特異的なペプチドリガンド。

(態様2)

前記ループ配列が、2、3、4、5、6、又は7つのアミノ酸配列を含む、態様1記載のペプチドリガンド。

50

( 態様 3 )

前記ループ配列が、その両方が5つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 4 )

前記ループ配列が、その両方が6つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 5 )

前記ループ配列が、その一方が2つのアミノ酸からなり、そのもう一方が7つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 6 )

前記ループ配列が、その一方が4つのアミノ酸からなり、そのもう一方が3つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 7 )

( 化 1 )

$C_iLDHMEC_{ii}RGDMDC_{iii}$  (配列番号: 1);

$C_iYHAHRC_{ii}DGGPFC_{iii}$  (配列番号: 2);

$C_iLHFSRC_{ii}DGGMHC_{iii}$  (配列番号: 3);

$C_iILRPNC_{ii}DLDGRC_{iii}$  (配列番号: 4);

$C_iIL(HArg)PNC_{ii}DLDGRC_{iii}$  (配列番号: 5);

$C_iAGIVSC_{ii}DGRPLC_{iii}$  (配列番号: 6);

$C_iKNFNPEC_{ii}LRGDSL C_{iii}$  (配列番号: 7); 及び

$C_iHTRAHDC_{ii}YWESIVC_{iii}$  (配列番号: 8);

(ここで、Xは、任意のアミノ酸を表し、 $X_j$ は、任意のアミノ酸を表すか、又は存在せず、かつ $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 8 )

( 化 2 )

$C_iNHC_{ii}YRLDQHTC_{iii}$  (配列番号: 9);

$C_iNDLFC_{ii}TWPC_{iii}$  (配列番号: 10);

$C_iHT(HArg)AHDC_{ii}YWESIVC_{iii}$  (配列番号: 11);

$C_iHPGRGEC_{ii}SFSGIQC_{iii}$  (配列番号: 12); 及び

$C_iHTRGHDC_{ii}DYRHSMC_{iii}$  (配列番号: 13);

(ここで、 $C_i$ 、 $C_{ii}$ 、及び $C_{iii}$ は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

から選択されるアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含む、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

( 態様 9 )

A-(配列番号1)-A(本明細書において、BCY2493と称される);

A-(配列番号2)-A(本明細書において、BCY2496と称される);

A-(配列番号3)-A(本明細書において、BCY2497と称される);

10

20

30

40

50

A-(配列番号4)-A(本明細書において、BCY2498と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>10</sub>-dK(本明細書において、BCY2615と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-dK(本明細書において、43-06-00-N018又はBCY2558と称される);  
 A-(配列番号6)-A(本明細書において、BCY2499と称される);  
 A-(配列番号7)-A(本明細書において、BCY2502と称される);及び  
 A-(配列番号8)-A(本明細書において、BCY2506と称される)  
 :から選択されるアミノ酸配列を含む、態様1、2、又は7のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様10)

Ac-(配列番号4)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、BCY2553と称される);  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号4)(本明細書において、BCY2554と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、BCY2555と称される);  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-(配列番号5)(本明細書において、BCY2560と称される);  
 A-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY2494と称される);  
 A-(配列番号10)-A(本明細書において、BCY2503と称される);及び  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号11)(本明細書において、BCY2568と称される)  
 :から選択されるアミノ酸配列を含む、態様1、2、又は8のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様11)

前記分子スキヤフォールドが1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン(TBMB)から選択され、前記ペプチドリガンドが、

A-(配列番号1)-A(本明細書において、BCY2493と称される);  
 A-(配列番号2)-A(本明細書において、BCY2496と称される);  
 A-(配列番号3)-A(本明細書において、BCY2497と称される);  
 A-(配列番号4)-A(本明細書において、BCY2498と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>10</sub>-dK(本明細書において、BCY2615と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-dK(本明細書において、43-06-00-N018又はBCY2558と称される);

A-(配列番号6)-A(本明細書において、BCY2499と称される);  
 A-(配列番号7)-A(本明細書において、BCY2502と称される);及び  
 A-(配列番号8)-A(本明細書において、BCY2506と称される)  
 :から選択されるアミノ酸配列を含む、態様9記載のペプチドリガンド。

(態様12)

前記分子スキヤフォールドが1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン(TBMB)から選択され、前記ペプチドリガンドが、

Ac-(配列番号4)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、BCY2553と称される);  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号4)(本明細書において、BCY2554と称される);  
 Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K(本明細書において、BCY2555と称される);  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-(配列番号5)(本明細書において、BCY2560と称される);  
 A-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY2494と称される);  
 A-(配列番号10)-A(本明細書において、BCY2503と称される);及び  
 B-Ala-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号11)(本明細書において、BCY2568と称される)  
 :から選択されるアミノ酸配列を含む、態様10記載のペプチドリガンド。

(態様13)

前記分子スキヤフォールドが1,3,5-トリス(プロモメチル)ベンゼン(TBMB)から選択され、前記ペプチドリガンドが、

Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-dK(本明細書において、43-06-00-N018又はBCY2558と称される)

:から選択されるアミノ酸配列を含む、態様9又は態様11記載のペプチドリガンド。

( 態 様 1 4 )

フルオレセイン(FI)又はシアニン5(Cy5)などの蛍光部分をさらに含み、かつ  
A-(配列番号1)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2572と称される);  
FI-G-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号1)(本明細書において、BCY2573と称される);  
A-(配列番号4)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2576と称される);  
Ac-(配列番号4)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2577と称される);  
FI-(B-Ala)-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号4)(本明細書において、BCY2578と称される);  
Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2579と称される);  
FI-(B-Ala)-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号5)(本明細書において、BCY2580と称される);  
A-(配列番号8)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2586と称される);  
A-(配列番号10)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2582と称される);  
A-(配列番号12)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2584と称される);  
A-(配列番号13)-A-Sar<sub>6</sub>-K-FI(本明細書において、BCY2588と称される);  
Cy5-(B-Ala)-Sar<sub>5</sub>-A-(配列番号1)-A(本明細書において、BCY8590と称される);及び  
Ac-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-K-Cy5(本明細書において、BCY8591と称される)  
:から選択される、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

10

( 態 様 1 5 )

医薬として許容し得る塩が、遊離酸又はナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩から選択される、態様1～14のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

( 態 様 1 6 )

前記インテグリン  $\alpha$  3がヒトインテグリン  $\alpha$  3である、態様1～15のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

20

( 態 様 1 7 )

1以上のエフェクター及び/又は官能基にコンジュゲートされた、態様1～13及び15～16のいずれか一項記載のペプチドリガンドを含む薬物コンジュゲート。

( 態 様 1 8 )

1以上の細胞毒性剤にコンジュゲートされた、態様1～13及び15～16のいずれか一項記載のペプチドリガンドを含む薬物コンジュゲート。

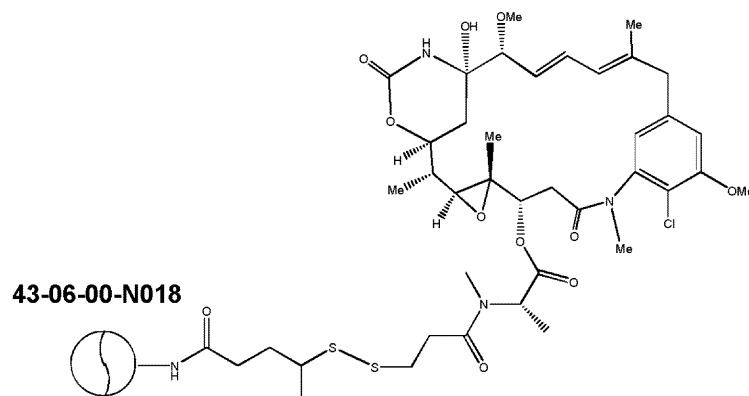
( 態 様 1 9 )

前記細胞毒性剤がDM-1から選択される、態様18記載の薬物コンジュゲート。

30

( 態 様 2 0 )

前記細胞毒性剤がDM-1から選択され、前記ペプチドリガンドがAc-(配列番号5)-A-Sar<sub>6</sub>-dK(本明細書において、43-06-00-N018又はBCY2558と称される);

( 化 3 )

BT43BDC-1

(II)

40

50

から選択される、態様18又は態様19記載の薬物コンジュゲート。

(態様21)

態様1~13もしくは15~16のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様17~20のいずれか一項記載の薬物コンジュゲートを1以上の医薬として許容し得る賦形剤との組合せで含む、医薬組成物。

(態様22)

インテグリン v 3によって媒介される疾患又は障害の予防、抑制、又は治療において使用するための、態様1~13もしくは15~16のいずれか一項記載のペプチドリガンド又は態様17~20のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50