

【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 0 7 K 14/62 (2006.01)

A 6 1 K 38/28 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 14/62

A 6 1 K 37/26

A 6 1 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

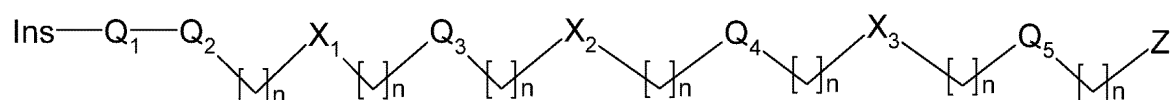
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の式：

【化 1】



[上式中：

Ins は親インスリン部分であり、 $\text{Q}_1-\text{Q}_2-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_1-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_3-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_2-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_4-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{X}_3-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Q}_5-\left[\text{CH}_2\right]_n-\text{Z}$ は置換基であり、ここで、Ins は、Ins の B 鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は Ins の A 又は B 鎖に存在する Lys 残基の -アミノ基と、置換基の Q_1 又は Q_2 中の CO 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_1 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、Ins の B 鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は Ins の A 又は B 鎖に存在する Lys 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、Ins の B 鎖の N-末端アミノ酸残基の -アミノ基、又は Ins の A 又は B 鎖に存在する Lys 残基の -アミノ基に結合している鎖、又は

・結合、

であり；

Q₂ は：

- ・ -COCH(CONH₂)-
- ・ -COCH₂N(CH₂CONH₂)-
- ・ -COCH₂N(CH₂CONH₂)COCH₂N(CH₂CONH₂)
- ・ -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- ・ -COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-COCH₂CH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- ・ -COCH₂N(CH₂CH₂CONH₂)-
- ・ -COCH₂CH₂N(CH₂CONH₂)-
- ・ -COCH₂OCH₂CONH-；
- ・ -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-NH-CO)₁₋₄-；又は
- ・ -CO-((CR⁵R⁶)₁₋₆-CO-NH)₁₋₄-で、R⁵ は、H、-CH₃、-(CH₂)₁₋₆CH₃又は-CONH₂とすることができ、R⁶ は、H、-CH₃、-(CH₂)₁₋₆CH₃とすることができるもの；

又は

・結合；

であり；

但し、

-Q₁又はQ₂の少なくとも一は結合でなく、Q₁又はQ₂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ません；

Q₃ は：

- ・ mが6～32の範囲の整数である-(CH₂)_m-；
- ・ 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-CH₂-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-(CH₂)_sC₆H₄(CH₂)_w-の二価の炭化水素鎖；

であり；

X₁ が -C=O 又は結合とすることができ；

Q₄、Q₅、X₂ 及び X₃ が結合であり；

nの全ての値が0であり；

Zが：

- COOH；
- CO-Asp；
- CO-Glu；
- CO-Gly；
- CO-Sar；
- CH(COOH)₂；
- N(CH₂COOH)₂；
- SO₃H
- OSO₃H
- OPO₃H₂
- PO₃H₂、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Zn²⁺錯体。

【請求項2】

Q₁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_1 が、 $-D-Asp$ -アミド、 $-L-Asp$ -アミド、 $-L-Glu$ -アミド及び $-D-Glu$ -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_1 が、2、3 又は 4 の α -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_1 が、 $-L-Asp$ -アミド- $-L-Asp$ -アミド、 $-L-Asp$ -アミド- $-L-Glu$ -アミド、 $-L-Glu$ -アミド- $-L-Glu$ -アミド、 $-L-Glu$ -アミド- $-L-Asp$ -アミド、 $-L-Asp$ -アミド- $-D-Asp$ -アミド、 $-L-Asp$ -アミド- $-D-Glu$ -アミド、 $-L-Glu$ -アミド- $-D-Glu$ -アミド、 $-L-Glu$ -アミド- $-D-Asp$ -アミド、 $-D-Asp$ -アミド- $-L-Asp$ -アミド、 $-D-Asp$ -アミド- $-L-Glu$ -アミド、 $-D-Glu$ -アミド- $-L-Glu$ -アミド、 $-D-Glu$ -アミド- $-L-Asp$ -アミド、 $-D-Asp$ -アミド- $-D-Asp$ -アミド、 $-D-Asp$ -アミド- $-D-Glu$ -アミド、 $-D-Glu$ -アミド- $-D-Glu$ -アミド、 $-D-Glu$ -アミド- $-D-Asp$ -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_2 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_2 が：

$-COCH(CONH_2)-$
 $-COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2N(CH_2CONH_2)COCH_2N(CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-COCH_2CH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2N(CH_2CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2CH_2N(CH_2CONH_2)-$
 $-COCH_2OCH_2CONH-$
 $-CO-((CR^5R^6)_{1-6}-NH-CO)_{1-4}-$;
 $-CO-(CR^5R^6)_{1-6}-CO-NH)_{1-4}-$ で、 R^5 は独立して、 H 、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}CH_3$ 又は $-CONH_2$ とすることができ、 R^6 は独立して、 H 、 $-CH_3$ 、 $-(CH_2)_{1-6}CH_3$ とすることができる、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 8】

Q_2 が、 $-COCH_2OCH_2CONH-$ 、 $-CO-((CH_2)_2-NH-CO)_{1-}$ 、 $-CO-((CH_2)_3-NH-CO)_{1-}$ 、 $-CO-((CH_2)_4-NH-CO)_{1-}$ 、及び $-CO-((CH_2)_5-NH-CO)_{1-}$ 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_1 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_1 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_3 が $-(CH_2)_m-$ 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 $-CH_2-$ 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 $-CH(COOH)_2$ 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 $-N(CH_2COOH)_2$ 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 $-SO_3H$ 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 $-PO_3H$ 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^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -L-グルタミルアミド des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -アミノ-ブタノイル des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-テトラデカノイル- -L-グルタミルアミド des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-トリデカノイル- -L-グルタミルアミド des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -アラニル des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -L-アスパルチルアミド des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -アミノヘキサノイル des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ペンタデカノイル- -アミノペンタノイル des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-トリデカノイル- -アミノ-ブタノイル des B30 ヒトインスリン、

N^{B29} - -カルボキシ-ウンデカノイル- -アミノ-ブタノイル des B30 ヒトインスリン、及び

N^{B29} - -カルボキシ-テトラデカノイル- -アミノ-ブタノイル des B30 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。