

【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 18 年 4 月 20 日 (2006.4.20)

【公表番号】特表 2004-535461 (P2004-535461A)

【公表日】平成 16 年 11 月 25 日 (2004.11.25)

【年通号数】公開・登録公報 2004-046

【出願番号】特願 2003-513312 (P2003-513312)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	7/02	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	41/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	47/42	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/02	

A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 41/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成18年2月27日(2006.2.27)

【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】

銅による活性化プロテイン C (A P C) の不活性化を抑制するための薬剤組成物であって、有効量の銅キレート剤と 1 つまたは複数の製薬上許容できる担体とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 2】

有効量の

(a) A P C 、

(b) プロテイン C 、動物におけるプロテイン C の合成を増加させる物質、もしくはこれら両方、

(c) プロテイン C の活性化剤、または

(d) 上記 (a) 、 (b) および (c) のうち 1 つもしくは複数の組合せのうちの 1 つをさらに含んでなる、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記キレート剤がヒトアルブミンまたは N 末端銅結合性配列 A s p A l a H i s を含むその断片である請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記キレート剤が下式を有するペプチドまたはその生理学的に許容できる塩である請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

$P_1 - P_2$

[式中、

P_1 は、

$X a a_1 X a a_2 H i s$ または

$X a a_1 X a a_2 H i s X a a_3$ であり、

P_2 は $(X a a_4)_n$ であり、

$X a a_1$ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_2$ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セ

リン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_3$ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンであり、

$X a a_4$ は任意のアミノ酸であり、

n は 0 ~ 100 である]

【請求項 5】

$X a a_1$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、トレオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

$X a a_2$ がグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、セリン、アスパラギン、メチオニン、ヒスチジンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

$X a a_3$ がリシンである請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

$X a a_1$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、トレオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、 $X a a_2$ がグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、セリン、アスパラギン、メチオニン、ヒスチジンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、 $X a a_3$ がリシンである請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

$X a a_1$ がアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、 $X a a_2$ がアラニン、グリシン、バリン、トレオニン、セリン、ロイシンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

$X a a_2$ がアラニン、トレオニン、ロイシンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

$X a a_1$ がアスパラギン酸であり、 $X a a_2$ がアラニンである請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

n が 0 ~ 10 である請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

n が 0 ~ 5 である請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

n が 0 である請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

P_2 が金属結合性配列を含む請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

P_2 が以下の配列のうち 1 つを含む請求項 15 に記載の医薬組成物。

($X a a_4$)_m $X a a_3$ His $X a a_2$ $X a a_5$ 、

($X a a_4$)_m His $X a a_2$ $X a a_5$ 、

($X a a_4$)_m $X a a_5$ $X a a_2$ His $X a a_3$ または

($X a a_4$)_m $X a a_5$ $X a a_2$ His

[式中、 $X a a_5$ は遊離の側鎖 - NH₂ を有するアミノ酸であり、 m は 0 ~ 5 である]

【請求項 17】

$X a a_5$ が Orn または Lys である請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

P_2 が以下の配列のうち1つを含む請求項15に記載の医薬組成物。

$[(Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His Xaa_3]_r$ 、

$[(Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His]_r$ 、

$[(Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His Xaa_3 (Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His]_r$ または

$[(Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His (Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His Xaa_3]_r$

[式中、 Xaa_5 は遊離の側鎖 - NH_2 を有するアミノ酸であり、 m は0～5であり、 r は2～100である]

【請求項19】

P_2 がCu(I)に結合する配列を含む請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項20】

P_2 が以下の配列

Met Xaa_4 Met、

Met Xaa_4 Xaa_4 Met、

Cys Cys、

Cys Xaa_4 Cys、

Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys、

Met Xaa_4 Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys、

Gly Met Xaa_4 Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys [配列番号3]、

Gly Met Thr Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys [配列番号4]、

Gly Met Thr Cys Ala Asn Cys [配列番号5]または

- Glu Cys Gly

のうち1つを含む請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

P_2 がGly Met Thr Cys Ala Asn Cys [配列番号5]である請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

P_2 が、該ペプチドの細胞膜への浸透、標的組織への到達またはこれら両方の能力を増大させる配列からなる請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項23】

P_2 が疎水性またはアルギニンオリゴマーである請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

- アラニン（存在する場合）以外の P_1 のアミノ酸のうち少なくとも1つがD-アミノ酸である請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項25】

P_2 のアミノ酸のうち少なくとも50%がD-アミノ酸である請求項24に記載の医薬組成物。

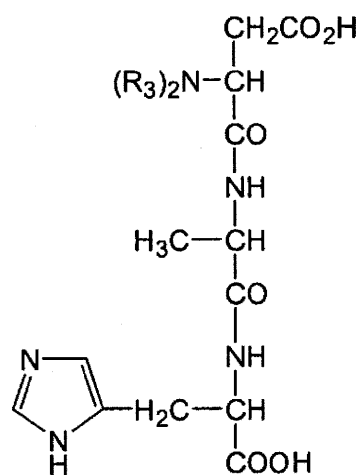
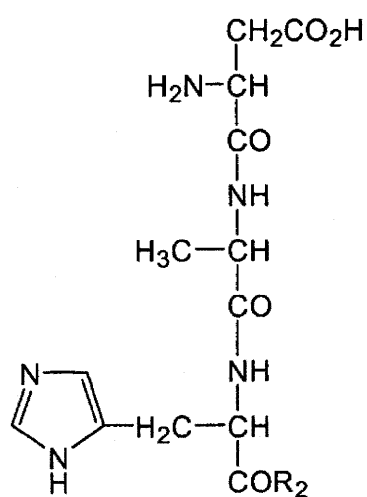
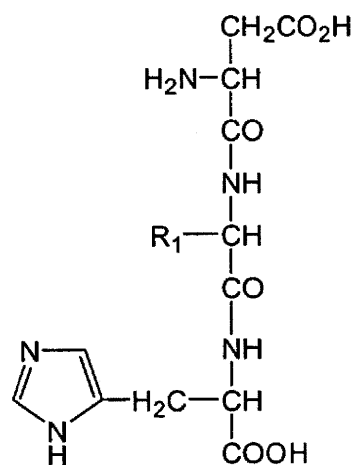
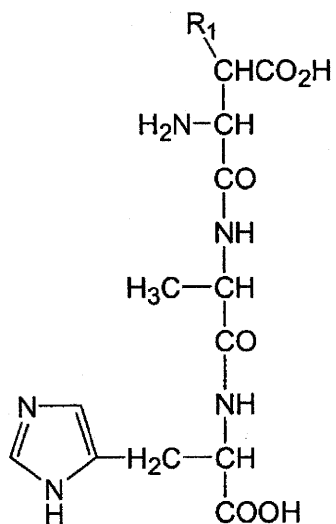
【請求項26】

P_1 の少なくとも1つのアミノ酸、 P_2 の少なくとも1つのアミノ酸、または P_1 の少なくとも1つのアミノ酸および P_2 の少なくとも1つのアミノ酸が、(a)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、該ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素から該ペプチドを保護する置換基、または(c)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項4に記載の医薬組成物。

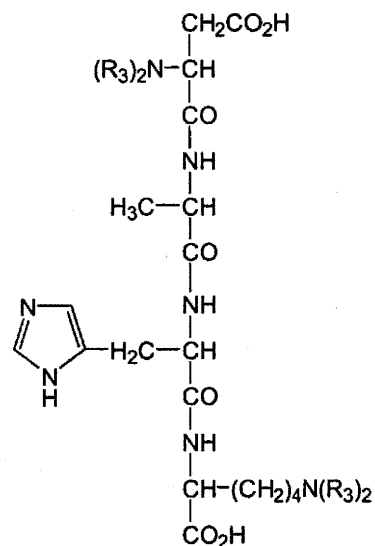
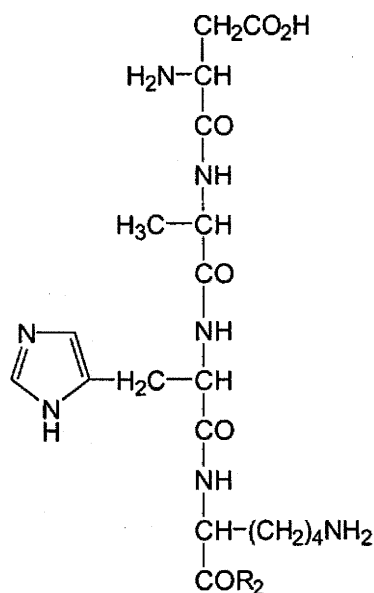
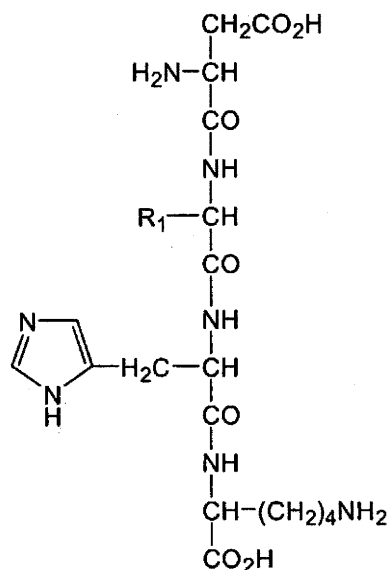
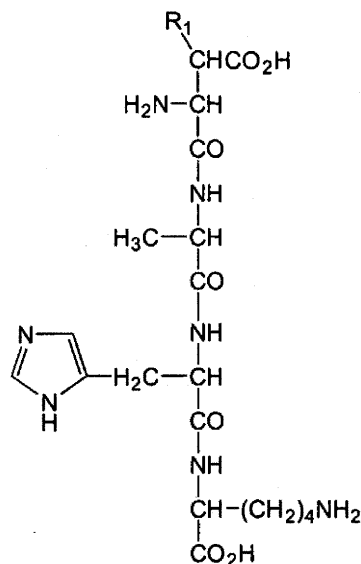
【請求項27】

n が0であり、 P_1 が以下の式のうち1つを有する請求項26に記載の医薬組成物。

【化 1】



【化 2】



[式中、

R_1 はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R_2 は $-NH_2$ 、 $-NHR_1$ 、 $N(R_1)_2$ 、 $-OR_1$ または R_1 であり、

R_3 は H、非ペプチド金属結合性官能基であるか、または 2 つの R_3 基が一緒に非ペプチド金属結合性官能基を形成している]

【請求項 28】

前記キレート剤が次式を有するペプチド 2 量体である請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。



[式中、

各 P_3 は同じであるか、または異なっていてよく、銅に結合することができるペプチドであり、

L は 2 つの P_3 ペプチドにそれらの C 末端アミノ酸を介して結合している化学基である]

【請求項 29】

各 P_3 が 2 ~ 10 アミノ酸を含む請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

少なくとも 1 つの P_3 が P_1 であり、 P_1 が

Xaa_1 Xaa_2 His または

Xaa_1 Xaa_2 His Xaa_3 であって、

Xaa_1 はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

Xaa_2 はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

Xaa_3 はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンである請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

両方の P_3 ペプチドが P_1 である請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

P_3 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、該ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素から該ペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する該ペプチドの能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記銅キレート剤は非ペプチド金属結合性官能基を結合したペプチドであり、該ペプチドが銅結合性部位を含むか、または該非ペプチド官能基が銅に結合するかのうち少なくともいずれかである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

後天性凝固性亢進状態または後天性プロテイン C 欠乏症を治療するための請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

敗血症を治療するための請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

血管内凝固を伴う疾患または状態を治療するための請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 37】

活性化プロテイン C (APC) により治療可能な疾患または状態を治療するための医薬製剤を製造する方法であって、

有効量の銅キレート剤を以下の

(a) APC、

(b) プロテイン C、該動物におけるプロテイン C の合成を増加させる物質、もしくはこれら両方、

(c) プロテイン C の活性化剤、または

(d) (a)、(b) および (c) のうち 1 つもしくは複数の組合せ

のうちの 1 つを含む組成物と接触させて、該組成物中に存在する全ての銅に結合させるようにするステップからなる方法。

【請求項 38】

前記銅キレート剤がヒトアルブミンまたはN末端銅結合性配列 A s p A l a H i s を含むその断片である請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記銅キレート剤が次式を有するペプチドまたはその生理学的に許容できる塩である請求項 37 に記載の方法。

$P_1 - P_2$

[式中、

P_1 は、

$X a a_1 \quad X a a_2 \quad H i s$ または

$X a a_1 \quad X a a_2 \quad H i s \quad X a a_3$ であり、

P_2 は $(X a a_4)_n$ であり、

$X a a_1$ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_2$ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり

$X a a_3$ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンであり、

$X a a_4$ は任意のアミノ酸であり、

n は 0 ~ 100 である]

【請求項 40】

P_1 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素からペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記銅キレート剤が次式を有するペプチド 2 量体である請求項 37 に記載の方法。

$P_3 - L - P_3$

[式中、

各 P_3 は同じであるか、または異なっていてよく、銅に結合することができるペプチドであり、

L は 2 つの P_3 ペプチドにそれらの C 末端アミノ酸を介して結合している化学基である]

【請求項 42】

少なくとも 1 つの P_3 が P_1 であり、 P_1 が

$X a a_1 \quad X a a_2 \quad H i s$ または

$X a a_1 \quad X a a_2 \quad H i s \quad X a a_3$ であって、

$X a a_1$ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_2$ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン

、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり

、
 $X a a_3$ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンである、
 請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

P_3 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素からペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記銅キレート剤は非ペプチド金属結合性官能基を結合したペプチドであり、該ペプチドが銅結合性部位を含み、かつ / または該非ペプチド官能基が銅に結合する請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 4 5】

活性化プロテイン C (A P C) による治療を必要とするヒト以外の動物を治療する方法であって、該動物に

有効量の銅キレート剤、および

有効量の

(a) A P C、

(b) プロテイン C、該動物におけるプロテイン C の合成を増加させる物質、もしくはこれら両方、

(c) プロテイン C の活性化剤、または

(d) (a)、(b) および (c) のうち 1 つもしくは複数の組合せ

のうちの 1 つを投与することからなる方法。

【請求項 4 6】

前記キレート剤がヒトアルブミンまたは N 末端銅結合性配列 A s p A l a H i s を含むその断片である請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記キレート剤が下式を有するペプチドまたはその生理学的に許容できる塩である請求項 4 5 に記載の方法。

$P_1 - P_2$

[式中、

P_1 は、

$X a a_1$ $X a a_2$ H i s または

$X a a_1$ $X a a_2$ H i s $X a a_3$ であり、

P_2 は ($X a a_4$) $_n$ であり、

$X a a_1$ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_2$ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり

、
 $X a a_3$ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラ

ギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンであり、

$X a a_4$ は任意のアミノ酸であり、

n は 0 ~ 1 0 0 である]

【請求項 4 8】

$X a a_1$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、トレオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

$X a a_2$ がグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、セリン、アスパラギン、メチオニン、ヒスチジンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 0】

$X a a_3$ がリシンである請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 1】

$X a a_1$ がアスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、トレオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、 $X a a_2$ がグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、トレオニン、セリン、アスパラギン、メチオニン、ヒスチジンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、 $X a a_3$ がリシンである請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 2】

$X a a_1$ がアスパラギン酸またはグルタミン酸であり、 $X a a_2$ がアラニン、グリシン、バリン、トレオニン、セリン、ロイシンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

$X a a_2$ がアラニン、トレオニン、ロイシンまたは - ヒドロキシメチルセリンである請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 4】

$X a a_1$ がアスパラギン酸であり、 $X a a_2$ がアラニンである請求項 5 3 に記載の方法

。

【請求項 5 5】

n が 0 ~ 1 0 である請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 6】

n が 0 ~ 5 である請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

n が 0 である請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

P_2 が金属結合性配列を含む請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

P_2 が以下の配列のうち 1 つを含む請求項 5 8 に記載の方法。

($X a a_4$) m $X a a_3$ $H i s$ $X a a_2$ $X a a_5$ 、

($X a a_4$) m $H i s$ $X a a_2$ $X a a_5$ 、

($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$ $X a a_3$ または

($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$

[式中、 $X a a_5$ は遊離の側鎖 - $N H_2$ を有するアミノ酸であり、 m は 0 ~ 5 である]

【請求項 6 0】

$X a a_5$ が $O r n$ または $L y s$ である請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

P_2 が以下の配列のうち 1 つを含む請求項 5 8 に記載の方法。

[($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$ $X a a_3$] r 、

[($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$] r 、

[($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$ $X a a_3$ ($X a a_4$) m $X a a_5$ $X a a_2$ $H i s$] r または

$[(Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His (Xaa_4)_m Xaa_5 Xaa_2 His Xaa_3]_r$

【式中、 Xaa_5 は遊離の側鎖 - NH_2 を有するアミノ酸であり、 m は 0 ~ 5 であり、 r は 2 ~ 100 である】

【請求項 62】

P_2 が $Cu(I)$ に結合する配列を含む請求項 58 に記載の方法。

【請求項 63】

P_2 が以下の配列

Met Xaa_4 Met、

Met Xaa_4 Xaa_4 Met、

Cys Cys、

Cys Xaa_4 Cys、

Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys、

Met Xaa_4 Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys、

Gly Met Xaa_4 Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys [配列番号 3]、

Gly Met Thr Cys Xaa_4 Xaa_4 Cys [配列番号 4]、

Gly Met Thr Cys Ala Asn Cys [配列番号 5]または

- Glu Cys Gly

のうち 1 つを含む請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

P_2 が Gly Met Thr Cys Ala Asn Cys [配列番号 5] である請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

P_2 が、該ペプチドの細胞膜への浸透、標的組織への到達またはこれら両方の能力を増大させる配列からなる請求項 47 に記載の方法。

【請求項 66】

P_2 が疎水性またはアルギニンオリゴマーである請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

- アラニン（存在する場合）以外の P_1 のアミノ酸のうち少なくとも 1 つが D - アミノ酸である請求項 47 に記載の方法。

【請求項 68】

P_2 のアミノ酸のうち少なくとも 50 % が D - アミノ酸である請求項 67 に記載の方法。

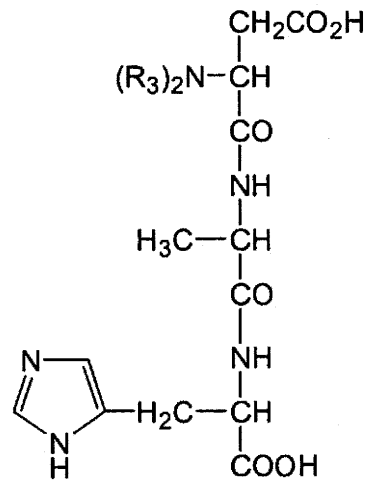
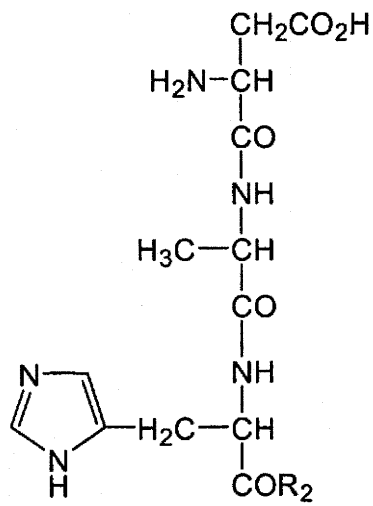
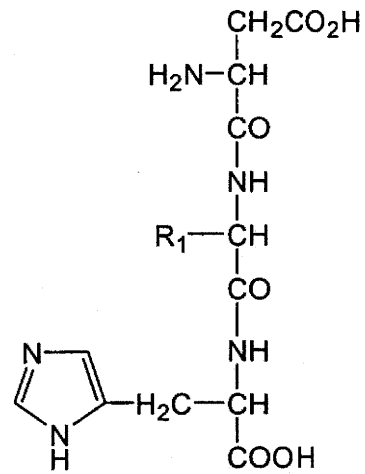
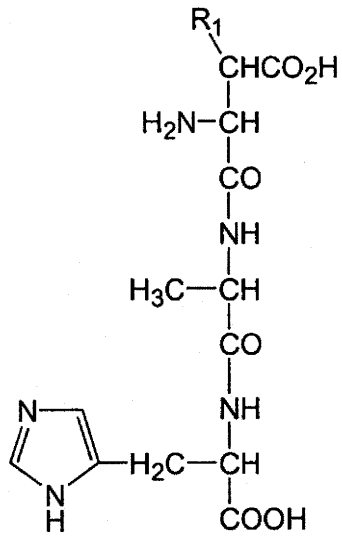
【請求項 69】

P_1 の少なくとも 1 つのアミノ酸、 P_2 の少なくとも 1 つのアミノ酸、または P_1 の少なくとも 1 つのアミノ酸および P_2 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、該ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素から該ペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 47 に記載の方法。

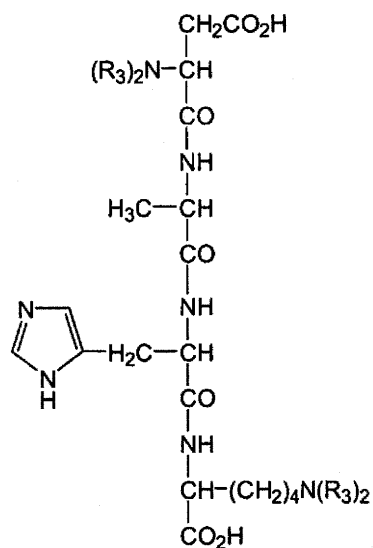
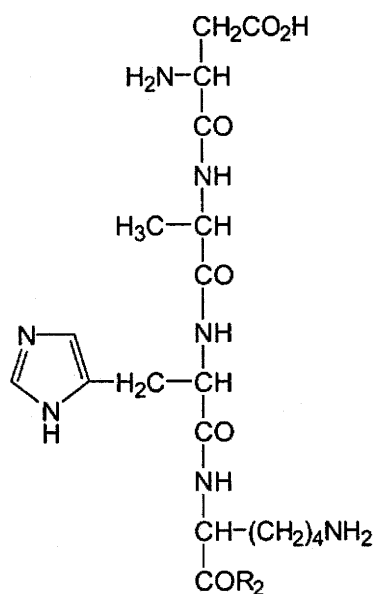
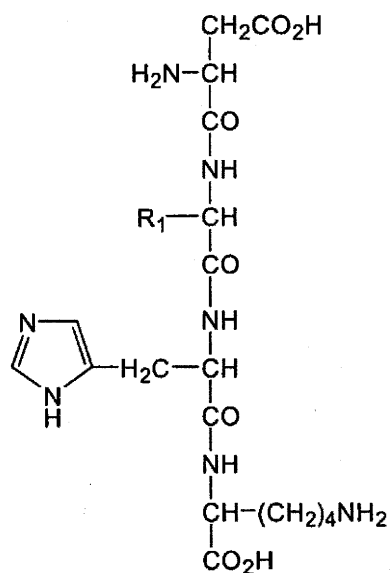
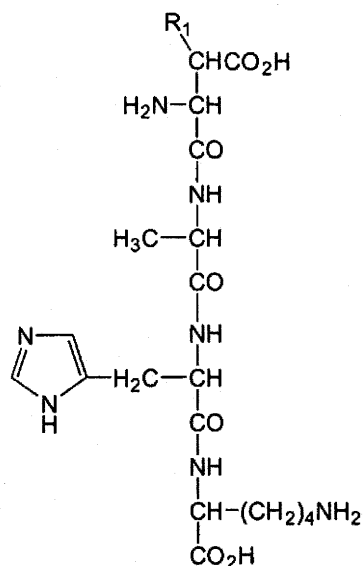
【請求項 70】

n が 0 であり、 P_1 が以下の式のうち 1 つを有する請求項 69 に記載の方法。

【化 3】



【化 4】



[式中、

R_1 はアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R_2 は $-NH_2$ 、 $-NHR_1$ 、 $N(R_1)_2$ 、 $-OR_1$ または R_1 であり、

R_3 は H、非ペプチド金属結合性官能基であるか、または 2 つの R_3 基が一緒に非ペプチド金属結合性官能基を形成している]

【請求項 7 1】

前記キレート剤が次式を有するペプチド 2 量体である請求項 4 5 に記載の方法。



[式中、

各 P_3 は同じであるか、または異なっていてよく、銅に結合することができるペプチドであり、

L は 2 つの P_3 ペプチドにそれらの C 末端アミノ酸を介して結合している化学基である]

【請求項 7 2】

各 P_3 が 2 ~ 10 アミノ酸を含む請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

少なくとも 1 つの P_3 が P_1 であり、 P_1 が

$X a a_1$ $X a a_2$ His または

$X a a_1$ $X a a_2$ His $X a a_3$ であって、

$X a a_1$ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_2$ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

$X a a_3$ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンである請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

両方の P_3 ペプチドが P_1 である請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

P_3 の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、該ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P_3 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素から該ペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する該ペプチドの能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記銅キレート剤は非ペプチド金属結合性官能基を結合したペプチドであり、該ペプチドが銅結合性部位を含むか、または該非ペプチド官能基が銅に結合するかのうち少なくともいずれかである、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

該動物が後天性凝固性亢進状態または後天性プロテイン C 欠乏症に罹患しているため APC を必要としている請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 7 8】

該動物が敗血症に罹患しているため APC を必要としている請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 7 9】

該動物が血管内凝固を伴う疾患または状態に罹患しているため APC を必要としている請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 8 0】

活性化プロテイン C (APC) による治療を必要とするヒト以外の動物を治療する方法であって、

有効量の銅キレート剤を以下の

(a) APC、

(b) プロテイン C、該動物におけるプロテイン C の合成を増加させる物質、もしくはこれら両方、

(c) プロテイン C の活性化剤、または

(d) (a)、(b) および (c) のうち 1 つもしくは複数の組合せ

のうちの 1 つを含む組成物と接触させて、該組成物中に存在する全ての銅に結合させるようにするステップと、

有効量の APC、プロテイン C、プロテイン C の合成を増加させる物質、プロテイン C

の活性化剤、もしくはそれらのうち1つまたは複数の組合せをA P Cによる治療を必要とする動物に投与するステップと
からなる方法。

【請求項81】

前記銅キレート剤がヒトアルブミンまたはN末端銅結合性配列A s p A l a H i sを含むその断片である請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記銅キレート剤が次式を有するペプチドまたはその生理学的に許容できる塩である請求項80に記載の方法。



[式中、

P_1 は、

X a a₁ X a a₂ H i sまたは

X a a₁ X a a₂ H i s X a a₃であり、

P_2 は (X a a₄)_n であり、

X a a₁ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

X a a₂ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

X a a₃ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンであり、

X a a₄ は任意のアミノ酸であり、

nは0 ~ 100である]

【請求項83】

P_1 の少なくとも1つのアミノ酸が、(a)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素からペプチドを保護する置換基、または(c)銅イオンに結合する P_1 の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項82に記載の方法。

【請求項84】

前記銅キレート剤が次式を有するペプチド2量体である請求項80に記載の方法。



[式中、

各 P_3 は同じであるか、または異なっていてよく、銅に結合することができるペプチドであり、

Lは2つの P_3 ペプチドにそれらのC末端アミノ酸を介して結合している化学基である]

【請求項85】

少なくとも1つの P_3 が P_1 であり、 P_1 が

X a a₁ X a a₂ H i sまたは

X a a₁ X a a₂ H i s X a a₃であって、

X a a₁ はグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、イソアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、

フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり、

X a a₂ はグリシン、アラニン、 - アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、リシン、ヒドロキシリシン、ヒスチジン、アルギニン、オルニチン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、メチオニンまたは - ヒドロキシメチルセリンであり

X a a₃ はグリシン、アラニン、バリン、リシン、アルギニン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンまたはトリプトファンである、
請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

P₃ の少なくとも 1 つのアミノ酸が、(a) 銅イオンに結合する P₃ の能力を変化させることなく、ペプチドの親油性を増加させる置換基、(b) 銅イオンに結合する P₃ の能力を変化させることなく、タンパク質分解酵素からペプチドを保護する置換基、または (c) 銅イオンに結合する P₃ の能力を変化させない非ペプチド金属結合性官能基である置換基、で置換されている請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記銅キレート剤は非ペプチド金属結合性官能基を結合したペプチドであり、該ペプチドが銅結合性部位を含み、かつ / または該非ペプチド官能基が銅に結合する請求項 8 0 に記載の方法。