

【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29年7月27日(2017.7.27)

【公表番号】特表2016-523241(P2016-523241A)

【公表日】平成28年8月8日(2016.8.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-047

【出願番号】特願2016-519683(P2016-519683)

【国際特許分類】

C 0 7 K	9/00	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 0 7 K	14/62	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/28	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/50	(2017.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	25/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
C 0 7 B	53/00	(2006.01)
C 0 7 B	57/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	9/00	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
C 1 2 P	21/02	C
C 0 7 K	14/62	
C 0 7 K	14/00	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	37/26	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/14	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/34	

C 0 7 B 53/00 C  
C 0 7 B 57/00 3 7 0

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年6月13日(2017.6.13)

## 【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】

ヘリックス性セグメントを含むポリペプチドであって、  
ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

ポリペプチドは式(I-1)

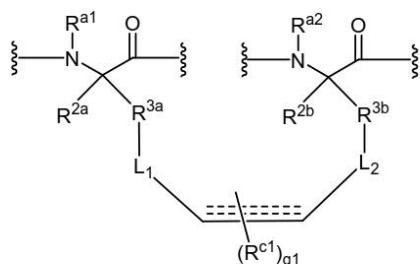
$R^f - [X_{A,A}]_s - X_{A,1} - X_{A,2} - X_{A,3} - X_{A,4} - X_{A,5} - X_{A,6} - X_{A,7} - X_{A,8} - X_{A,9} - X_{A,10} - X_{A,11} - X_{A,12} - X_{A,13} - X_{A,14} - [X_{A,A}]_t - R_e$

(I-1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式(i)

## 【化1】

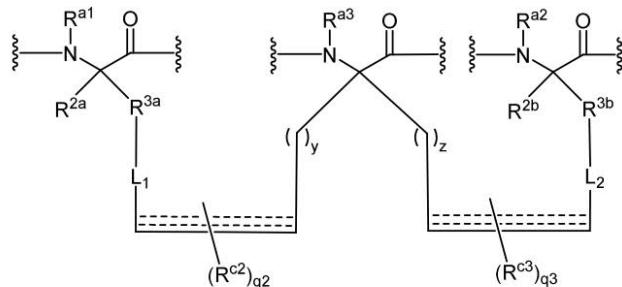


(i)

の2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つ、

または式(i i)

## 【化2】



(ii)

の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つを含み、

式中、

## 【化3】

-----

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R^{a1}、R^{a2}、およびR^{a3}のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、またはアミノ保護基であり、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に  $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  がつながって環を形成するか、または任意に  $R^{2b}$  および  $R^{3b}$  がつながって環を形成し、

$L_1$  は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、または  $-C(=O)OR^{L1}$  であり、

$L_2$  は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン、または  $-C(=O)OR^{L2}$  であり、

$R^{L1}$  および  $R^{L2}$  のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレンであり、

$R^{c1}$ 、 $R^{c2}$ 、および  $R^{c3}$  のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q1$ 、 $q2$ 、および  $q3$  のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

$y$  および  $z$  のそれぞれは、独立して、1~10の整数であり、

各  $[X_{AA}]$  は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり、

$s$  は、0または1~50の整数であり、

$t$  は、0または1~50の整数であり、

$R^f$  は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、および任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、ならびにアシレンの1つまたは2つ以上の組み合わせからなる基であり、

$R^e$  は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、 $-OR^E$ 、 $-N(R^E)_2$ 、ならびに  $-SR^E$  からなる群から選択されるC末端基であり、式中、 $R^E$  のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つの  $R^E$  基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

$X_{A1}$  は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A2}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A3}$  はアミノ酸Fであり、

$X_{A4}$  はアミノ酸Eであり、

$X_{A5}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_6}$  は天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_7}$  はアミノ酸Lであり、

$X_{A_8}$  はアミノ酸Hであり、

$X_{A_9}$  はアミノ酸Nであり、

$X_{A_{10}}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{11}}$  はアミノ酸VまたはAであり、

$X_{A_{12}}$  はアミノ酸FまたはAであり、

$X_{A_{13}}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{A_{14}}$  は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である、

前記ポリペプチド。

#### 【請求項2】

ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

ポリペプチドは式(I I - 1)

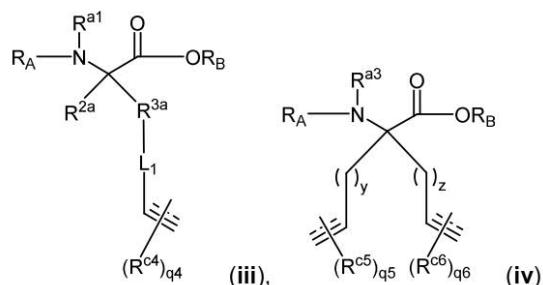
$R^f - [X_{A_A}]_s - X_{B_1} - X_{B_2} - X_{B_3} - X_{B_4} - X_{B_5} - X_{B_6} - X_{B_7} - X_{B_8} - X_{B_9} - X_{B_{10}} - X_{B_{11}} - X_{B_{12}} - X_{B_{13}} - X_{B_{14}} - [X_{A_A}]_t - R_e$

(I I - 1)

またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式(iii)の少なくとも2つのアミノ酸と任意に式(iv)の少なくとも1つのアミノ酸とを含み、

#### 【化4】



式中、

#### 【化5】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

$R^{a_1}$  および  $R^{a_3}$  のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてよい  $C_{1-6}$  アルキル、またはアミノ保護基であり、

$R^{2a}$  は、独立して、任意に置換されていてよいアルキル、任意に置換されていてよいアルケニル、任意に置換されていてよいアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロアルキル、任意に置換されていてよいカルボシクリル、または任意に置換されていてよいヘテロシクリルであり、

$R^{3a}$  は、独立して、任意に置換されていてよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてよいヘテロシクリレンであるか、または任意に  $R^{2a}$  および  $R^{3a}$  がつながって環を形成し

L<sub>1</sub> は、独立して、結合、任意に置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキレン、または-C(=O)OR<sup>L1</sup>-であり、

R<sup>L1</sup> は、独立して、任意に置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキレンであり、R<sup>C4</sup>、R<sup>C5</sup>、およびR<sup>C6</sup>のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q4、q5、およびq6のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

R<sub>A</sub> は、独立して、-R<sub>C</sub>、-OR<sub>C</sub>、-N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>、または-SR<sub>C</sub>であり、式中、R<sub>C</sub>のそれぞれは、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、ヒドロキシル、アミノ、またはチオール保護基であるか、あるいは2つのR<sub>C</sub>基が一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

R<sub>B</sub> は、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカーは、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選択されるか、あるいはR<sub>A</sub> およびR<sub>B</sub> が一緒になって5~6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

y およびzのそれぞれは、独立して、1~10の整数であり、

X<sub>B1</sub> は、不在であるか、または式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、

X<sub>B2</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X<sub>B3</sub> はアミノ酸Fであり、

X<sub>B4</sub> はアミノ酸Eであり、

X<sub>B5</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X<sub>B6</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X<sub>B7</sub> はアミノ酸Lであり、

X<sub>B8</sub> はアミノ酸Hであり、

X<sub>B9</sub> はアミノ酸Nであり、

X<sub>B10</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X<sub>B11</sub> は、アミノ酸VまたはAであり、

X<sub>B12</sub> は、アミノ酸FまたはAであり、

X<sub>B13</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v)のアミノ酸であり、

X<sub>B14</sub> は、不在であるか、または式(i i i)もしくは(i v)のアミノ酸であり、

ただし、ポリペプチドは、式(i i i)のアミノ酸の少なくとも2つを含む、

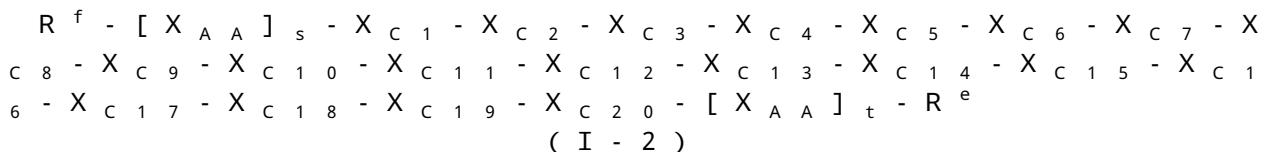
前記前駆体ポリペプチド。

### 【請求項3】

ヘリックス性セグメントを含むポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

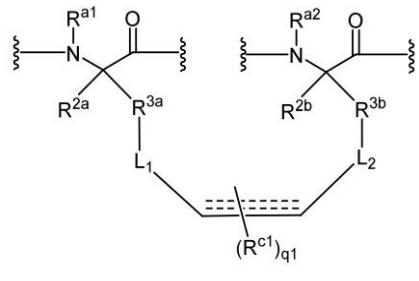
ポリペプチドは式 ( I - 2 )



またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式 ( i )

【化 6】

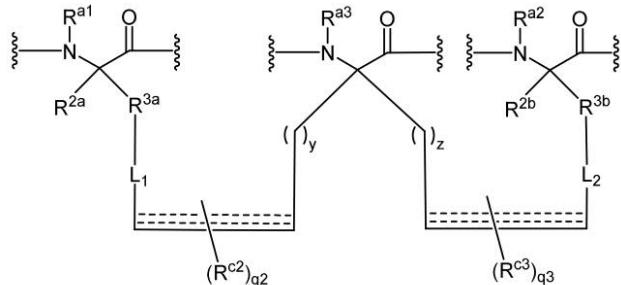


(i)

の 2 つの架橋されたアミノ酸の少なくとも 1 つ、

または式 ( ii )

【化 7】



(ii)

の 3 つの架橋されたアミノ酸の少なくとも 1 つを含み、

式中、

【化 8】

のそれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

$R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、および $R^{a3}$ のそれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、またはアミノ保護基であり、

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ のそれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいヘテロアルキル、任意に置換されていてもよいカルボシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ のそれは、独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意に $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がつながって環を形成するか、または任意に $R^{2b}$ および $R^{3b}$ がつながって環を形成し、

$L_1$ は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、または $-C(=O)OR^{L1}$ であり、

$L_2$ は、独立して、結合、任意に置換されていてもよい $C_{1-10}$ アルキレン、または $-C(=O)OR^{L2}$ であり、

$R^L_1$  および  $R^L_2$  のそれぞれは、独立して、任意に置換されていてもよい  $C_{1-10}$  アルキレンであり、

$R^C_1$ 、 $R^C_2$ 、および  $R^C_3$  のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されていてもよいヒドロキシリル、任意に置換されていてもよいチオール、任意に置換されていてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

$q_1$ 、 $q_2$ 、および  $q_3$  のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

$y$  および  $z$  のそれぞれは、独立して、1～10の整数であり、

各  $[X_{AA}]$  は、独立して、天然または非天然アミノ酸であり、

$s$  は、0または1～50の整数であり、

$t$  は、0または1～50の整数であり、

$R^f$  は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、ならびに任意にリンカーによってつながっていてもよい標識からなる群から選択されるN末端基であり、リンカーは、置換および非置換アルキレン、置換および非置換アルケニレン、置換および非置換アルキニレン、置換および非置換ヘテロアルキレン、置換および非置換ヘテロアルケニレン、置換および非置換ヘテロアルキニレン、置換および非置換アリーレン、置換および非置換ヘテロアリーレン、およびアシレンの1つまたは2つ以上の組み合せからなる基であり、

$R^e$  は、水素、置換および非置換脂肪族、置換および非置換ヘテロ脂肪族、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、-OR<sup>E</sup>、-N(R<sup>E</sup>)<sub>2</sub>、ならびに-SR<sup>E</sup> からなる群から選択されるC末端基であり、式中、R<sup>E</sup> のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されていてもよい脂肪族、任意に置換されていてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、アシル、樹脂、保護基であるか、または2つのR<sup>E</sup> 基が一緒になって任意に置換されていてもよいヘテロ環式もしくは任意に置換されていてもよいヘテロアリール環を形成し、

$X_{C1}$  は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C2}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C3}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C4}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C5}$  はアミノ酸Rであり、

$X_{C6}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C7}$  はアミノ酸Tであり、

$X_{C8}$  はアミノ酸Fであり、

$X_{C9}$  はアミノ酸Eであり、

$X_{C10}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになって式(ii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C11}$  は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒にになって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒にになっ

て式(iii)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C12}$ はアミノ酸Lであり、

$X_{C13}$ はアミノ酸Hであり、

$X_{C14}$ はアミノ酸Nであり、

$X_{C15}$ は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または別のアミノ酸と一緒になって式(i)の架橋を形成するアミノ酸であるか、または2つの他のアミノ酸と一緒になって式(iv)の架橋を形成するアミノ酸であり、

$X_{C16}$ はアミノ酸VまたはAであり、

$X_{C17}$ はアミノ酸Fであり、

$X_{C18}$ はアミノ酸Vであり、

$X_{C19}$ は、不在であるか、またはアミノ酸Wであり、

$X_{C20}$ は、不在であるか、または別のアミノ酸と一緒になって式(i)の架橋を形成するアミノ酸である、

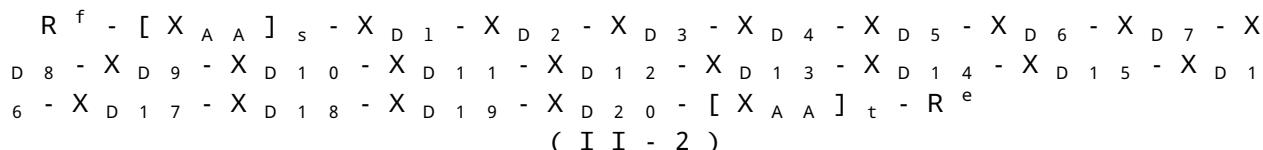
前記ポリペプチド。

#### 【請求項4】

ヘリックス性セグメントを含む前駆体ポリペプチドであって、

ポリペプチドはインスリン受容体に結合し、

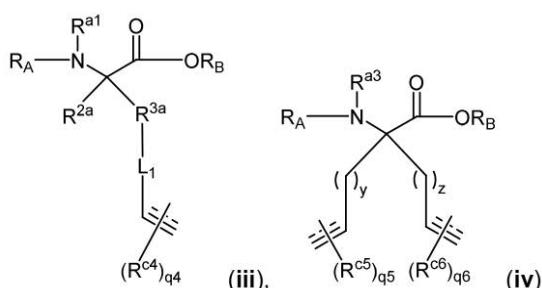
ポリペプチドは式(I I - 2)



またはその医薬的に許容される塩であり、

ポリペプチドは、式(iii)の少なくとも2つのアミノ酸と任意に式(iv)の少なくとも1つのアミノ酸とを含み、

#### 【化9】



式中、

#### 【化10】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

$R^{a1}$ および $R^{a3}$ のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されていてよい $C_{1-6}$ アルキル、またはアミノ保護基であり、

$R^{2a}$ は、独立して、任意に置換されていてよいアルキル、任意に置換されていてよいアルケニル、任意に置換されていてよいアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロアルキル、任意に置換されていてよいカルボシクリル、または任意に置換されていてよいヘテロシクリルであり、

$R^{3a}$ は、独立して、任意に置換されていてよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されていてよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されていてよいヘテロシクリレンであるか、または任意に $R^{2a}$ および $R^{3a}$ がつながって環を形成し、

$L_1$ は、独立して、結合、任意に置換されていてよい $C_{1-10}$ アルキレン、または

- C ( = O ) OR<sup>L</sup> - であり、

R<sup>L</sup> は、独立して、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキレンであり、

R<sup>C</sup><sub>4</sub>、R<sup>C</sup><sub>5</sub>、およびR<sup>C</sup><sub>6</sub>のそれぞれは、独立して、水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシリル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、

q<sub>4</sub>、q<sub>5</sub>、およびq<sub>6</sub>のそれぞれは、独立して、0、1、または2であり、

R<sub>A</sub> は、独立して、-R<sub>C</sub>、-OR<sub>C</sub>、-N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>、または-SR<sub>C</sub> であり、式中、R<sub>C</sub> のそれぞれは、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、ヒドロキシリル、アミノ、またはチオール保護基であるか、あるいは2つのR<sub>C</sub> 基が一緒になって5 ~ 6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

R<sub>B</sub> は、独立して、水素、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐の脂肪族、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、アシル、樹脂、アミノ保護基、任意にリンカーによってつながっていてもよい標識であり、リンカーは、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のアルキニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルケニレン、環式もしくは非環式の分岐もしくは非分岐のヘテロアルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、またはアシレンから選択されるか、あるいはR<sub>A</sub> およびR<sub>B</sub> が一緒になって5 ~ 6員ヘテロ環式またはヘテロ芳香族環を形成し、

y およびz のそれぞれは、独立して、1 ~ 10 の整数であり、

X<sub>D</sub><sub>1</sub> は、不在であるか、または式(i i i) もしくは(i v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>2</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>3</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>4</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>5</sub> はアミノ酸R であり、

X<sub>D</sub><sub>6</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>7</sub> はアミノ酸T であり、

X<sub>D</sub><sub>8</sub> はアミノ酸F であり、

X<sub>D</sub><sub>9</sub> はアミノ酸E であり、

X<sub>D</sub><sub>10</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>11</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸であるか、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>12</sub> はアミノ酸L であり、

X<sub>D</sub><sub>13</sub> はアミノ酸H であり、

X<sub>D</sub><sub>14</sub> はアミノ酸N であり、

X<sub>D</sub><sub>15</sub> は、天然もしくは非天然アミノ酸、または式(i i i)、(i v)、もしくは(v) のアミノ酸であり、

X<sub>D</sub><sub>16</sub> はアミノ酸V またはA であり、

X<sub>D</sub><sub>17</sub> はアミノ酸F であり、

X<sub>D</sub><sub>18</sub> はアミノ酸V であり、

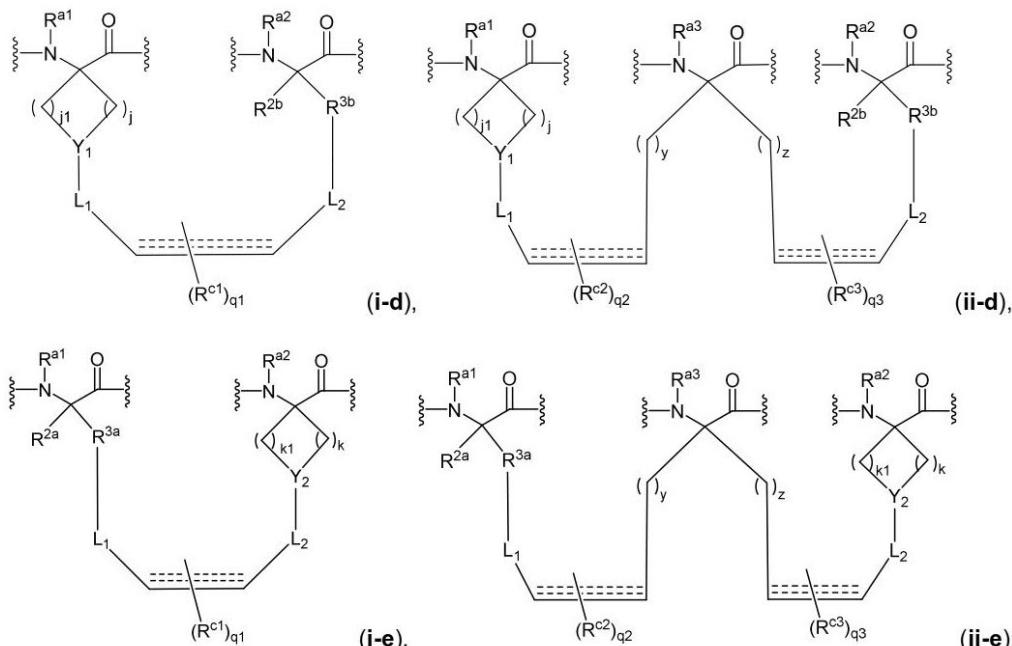
X<sub>D</sub><sub>19</sub> は、不在であるか、またはアミノ酸W であり、

$X_{D_2}$  は、不在であるか、または式 (i i i) もしくは (i v) のアミノ酸であり、ただし、ポリペプチドは、式 (i i i) のアミノ酸の少なくとも 2 つを含む、前記前駆体ポリペプチド。

### 【請求項 5】

架橋されたアミノ酸のそれぞれが、独立して、式 (i - d)、(i i - d)、(i - e)、または (i i - e) であり、

### 【化 1 1】



式中、

$Y_1$  および  $Y_2$  のそれぞれは、原子価が許す限り、独立して、結合、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、または-NR<sup>1</sup>-であり、

R<sup>1</sup> は、水素、アシル、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、またはアミノ保護基であり、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CN、またはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、および

j、k、j<sub>1</sub>、およびk<sub>1</sub>のそれぞれは、独立して、0または1~10の整数である、請求項1または3に記載のポリペプチド。

### 【請求項 6】

$\frac{(a)}{(a)} R^{3a}$  は式 (G-1) であり、  
【化 1 2】



式中、

$Y_1$  は、結合、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、または-NR<sup>1</sup>-であり、

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CN、またはC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>1</sup> は、水素、アシル、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、またはアミノ保護基であり、

j は、0または1~10の整数である；または

$R^{3a}$  は、式 (G-2) または式 (G-3)

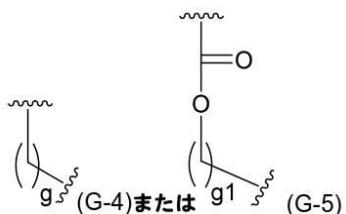
## 【化13】



である；および / または

(b) L<sub>1</sub> は式 (G-4) または式 (G-5)

## 【化14】



であり、

式中、g および g<sub>1</sub> のそれぞれは、独立して、0 または 1 ~ 10 の整数である；および / または

(c) R<sup>3-b</sup> は式 (G-6)

## 【化15】



であり、

式中、

Y<sub>2</sub> は、結合、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、または -NR<sup>1</sup>- であり、

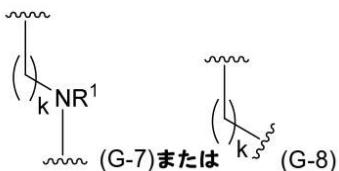
R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-OH、-CN、または C<sub>1~6</sub> アルキルであり、

R<sup>1</sup> は、水素、アシル、任意に置換されていてもよい C<sub>1~6</sub> アルキル、またはアミノ保護基であり、および

k は、0 または 1 ~ 10 の整数である；または

R<sup>3-b</sup> は式 (G-7) または式 (G-8)

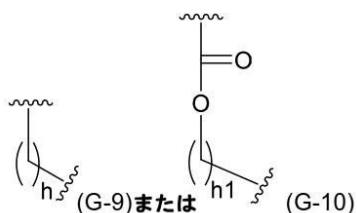
## 【化16】



である；および / または

(d) L<sub>2</sub> は式 (G-9) または式 (G-10)

## 【化17】



であり、

式中、 $h$  および  $h_1$  のそれぞれは、独立して、0 または 1 ~ 10 の整数である；および  
/ または

(e)

## 【化18】

=====

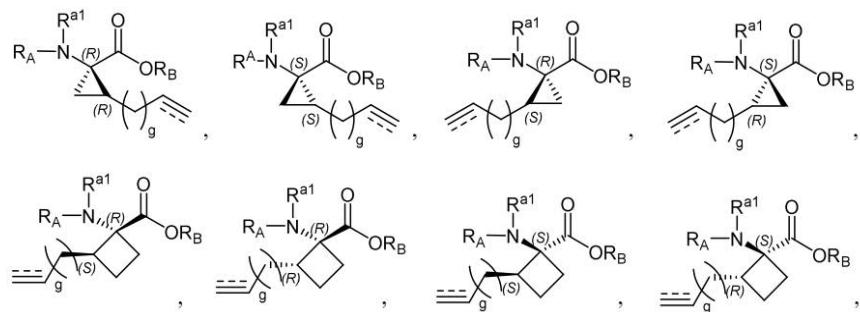
は単結合または二重結合である、

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のポリペプチド。

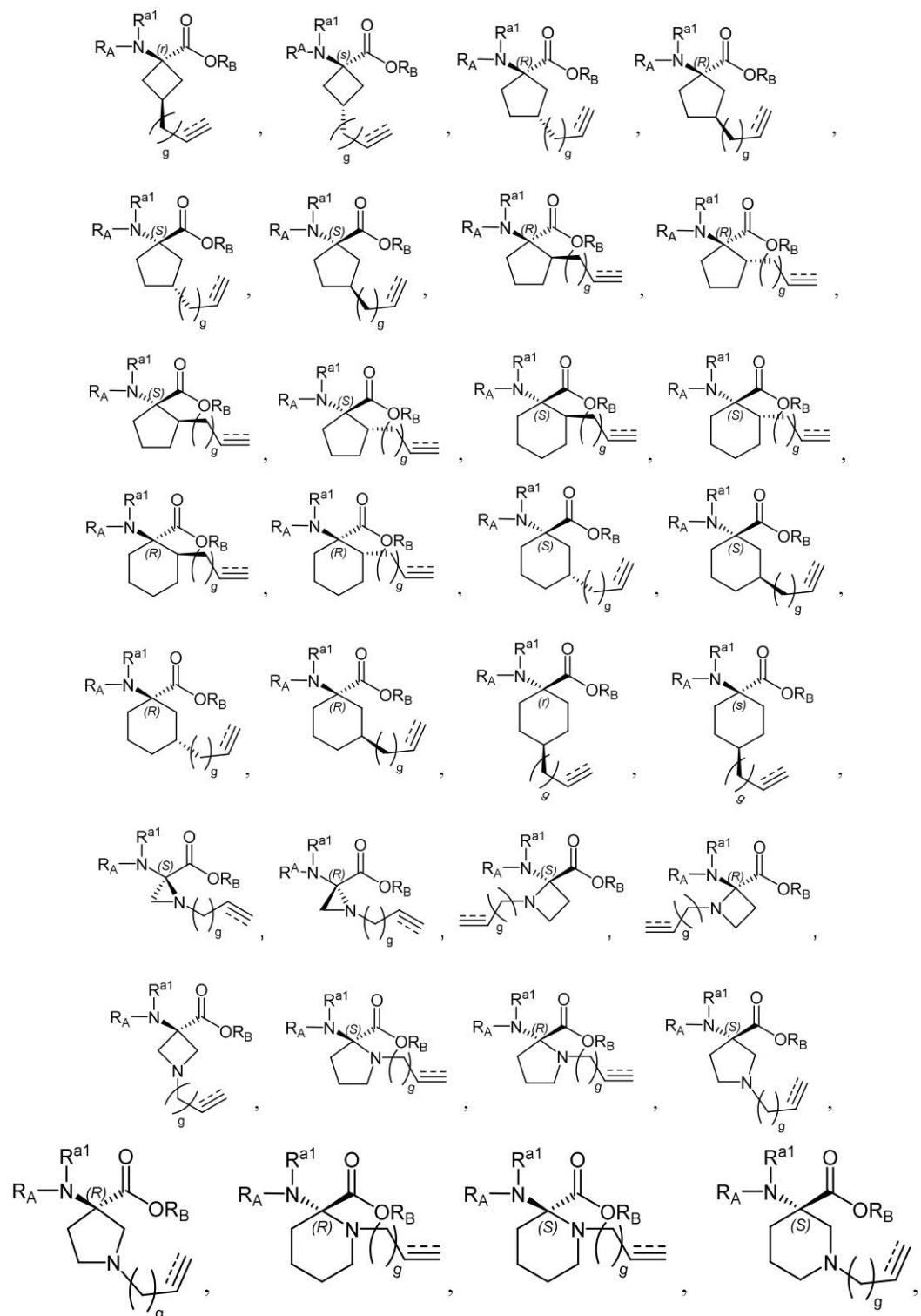
## 【請求項7】

(a) 式 (i i i) の各アミノ酸が、独立して、

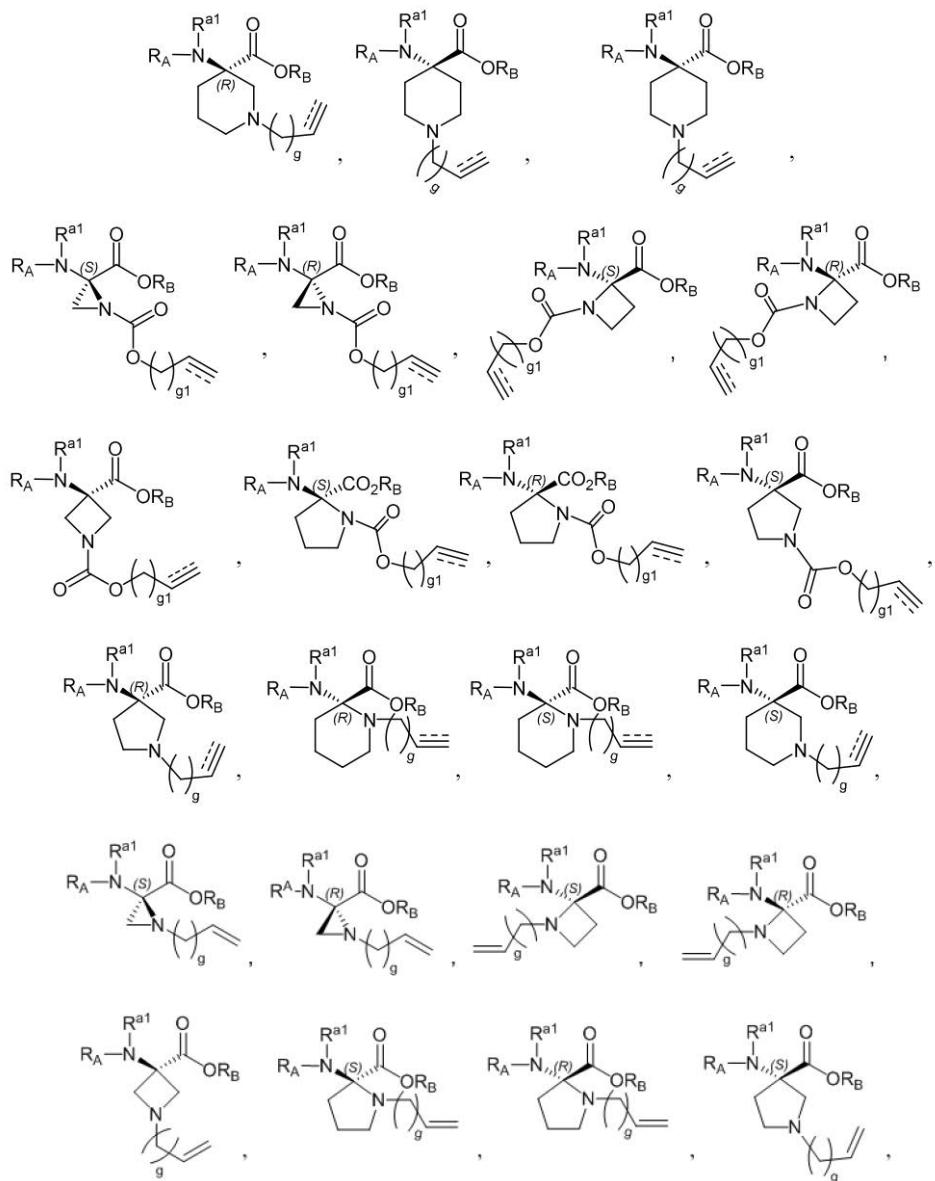
## 【化19】



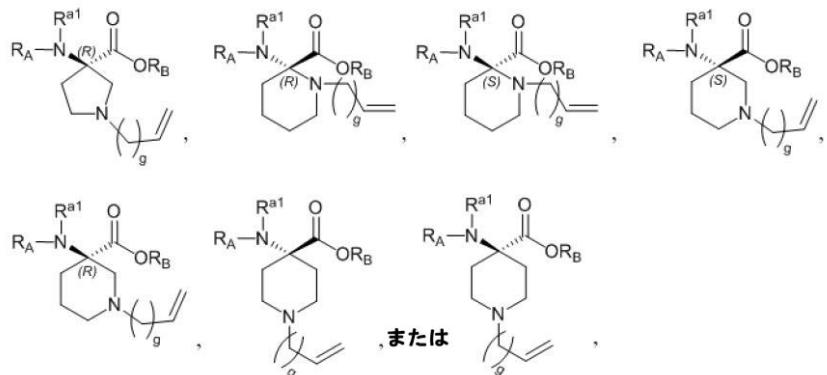
【化 2 0】



## 【化 2 1】



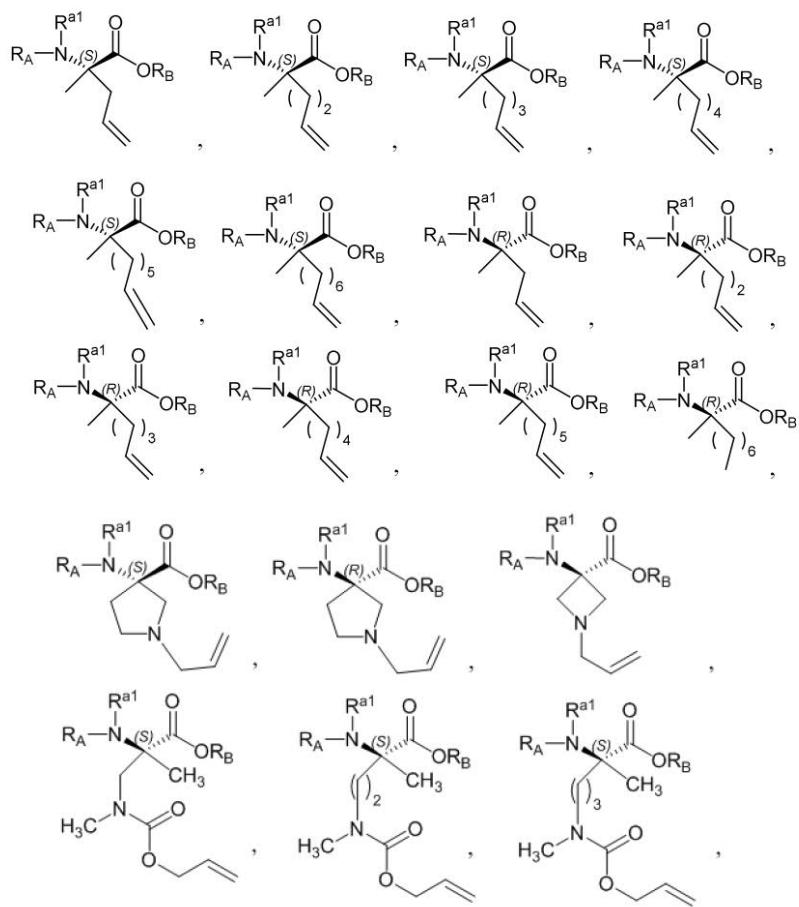
## 【化 2 2】



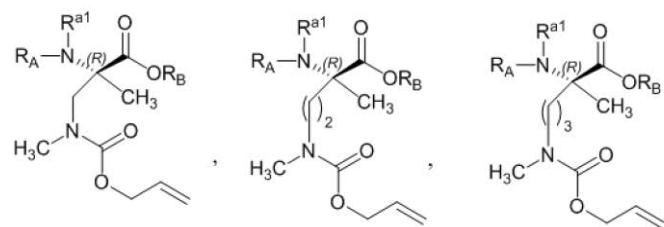
およびその塩からなる群から選択され、式中、 $g$  が 0 または 1 ~ 10 の整数である；または

式 ( i i i ) の各アミノ酸が、独立して、以下の式

## 【化23】



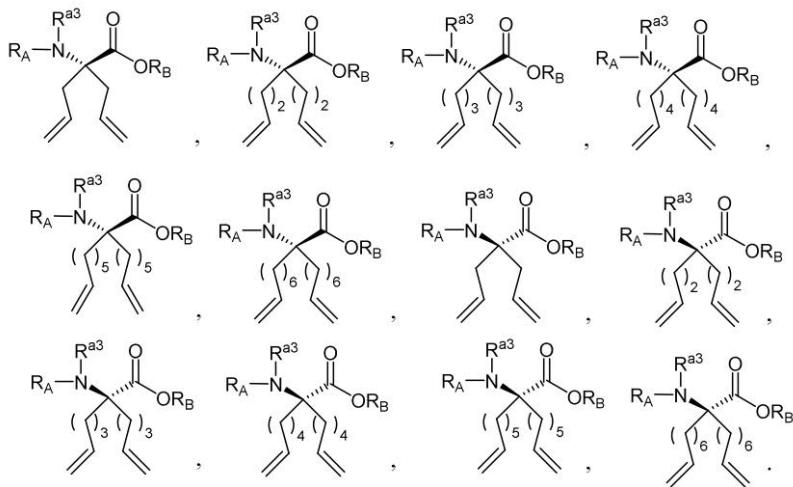
## 【化24】



の1つである；および／または

(b)式(iii)の各アミノ酸が、独立して、以下の式

## 【化25】

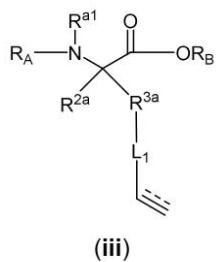


の1つである、請求項1～6のいずれか一項に記載のポリペプチド。

## 【請求項8】

(a) 式(i i i)

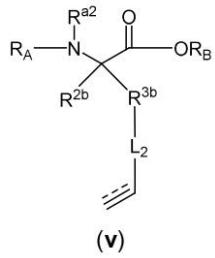
## 【化26】



のアミノ酸、またはその塩を提供するステップ、

(b) 式(v)

## 【化27】



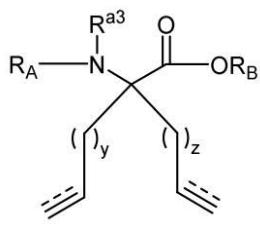
のアミノ酸、またはその塩を提供するステップ、および

(c) 式(i i i)および(v)のアミノ酸とCTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントとをカップリングするステップ

を含み、任意で、

(d) 式(i v - a)

## 【化28】



のビスアミノ酸を提供するステップ、および

(e)式(iii)、(v)、および(iv-a)のアミノ酸と任意にCTポリペプチドの少なくとも1つのセグメントとをカップリングするステップ

をさらに含む、請求項2または4に記載のポリペプチドを調製する方法。

## 【請求項9】

触媒によって請求項2または4に記載のポリペプチドを処理することを含み；好ましくは、前記触媒がルテニウム触媒であり；より好ましくは、パラジウム触媒による処理をさらに含む、請求項1または3に記載のポリペプチドを調製する方法。

## 【請求項10】

(i) 請求項1～7のいずれか一項に記載のポリペプチド、

(ii) インスリンA鎖ポリペプチド、および

(iii) インスリンB鎖ポリペプチド

を含むインスリンアナログであって、

ポリペプチドは、リンカーを介してインスリンA鎖ポリペプチドに連結され、リンカーは、任意に置換されていてもよいアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアルキニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアリーレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいヘテロアリーレン-C(=O)-、任意に置換されていてもよいアラルキレン-C(=O)-、または任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン-C(=O)-である、前記インスリンアナログ。

## 【請求項11】

リンカーが、ポリペプチドのC末端アミノ酸およびインスリンA鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸に取り付けられている；またはインスリンB鎖ポリペプチドが、少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖ポリペプチドに共有結合的に繋がれている、請求項10に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項12】

インスリンA鎖ポリペプチドおよびB鎖ポリペプチドが、ヒトインスリンである；またはインスリンA鎖ポリペプチドが、G I V E Q C C A S V C S L Y Q L E N Y C Nのアミノ酸配列を含む、またはインスリンA鎖ポリペプチドが、G I V E Q C C T S I C S L Y Q L E N Y C Nのアミノ酸配列を含む；またはインスリンB鎖ポリペプチドが、F V N Q H L C G D H L V E A L Y L V C G E R G F F Y T P K Tのアミノ酸配列を含む、またはインスリンB鎖ポリペプチドが、F V N Q H L C G S H L V E A L Y L V C G E R G F F Y T K P Tのアミノ酸配列を含む、請求項10に記載のインスリンアナログ。

## 【請求項13】

(a) 請求項1に記載のポリペプチドのC末端アミノ酸とリンカーとをカップリングして、ポリペプチド-リンカー付加体を与えるステップ、

(b) ステップ(a)からのポリペプチド-リンカー付加体とインスリンA鎖ポリペプ

チドのN末端アミノ酸とをカップリングして、ポリペプチド - リンカー - A鎖付加体を与えるステップ、および

(c) ポリペプチド - リンカー - A鎖付加体とインスリンB鎖ポリペプチドのN末端アミノ酸とをカップリングするステップ

を含む；または

(a) 請求項1に記載のポリペプチドのC末端アミノ酸とリンカーとをカップリングして、ポリペプチド - リンカー付加体を与えるステップ、

(b) 少なくとも1つのジスルフィド架橋を介してインスリンA鎖とインスリンB鎖とをカップリングして、A鎖 - B鎖付加体を与えるステップ、

(c) ステップ(a)からのポリペプチド - リンカー付加体とステップ(b)のA鎖 - B鎖付加体のN末端アミノ酸とをカップリングするステップ

を含む、請求項10～12のいずれか一項に記載のインスリンアナログを調製する方法。

#### 【請求項14】

請求項1～7のいずれか一項に記載のポリペプチドもしくはその医薬的に許容される塩、または請求項10～12のいずれか一項に記載のインスリンアナログ；および医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

#### 【請求項15】

請求項1～7のいずれか一項に記載のポリペプチドもしくはその医薬的に許容される塩、または請求項10～12のいずれか一項に記載のインスリンアナログの有効量を、その必要がある対象に投与することを含む、糖尿病状態またはその合併症を処置する方法における使用のための、前記ポリペプチド、前記塩、または前記インスリンアナログ。

#### 【請求項16】

請求項1～7のいずれか一項に記載のポリペプチドもしくはその医薬的に許容される塩、または請求項10～12のいずれか一項に記載のインスリンアナログの生理学的有効量を対象に投与することを含む、対照中の、インスリン受容体の活性を調節する、血中グルコースレベルを低下させる、またはインスリン受容体を活性化する方法における使用のための、前記ポリペプチド、前記塩、または前記インスリンアナログ。

#### 【請求項17】

2つの架橋されたアミノ酸が、CTベース配列中に埋め込まれ、少なくとも2アミノ酸によって離間されている、CTベース配列と2つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含み；

CTベース配列が、TFEDYLNHVVFV、TFEDYLNHVVFVWまたはAc-TFEDYLNHVVFVWである；または

CTベース配列が、TFEDYLNAAFVまたはAc-TFEDYLNAAFVである；または

CTベース配列が、SSFRKTfedYLNHVVFVWまたはSSFRKTfedYLNHVVFVWである；または

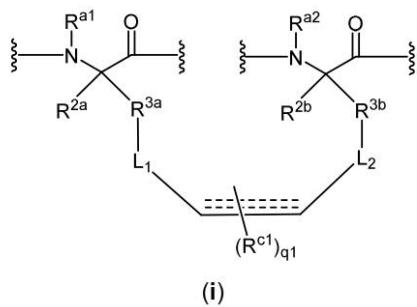
CTベース配列が、SSFRKTfedYLNHVVFVまたはSSFRKTfedYLNAAFVである、

安定化されたインスリン CTポリペプチド。

#### 【請求項18】

(a) 2つの架橋されたアミノ酸のそれぞれが、独立して式(i)

## 【化29】



であり、

式中、

## 【化30】

のそれぞれは、独立して、単結合、二重結合、または三重結合を表し、

R<sup>a1</sup>およびR<sup>a2</sup>のそれぞれは、独立して、水素、アシル、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、またはアミノ保護基であり、

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>のそれぞれは、独立して、任意に置換されてもよいアルキル、任意に置換されてもよいアルケニル、任意に置換されてもよいアルキニル、任意に置換されてもよいヘテロアルキル、任意に置換されてもよいカルボシクリル、任意に置換されてもよいヘテロシクリルであり、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>のそれぞれは、独立して、任意に置換されてもよいアルキレン、非置換ヘテロアルキレン、任意に置換されてもよいカルボシクリレン、もしくは任意に置換されてもよいヘテロシクリレンであるか、または任意にR<sup>2a</sup>およびR<sup>3a</sup>がつながって環を形成するか、または任意にR<sup>2b</sup>およびR<sup>3b</sup>がつながって環を形成し、

L<sub>1</sub>は、独立して、結合、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキレン、または-C(=O)OR<sup>L1</sup>であり、

L<sub>2</sub>は、独立して、結合、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキレン、または-C(=O)OR<sup>L2</sup>であり、

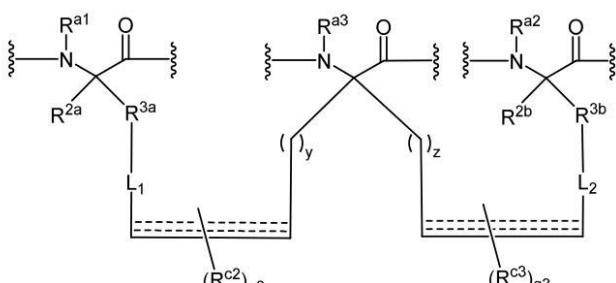
R<sup>L1</sup>およびR<sup>L2</sup>のそれぞれは、独立して、任意に置換されてもよいC<sub>1</sub>-<sub>10</sub>アルキレンであり、

R<sup>c1</sup>は、水素、任意に置換されてもよい脂肪族、任意に置換されてもよいヘテロ脂肪族、任意に置換されてもよいアリール、任意に置換されてもよいヘテロアリール、アシル、任意に置換されてもよいヒドロキシル、任意に置換されてもよいチオール、任意に置換されてもよいアミノ、アジド、シアノ、イソシアノ、ハロゲン、またはニトロであり、および

q1は、独立して、0、1、または2である；または

(b) 式 (i i)

## 【化31】



の 3 つ の 架 橋 さ れ た ア ミ ノ 酸 の 少 な く と も 1 つ を 含 み 、

式 中 、

【 化 3 2 】

の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 单 結 合 、 二 重 結 合 、 ま た は 三 重 結 合 を 表 し 、

R<sup>a</sup><sub>1</sub> 、 R<sup>a</sup><sub>2</sub> 、 お よ び R<sup>a</sup><sub>3</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 水 素 、 ア シ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い C<sub>1 - 6</sub> ア ル キ ル 、 ま た は ア ミ ノ 保 護 基 で あ り 、

R<sup>2</sup><sub>a</sub> お よ び R<sup>2</sup><sub>b</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア ル キ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア ル ケ ニ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア ル キ ニ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヘ テ ロ ア ル キ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い カ ル ボ シ ク リ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヘ テ ロ シ ク リ ル で あ り 、

R<sup>3</sup><sub>a</sub> お よ び R<sup>3</sup><sub>b</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア ル キ レ ン 、 非 置 換 ヘ テ ロ ア ル キ レ ン 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い カ ル ボ シ ク リ レ ン 、 も し く は 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヘ テ ロ シ ク リ レ ン で あ る か 、 ま た は 任 意 に R<sup>2</sup><sub>a</sub> お よ び R<sup>3</sup><sub>a</sub> が つ な が っ て 環 を 形 成 す る か 、 ま た は 任 意 に R<sup>2</sup><sub>b</sub> お よ び R<sup>3</sup><sub>b</sub> が つ な が っ て 環 を 形 成 し 、

L<sub>1</sub> は 、 独 立 し て 、 結 合 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い C<sub>1 - 10</sub> ア ル キ レ ン 、 ま た は - C(=O)OR<sup>L</sup><sub>1</sub> - で あ り 、

L<sub>2</sub> は 、 独 立 し て 、 結 合 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い C<sub>1 - 10</sub> ア ル キ レ ン 、 ま た は - C(=O)OR<sup>L</sup><sub>2</sub> - で あ り 、

R<sup>L</sup><sub>1</sub> お よ び R<sup>L</sup><sub>2</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い C<sub>1 - 10</sub> ア ル キ レ ン で あ り 、

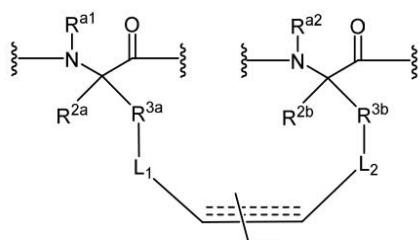
R<sup>c</sup><sub>2</sub> お よ び R<sup>c</sup><sub>3</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 水 素 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い 脂 肪 族 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヘ テ ロ 脂 肪 族 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア リ エ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヘ テ ロ ア リ エ ル 、 ア シ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ヒ ド ロ キ シ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い チ オ エ ル 、 任 意 に 置 換 さ れ て い も よ い ア ミ ノ 、 ア ジ ド 、 シ ア ノ 、 イ ソ シ ア ノ 、 ハ ロ ゲ エ ン 、 ま た は ニ ト ロ で あ り 、

q<sub>2</sub> お よ び q<sub>3</sub> の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 0 、 1 、 ま た は 2 で あ り 、 お よ び

y お よ び z の そ れ ぞ れ は 、 独 立 し て 、 1 ~ 10 の 整 数 で あ る ； ま た は

( c ) 式 ( i )

【 化 3 3 】

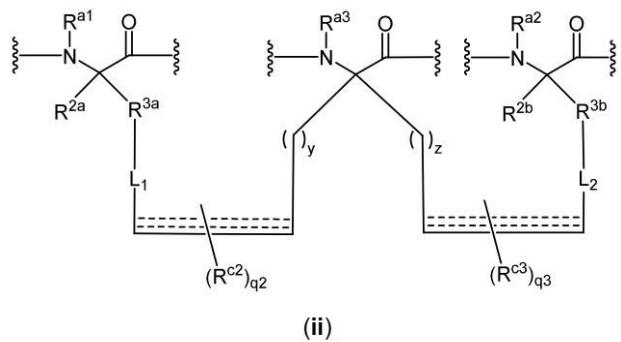


(i)

の 2 つ の 架 橋 さ れ た ア ミ ノ 酸 の 少 な く と も 1 つ と 、

式 ( i i )

## 【化34】



の3つの架橋されたアミノ酸の少なくとも1つとを含む、  
請求項17に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

## 【請求項19】

それぞれの2つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2、3、または6アミノ酸によって離間されている、請求項17または18に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

## 【請求項20】

それぞれの3つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2および3、2および6、3および3、3および6、または6および6アミノ酸によって離間されている、請求項18(b)または18(c)に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

## 【請求項21】

それぞれの2つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2、3、または6アミノ酸によって離間されており、それぞれの3つの架橋されたアミノ酸が、独立して、2および3、2および6、3および3、3および6、または6および6アミノ酸によって離間されている、請求項18(c)に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。

## 【請求項22】

ポリペプチドがIRに結合する、  
ポリペプチドがインスリンに結合する、  
ポリペプチドがIRおよびインスリンに結合する、  
ポリペプチドがIRおよびインスリンに同時に結合する、または  
ポリペプチドがIRおよびインスリンに順々に結合する、  
請求項1～7および17～19のいずれか一項に記載の安定化されたインスリン CTポリペプチド。