

【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 19 年 7 月 26 日 (2007.7.26)

【公表番号】特表 2006-521361 (P2006-521361A)

【公表日】平成 18 年 9 月 21 日 (2006.9.21)

【年通号数】公開・登録公報 2006-037

【出願番号】特願 2006-507484 (P2006-507484)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08 (2006.01)

C 0 7 K 14/00 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/76 (2006.01)

C 1 2 N 9/99 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 14/76

C 1 2 N 9/99

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 37/64

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/18

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 9/12

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 6 月 5 日 (2007.6.5)

【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】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y 6

[ここで、

この配列は該ペプチドの N 末端、C 末端または内部の位置に存在し；

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；

Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
 Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；かつ、
 X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 2】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
 6 - Y 7

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
 Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；かつ、
 X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 3】

下記の配列を含んでなる、最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
 Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
 Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；かつ、
 X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 4】

下記の配列を含んでなる、最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
 Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
 Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
 Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；かつ、
 X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 5】

下記の配列を含んでなる、最大 51 個のアミノ酸のペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ、
X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 6】

下記の配列を含んでなる、最大 5 1 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；かつ、
X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 7】

下記の配列を含んでなる最大 5 1 個のアミノ酸のペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y 1 2

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
Y 1 2 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；

かつ、

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 8】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸のペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y 1 2 - X - X - Y
1 3

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
Y 1 2 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；
Y 1 3 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；かつ、
X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 9】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸のペプチド：

Y 1 - X - X - Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y
6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y 1 2 - X - X - Y
1 3 - Y 1 4

[ここで、

Y 1 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
Y 1 2 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；
Y 1 3 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；
Y 1 4 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

、
X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 10】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 2 - X - X - X - Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y 6 - Y 7 - X -
X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y 1 2 - X - X - Y 1 3 - Y 1 4

[ここで、

Y 2 は W、Y、F、H、L、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；
Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；

Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
 Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
 Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
 Y 10 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 11 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
 Y 12 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；
 Y 13 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；
 Y 14 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 11】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 3 - X - X - X - Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X -
 Y 9 - Y 10 - X - X - X 11 - Y 12 - X - X - Y 13 - Y 14

[ここで、

Y 3 は I、V、L、A、S および T からなる群から選択され；
 Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
 Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
 Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
 Y 10 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 11 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
 Y 12 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；
 Y 13 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；
 Y 14 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 12】

下記の配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 4 - X - X - Y 5 - X - X - Y 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 10 - X -
 X - Y 11 - Y 12 - X - X - Y 13 - Y 14

[ここで、

Y 4 は T、S、I、K、N、H、R、Q、E および D からなる群から選択され；
 Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；
 Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；
 Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；
 Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；
 Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；
 Y 10 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；
 Y 11 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；
 Y 12 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；
 Y 13 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；
 Y 14 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 13】

下記の配列を含んでなる最大51個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 5 - X - X - Y 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y
1 2 - X - X - Y 1 3 - Y 1 4

[ここで、

Y 5 は I、V、T、K、L、N、Q、D、E、R および H からなる群から選択され；

Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；

Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；

Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；

Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；

Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；

Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；

Y 1 2 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；

Y 1 3 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；

Y 1 4 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 1 4】

下記の配列を含んでなる最大51個のアミノ酸からなるペプチド：

Y 6 - Y 7 - X - X - X - Y 8 - X - Y 9 - Y 1 0 - X - X - Y 1 1 - Y 1 2 - X - X -
Y 1 3 - Y 1 4

[ここで、

Y 6 は P、G および C 以外の任意のアミノ酸からなる群から選択され；

Y 7 は I、L、V、N、Q、K、R、H、E および D からなる群から選択され；

Y 8 は Q、H、R、N、E、D、K および P からなる群から選択され；

Y 9 は Q、H、N、E、D、K、R、L および P からなる群から選択され；

Y 1 0 は Q、H、N、E、D、K および R からなる群から選択され；

Y 1 1 は N、S、T、V、A および D からなる群から選択され；

Y 1 2 は E、V、K、G、R、Q、D、N、H、T および S からなる群から選択され；

Y 1 3 は L、I、V、K および R からなる群から選択され；

Y 1 4 は L、S、M、Y、N、Q、E、D、K および R からなる群から選択され；かつ

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 1 5】

下記の配列を含んでなる最大51個のアミノ酸からなるペプチド：

W - X - X - W - X - X - X - I - X - X - X - T - X - X - I - X - X - L - I - X -
X - X - Q - X - Q - Q - X - X - N

[ここで、

X は各々独立に任意のアミノ酸である]。

【請求項 1 6】

下記の配列を含んでなる最大51個のアミノ酸からなるペプチド：

W - X 1 - X 2 - W - X 3 - X 4 - X 5 - I - X 6 - X 7 - X 8 - T - X 9 - X 1 0 - I
- X 1 1 - X 1 2 - L - I - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - Q - X 1 6 - Q - Q - X 1 7 - X
1 8 - N - X 1 9 - X 2 0 - X 2 1 - X 2 2 - X 2 3

[ここで、

X 1 は M、L、I、Q、T、R および K からなる群から選択され；

X 2 は E、D、Q および K のいずれかであり；

X 3 は E、D および K からなる群から選択され；

X 4 は K、R、E、Q、N および T からなる群から選択され；

X 5 は E、L、R、K および Q からなる群から選択され；

X 6 は N、D、S、E、Q、K、R、H、T、I および G からなる群から選択され；

X 7 は N、Q、D、E、K、S、T および Y からなる群から選択され；
 X 8 は Y、F、H、I、V および S からなる群から選択され；
 X 9 は G、K、R、H、D、E、S、T、N および Q からなる群から選択され；
 X 10 は K、H、E、Q、T、V、I、L、M、A、Y、F および P からなる群から選択され；
 X 11 は H、K、E、Y および F からなる群から選択され；
 X 12 は T、S、Q、N、E、D、R、K、H、W、G、A および M からなる群から選択され；
 X 13 は D、E、Q、T、K、R、A、V および G からなる群から選択され；
 X 14 は D、E、K、H、Q、N、S、I、L、V、A および G からなる群から選択され；
 X 15 は S、A および (P) からなる群から選択され；
 X 16 は N、K、S、T、D、E、Y、I および V からなる群から選択され；
 X 17 は E、D、N、K、G および V からなる群から選択され；
 X 18 は K、R、H、D、E、N、Q、T、M、I および Y からなる群から選択され；
 X 19 は E、V、Q、M、L、J および G からなる群から選択され；
 X 20 は Q、N、E、K、R、H、L および F からなる群から選択され；
 X 21 は E、D、N、S、K、A および G からなる群から選択され；
 X 22 は L、I および Y からなる群から選択され；かつ、
 X 23 は I、L、M、Q、S および Y からなる群から選択される]。

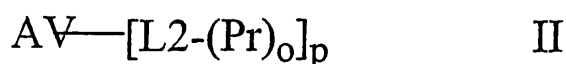
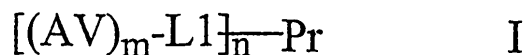
【請求項 17】

図 1 で示される配列からなる群から選択される配列を含んでなる、請求項 16 に記載のペプチド。

【請求項 18】

下記式 I または式 II で表される、単離された複合体：

【化 1】



[式中、

m は 1 ～ 5 の整数であり；

n は 1 ～ 100 の整数であり；

o は 1 ～ 5 の整数であり；

p は 1 ～ 100 の整数であり；

AV は抗ウイルス化合物であり；

L1 および L2 は AV と Pr とを共有結合させる多価リンカーであるか、または L1 および L2 は存在せず；

Pr はタンパク質であり；かつ、

この複合体はイン・ビボにおいて、抗ウイルス活性を有する]。

【請求項 19】

前記抗ウイルス化合物がペプチドである、請求項 18 に記載の複合体。

【請求項 20】

前記ペプチドの分子量が約 100 kDa 未満である、請求項 19 に記載の複合体。

【請求項 21】

前記ペプチドの分子量が約 30 kDa 未満である、請求項 19 に記載の複合体。

【請求項 22】

前記ペプチドの分子量が約 10 kDa 未満である、請求項 19 に記載の複合体。

【請求項 23】

前記ペプチドがペプチド類似体である、請求項 19 に記載の複合体。

【請求項 24】

前記ペプチドが

【化 2】

Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9-Y10;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9-Y10-X-X-Y11;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9-Y10-X-X-Y11-Y12;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-X-X-Y13;
 Y1-X-X-Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-
 Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-X-X-Y13-Y14;
 Y2-X-X-X-Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-Y9-Y10-X-
 X-Y11-Y12-X-X-Y13-Y14;
 Y3-X-X-X-Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-
 X-X-Y13-Y14;
 Y4-X-X-Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-X-X-Y13-
 Y14;
 Y5-X-X-Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-X-X-Y13-Y14;
 Y6-Y7-X-X-X-Y8-X-Y9-Y10-X-X-Y11-Y12-X-X-Y13-Y14;
 W-X-X-W-X-X-X-I-X-X-X-T-X-X-I-X-X-L-I-X-X-X-Q-X-Q-Q-X-X-N;
 W-X1-X2-W-X3-X4-X5-I-X6-X7-X8-T-X9-X10-I-X11-X12-L-I-X13-
 X14-X15-Q-X16-Q-Q-X17-X18-N-X19-X20-X21-X22-X23;

ペプチド D P 1 7 8 (T - 2 0) ; および

ペプチド T - 1 2 4 9

[ここで、

X 1 は M、L、I、Q、T、R および K からなる群から選択され；

X 2 は E、D、Q および K のいずれかであり；

X 3 は E、D および K からなる群から選択され；

X 4 は K、R、E、Q、N および T からなる群から選択され；

X 5 は E、L、R、K および Q からなる群から選択され；

X 6 は N、D、S、E、Q、K、R、H、T、I および G からなる群から選択され；
X 7 は N、Q、D、E、K、S、T および Y からなる群から選択され；
X 8 は Y、F、H、I、V および S からなる群から選択され；
X 9 は G、K、R、H、D、E、S、T、N および Q からなる群から選択され；
X 10 は K、H、E、Q、T、V、I、L、M、A、Y、F および P からなる群から選択され；
X 11 は H、K、E、Y および F からなる群から選択され；
X 12 は T、S、Q、N、E、D、R、K、H、W、G、A および M からなる群から選択され；
X 13 は D、E、Q、T、K、R、A、V および G からなる群から選択され；
X 14 は D、E、K、H、Q、N、S、I、L、V、A および G からなる群から選択され；
X 15 は S、A および (P) からなる群から選択され；
X 16 は N、K、S、T、D、E、Y、I および V からなる群から選択され；
X 17 は E、D、N、K、G および V からなる群から選択され；
X 18 は K、R、H、D、E、N、Q、T、M、I および Y からなる群から選択され；
X 19 は E、V、Q、M、L、J および G からなる群から選択され；
X 20 は Q、N、E、K、R、H、L および F からなる群から選択され；
X 21 は E、D、N、S、K、A および G からなる群から選択され；
X 22 は L、I および Y からなる群から選択され；かつ、
X 23 は I、L、M、Q、S および Y からなる群から選択される]
からなる群から選択される配列を含んでなる最大 51 個のアミノ酸からなる、請求項 19 に記載の複合体。

【請求項 25】

前記タンパク質が血液成分である、請求項 24 に記載の複合体。

【請求項 26】

前記血液成分が赤血球、免疫グロブリン、IgM、IgG、血清アルブミン、トランスフェリン、P90 および P38、フェリチン、ステロイド結合タンパク質、チロキシン結合タンパク質、および -2-マクログロブリンからなる群から選択される、請求項 25 に記載の複合体。

【請求項 27】

前記血液成分がヒト血清アルブミンであり、リンカーがペプチドリinkerである、請求項 25 に記載の複合体。

【請求項 28】

前記血液成分がヒト血清アルブミンであり、リンカーが非ペプチドリinkerである、請求項 25 に記載の複合体。

【請求項 29】

前記複合体が融合タンパク質である、請求項 27 に記載の複合体。

【請求項 30】

前記リンカー L1 または L2 がイン・ビボにおいて加水分解切断に対して安定な非変性リンカーである、請求項 18 に記載の複合体。

【請求項 31】

前記リンカー L1 または L2 が、AV と Pr とを共有結合させる少なくとも 2 つの官能基を含んでなる、請求項 18 に記載の複合体。

【請求項 32】

前記リンカー L1 または L2 が、ヒト血清中において長時間加水分解上安定である、請求項 18 に記載の複合体。

【請求項 33】

前記リンカー L1 または L2 が、ヒト血清中において 8 時間 ~ 30 日の半減期の間安定である、請求項 18 に記載の複合体。

【請求項 3 4】

前記リンカー L 1 または L 2 が、アシルオキシメチルケトン、アジリジン、ジアゾメチルケトン、エポキシド、ヨード - 、プロモ - またはクロロアセトアミド、 - ハロエステル、 - ハロケトン、スルホニウム、クロロエチルスルフィド、O - アルキルイソ尿素、アルキルハリド、ビニルスルホン、アクリルアミド、アクリレート、ビニルピリジン、有機金属化合物、アリールジスルフィド、チオスルホネート、アルデヒド、ニトリル、 - ジケトン、 - ケトアミド、 - ケトエステル、ジアミノケトン、セミカルバゾン、およびジヒドラジドからなる群から選択される化合物の誘導体である、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 3 5】

前記リンカー L 1 または L 2 が、アジドベンゾイルヒドラジド、N - [4 - (p - アジドサリチルアミノ) ブチル] - 3 ' - (2 ' - ピリジルジチオ) プロピオンアミド、ビス - スルホスクシンイミジルスベレート、ジメチルアジピミデート、ジスクシンイミジルタルトレート、N - y - マレイミドブチリルオキシスクシンイミドエステル、N - ヒドロキシスルホスクシンイミジル - 4 - アジドベンゾエート、N - スクシンイミジル [4 - アジドフェニル] - 1 , 3 ' - ジチオプロピオネート、N - スクシンイミジル [4 - ヨードアセチル] アミノベンゾエート、グルタルアルデヒド、スクシンイミジル 4 - [N - マレイミドメチル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、N - ヒドロキシスルホスクシンイミド、マレイミド - ベンゾイル - スクシンイミド、 - マレイミド - ブチリルオキシスクシンイミドエステル、マレイミドプロピオン酸、N - ヒドロキシスクシンイミド、イソシアネート、チオエステル、チオノカルボン酸エステル、イミノエステル、カルボジイミド、無水物および炭酸エステルからなる群から選択される化合物の誘導体である、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 3 6】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 2 5 に記載の複合体。

【請求項 3 7】

前記アルブミンが、乾物ベースで少なくとも 1 0 % の純度である H S A または組換え H S A である、請求項 3 6 に記載の複合体。

【請求項 3 8】

前記結合がヒトアルブミンの C y s - 3 4 に対するものである、請求項 3 6 に記載の複合体。

【請求項 3 9】

前記結合がヒトアルブミンのリジンに対するものである、請求項 3 6 に記載の複合体。

【請求項 4 0】

m が 1 であり、n が 1 であり、かつ、タンパク質が H S A または組換え H S A である、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 4 1】

n が 1 であり、タンパク質が H S A または組換え H S A であり、かつ、複合体が少なくとも 3 0 % の純度までさらに精製される、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 4 2】

m が 1 であり、n が 2 であり、かつ、タンパク質が H S A または組換え H S A である、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 4 3】

化学量論比の (A V)_m - L 1 と P r 、または化学量論比の A V と L 2 - (P r) 。を合わせるにより製造される、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 4 4】

少なくとも約 1 : 3 : 1 の比率の P r と (A V)_m - L 1 の混合物を合わせるにより製造される、請求項 1 8 に記載の複合体。

【請求項 4 5】

L 1 および L 2 が存在せず、A V の活性化中間体を形成した後に、その活性化 A V 中間

体とPrを縮合させることにより製造される、請求項18に記載の複合体。

【請求項46】

AVの活性化中間体が混合無水物またはN, N'-カルボニルジイミダゾール試薬から製造される、請求項45に記載の複合体。

【請求項47】

少なくとも約30%の純度までさらに精製される、請求項43～46のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項48】

血液成分に共有結合されている非ペプチド抗ウイルス化合物を含んでなる、抗ウイルス組成物。

【請求項49】

請求項18に記載の複合体と生理学上許容される担体とを含んでなる、組成物。

【請求項50】

生理食塩水を用いて処方された、または生理食塩水を用いずに処方された、請求項49に記載の組成物。

【請求項51】

非経口投与用に処方された、請求項50に記載の組成物。

【請求項52】

溶液、使用前に溶媒と合わせる乾燥製品、懸濁液、エマルション、および液体濃縮物からなる群から選択される、請求項51に記載の組成物。

【請求項53】

HIV gp41およびHIVの活性の阻害に用いられる請求項18に記載の複合体であって、この複合体は、抗ウイルス化合物と、そのタンパク質と反応して安定な共有結合を形成する少なくとも1つの反応性官能基を有するリンカーとを付着させることにより形成され、かつ、

この複合体が、非コンジュゲート抗ウイルス化合物に比べて長時間血流中で有効な治療効果を維持する量で投与される、複合体。

【請求項54】

前記複合体が請求項26に記載の複合体である、請求項53に記載の複合体。

【請求項55】

前記タンパク質がHSAまたは組換えHSAである、請求項53に記載の複合体。

【請求項56】

反応性官能基を含んでなるリンカーが、アシルオキシメチルケトン、アジリジン、ジアゾメチルケトン、エポキシド、ヨード-、プロモ-またはクロロアセトアミド、-ハロエステル、-ハロケトン、スルホニウム、クロロエチルスルフィド、O-アルキルイソ尿素、アルキルハリド、ビニルスルホン、アクリルアミド、アクリレート、ビニルピリジン、有機金属化合物、アリールジスルフィド、チオスルホネート、アルデヒド、ニトリル、-ジケトン、-ケトアミド、-ケトエステル、ジアミノケトン、セミカルバゾン、およびジヒドラジドからなる群から選択される化合物である、請求項53に記載の複合体。

【請求項57】

抗ウイルス活性の惹起に用いられる請求項18に記載の複合体であって、抗ウイルス活性に有効な量を提供するのに十分な量で投与され、

それにより、その複合体が非結合抗ウイルス化合物の寿命に比べて長時間血流中で維持される、複合体。

【請求項58】

抗ウイルス活性の惹起に用いられる請求項18に記載の複合体の製造方法であって、

a) 化合物AV-L1またはAV-L2(ここで、AVは分子量60kD未満のペプチド抗ウイルス化合物であり、L1またはL2はAVと共有結合しているリンカーである)を製造すること; および

b) エクス・ピボにおいて、この化合物 A V - L 1 または A V - L 2 を、単離されたタンパク質で、化合物 A V - L 1 または A V - L 2 がそのタンパク質と共有結合して請求項 18 に記載の複合体を形成するに十分な時間処理すること；
を含んでなる、方法。

【請求項 59】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記アルブミンが H S A または組換え H S A である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記アルブミンが、アルブミンを化合物 A V - L 1 または A V - L 2 で処理する前に血液から採取、精製および単離される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

前記アルブミンが乾物ベースで少なくとも 10 % の純度まで精製される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 63】

前記アルブミンが 95 % を超える純度まで精製される、請求項 61 に記載の方法。

【請求項 64】

抗ウイルス活性の惹起に用いられる、修飾された請求項 18 に記載の複合体の製造方法であって、

a) 化合物 A V - L 1 または A V - L 2 (ここで、A V は分子量 60 k D 未満の抗ウイルス化合物ペプチドであり、L 1 または L 2 は A V と共有結合しているリンカーである) を製造すること；および

b) エクス・ピボにおいて、化合物 A V - L 1 または A V - L 2 を、単離された 1 以上のタンパク質 P r で、化合物 A V - L 1 または A V - L 2 が 1 以上の単離されたタンパク質と共有結合して、修飾された請求項 18 に記載の 1 以上の複合体を形成するのに十分な時間処理すること；
を含んでなる、方法。

【請求項 65】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

前記アルブミンが、化合物 A V - L 1 または A V - L 2 で処理する前に血液から採取、精製および単離される、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記アルブミンが H S A または組換え H S A である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 68】

治療上有効な量の請求項 18 に記載の複合体、またはその生理学上許容される塩と、薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 69】

請求項 18 に記載の複合体、またはその薬学上許容される塩を含んでなる、H I V ウイルスの活動の阻害に用いられる医薬組成物。

【請求項 70】

請求項 49 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の処置に用いられる医薬組成物。

【請求項 71】

請求項 50 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の処置に用いられる医薬組成物。

【請求項 72】

請求項 51 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の処置に用いられる医薬組成物。

【請求項 73】

請求項 5 2 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の処置に用いられる医薬組成物

。【請求項 7 4】

ウイルス感染が、H I V 感染である、請求項 7 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 5】

ウイルス感染が、H I V 感染である、請求項 7 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 6】

請求項 4 9 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の予防に用いられる医薬組成物

。【請求項 7 7】

請求項 5 0 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の予防に用いられる医薬組成物

。【請求項 7 8】

請求項 5 1 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の予防に用いられる医薬組成物

。【請求項 7 9】

請求項 5 2 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の予防に用いられる医薬組成物

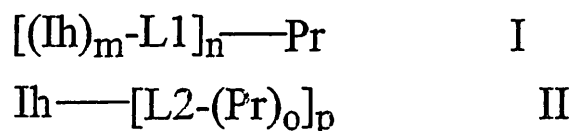
。【請求項 8 0】

請求項 5 3 に記載の組成物を含んでなる、ウイルス感染の予防に用いられる医薬組成物

。【請求項 8 1】

下記式 I または式 II で表される、単離された複合体：

【化 3】



[式中、m は 1 ～ 5 の整数であり；n は 1 ～ 1 0 0 の整数であり；o は 1 ～ 5 の整数であり；p は 1 ～ 1 0 0 の整数であり；I h はレニン阻害剤であり；L 1 および L 2 は I h と P r とを共有結合させる多価リンカーであるか、または L 1 および L 2 は存在せず；P r はタンパク質であり；かつ、その複合体がイン・ビボにおいてレニン阻害活性を有する]

。【請求項 8 2】

前記レニン阻害剤がペプチドである、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 8 3】

前記ペプチドの分子量が約 6 0 k D A 未満である、請求項 8 2 に記載の複合体。

【請求項 8 4】

前記ペプチドの分子量が約 1 0 k D A 未満である、請求項 8 2 に記載の複合体。

【請求項 8 5】

前記ペプチドの分子量が約 1 0 0 0 D A 未満である、請求項 8 2 に記載の複合体。

【請求項 8 6】

前記ペプチドがペプチド類似体である、請求項 8 2 ～ 8 5 のいずれか一項に記載の複合体。

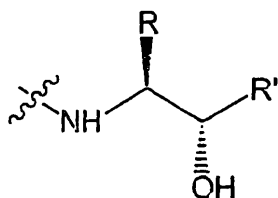
【請求項 8 7】

前記ペプチド類似体が C 末端における遷移状態類似体である、請求項 6 6 に記載の複合体。

【請求項 8 8】

前記遷移状態類似体が下記式の化合物である、請求項 8 7 に記載の複合体：

【化 4】



[式中、

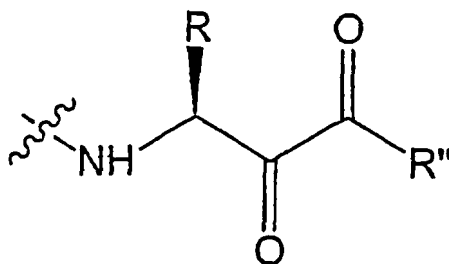
R は、各々置換型または非置換型の (C_{1-10}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され；かつ、

R' は、各々置換型または非置換の (C_{1-10}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルコキシカルボニル、(C_{1-10}) アルキルアミノカルボニル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキル、アルキルスルホニル (C_{1-10}) アルキル、アリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アルキルホスホネートおよび (C_{1-10}) アルキルホスホニルからなる群から選択される]。

【請求項 89】

前記遷移状態類似体下記式の化合物である、請求項 87 に記載の複合体：

【化 5】



[式中、

R は、各々置換型または非置換型の (C_{1-10}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され；かつ、

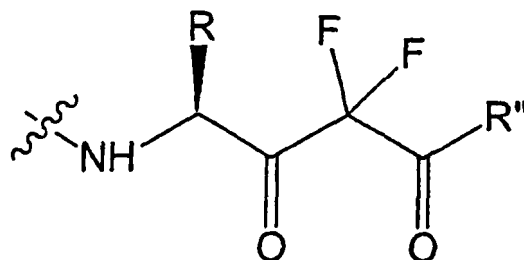
R'' は、各々置換型または非置換の (C_{1-4}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビシクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニル (C_{1-10}) アルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、ホスホネート、(C_{1-10}) アルキルホスホニル、スルホニル基およびスルフィニル基から

なる群から選択される]。

【請求項 90】

前記遷移状態類似体下記式の化合物である、請求項 87 に記載の複合体：

【化 6】



[式中、

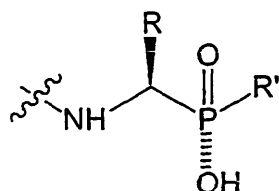
R は、各々置換型または非置換型の (C_{1-10}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され；かつ、

R'' は、各々置換型または非置換の (C_{1-4}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニル (C_{1-10}) アルキル、アリールスルホニル、アリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル (C_{1-10}) アルキル、ホスホネート、(C_{1-10}) アルキルホスホニル、スルホニル基およびスルフィニル基からなる群から選択される]。

【請求項 91】

前記遷移状態類似体下記式の化合物である、請求項 87 に記載の複合体：

【化 7】



[式中、

R は、各々置換型または非置換型の (C_{1-10}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12}) アルキニル、アリール、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択され；かつ、

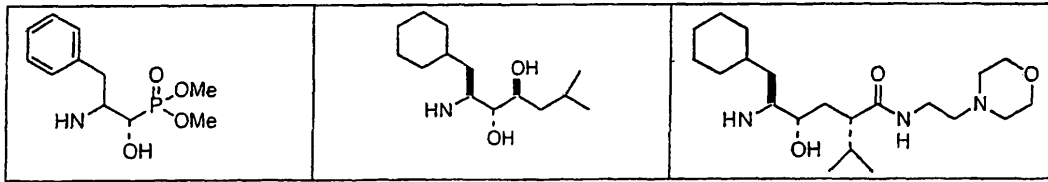
R'' は、各々置換型または非置換の (C_{1-4}) アルキル、(C_{6-12}) シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ビスシクロアルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{1-10}) アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、(C_{2-12}) アルケニル、(C_{2-12})

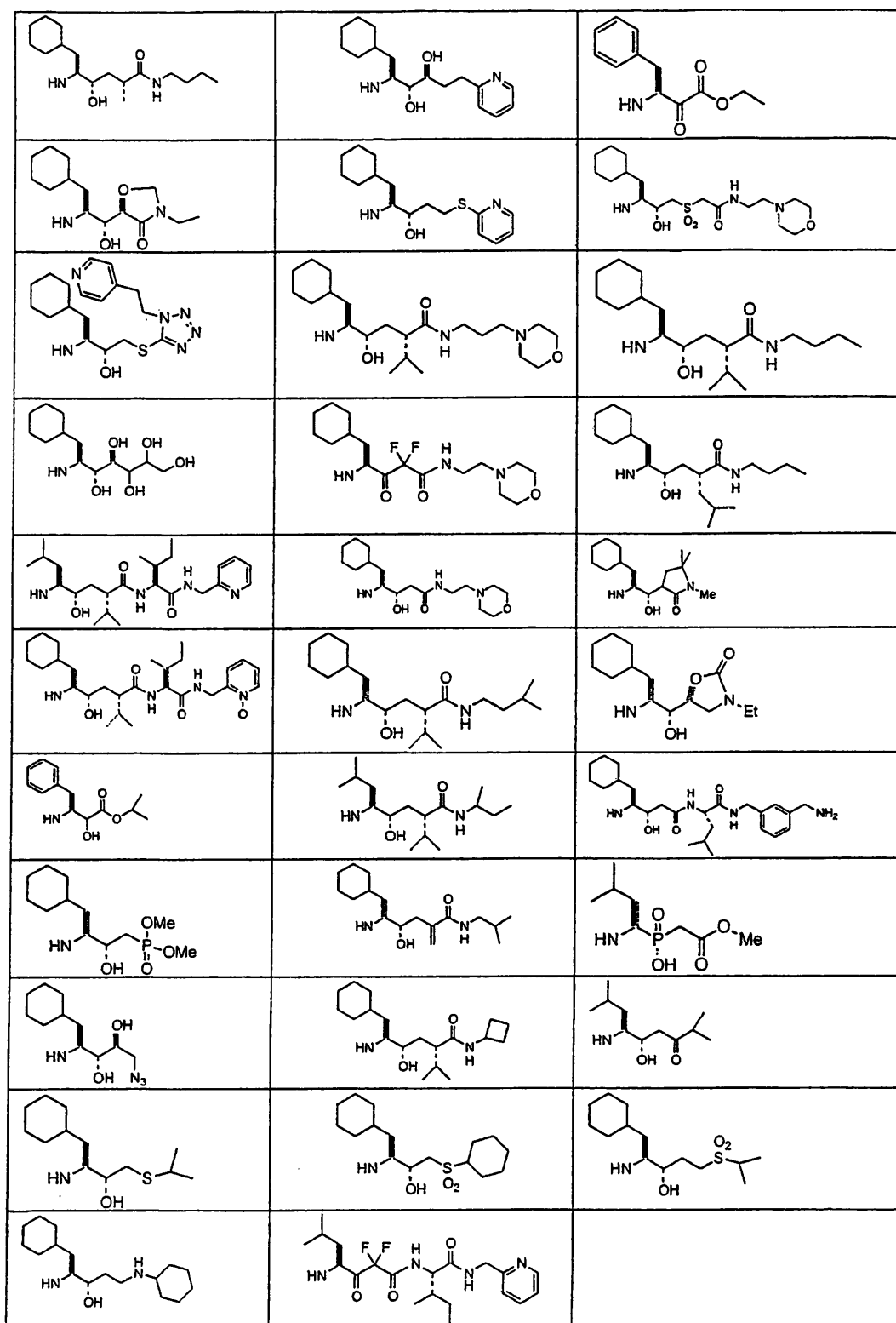
）アルキニル、アリール、アリール（ C_{1-10} ）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（ C_{1-10} ）アルキル、（ C_{9-12} ）ビシクロアリール、およびヘテロ（ C_{8-12} ）ビシクロアリールからなる群から選択される］。

【請求項 9 2】

C 末端の前記遷移状態類似体が

【化 8】





からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の複合体。

【請求項 9 3】

I h が Iva-Val-Val-Sta-Ala-Sta, Boc-Phe-His-Sta-Ile-AMP, Boc-Phe-His-Sta-Ala-Sta-OMe, Boc-Phe-His-Sta-Leu-NHCH₂Ph, Boc-Phe-His-ACHPA-Leu-AMB, Boc-Phe-His-Sta-Leu-AMB, Boc-Pro-Phe-His-Sta-Ile-AMP, Iva-Phe-Nle-Sta-Ala-Sta, Iva-His-Pro-Phe-His-Sta-Ala-Sta, Iva-His-Pro-Phe-His-Sta-Leu-Phe-NH₂, Ac-His-Pro-Phe-Val-Sta-Leu-Phe-NH₂, Ac-His-Pro-Phe-His-ACHPA-Leu-Phe-NH₂, Ac-Trp-Pro-Phe-His-Sta-Ile-NH₂, Ac-(HCO-Trp)-Pro-Phe-His-Sta-Ile-NH₂, Pro-His-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His-D-Lys, Pr

o-His-Pro-Phe-His-Sta-Ile-Phe- NH_2 , Z-Arg-Arg-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His-Lys(Boc)-O-Me, Pro-His-Pro-Phe-His-Phe-Phe-Val-Tyr-Lys, His-Pro-Phe-His-Leu-D-Leu-Val-Tyr-OH, Pro-His-Pro-Phe-His-Leu(CH_2NH)Val-Ile-His-Lys(H-142), Boc-Phe-His-Cha-(CH_2NH)Val- NH_2 (S)-Me(Bu), Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH, Boc-His-Pro-Phe-His-Leu($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$)Val-Ile-His-OH(H-261)およびPEC-Phe-His-ACHPA-ILeNHC(CH_2OH) $_2\text{CH}_3$ からなる群から選択されるレニン阻害剤ペプチドである、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 4】

I h が Iva-Val-Val-Sta-Ala-Sta, Boc-Phe-His-Sta-Ile-AMP, Boc-Phe-His-Sta-Ala-Sta-OMe, Boc-Phe-His-Sta-Leu- NHCH_2Ph , Boc-Phe-His-ACHPA-Leu-AMB, Boc-Phe-His-Sta-Leu-AMB, Boc-Pro-Phe-His-Sta-Ile-AMP, Iva-Phe-Nle-Sta-Ala-Sta, Iva-His-Pro-Phe-His-Sta-Ala-Sta, Iva-His-Pro-Phe-His-Sta-Leu-Phe- NH_2 , Ac-His-Pro-Phe-Val-Sta-Leu-Phe- NH_2 , Ac-His-Pro-Phe-His-ACHPA-Leu-Phe- NH_2 , Ac-Trp-Pro-Phe-His-Sta-Ile- NH_2 , Ac-(HCO-Trp)-Pro-Phe-His-Sta-Ile- NH_2 , Pro-His-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His-D-Lys, Pro-His-Pro-Phe-His-Sta-Ile-Phe- NH_2 , Z-Arg-Arg-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His-Lys(Boc)-O-Me, Pro-His-Pro-Phe-His-Phe-Phe-Val-Tyr-Lys, His-Pro-Phe-His-Leu-D-Leu-Val-Tyr-OH, Pro-His-Pro-Phe-His-Leu(CH_2NH)Val-Ile-His-Lys(H-142), Boc-Phe-His-Cha-(CH_2NH)Val- NH_2 (S)-Me(Bu), Pro-His-Pro-Phe-His-Leu-Phe-Val-Tyr-OH, Boc-His-Pro-Phe-His-Leu($\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$)Val-Ile-His-OH(H-261)およびPEC-Phe-His-ACHPA-ILeNHC(CH_2OH) $_2\text{CH}_3$ からなる群から選択されるレニン阻害剤ペプチドであり、P r がアルブミンである、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 5】

前記リンカー L 1 または L 2 が、I h と P r とを共有結合させる少なくとも 2 つの官能基を含んでなる、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 6】

前記リンカー L 1 または L 2 が、ヒト血清中で長時間加水分解上安定である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 7】

前記リンカー L 1 または L 2 が、ヒト血清中で 8 時間 ~ 30 日の半減期の間安定である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 8】

前記リンカー L 1 または L 2 が、アシルオキシメチルケトン、アジリジン、ジアゾメチルケトン、エポキシド、ヨード - 、プロモ - またはクロロアセトアミド、 - ハロエステル、 - ハロケトン、スルホニウム、クロロエチルスルフィド、O - アルキルイソ尿素、アルキルハリド、ビニルスルホン、アクリルアミド、アクリレート、ビニルピリジン、有機金属化合物、アリールジスルフィド、チオスルホネート、アルデヒド、ニトリル、 - ジケトン、 - ケトアミド、 - ケトエステル、ジアミノケトン、セミカルバゾン、およびジヒドラジドからなる群から選択される化合物の誘導体である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 9 9】

前記リンカー L 1 または L 2 が、アジドベンゾイルヒドラジド、N - [4 - (p - アジドサリチルアミノ) ブチル] - 3 ' - (2 ' - ピリジルジチオ) プロピオンアミド、ビス - スルホスクシンイミジルスベレート、ジメチルアジピミデート、ジスクシンイミジルタルトレート、N - y - マレイミドブチリルオキシスクシンイミドエステル、N - ヒドロキシスルホスクシンイミジル - 4 - アジドベンゾエート、N - スクシンイミジル [4 - アジドフェニル] - 1 , 3 ' - ジチオプロピオネート、N - スクシンイミジル [4 - ヨードアセチル] アミノベンゾエート、グルタルアルデヒド、スクシンイミジル 4 - [N - マレイミドメチル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、N - ヒドロキシスルホスクシンイミド、マレイミド - ベンゾイル - スクシンイミド、 - マレイミド - ブチリルオキシスクシンイミドエステル、マレイミドプロピオン酸、N - ヒドロキシスクシンイミド、イソシアネート、チオエステル、チオノカルボン酸エステル、イミノエステル、カルボジイミド

、無水物および炭酸エステルからなる群から選択される化合物の誘導体である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 0】

前記タンパク質が赤血球、ならびに I g M および I g G などの免疫グロブリン、血清アルブミン、トランスフェリン、p 9 0 および p 3 8 からなる群から選択される、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 1】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 1 0 0 に記載の複合体。

【請求項 1 0 2】

前記アルブミンが、乾物ベースで少なくとも 1 0 % の純度である H S A または組換え H S A である、請求項 1 0 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 3】

前記結合がヒトアルブミンの C y s - 3 4 に対するものである、請求項 1 0 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 4】

前記結合がヒトアルブミンのリジンに対するものである、請求項 1 0 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 5】

m が 1 であり、n が 1 または 2 であり、かつ、タンパク質が H S A または組換え H S A である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 6】

n が 1 であり、タンパク質が H S A または組換え H S A であり、かつ、複合体が少なくとも 3 0 % の純度までさらに精製される、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 7】

m が 1 であり、n が 2 であり、かつ、タンパク質が H S A または組換え H S A である、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 8】

化学量論比の (I h)_m - L 1 と P r、または化学量論比の I h と L 2 - (P r)。を合わせるにより製造される、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 0 9】

少なくとも約 1 . 3 : 1 の比率の P r と (I h)_m - L 1 の混合物を合わせるにより製造される、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 1 0】

L 1 および L 2 が存在せず、I h の活性化中間体を形成した後に、その活性化 I h 中間体と P r を縮合させることにより製造される、請求項 8 1 に記載の複合体。

【請求項 1 1 1】

I h の活性化中間体が混合無水物または N , N ' - カルボニルジイミダゾール試薬から製造される、請求項 1 1 0 に記載の複合体。

【請求項 1 1 2】

少なくとも約 3 0 % の純度までさらに精製される、請求項 1 0 8 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 1 1 3】

前記レニン阻害剤が分子量約 1 0 0 0 D A 未満のペプチド類似体である、請求項 1 0 8 に記載の複合体。

【請求項 1 1 4】

請求項 8 1 に記載の複合体と生理学上許容される担体とを含んでなる組成物。

【請求項 1 1 5】

非経口投与用に処方された、請求項 1 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 1 6】

溶液、使用前に溶媒と合わせる乾燥製品、懸濁液、エマルション、および液体濃縮物が

らなる群から選択される、請求項 1 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 1 7】

レニン活性の阻害に用いられる請求項 8 1 に記載の複合体であって、この複合体は、レニン阻害剤と、そのタンパク質と反応して安定な共有結合を形成する少なくとも 1 つの反応性官能基を有するリンカーとを付着させることにより形成され、かつ、

この複合体が、非コンジュゲートレニン阻害剤に比べて長時間血流中で有効な治療効果を維持する量で投与される、複合体。

【請求項 1 1 8】

前記複合体が請求項 1 0 0 に記載の複合体である、請求項 1 1 7 に記載の複合体。

【請求項 1 1 9】

前記タンパク質が H S A または組換え H S A である、請求項 1 1 7 に記載の複合体。

【請求項 1 2 0】

反応性官能基を含んでなるリンカーが、アシルオキシメチルケトン、アジリジン、ジアゾメチルケトン、エポキシド、ヨード - 、プロモ - またはクロロアセトアミド、 - ハロエステル、 - ハロケトン、スルホニウム、クロロエチルスルフィド、O - アルキルイソ尿素、アルキルハリド、ビニルスルホン、アクリルアミド、アクリレート、ビニルピリジン、有機金属化合物、アリールジスルフィド、チオスルホネート、アルデヒド、ニトリル、 - ジケトン、 - ケトアミド、 - ケトエステル、ジアミノケトン、セミカルバゾン、およびジヒドラジドからなる群から選択される化合物である、請求項 1 1 7 に記載の複合体。

【請求項 1 2 1】

レニン活性の阻害に用いられる請求項 8 1 に記載の複合体であって、レニン阻害に有効な量を提供するのに十分な量で投与され、

それにより、その複合体が非結合レニン阻害剤の寿命に比べて長時間血流中で維持される、複合体。

【請求項 1 2 2】

レニン活性の阻害に用いられる請求項 8 1 に記載の複合体の製造方法であって、

a) 化合物 I h - L 1 または I h - L 2 (ここで、I h は分子量 6 0 k D 未満のレニン阻害剤ペプチドであり、L 1 または L 2 は I h と共有結合しているリンカーである) を製造すること; および

b) 化合物 I h - L 1 または I h - L 2 を単離されたタンパク質を、エクス・ビボにおいて、化合物 I h - L 1 または I h - L 2 がそのタンパク質と共有結合して請求項 8 1 に記載の複合体を形成するのに十分な時間処理すること
を含んでなる、方法。

【請求項 1 2 3】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記アルブミンが H S A または組換え H S A である、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記アルブミンが、アルブミンを化合物 I h - L 1 または I h - L 2 で処理する前に、血液から採取、精製および単離される、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記アルブミンが乾物ベースで少なくとも 1 0 % の純度まで精製される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記アルブミンが 9 5 % を超える純度レベルまで精製される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

レニン活性の阻害に用いられる、修飾された請求項 8 1 に記載の複合体の製造方法であって、

a) 化合物 I h - L 1 または I h - L 2 (ここで、I h は分子量 60 k D 未満のレニン阻害剤ペプチドであり、L 1 または L 2 は I h と共有結合しているリンカーである) を製造すること; および

b) エクス・ピボにおいて、化合物 I h - L 1 または I h - L 2 を単離された 1 以上のタンパク質 P r で、化合物 I h - L 1 または I h - L 2 が 1 以上の単離されたタンパク質と共有結合して、修飾された請求項 8 1 に記載の 1 以上の複合体を形成するのに十分な時間処理すること

を含んでなる、方法。

【請求項 1 2 9】

前記タンパク質がアルブミンである、請求項 1 2 8 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記アルブミンが、化合物 I h - L 1 または I h - L 2 で処理する前に、血液から採取、精製および単離される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記アルブミンが H S A または組換え H S A である、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

治療上有効な量の請求項 8 1 に記載の複合体、またはその生理学上許容される塩と、薬学上許容される担体、賦形剤または希釈剤とを含んでなる医薬組成物。

【請求項 1 3 3】

請求項 1 3 2 に記載の組成物を含んでなる、被験体の血圧の降下に用いられる医薬組成物。

【請求項 1 3 4】

前記被験体が高血圧症である、請求項 1 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 5】

前記被験体が軽度、中度または重度高血圧症である、請求項 1 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3 6】

高分子担体と共有結合している薬理活性部分を含んでなり、
前記担体が薬理的に不活性であり、
前記薬理活性部分と担体の間の架橋がイン・ピボにおいて安定であり、
完全な化合物が前記薬理活性部分の薬理活性を実質的に保持し、かつ、
哺乳類に投与した際に前記化合物の有効半減期が前記薬理活性部分の少なくとも約 2 倍である、
単離された化合物。

【請求項 1 3 7】

前記高分子担体がタンパク質である、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 3 8】

前記高分子担体が前記哺乳類と同じ起源のアルブミンである、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 3 9】

前記アルブミンがヒト血清アルブミンである、請求項 1 3 8 に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

前記薬理活性部分がリンカー部分を介して前記担体とコンジュゲートされている、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

前記薬理活性部分が前記担体と直接架橋されている、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

少なくとも 2 つの薬理活性部分分子が前記担体とコンジュゲートされている、請求項 1 3 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4 3】

前記担体との架橋が前記担体上のリジン側鎖を介するものである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

前記担体との架橋が前記担体上のシステイン側鎖を介するものである、請求項 1 3 7 に記載の化合物。

【請求項 1 4 5】

前記担体が H S A であり、前記架橋が H S A の C 3 4 を介するものである、請求項 1 3 6 に記載の化合物。