

【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22年6月24日(2010.6.24)

【公表番号】特表2009-536179(P2009-536179A)

【公表日】平成21年10月8日(2009.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2009-040

【出願番号】特願2009-508373(P2009-508373)

【国際特許分類】

C 07 K 14/62 (2006.01)

A 61 K 38/28 (2006.01)

A 61 P 3/10 (2006.01)

【F I】

C 07 K 14/62

A 61 K 37/26

A 61 P 3/10

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月28日(2010.4.28)

【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

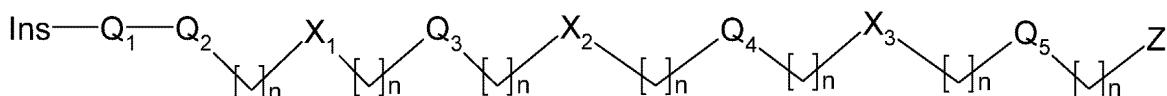
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の式：

【化1】



[上式中：

I n s は親インスリン部分であり、Q<sub>1</sub> - Q<sub>2</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - X<sub>1</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - Q<sub>3</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - X<sub>2</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - Q<sub>4</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - X<sub>3</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - Q<sub>5</sub> - [C H<sub>2</sub>]<sub>n</sub> - Z は置換基であり、ここで、I n s は、I n s の B鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は I n s の A 又は B 鎖に存在する L y s 残基の -アミノ基と、置換基の Q<sub>1</sub> 又は Q<sub>2</sub> 中の C O 基との間のアミド結合を介して置換基に結合しており；

各 n は独立して、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

Q<sub>1</sub> は：

・側鎖にカルボン酸を持つアミノ酸、又は無電荷側鎖を持つアミノ酸のアミノ酸アミドであって、そのカルボン酸基と共に、I n s の B鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は I n s の A 又は B 鎖に存在する L y s 残基の -アミノ基と共同して、アミド基を形成する残基、又は

・アミド結合を介して結合した 2、3 又は 4 の上に特定した -アミノ酸アミド又はアミノ酸残基からなる鎖であって、アミド結合を介して、I n s の B鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は I n s の A 又は B 鎖に存在する L y s 残基の -アミノ基に結合している鎖、又は

・結合、

であり；

Q<sub>2</sub> は：

- ・-C O C H (C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>) C O C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)
- ・-C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>) - C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N (C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>)-
- ・-C O C H<sub>2</sub> O C H<sub>2</sub> C O N H-；
- ・-C O -((C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>)<sub>1-6</sub> - N H - C O)<sub>1-4</sub>-；又は
- ・-C O -((C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup>)<sub>1-6</sub> - C O - N H)<sub>1-4</sub>-で、R<sup>5</sup> は、H、-C H<sub>3</sub>、-(C H<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> C H<sub>3</sub> 又は-C O N H<sub>2</sub> とすることができ、R<sup>6</sup> は、H、-C H<sub>3</sub>、-(C H<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub> C H<sub>3</sub> とすることができるもの；

又は

・結合；

であり；

但し、

-Q<sub>1</sub> 又は Q<sub>2</sub> の少なくとも一は結合でなく、Q<sub>1</sub> 又は Q<sub>2</sub> 中のアミンが、残りの置換基と結合を形成するならば、アミンは、カルボニル基を介して残りの置換基に結合していくなくてはならず；

Q<sub>3</sub> は：

- ・m が 6 ~ 32 の範囲の整数である-(C H<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-；
- ・1、2 又は 3 の-C H=C H-基、及び鎖中の炭素原子の全数が 4 ~ 32 の範囲となるのに十分な数の-C H<sub>2</sub>-基を有する二価の炭化水素鎖；
- ・s 及び w の合計が 6 ~ 30 の範囲になるように、v 及び w が整数又はそれらのひとつが 0 である、式-(C H<sub>2</sub>)<sub>s</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> (C H<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-の二価の炭化水素鎖；

であり；

X<sub>1</sub> が-C=O 又は結合とすることができます；

Q<sub>4</sub>、Q<sub>5</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> が結合であり；

n の全ての値が 0 であり；

Z が：

- C O O H；
- C O -A s p；
- C O -G l u；
- C O -G l y；
- C O -S a r；
- C H (C O O H)<sub>2</sub>；
- N (C H<sub>2</sub> C O O H)<sub>2</sub>；
- S O<sub>3</sub> H
- O S O<sub>3</sub> H
- O P O<sub>3</sub> H<sub>2</sub>
- P O<sub>3</sub> H<sub>2</sub>、又は
- テトラゾール-5-イル】

を有するインスリン誘導体とその任意の Z<sup>n-2+</sup> 錯体。

【請求項 2】

Q<sub>1</sub> が、無電荷側鎖を有するアミノ酸、又は側鎖にカルボン酸を有するアミノ酸のアミノ酸アミドであり、該アミノ酸アミド残基又はアミノ酸残基が 2 ~ 10 の炭素原子を有し

ている請求項 1 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 3】

Q<sub>1</sub> が、 -D-A-s-p-アミド、 -L-A-s-p-アミド、 -L-G1u-アミド及び -D-G1u-アミドからなる群から選択される請求項 1 又は 2 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 4】

Q<sub>1</sub> が、 2、 3 又は 4 の -アミノ酸アミド残基又は無電荷側鎖を有するアミノ酸残基からなる鎖である、 請求項 1 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 5】

Q<sub>1</sub> が、 -L-A-s-p-アミド- -L-A-s-p-アミド、 -L-A-s-p-アミド- -L-G1u-アミド、 -L-G1u-アミド- -L-G1u-アミド、 -L-G1u-アミド- -L-A-s-p-アミド、 -L-A-s-p-アミド- -D-G1u-アミド、 -L-G1u-アミド- -D-G1u-アミド、 -L-G1u-アミド- -D-A-s-p-アミド、 -D-A-s-p-アミド- -L-G1u-アミド、 -D-G1u-アミド- -D-A-s-p-アミド、 -D-G1u-アミド- -L-G1u-アミド、 -D-G1u-アミド- -L-A-s-p-アミド、 -D-A-s-p-アミド- -D-A-s-p-アミド、 -D-A-s-p-アミド- -D-G1u-アミド、 -D-G1u-アミド- -D-A-s-p-アミドからなる群から選択される、 2 のアミノ酸アミド残基の鎖である、 請求項 1 又は 4 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 6】

Q<sub>2</sub> が結合である、 請求項 1 ないし 5 の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項 7】

Q<sub>2</sub> が：

· - C O C H ( C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) C O C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> )  
 · - C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) - C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> N ( C H<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub> ) -  
 · - C O C H<sub>2</sub> O C H<sub>2</sub> C O N H -  
 · - C O - ( ( C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> )<sub>1 - 6</sub> - N H - C O )<sub>1 - 4</sub> - ;  
 · - C O - ( C R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> )<sub>1 - 6</sub> - C O - N H )<sub>1 - 4</sub> - で、 R<sup>5</sup> は独立して、 H、 - C H<sub>3</sub>、 -( C H<sub>2</sub> )<sub>1 - 6</sub> C H<sub>3</sub> 又は - C O N H<sub>2</sub> とすることができます、 R<sup>6</sup> は独立して、 H、 - C H<sub>3</sub>、 -( C H<sub>2</sub> )<sub>1 - 6</sub> C H<sub>3</sub> とすることができます、 請求項 1 ないし 5 の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項 8】

Q<sub>2</sub> が、 -C O C H<sub>2</sub> O C H<sub>2</sub> C O N H -、 -C O - ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - N H - C O )<sub>1 -</sub>、 -C O - ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - N H - C O )<sub>1 -</sub>、 -C O - ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - C O )<sub>1 -</sub>、 及び -C O - ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - N H - C O )<sub>1 -</sub> からなる群から選択される、 請求項 7 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 9】

Q<sub>1</sub> が結合である、 請求項 1、 7 又は 8 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 10】

X<sub>1</sub> が -C=O である、 請求項 1 ないし 9 の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項 11】

Q<sub>3</sub> が - ( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - であり、 m が 6 ~ 32 又は 8 ~ 20 の範囲の整数である、 請求項 1 ないし 10 の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項 12】

m が 12、 13、 14、 15 又は 16 である、 請求項 11 に記載のインスリン誘導体。

【請求項 13】

$Q_3$  が、1、2又は3の-CH=CH-基、及び鎖中の炭素原子の全数が4～32の範囲となるのに十分な数の-CH<sub>2</sub>-基を有する二価の炭化水素鎖である、請求項1ないし10の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項14】

Zが-COOHである、請求項1ないし13の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項15】

Zが-CH(COOH)<sub>2</sub>である、請求項1ないし13の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項16】

Zが-N(CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>である、請求項1ないし13の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項17】

Zが-SO<sub>3</sub>Hである、請求項1ないし13の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項18】

Zが-PO<sub>3</sub>Hである、請求項1ないし13の何れかに記載のインスリン誘導体。

【請求項19】

インスリン誘導体が：

N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-<sup>L</sup>-グルタミルアミド des B 3 0 ヒトインスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-アミノ-ブタノイル des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-テトラデカノイル-<sup>L</sup>-グルタミルアミド des B 3 0 ヒト  
 インスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-トリデカノイル-<sup>L</sup>-グルタミルアミド des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-アラニル des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-<sup>L</sup>-アスパルチルアミド des B 3 0 ヒ  
 トイ  
 ンスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-アミノヘキサノイル des B 3 0 ヒト  
 インスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ペントデカノイル-アミノペントノイル des B 3 0 ヒト  
 インスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-トリデカノイル-アミノ-ブタノイル des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-ウンデカノイル-アミノ-ブタノイル des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、及び  
 N<sup>B 2 9</sup>-カルボキシ-テトラデカノイル-アミノ-ブタノイル des B 3 0 ヒトイ  
 ンスリン、

からなる群から選択される、請求項1ないし18の何れかに記載のインスリン誘導体。