

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-520188

(P2023-520188A)

(43)公表日 令和5年5月16日(2023.5.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/10 (2006.01)	C 0 7 K	16/10	Z N A	4 B 0 6 5
C 0 7 K	7/00 (2006.01)	C 0 7 K	7/00		4 C 0 7 6
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14		4 C 0 8 5
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04		4 C 0 8 7
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全300頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-557130(P2022-557130)	(71)出願人	520312854		
(86)(22)出願日	令和3年3月25日(2021.3.25)		バイオハイブン・セラピューティクス・		
(85)翻訳文提出日	令和4年11月17日(2022.11.17)		リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/024186		Biohaven Therapeut		
(87)国際公開番号	WO2021/195401		ics Ltd.		
(87)国際公開日	令和3年9月30日(2021.9.30)		アメリカ合衆国06510コネチカット		
(31)優先権主張番号	62/994,779		州ニュー・ハイブン、チャーチ・ストリ		
(32)優先日	令和2年3月25日(2020.3.25)		ート215番		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403		
(31)優先権主張番号	63/001,455		弁理士 山尾 憲人		
(32)優先日	令和2年3月29日(2020.3.29)	(74)代理人	100156144		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 落合 康		
(31)優先権主張番号	63/055,860	(72)発明者	バイデン, アレキサンダー セルゲイ		
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 コネチカット州 065		
			10, ニュー ハイブン, チャーチ スト		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 感染を予防又は治療するための技術

(57)【要約】

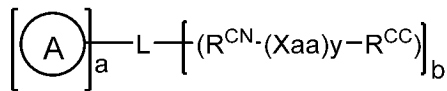
とりわけ、本開示は、SARS-CoV-2等のウイルス及び／又はそれに感染した細胞に結合することができる薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2感染症に関連する状態、障害又は疾患を予防及び／又は治療するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、COVID-19を予防及び／又は治療するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造：

【化 1】



10

を有する薬剤、又はその薬学的に許容され得る塩であって、

前記薬剤が、SARS-CoV-2に感染した細胞を阻害し、死滅させ、又は除去し、

a及びbの各々は独立して1～200であり、

各Aは、ABT、AT、及びPTから選択され、

各ABTは独立して抗体結合部分であり、

各ATは独立して抗体部分であり、

各PTは独立してパートナー部分であり、

Lはリンカー部分であり、

各Xaaは、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

yは5～50であり、

20

R^{CN}及びR^{CC}は、独立してR^Cであり、

各R^Cは、独立して-L^a-R'であり、

各L^aは、独立して、共有結合、又はC₁～C₅₀脂肪族若しくは1～5個のヘテロ原子を有するC₁～C₅₀ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、-C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, 又は-C(O)O-で置き換えられ、

各-Cy-は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、C₃～20脂環式環、C₆～20アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員のヘテロアリール環、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員のヘテロシクリル環から選択され、

30

各R'は、独立して、-R-, -C(O)R-, -CO₂R-, 又は-SO₂R-であり、

各Rは、独立して、-Hであるか、若しくはC₁～30脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族、C₆～30アリール、C₆～30アリール脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有するC₆～30アリールヘテロ脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つのR基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

40

同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2個以上の原子上の2個以上のR基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成し、

-(Xaa)_y-は、

-(Xaa^{T0})_{y0}-(Xaa^{T1})_{y1}-Xaa^{T2}-(Xaa^{T3})_{y3}-Xaa^{T4}-Xaa^{T5}-(Xaa^{T6})_{y6}-(Xaa^{T7})_{y7}-(Xaa^{T8})_{y8}-Xaa^{T9}-

50

$(Xaa^{T10})y10 - (Xaa^{T11})y11 - (Xaa^{T12})y12 -$ 、
 又はその塩形態であるか、それを含み、式中、
 $y0$ は $0 \sim 20$ であり、
 Xaa^{T0} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y1$ は $0 \sim 2$ であり、
 Xaa^{T1} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 Xaa^{T2} は、その側鎖が 3 個以上の非水素原子を含むアミノ酸又はアミノ酸類縁体の
 残基であり、
 $y3$ は $0 \sim 10$ であり、
 Xaa^{T3} の各々は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 Xaa^{T4} 及び Xaa^{T9} の各々は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基で
 あり、 Xaa^{T4} は、任意に、リンカーを介して Xaa^{T9} に接続されており、
 $y5$ は $0 \sim 10$ であり、
 Xaa^{T5} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y6$ は $0 \sim 2$ であり、
 Xaa^{T6} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y7$ は $0 \sim 1$ であり、
 Xaa^{T7} は、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の負に帯電した残基であり、
 $y8$ は $0 \sim 10$ であり、
 Xaa^{T8} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y10$ は $0 \sim 10$ であり、
 Xaa^{T10} の各々は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y11$ は $1 \sim 5$ であり、
 Xaa^{T11} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 $y12$ は $0 \sim 20$ であり、
 Xaa^{T12} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基である、
 薬剤、又はその薬学的に許容され得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項 2】

Xaa^{T0} 、 Xaa^{T1} 、 Xaa^{T2} 、 Xaa^{T3} 、 Xaa^{T4} 、 Xaa^{T5} 、 Xaa^{T6} 、 Xaa^{T7} 、 Xaa^{T8} 、 Xaa^{T9} 、 Xaa^{T10} 、 Xaa^{T11} 、及び Xaa^{T12}
 の各々が独立して、式 A-I の構造を有するアミノ酸の残基であり、式 A-I は以下の構
 造：

$-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ 、

を有するか、又はその塩であって、式中、

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} の各々は、独立して、 $-L^a-R'$ であり、

L^{a1} 及び L^{a2} の各々は、独立して、 L^a であり、

L^a は、共有結合、又は $C_{1 \sim 20}$ 脂肪族若しくは $1 \sim 5$ 個のヘテロ原子を有する
 $C_{1 \sim 20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり
 、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$
 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$
 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$
 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられ、

各 $-Cy-$ は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基で
 あり、各単環式環は、独立して、 $C_{3 \sim 20}$ 脂環式環、 $C_{6 \sim 20}$ アリール環、酸素、窒素
 、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5 \sim 20$
 員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択され
 る $1 \sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3 \sim 20$ 員のヘテロシクリル環から選択され、

各 R' は、独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、又は $-SO_2R$ であり、

各 R は独立して $-H$ であるか、若しくは $C_{1 \sim 30}$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及

びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁～30ヘテロ脂肪族、C₆～30アリール、C₆～30アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆～30アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つのR基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成する、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

y₀が0であり、y₁が1又は2であり、 $-(Xaa^{T1})y_1-$ が、ターンを形成するのに適したジペプチド残基又はアミノ酸残基であるか、それを含む、請求項1又は2に記載の薬剤。

【請求項4】

$-(Xaa^{T1})y_1-$ が、L-プロリン、D-プロリン、プロリン誘導体、L-セリン、D-セリン、グリシン、L-プロソイドプロリン又はD-プロソイドプロリンの残基であるか、又はそれを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項5】

$-(Xaa^{T1})y_1-$ が、式A-I（式中、R^{a1}及びR^{a2}は、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から選択される0～1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい飽和又は部分的に不飽和の3～6員単環式又は二環式環を形成する）の構造を有するアミノ酸の残基であるか、又はそれを含む、請求項1～3のいずれかに記載の薬剤。

【請求項6】

$-(Xaa^{T1})y_1-$ が、L-プロリン残基であるか、又はそれを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項7】

$-(Xaa^{T1})y_1-$ が、

10

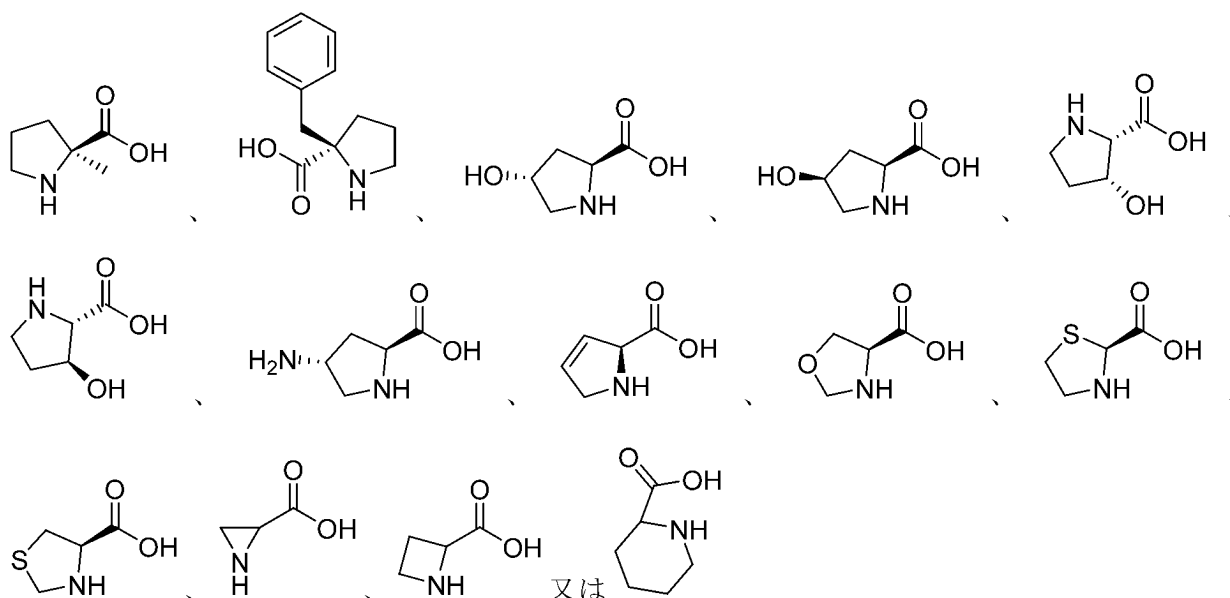
20

30

40

50

【化 2】



10

の残基であるか、又はそれを含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の薬剤。

20

【請求項 8】

y 1 が 0 である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 9】

—X a a^T 2—が、式 A—I（式中、R^a 2 は、疎水性、中性又は負に帯電しており、基—L^a—R' であり、L^a は、C₃～C₁₀ 脂肪族又は 1～5 個のヘテロ原子を有する C₃～C₁₀ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、—C(R')₂—、—O—、—S—、—N(R')—、—C(O)—、—C(S)—、—C(NR')—、—S(O)—、又は—S(O)₂—で置き換えられている）の構造を有するアミノ酸の残基であるか、又はそれを含む、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の薬剤。

30

【請求項 10】

L^a が、—CH₂—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、又は—CH₂—S—CH₂—である、請求項 9 に記載の薬剤。

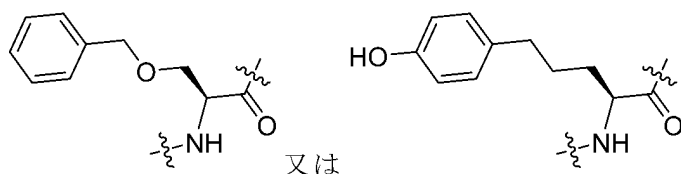
【請求項 11】

R' が置換されていてもよいフェニルである、請求項 9 又は 10 に記載の薬剤。

【請求項 12】

—X a a^T 2—が

【化 3】



40

である、請求項 9～11 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 13】

y 3 が 1～10 である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 14】

y 3 が 2 であり、—(X a a^T 3) y 3—が T F であるか若しくはそれを含む、

50

y_3 が 4 であり、 $-(Xaa^T)^3 y_3-$ が、T F L L であるか若しくはそれを含む、又は

y_3 が 6 であり、 $-(Xaa^T)^3 y_3-$ が T F L L K Y であるか若しくはそれを含む、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 15】

Xaa^T^4 がリンカーを介して Xaa^T^9 に接続されており、前記リンカーが L^a であり、 Xaa^T^4 の骨格炭素原子及び Xaa^T^9 の骨格炭素原子に結合しており、 L^a が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S-S-$ であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 16】

Xaa^T^4 が C y s である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 17】

$-(Xaa^T)^5 y_5-$ が、Y N K であるか又はそれを含み、 $-(Xaa^T)^5 y_5-$ が、任意に、 $-(Xaa^T)^5 y_5$ 中のリジン (K) アミノ酸に結合したリンカーを介して、抗体部分又は抗体結合部分に接続されている、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 18】

y_5 が 0 であり、 $-(Xaa^T)^6 y_6-$ が D - S e r 残基であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 19】

y_6 が 1 又は 2 である、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 20】

$-(Xaa^T)^6 y_6-$ が、ターンを形成するのに適したジペプチド残基又はアミノ酸残基であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 21】

$-(Xaa^T)^6 y_6-$ が、L - プロリン、D - プロリン、プロリン誘導体、L - セリン、D - セリン、グリシン、L - プソイドプロリン若しくは D - プソイドプロリンの残基であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 20 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 22】

$-(Xaa^T)^6 y_6-$ が、D - S e r 残基であるか、又はそれを含む、請求項 19 ～ 21 のいずれか一項に記載の薬剤。

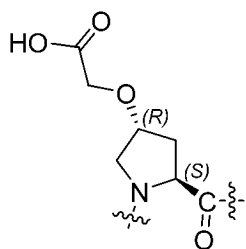
【請求項 23】

$-(Xaa^T)^6 y_6-$ が、 $-L^a-COOH$ を含むか、又は $-L^a-COOH$ で更に置換された残基であるか、又はそれを含む、請求項 19 ～ 22 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 24】

$-(Xaa^T)^6 y_6-$ が、

【化 4】



の構造を有する残基であるか、又はそれを含む、請求項 23 に記載の薬剤。

【請求項 25】

y_7 が 1 であり、 $-COOH$ を含むか、又は y_7 が 0 である、請求項 1 ～ 24 のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の薬剤。

【請求項 26】

Xaa^T7 が D 又は E である、請求項 25 に記載の薬剤。

【請求項 27】

— (Xaa^T8) $y8-$ が、G T I 又は — G — Xaa^T8 — I T — Xaa^T8 — であるか、又はそれを含み、各 Xaa^T8 が、独立して、アルファアミノ酸残基である、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 28】

— (Xaa^T8) $y8-$ が、G T I — Xaa^T8 — であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 29】

Xaa^T4 及び Xaa^T9 が独立して C y s であり、ジスルフィド結合 — S — S — を形成する、前記請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 30】

— (Xaa^T10) $y10-$ が A V であるか又は A V を含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 31】

$y10$ が 3 又は 4 である、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 32】

— (Xaa^T2) $y2-$ が、A V A D であるか、又はそれを含む、請求項 31 に記載の薬剤。

【請求項 33】

— (Xaa^T11) $y11-$ が、L — A l a、D — A l a、A i b、G l y、又は負に帯電した残基であるか、又はそれを含む、請求項 1 ～ 32 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 34】

— (Xaa) $y-$ が、以下から選択される配列若しくは以下から選択される配列に基づいて設計された配列であるか、又はそれを含む、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤：

【化 5】

番号	配列
P1	FKLPLGIM(K)ITNFRAILTAFS(L)
P2	PTT(K)FMLKYDENGITDAVDC
P3	VLYNSTF(S)FSTFKCYGVSATK
P4	PALNCYWPLM(K)DYGFYTTSGI
P5	RDVSDF(I)TDSVRDPKTSEILD
P6	YQDVNCTDVS(P)TAIHADQLTP
P7	SNNTIAIPTNFS(L)ISITTEVM
P8	QYGSFCT(A)QLNRALSGIAA(V)EQ
P9	GIGVT(A)QNVLYENQKQIANQF
P10	IQK(E)EIDRLNEVAKNLNESLI

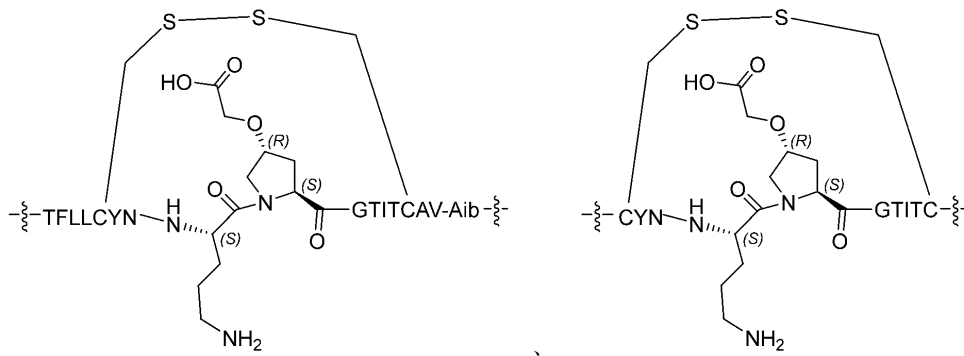
【請求項 35】

— (Xaa) $y-$ が、I E E Q A K T F L D K F N H E A E D L F Y Q S であるか、又はそれを含む、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

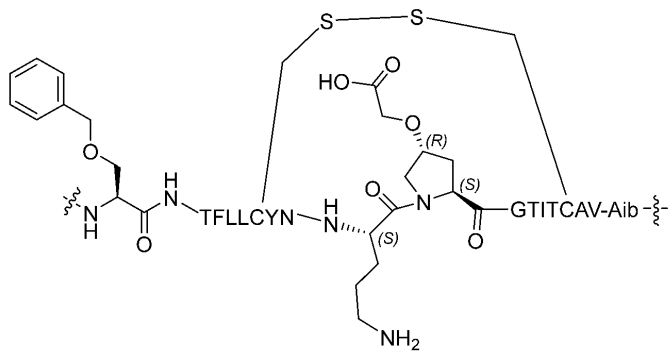
【請求項 36】

— (Xaa) $y-$ が、

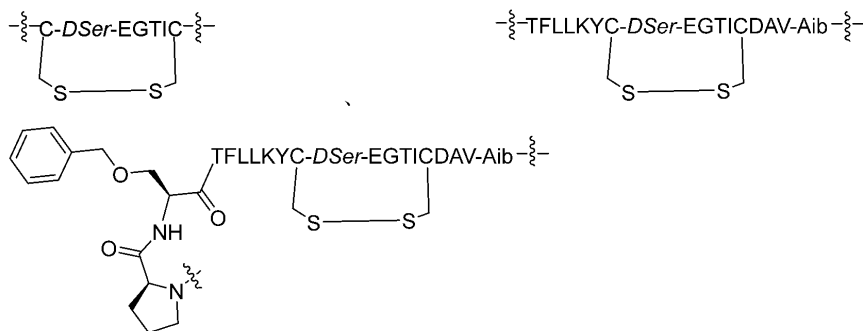
【化 6】



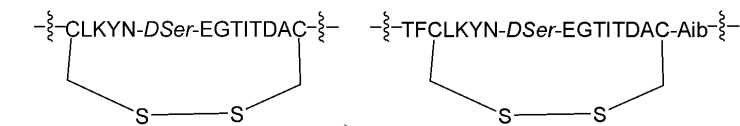
10



20

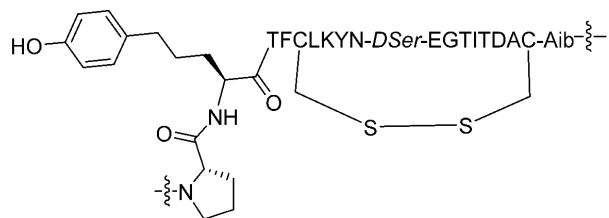


30



40

又は

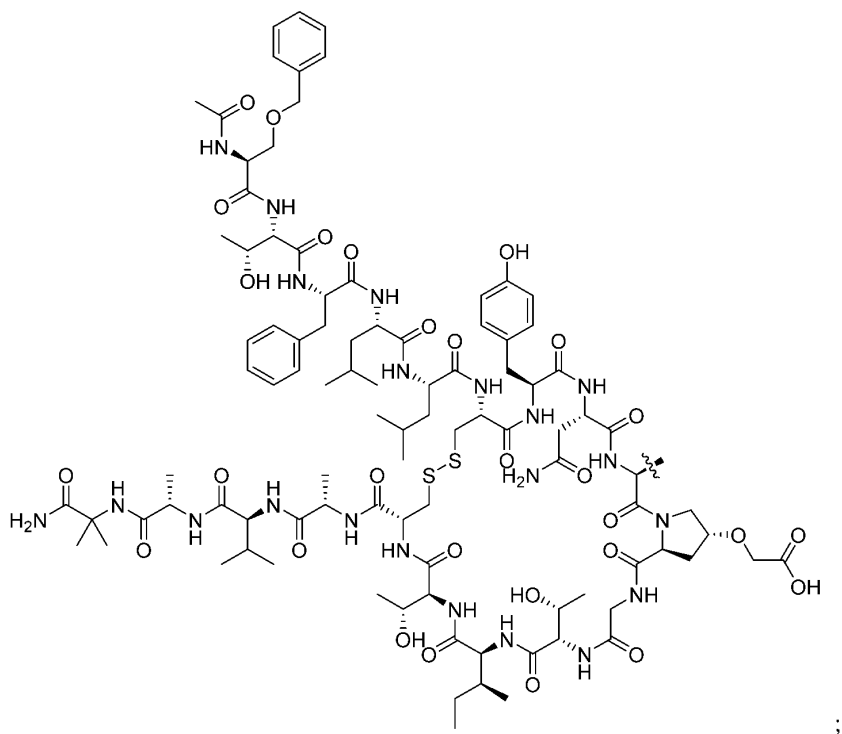


であるか、又はそれを含む、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 3 7】

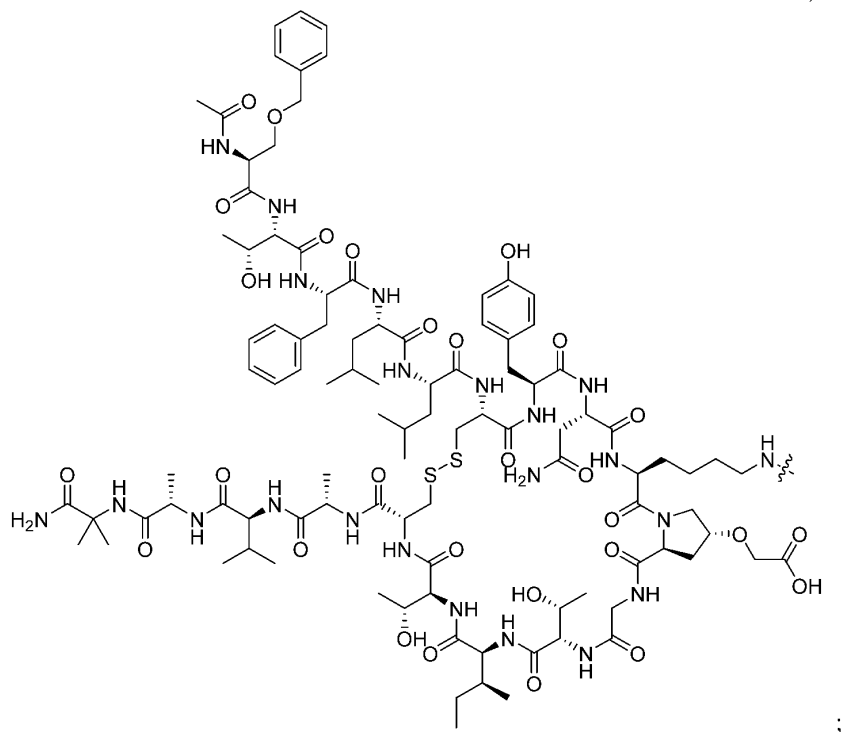
－ (X a a) y － が、

【化 7】



10

20



30

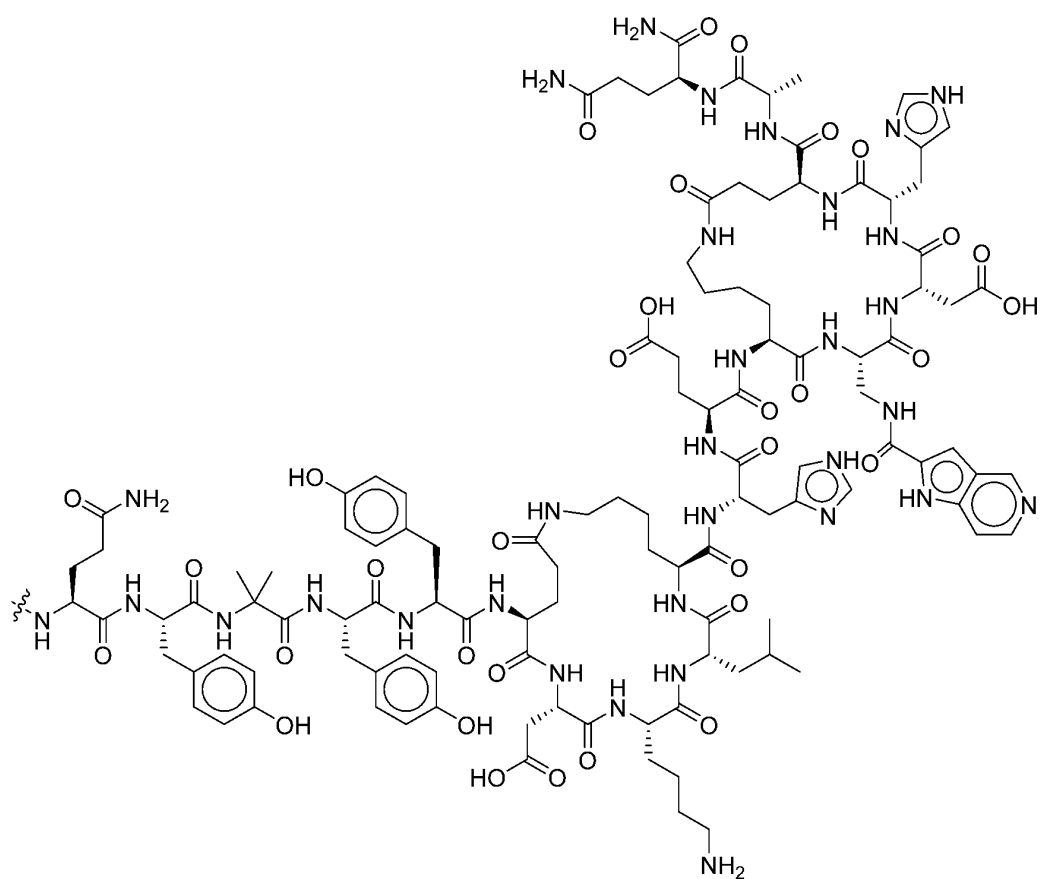
40

50



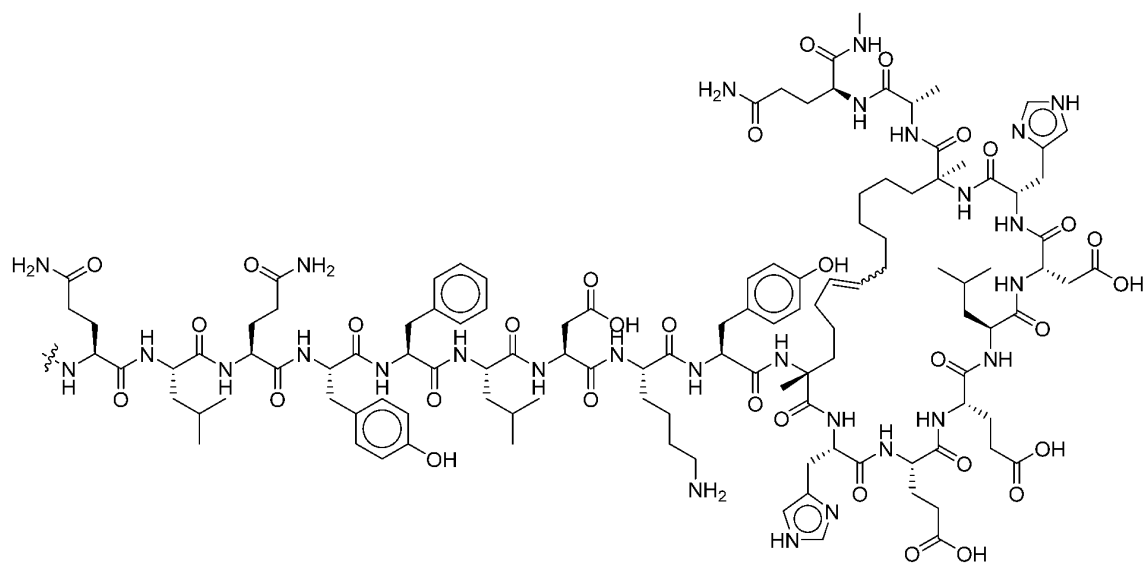
;





10

20



30

40

50

、請求項 39 のいずれか一項に記載の薬剤。

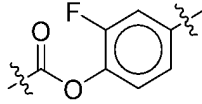
【請求項 41】

前記リンカーが反応性基を含み、抗体と接触すると、前記反応性基が前記抗体の基と反応し、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ を含む部分を、任意にリンカーを介して、前記抗体にコンジュゲートさせる、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 42】

前記反応性基が

【化 8】



10

であるか、又はそれを含み、 $-C(O)-$ が、標的結合部分、又は $-(Xaa)_y-$ を含む部分に、任意にリンカーを介して接続されており、他端が抗体結合部分に接続されている、請求項 41 に記載の薬剤。

【請求項 43】

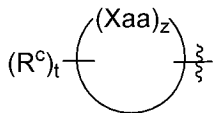
1つ及び1つのみの抗体結合部分を含む、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の薬剤

。

【請求項 44】

前記抗体結合部分が、 $R^c - (Xaa)_z -$ 若しくは

【化 9】



20

の構造、又はその塩形態を有する、請求項 1～43 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 45】

前記抗体結合部分が、A-1～A-50 から選択される構造、又はその塩形態を含むか、又はそれを有する、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の薬剤。

30

【請求項 46】

前記抗体結合部分が、DCAWHLGELVWCT の構造又はその塩形態を含むか又はそれを有し、前記 2 つの C 残基が、 $a-S-S-$ によって連結されている、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の薬剤。

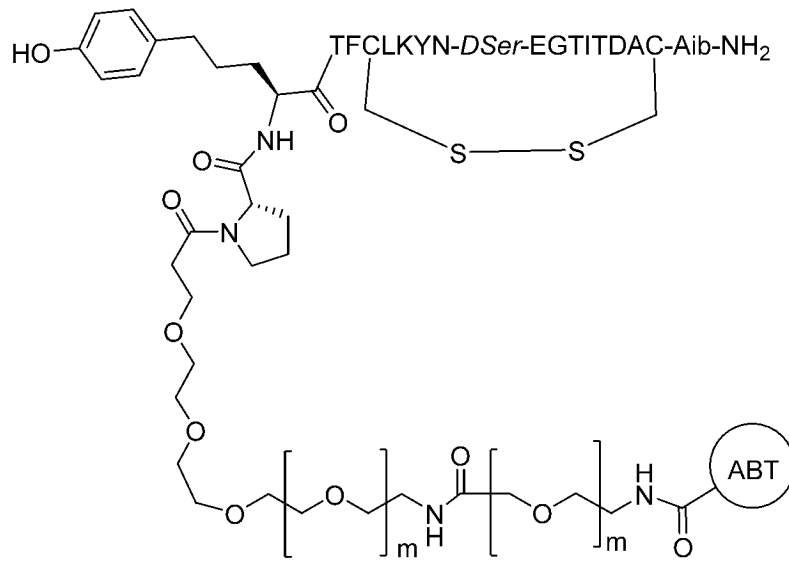
【請求項 47】

前記薬剤が、

40

50

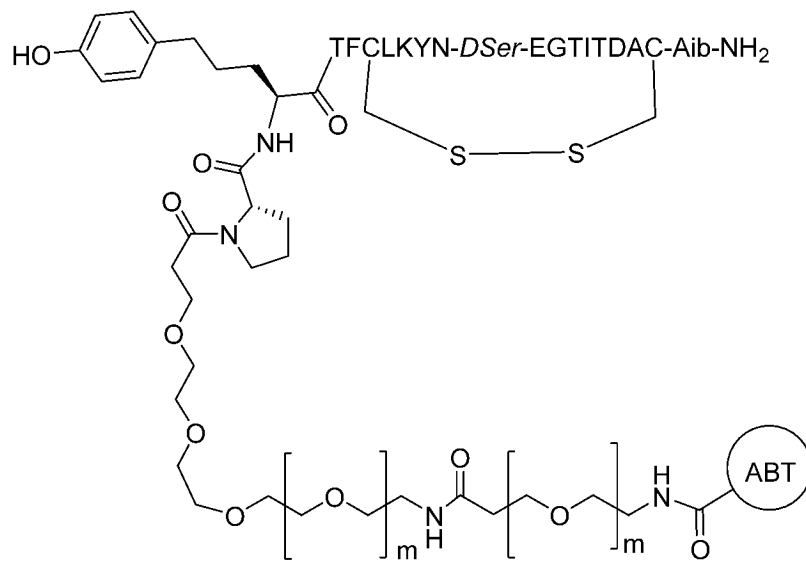
【化 1 0】



10

若しくはその塩の構造を有するか、

【化 1 1】



20

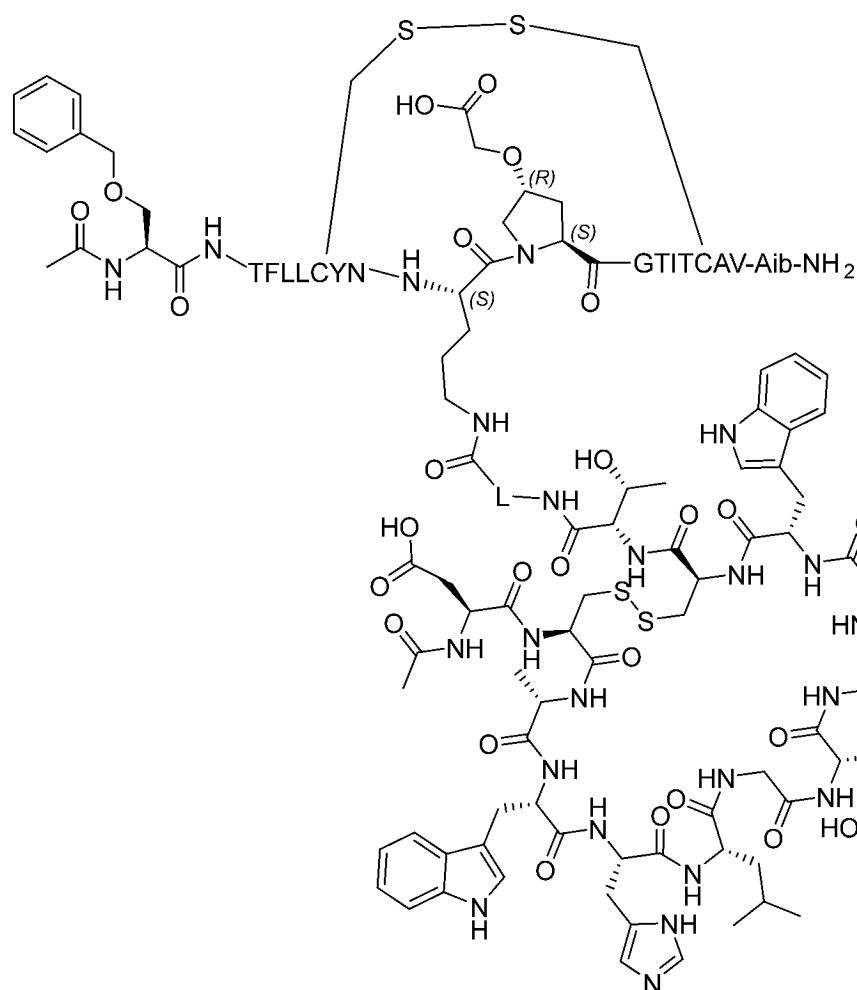
30

若しくはその塩の構造を有するか、

40

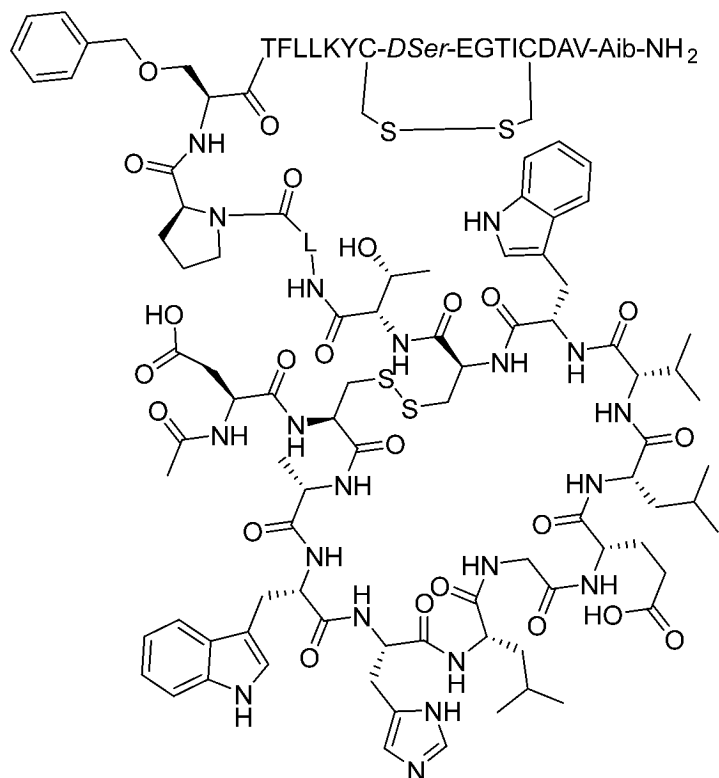
50

【化 1 2】



若しくはその塩の構造を有するか（式中、Lはリンカー部分である）、又は

【化 1 3】



10

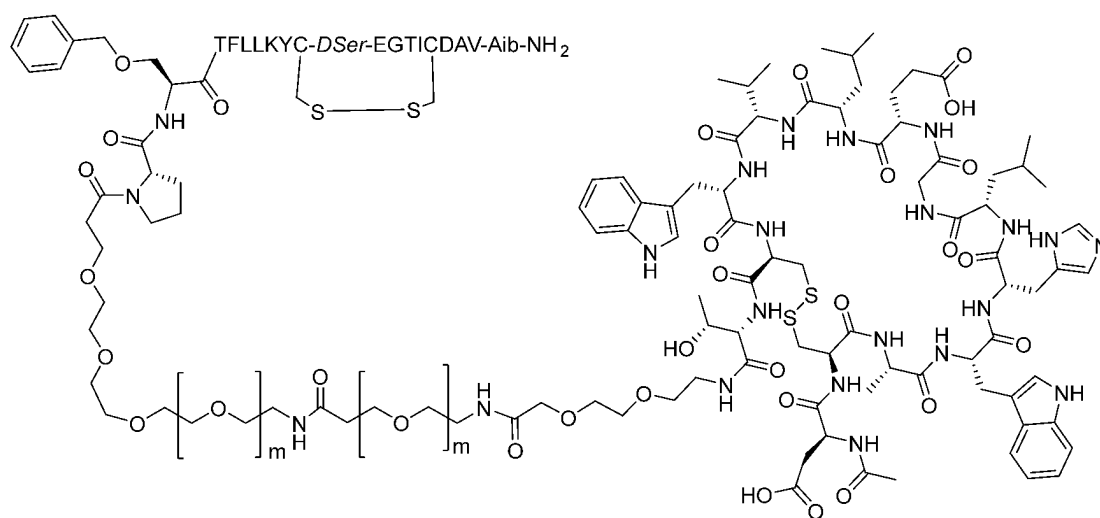
20

若しくはその塩の構造を有する（式中、Lはリンカー部分である）、請求項1又は2に記載の薬剤。

【請求項 4 7】

前記薬剤が、

【化 1 4】



30

40

(I - 1)

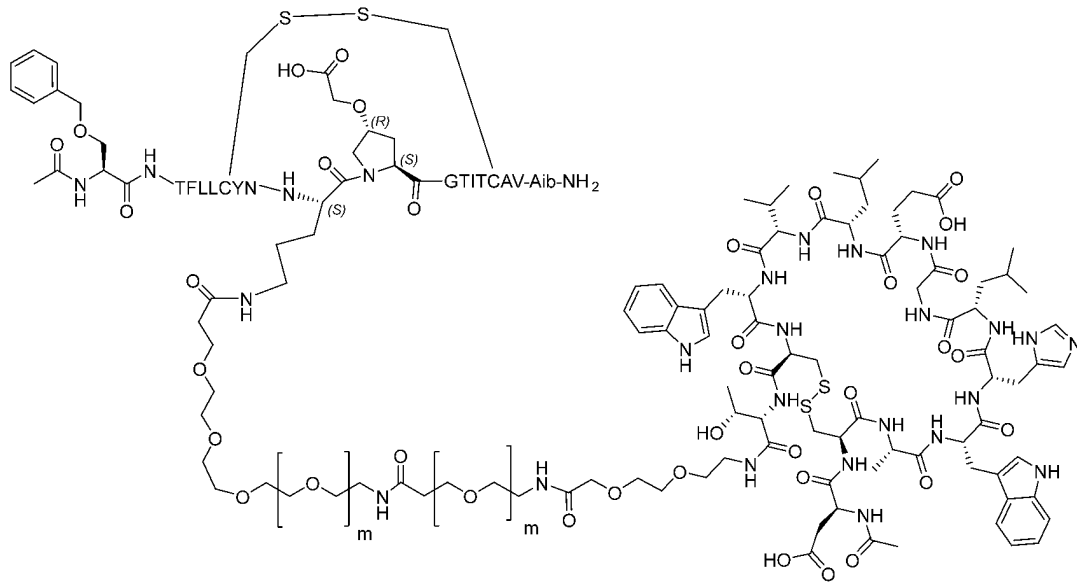
又はその塩の構造を有する、請求項1又は2に記載の薬剤。

【請求項 4 8】

前記薬剤が、

50

【化 1 5】



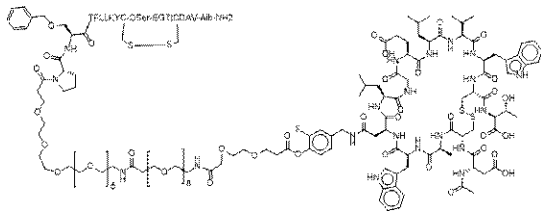
(I - 2)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 4 9】

前記薬剤が、

【化 1 6】



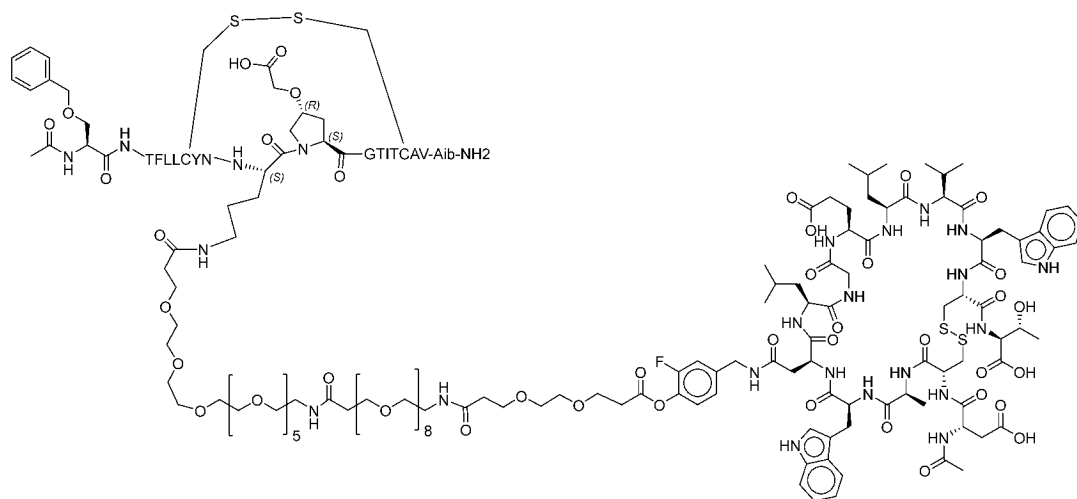
(I - 3)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 0】

前記薬剤が、

【化 1 7】



(I - 4)

10

20

30

40

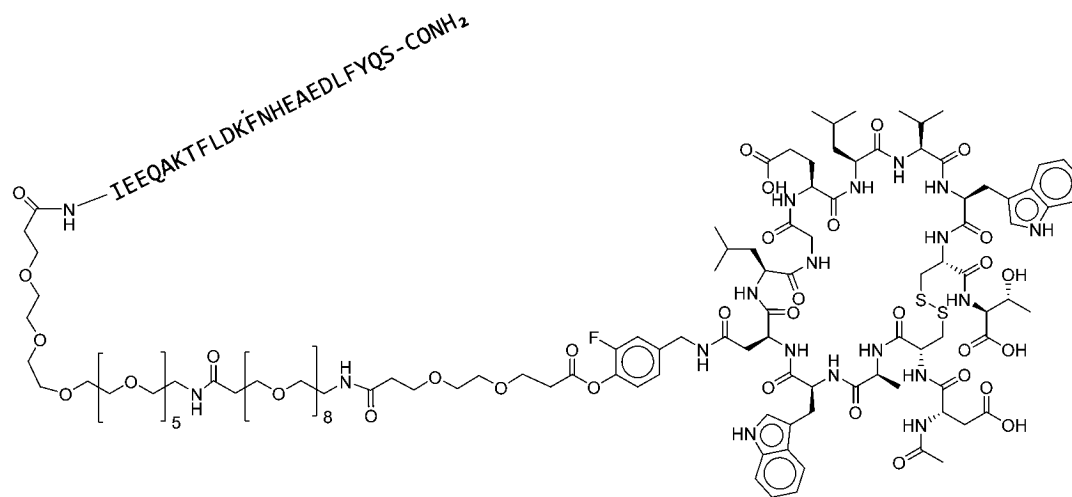
50

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 1】

前記薬剤が、

【化 1 8】



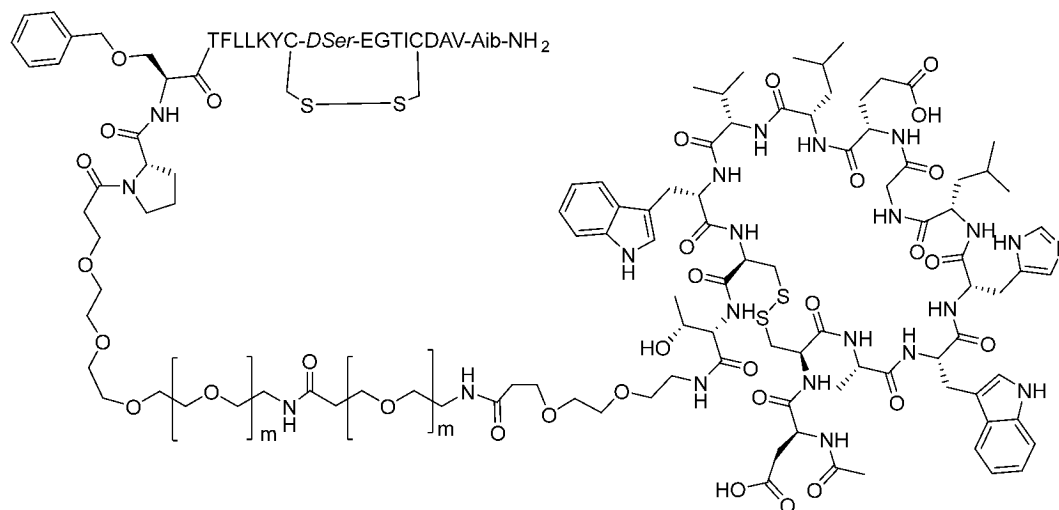
(I - 5)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 2】

前記薬剤が、

【化 1 9】



(I - 9)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 3】

前記薬剤が、

10

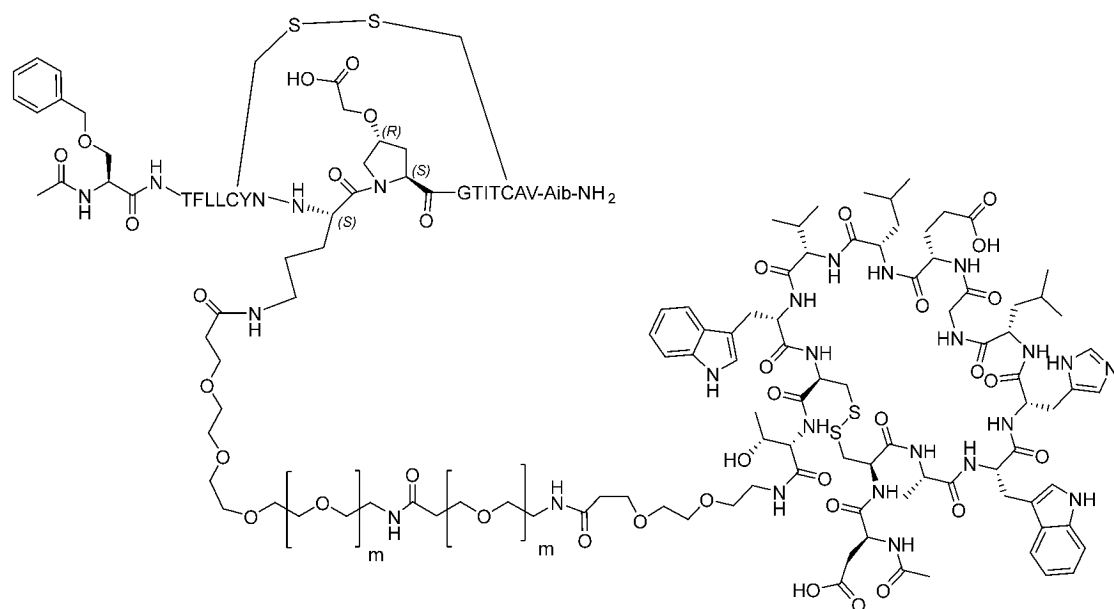
20

30

40

50

【化 2 0】



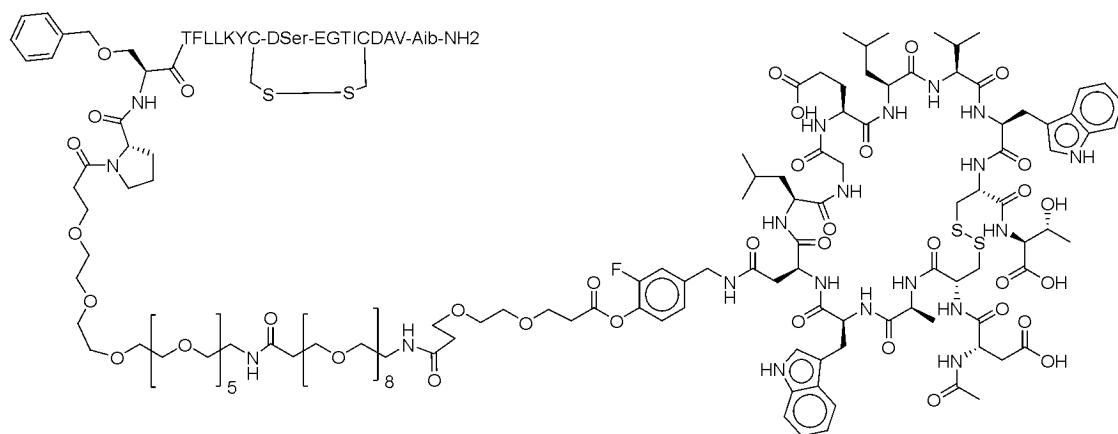
(I - 1 0)

又はその塩である、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 4】

前記薬剤が、

【化 2 1】



(I - 1 1)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 5】

前記薬剤が、

10

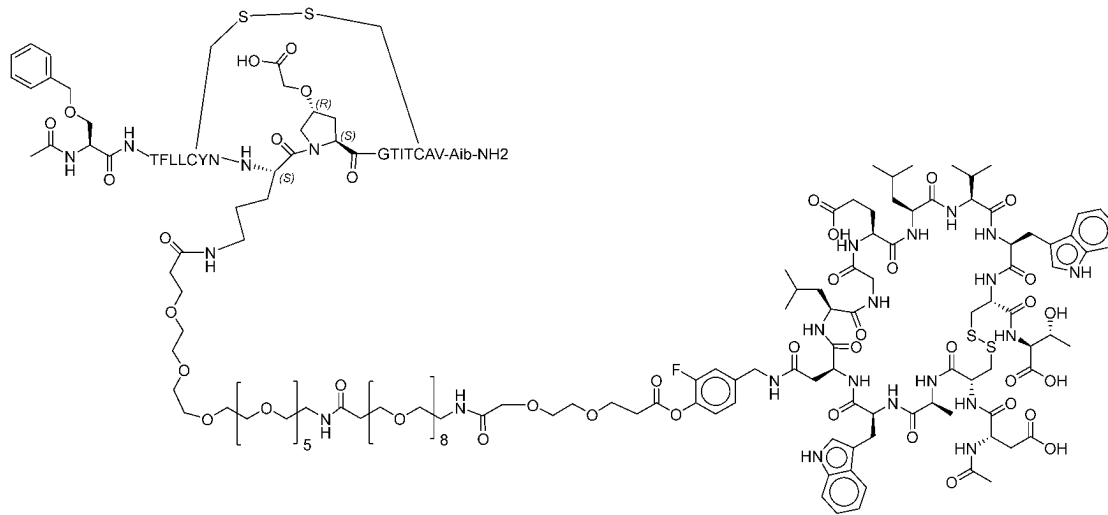
20

30

40

50

【化 2 2】



10

(I - 1 2)

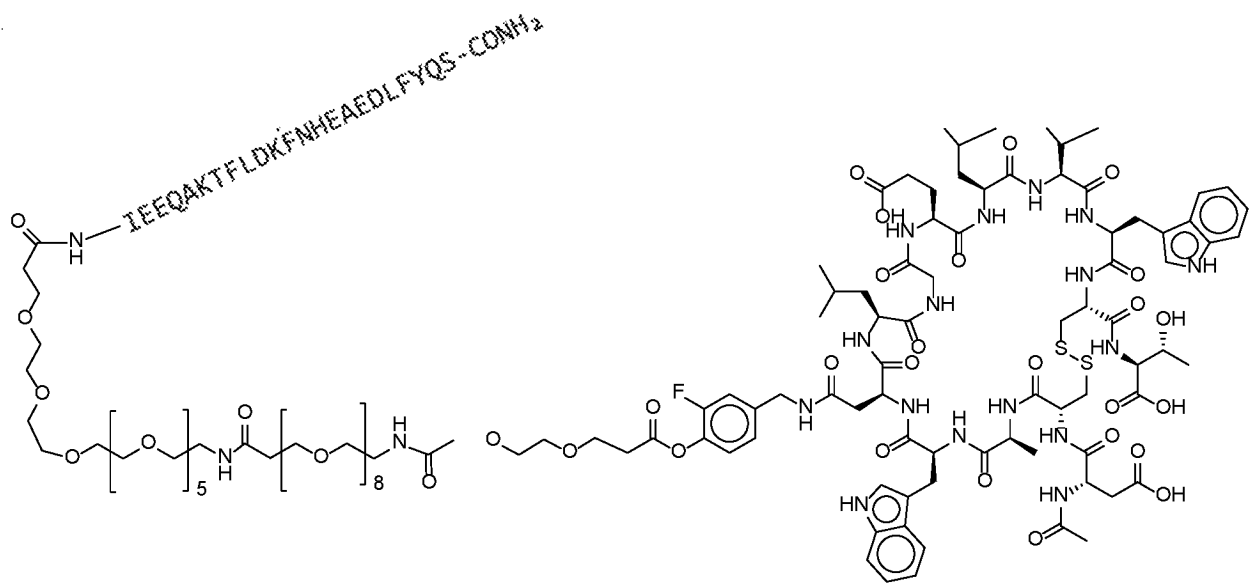
又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 6】

20

前記薬剤が、

【化 2 3】



30

(I - 1 3)

40

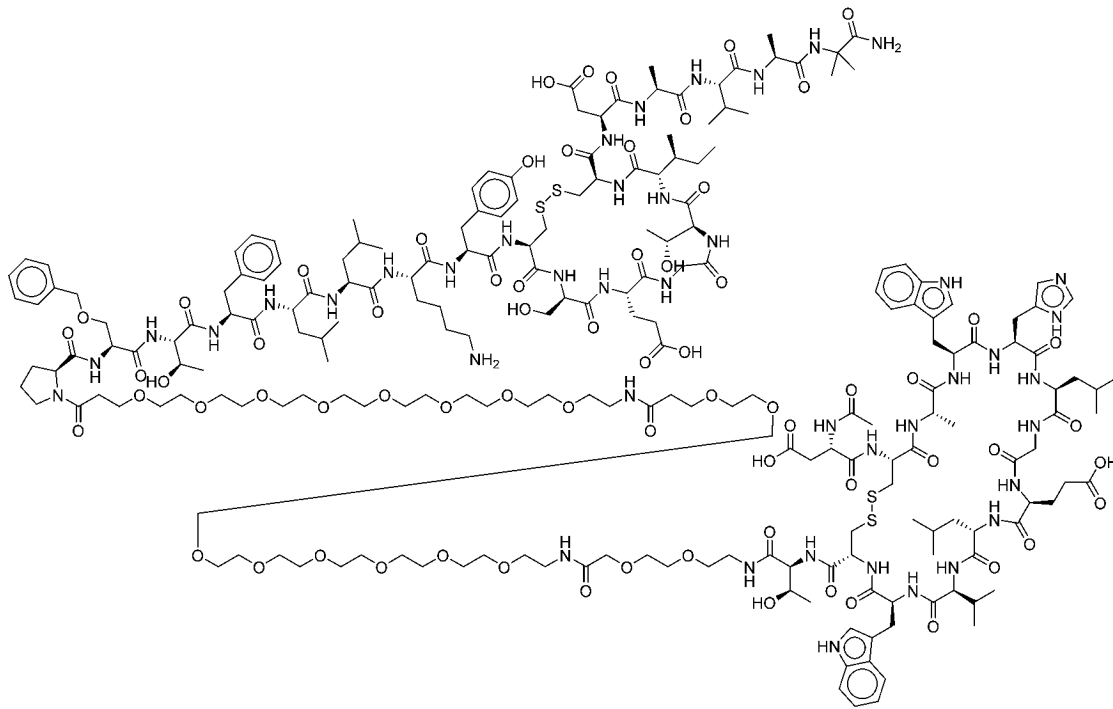
又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 7】

前記薬剤が、

50

【化 2 4】



(I - 1 7)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 8】

前記薬剤が、

10

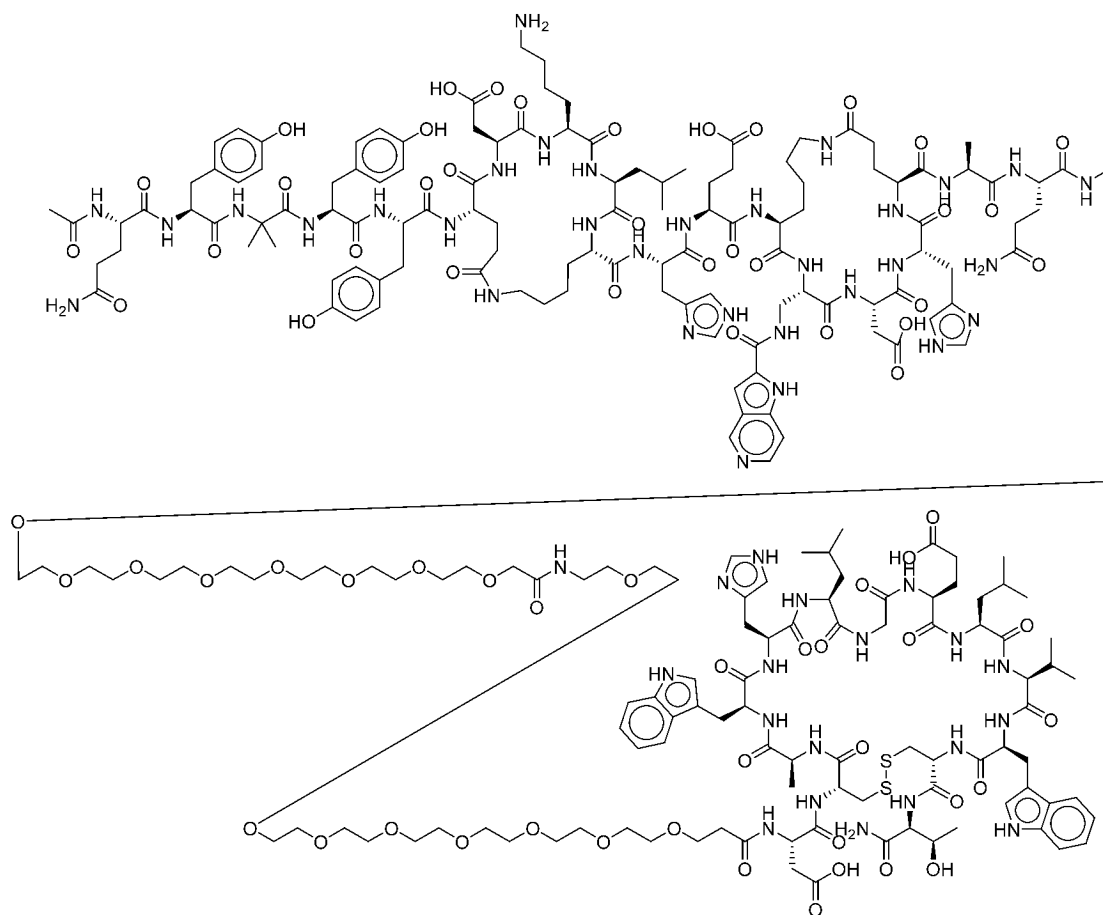
20

30

40

50

【化 2 5】



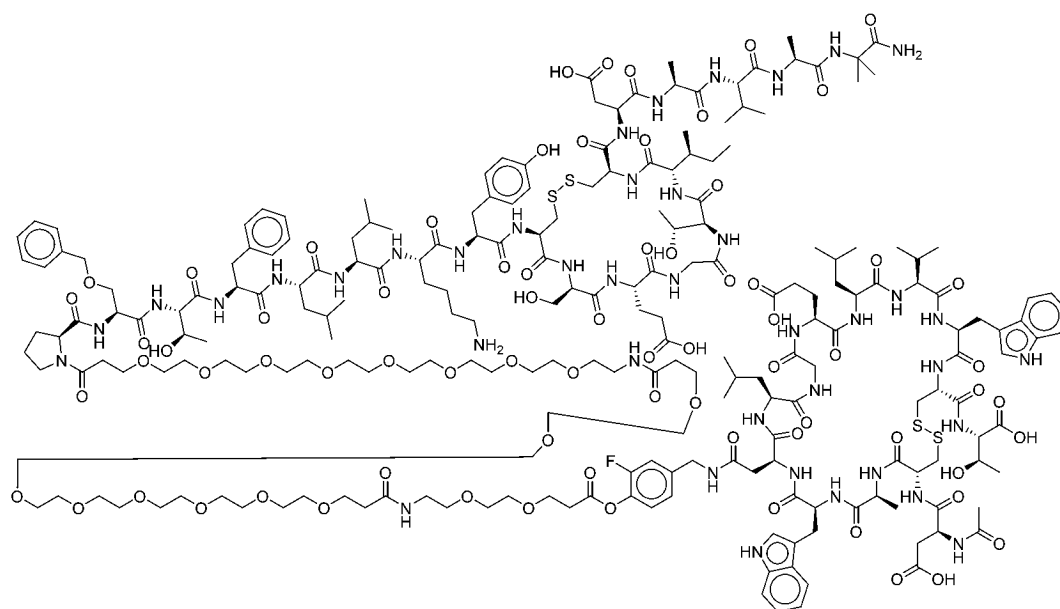
(I - 1 8)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 5 9】

前記薬剤が、

【化 2 6】



(I - 1 9)

10

20

30

40

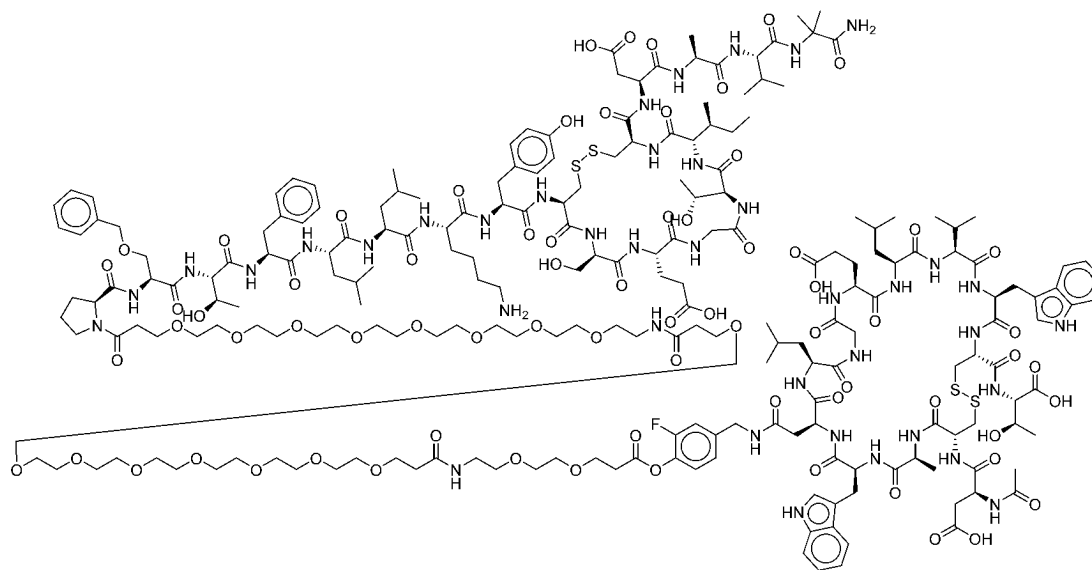
50

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 0】

前記薬剤が、

【化 2 7】



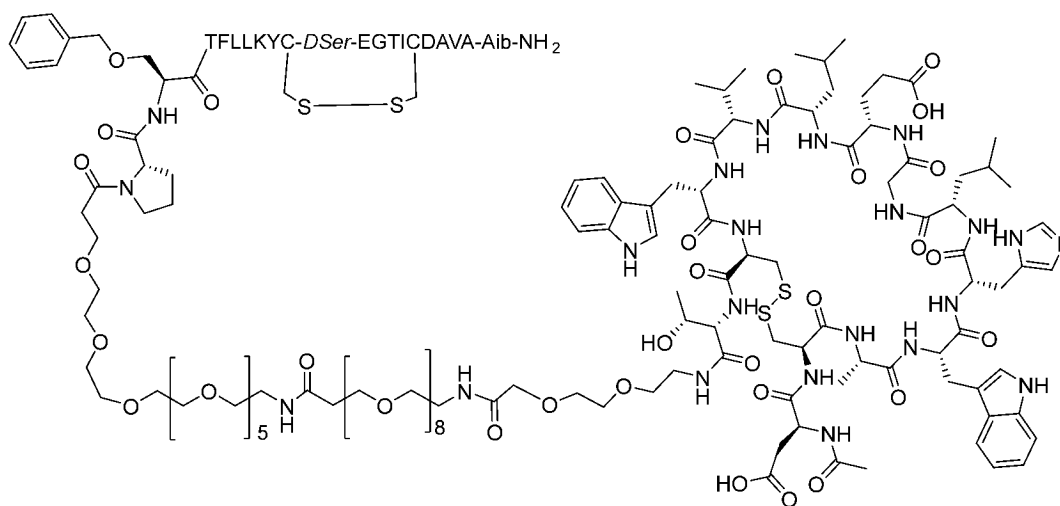
(I - 2 0)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 1】

前記薬剤が、

【化 2 8】



(I - 2 3)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 2】

前記薬剤が、

10

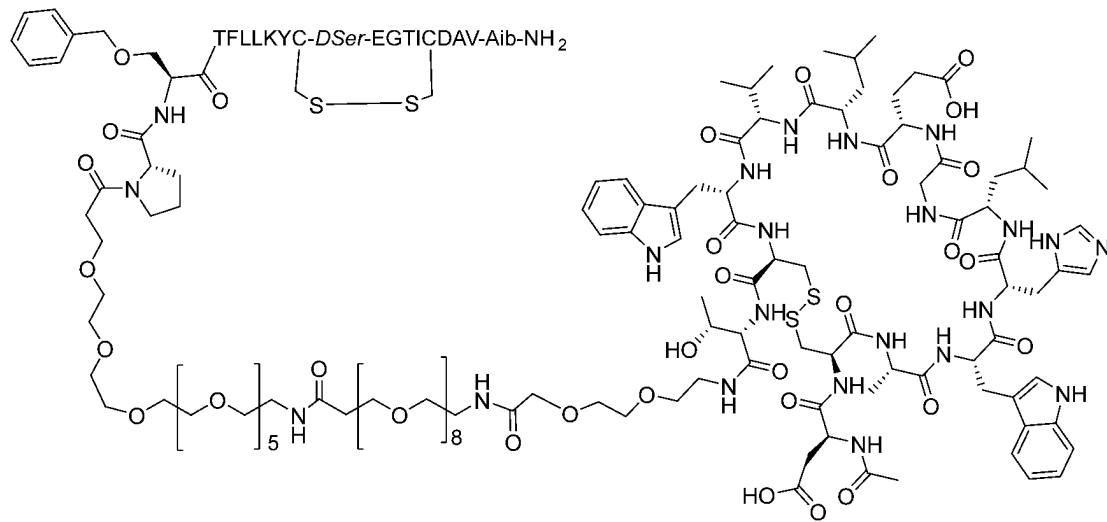
20

30

40

50

【化 2 9】



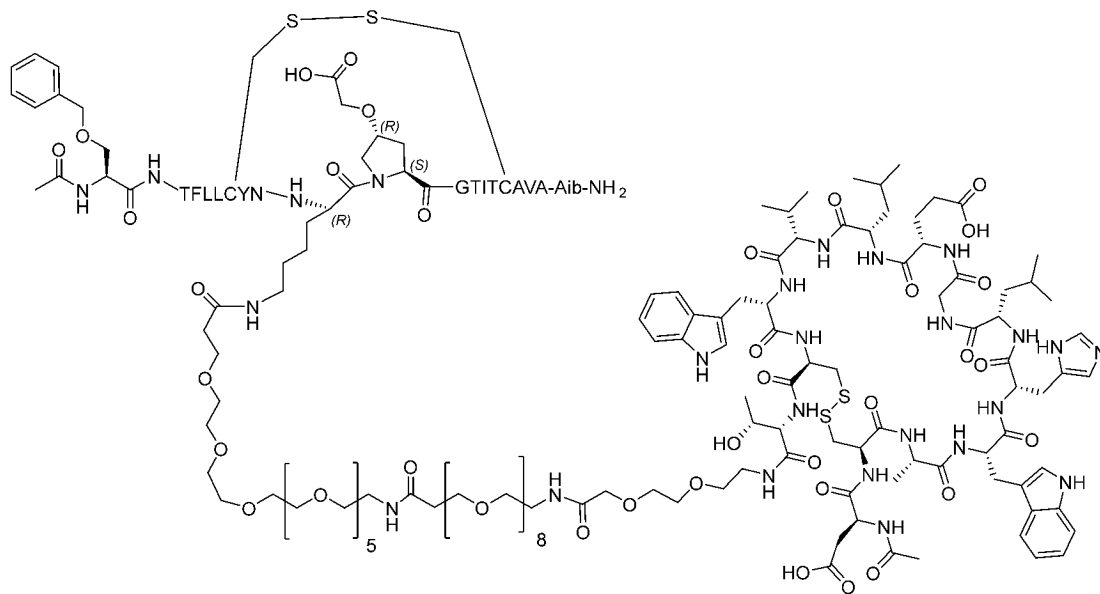
(I - 2 4)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 3】

前記薬剤が、

【化 3 0】



(I - 2 5)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 4】

前記薬剤が、

10

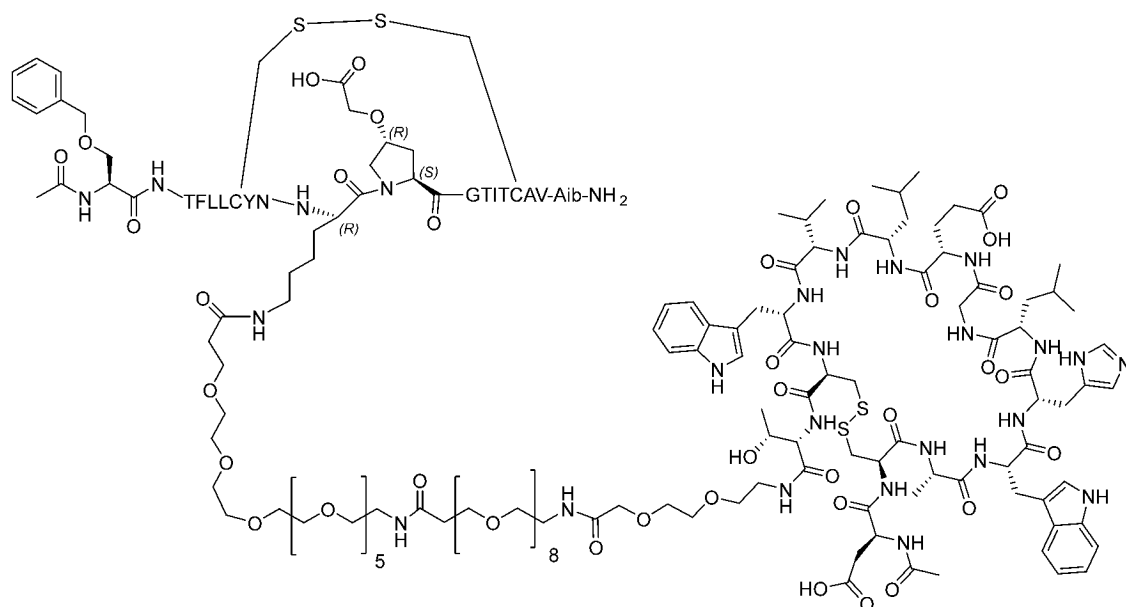
20

30

40

50

【化 3 1】



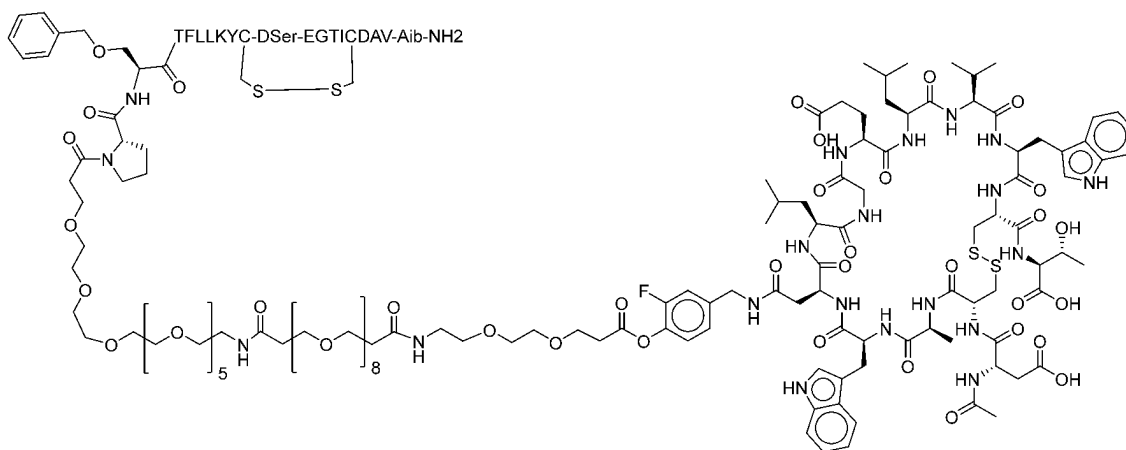
(I - 2 6)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 65】

前記薬剤が、

【化 3 2】

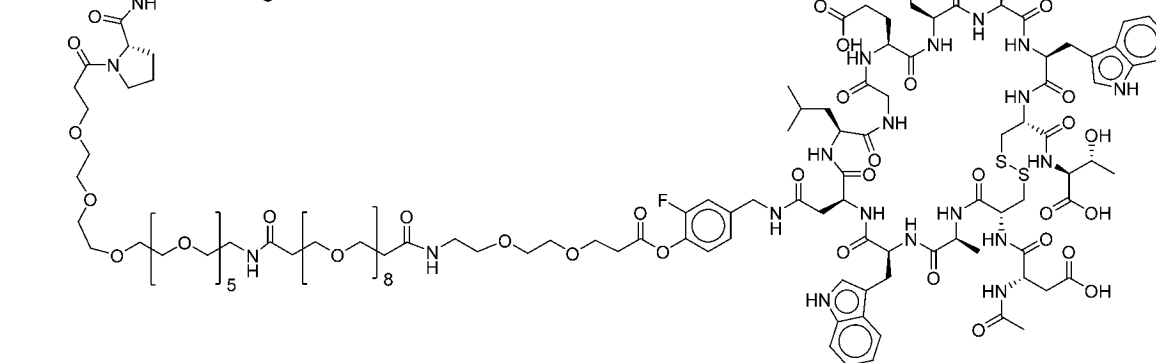


(I - 2 7)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

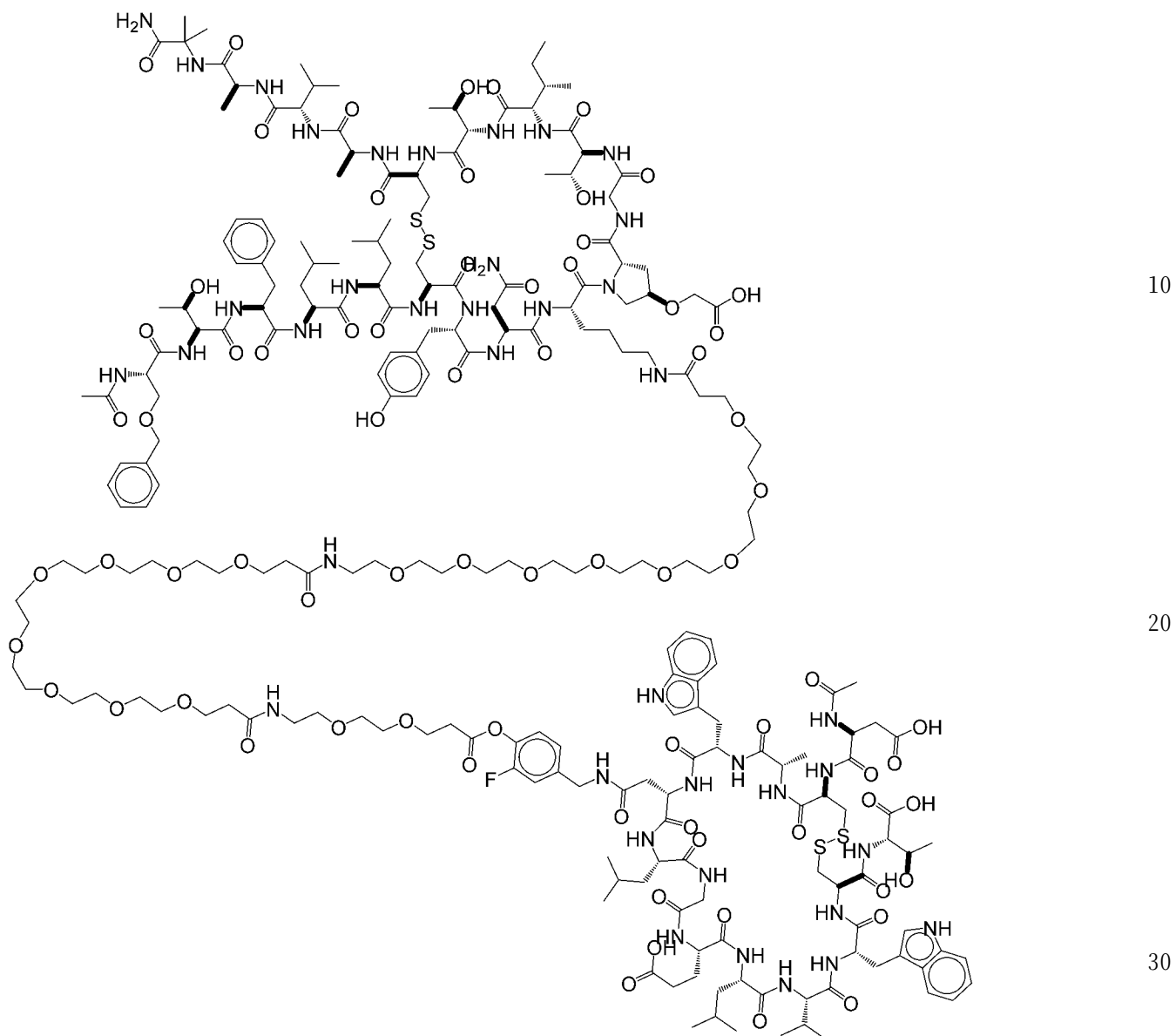
【請求項 6 6】

前記薬剤が、



前記薬剤が、

【化 3 5】



(I - 3 0)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 6 9】

前記薬剤が、

10

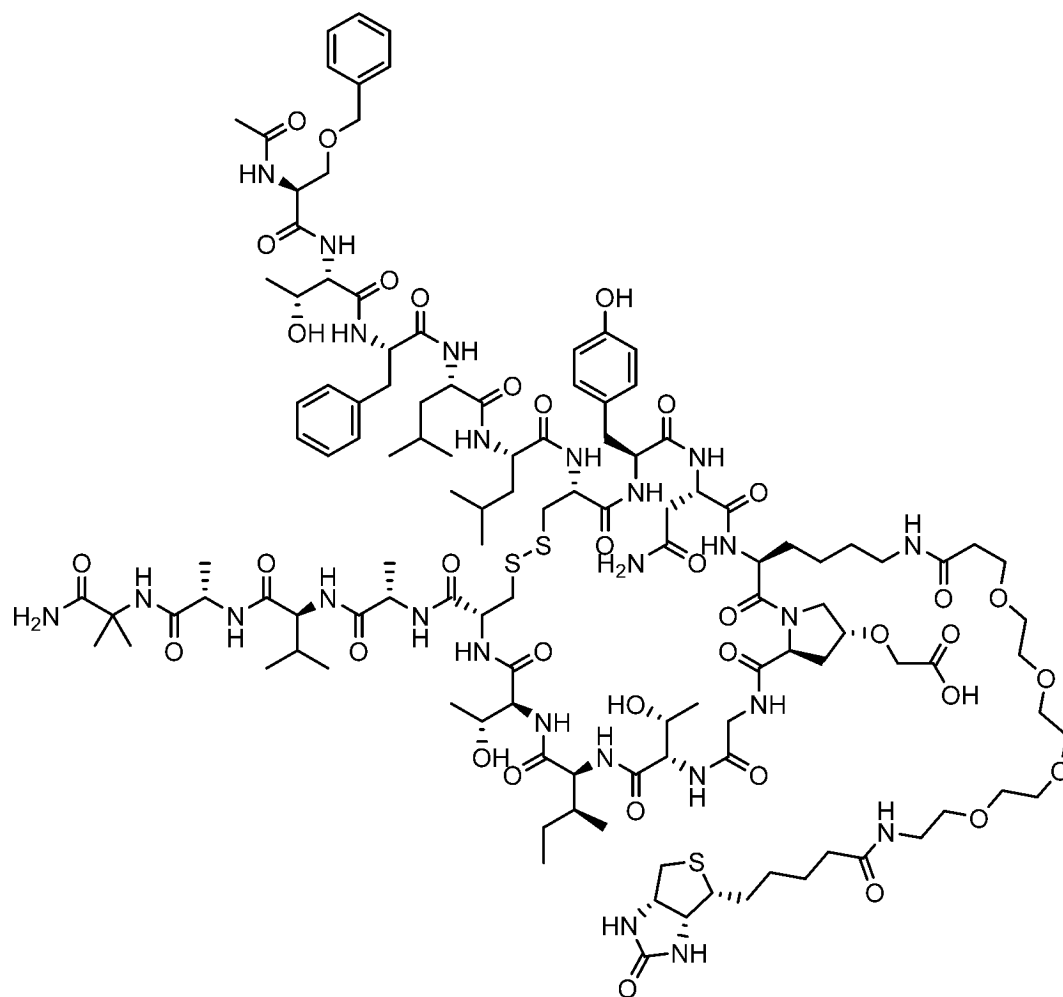


30

40

前記薬剤が、

【化 3 7】



(I - 3 2)

又はその塩の構造を有する、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 7 1】

前記薬剤が、

10

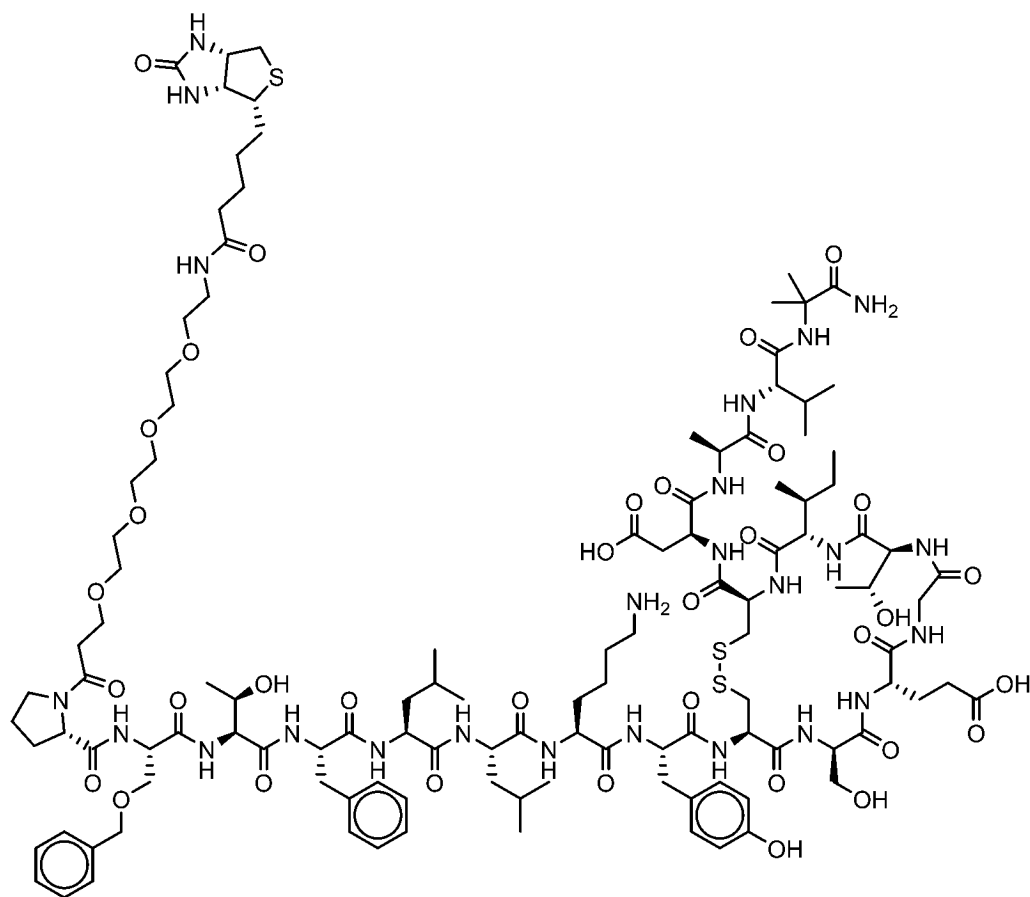
20

30

40

50

【化 3 8】



(I - 3 3)

の構造を有するか、又はその塩である、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 7 2】

前記薬剤が、

10

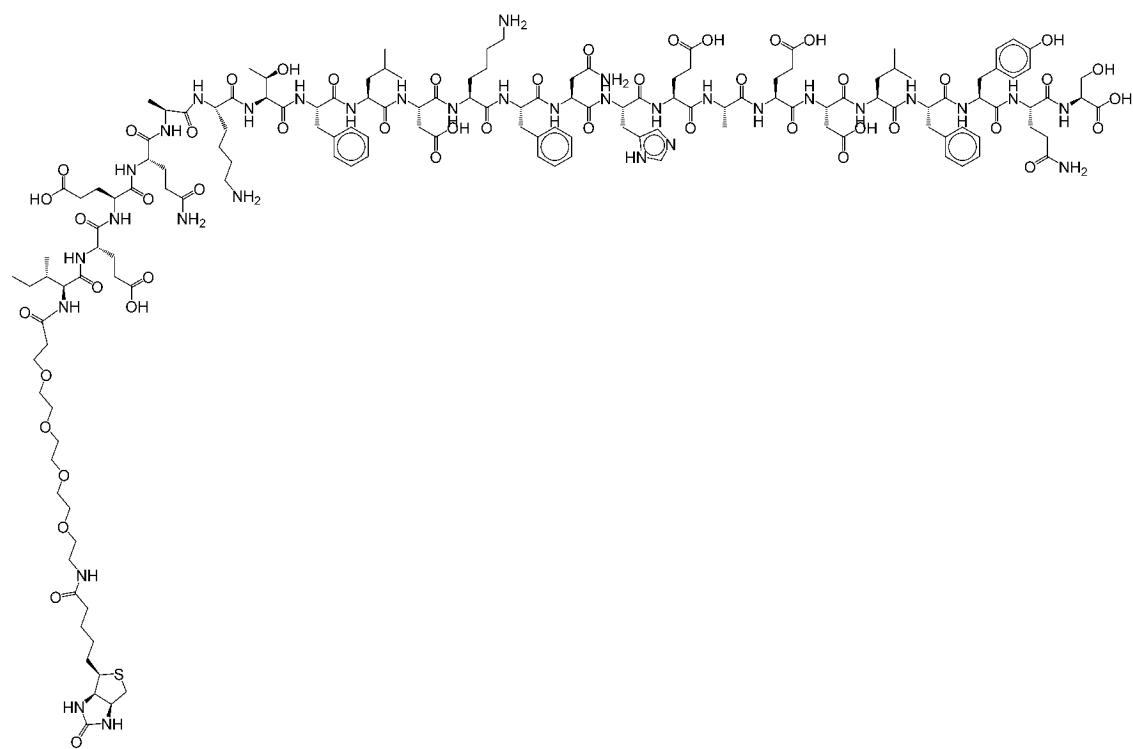
20

30

40

50

【化 3 9】



(I - 3 4)

の構造を有するか、又はその塩である、請求項 1 又は 2 に記載の薬剤。

【請求項 7 3】

薬剤であって、前記薬剤が以下

10

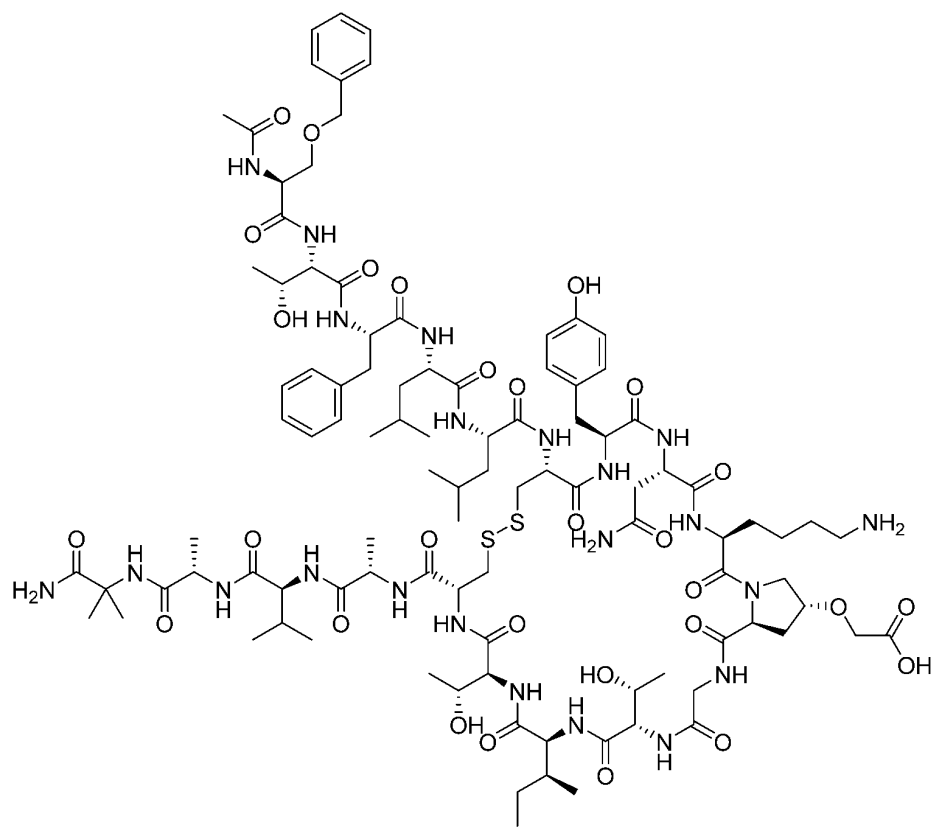
20

30

40

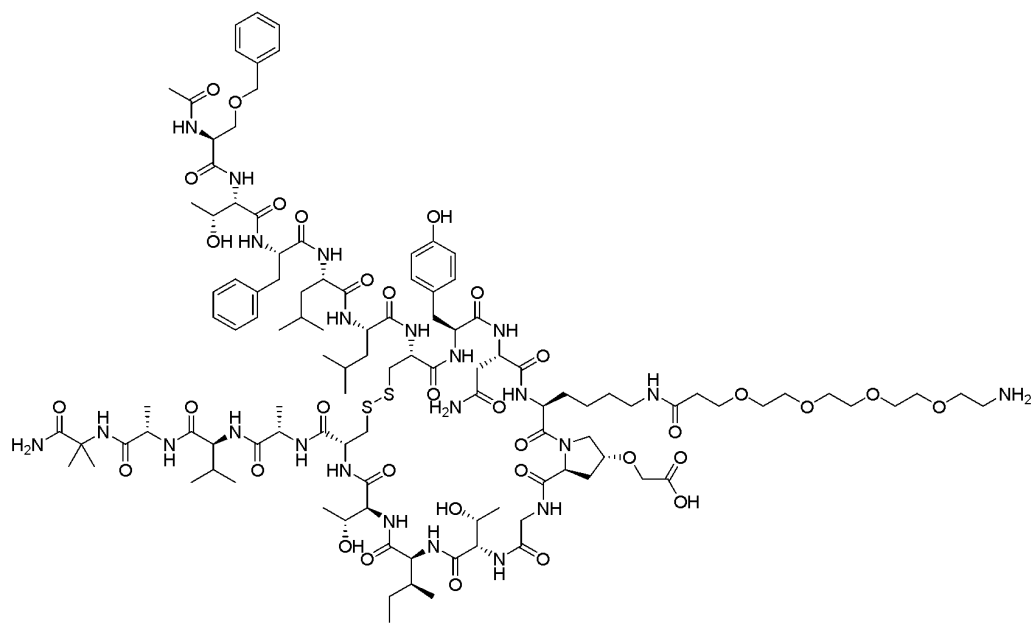
50

【化 4 0】



10

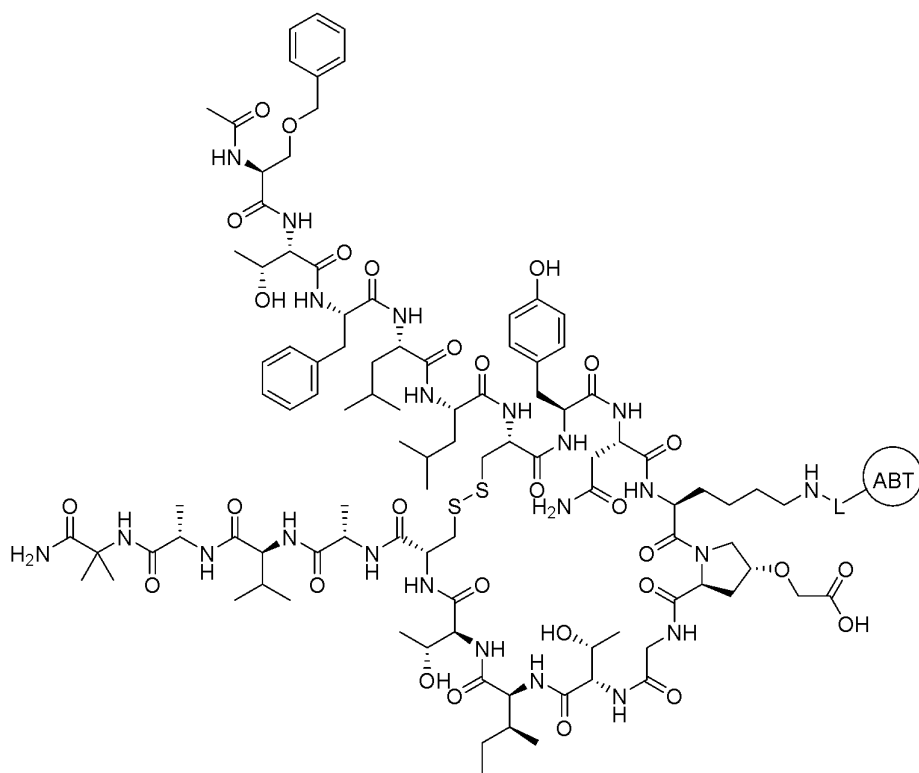
20



30

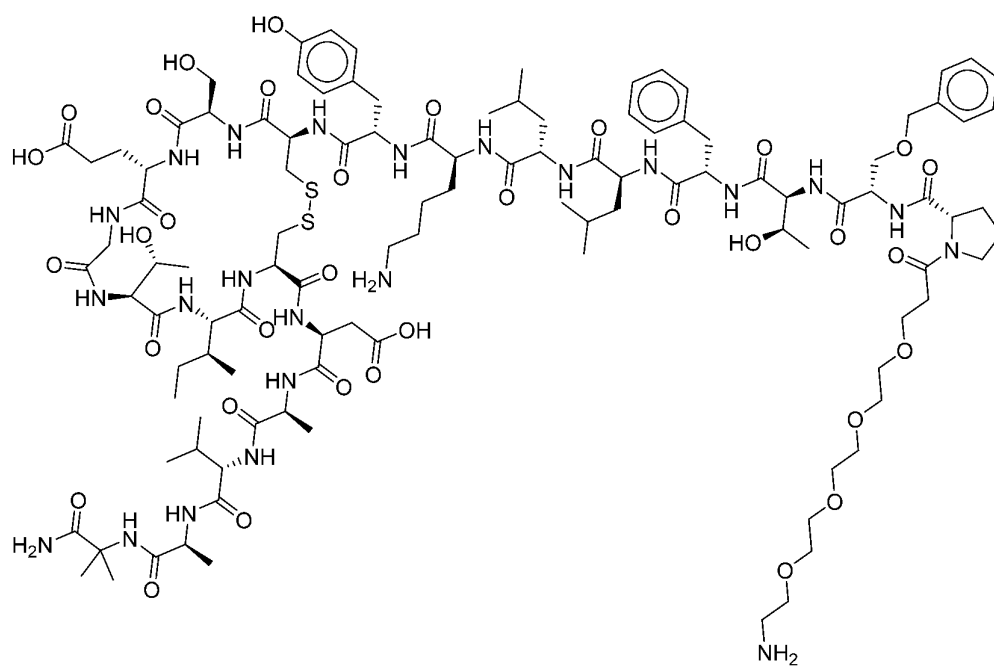
40

50



10

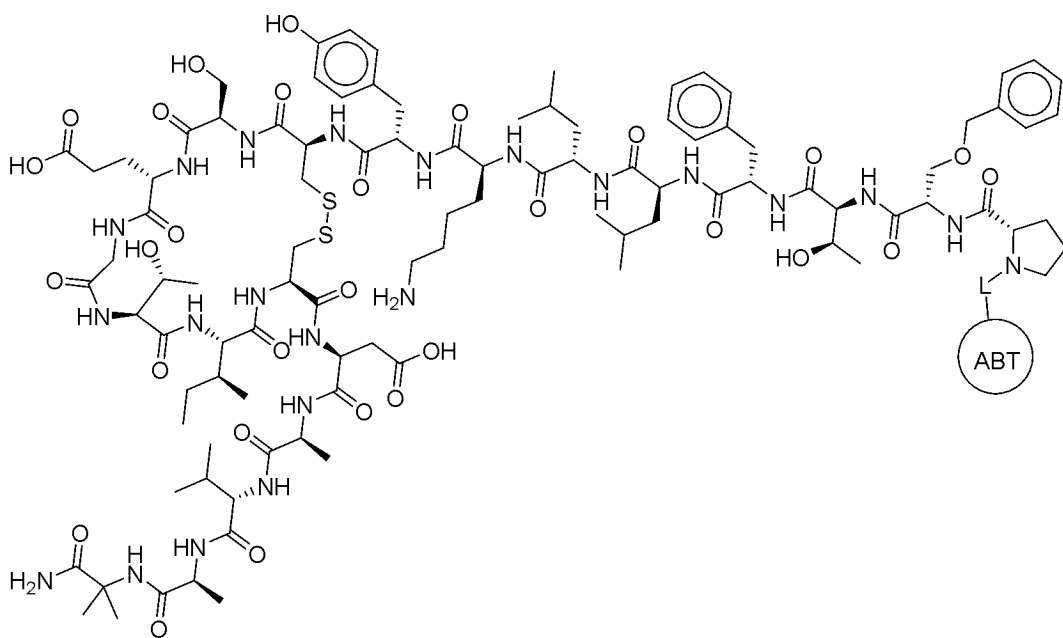
20



30

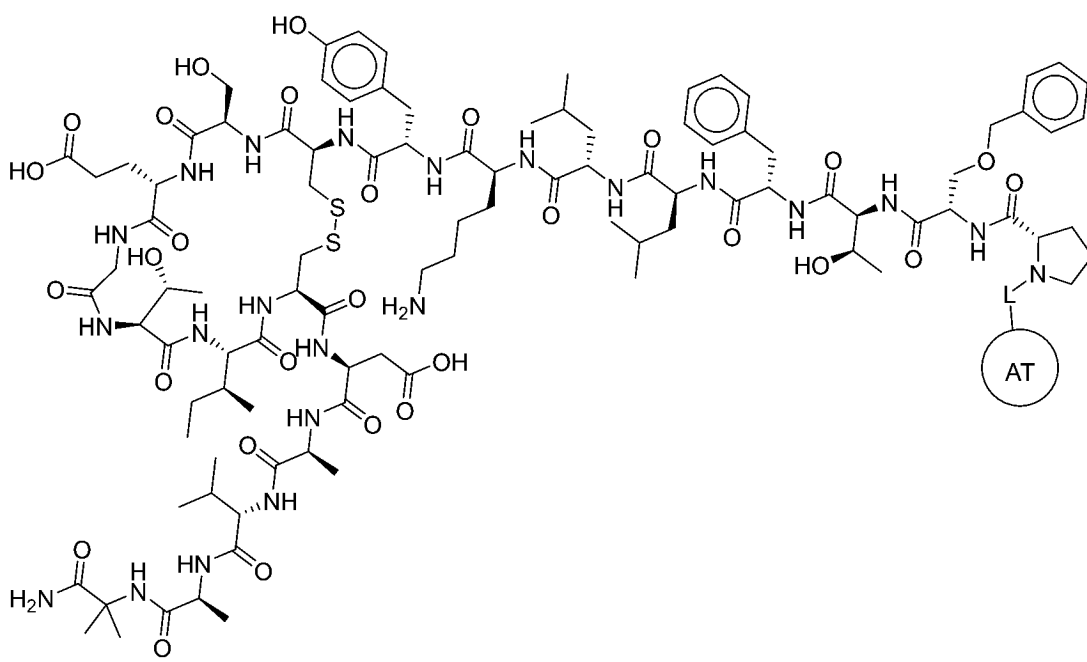
40

50



10

;



20

30

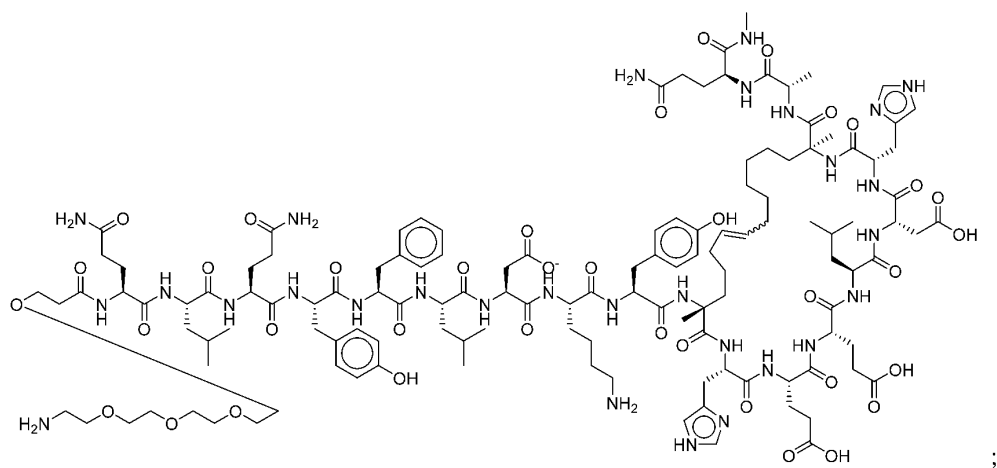
;

40

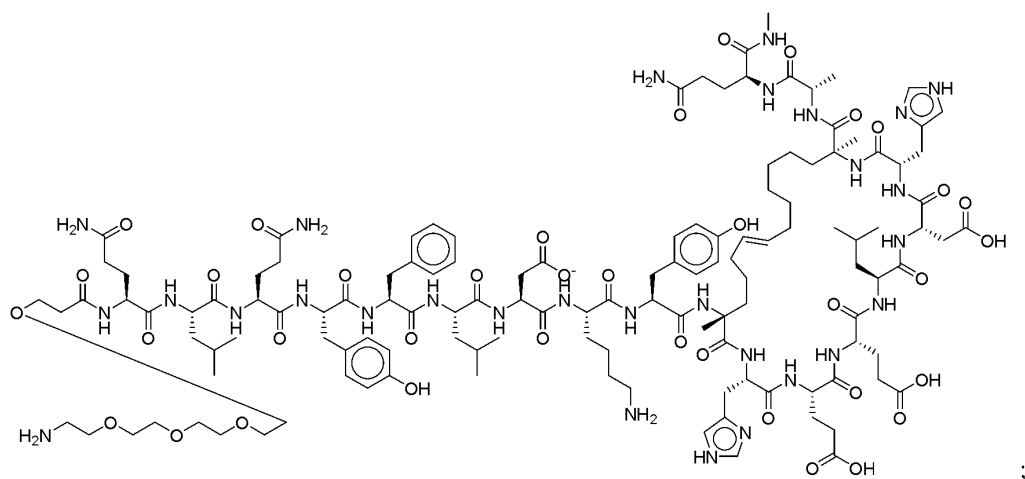
50



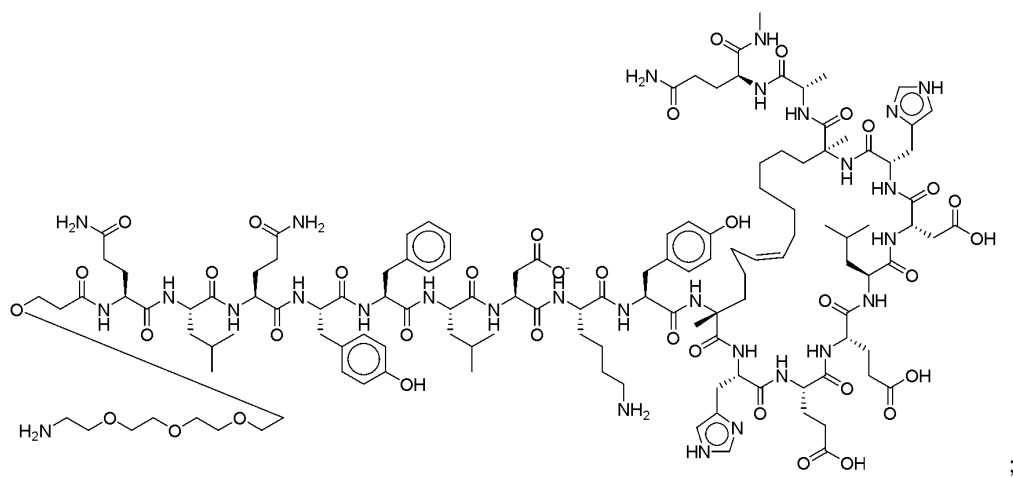




10



20

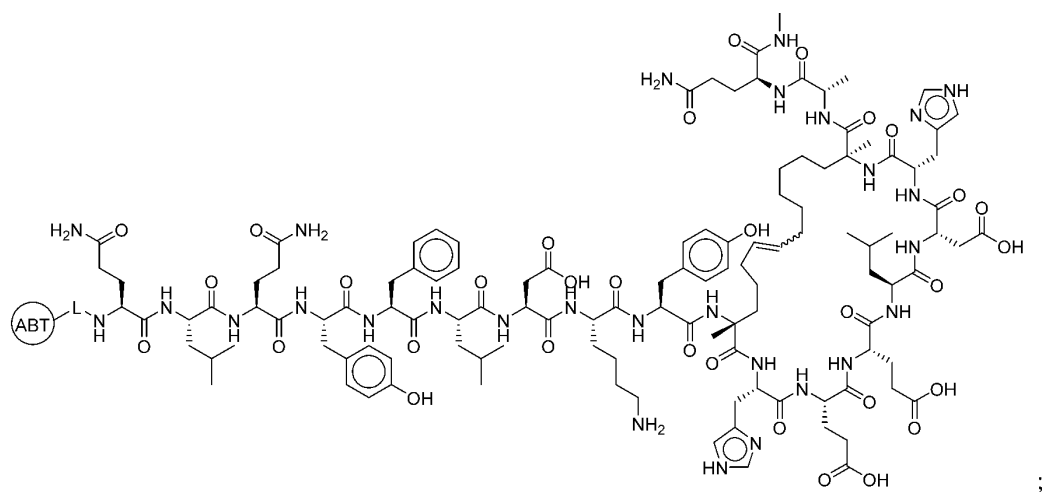


30

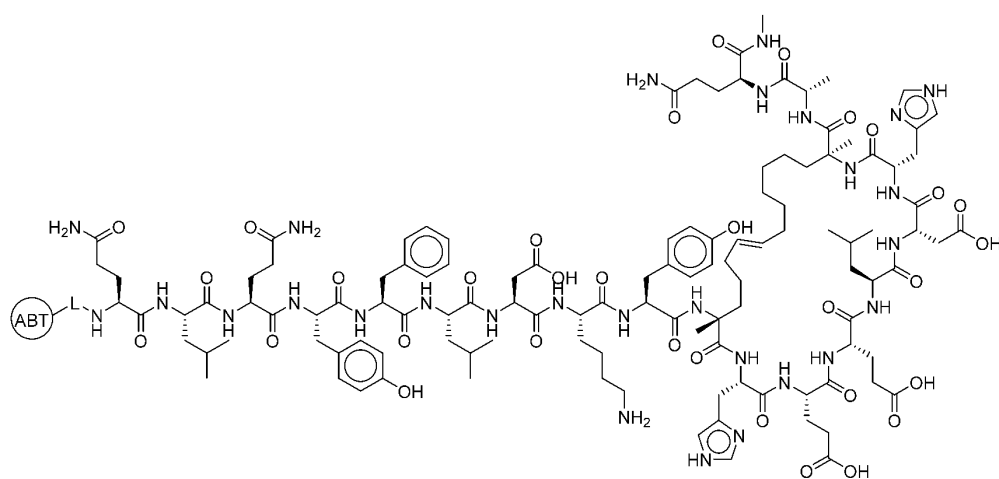
40

50

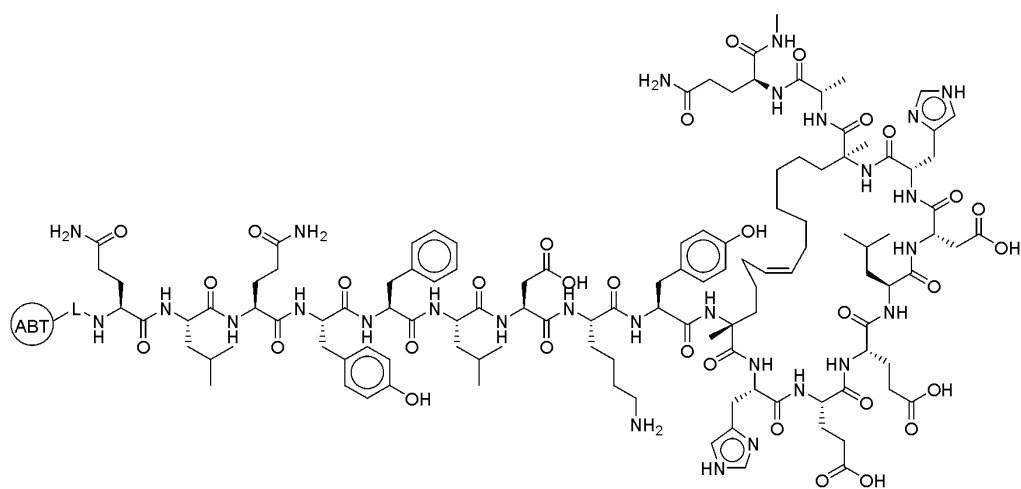




10



20

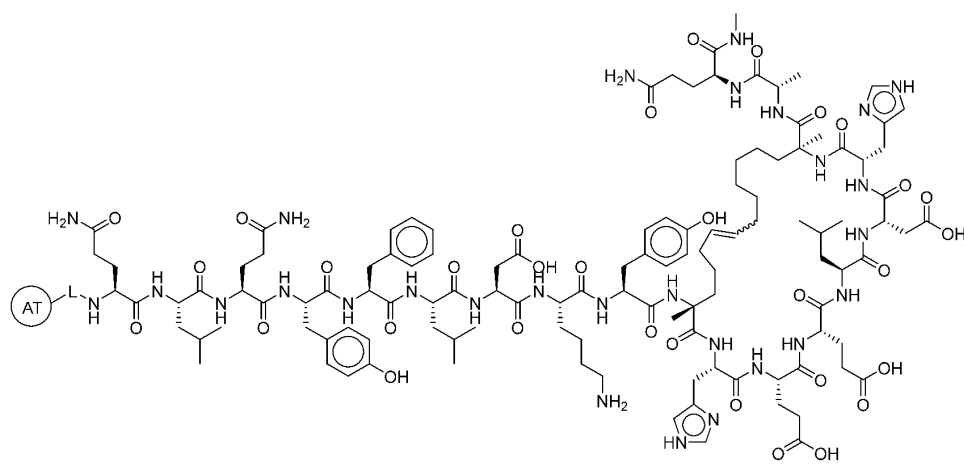


30

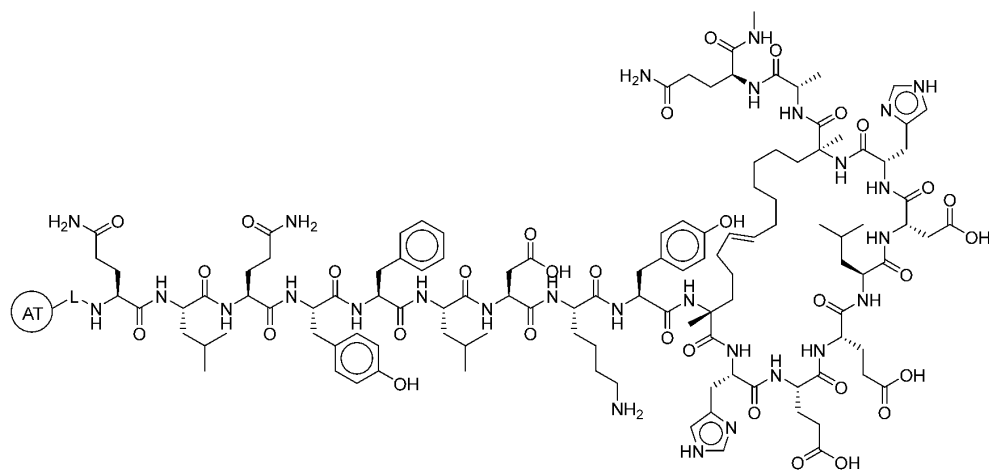


40

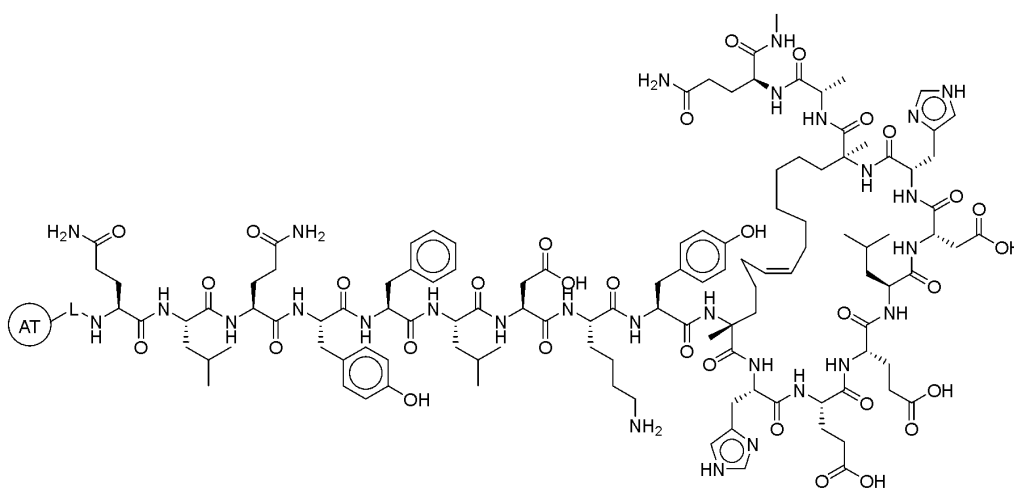
50



10



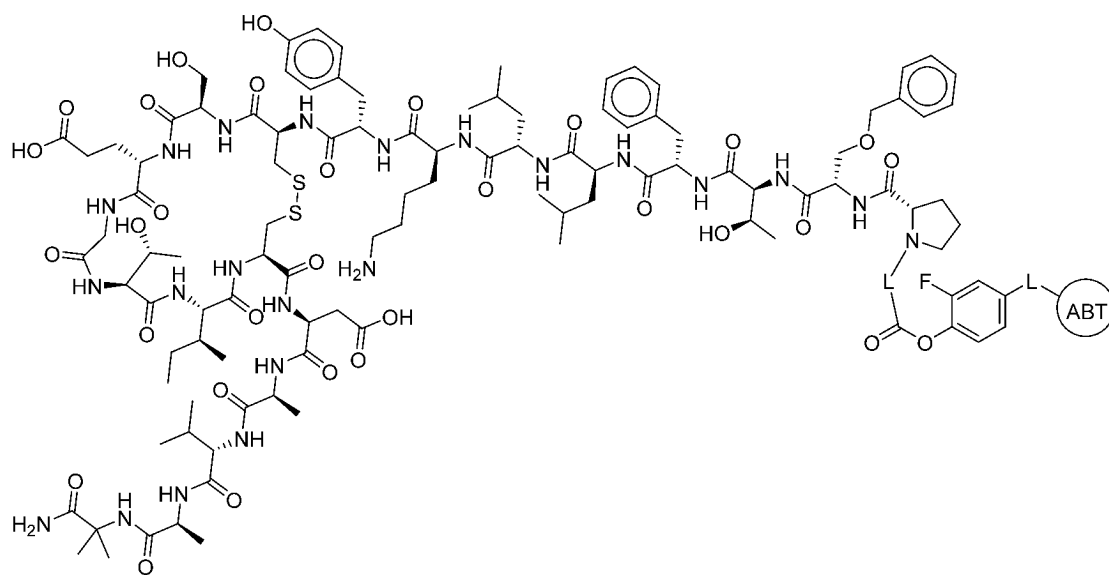
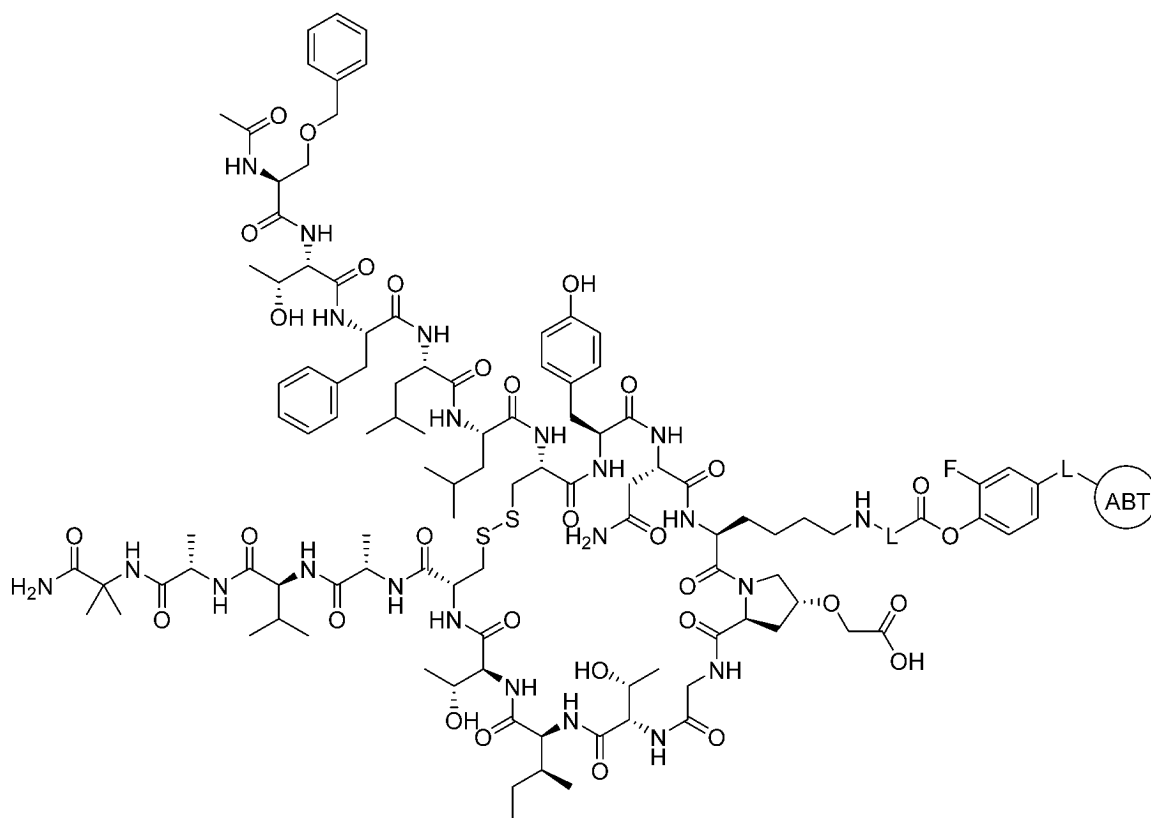
20



30

40

50



;

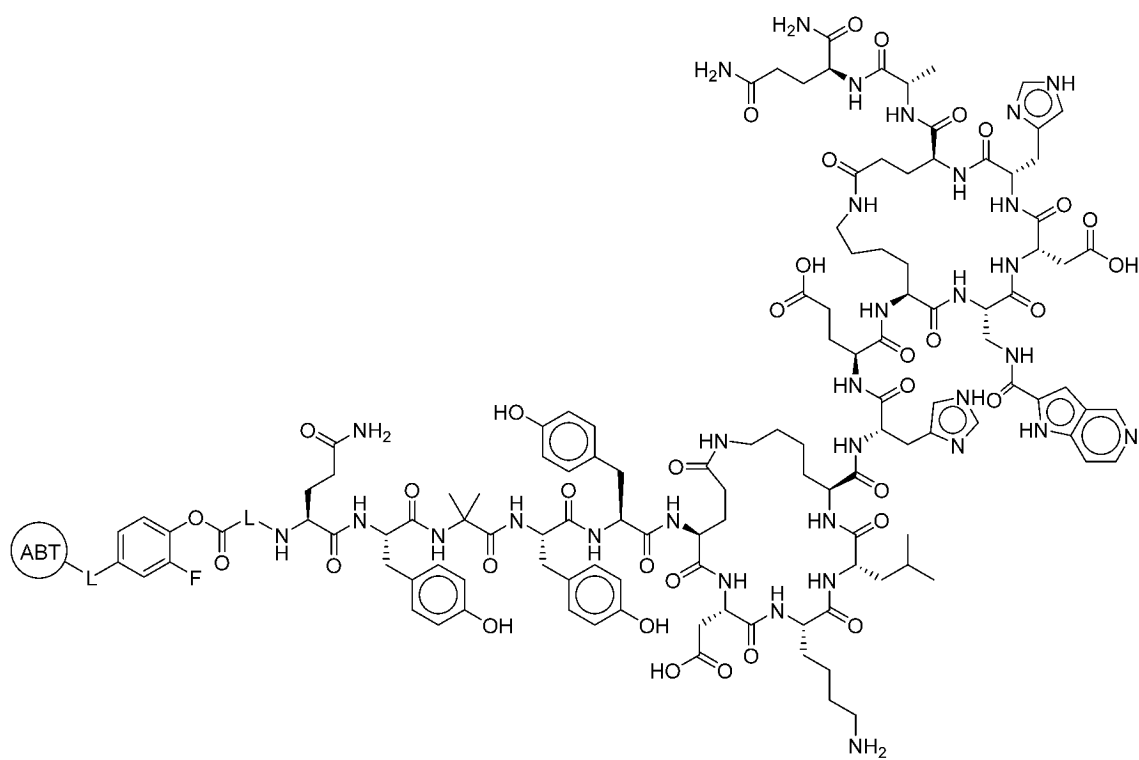
10

20

30

40

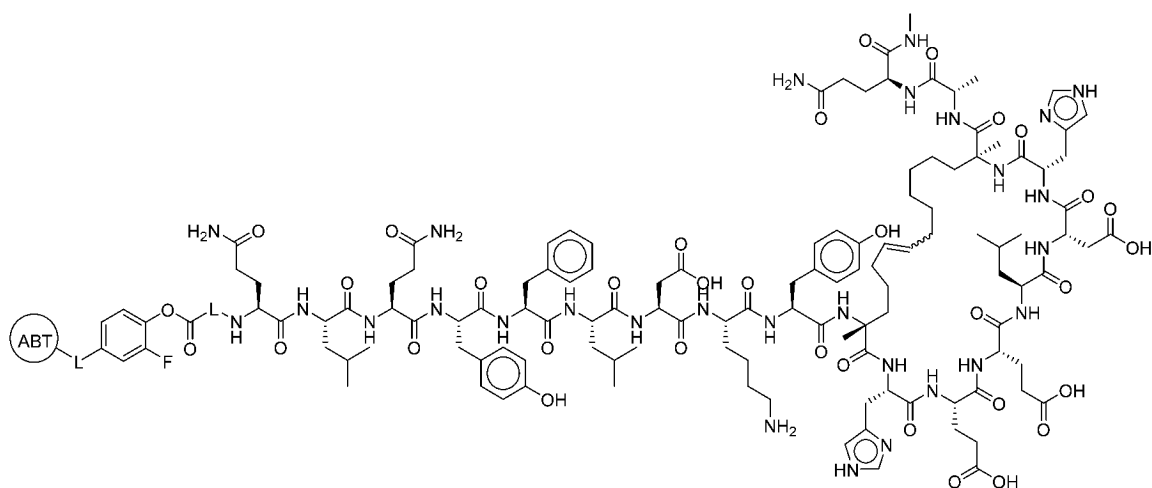
50



10

20

又は



30

のいずれか又はその塩であり、以下の薬剤の一覧において、Lがリンカーであり、ABTが抗体結合部分であり、ATが抗体部分である、薬剤。

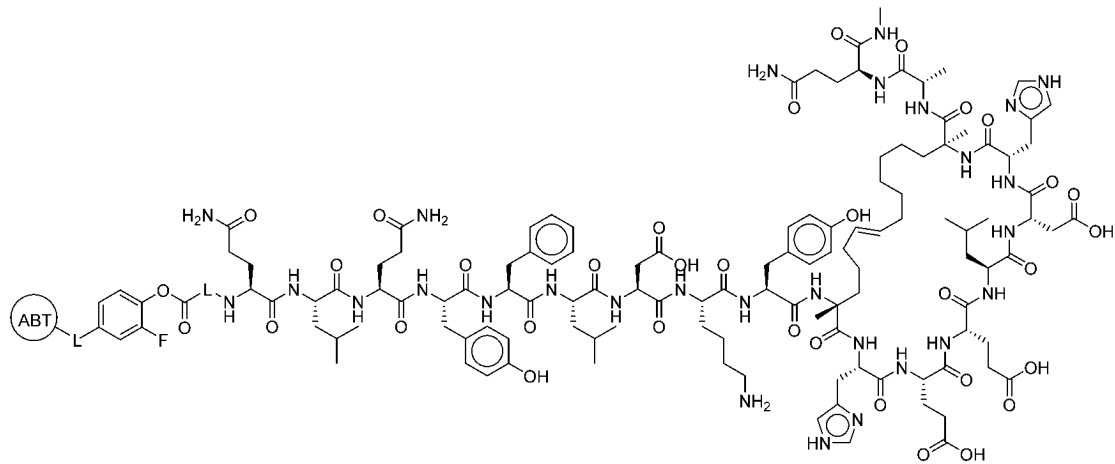
【請求項74】

薬剤であって、

40

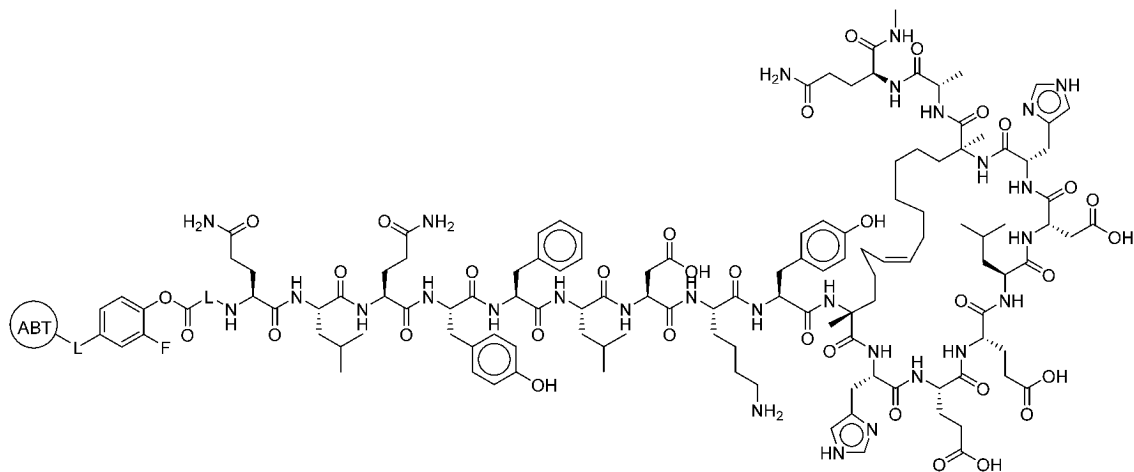
50

【化 4 1】



10

又は



20

30

である、薬剤。

【請求項 7 5】

前記薬剤が、I g G若しくはその断片であるか、又はそれを含む抗体部分を含む、請求項 1～7 4のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 7 6】

請求項 1～7 5に記載の薬剤若しくはその薬学的に許容され得る塩、又は請求項 1～7 5に記載の組成物と、薬学的に許容され得る担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 7】

抗体部分を含む、請求項 1～7 6のいずれか一項に記載の薬剤を調製するための方法であって、請求項 4 1～4 2又は4 7～7 2のいずれか一項に記載の薬剤又はその塩を抗体と接触させることを含み、前記抗体がI g Gを含む、方法。

【請求項 7 8】

SARS-CoV-2感染症に関連する状態、障害又は疾患を治療する方法であって、それに罹患している対象に有効量の請求項 1～7 4のいずれか一項に記載の薬剤又は組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 7 9】

SARS-CoV-2に向けて免疫応答を誘導する、促進する、促す、増強する、誘発する又は生成するための方法であって、それに感染した対象に有効量の請求項 1～5 1の

40

50

いずれか一項に記載の薬剤又は組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 80】

前記有効量が、

(i) SARS-CoV-2 に向けて ADCC 又は ADCP を誘導若しくは生成するため、

(ii) SARS-CoV-2 に向けて長期的な免疫を誘導若しくは生成するため、又は

(iii) 前記対象において SARS-CoV-2 に対するメモリー T 細胞及び／又は B 細胞を提供するために十分な量である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 81】

免疫細胞の集団を投与することを含む、請求項 78 又は 79 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

前記免疫細胞の集団が、同種異系 NK 細胞、末梢血由来 NK 細胞、MG4101 NK 細胞、CB-NK NK 細胞及び臍帯血由来 NK 細胞から選択される NK 細胞を含む、請求項 81 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年3月25日に出願された米国仮特許出願第62／994,779号、2020年3月29日に出願された米国仮特許出願第63／001,455号、及び2020年7月23日に出願された米国仮特許出願第63／055,860号の優先権を主張し、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

とりわけ、本開示は、SARS-CoV-2に関連する状態、障害又は疾患を予防及び／又は治療するための技術（例えば、薬剤、組成物、方法等）を提供する。いくつかの実施形態では、症状、障害又は疾患は、コロナウイルス疾患2019、COVID-19である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、細胞とSARS-CoV-2ウイルスとの間の相互作用を破壊又は低減する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質（Sタンパク質）と受容体、例えばACE2又は細胞との間の相互作用を破壊又は低減する。いくつかの実施形態では、細胞のSARS-CoV-2ウイルスの感染を破壊又は低減する提供される技術が提供される。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2ウイルスを阻害、死滅又は除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞を阻害、死滅又は除去する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質又はその断片を発現する細胞を阻害、死滅又は除去する。いくつかの実施形態では、細胞は、SARS-CoV-2に感染し得る哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【課題を解決するための手段】

【0003】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2を標的とする部分、例えば本明細書に記載の標的結合部分を含む薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、部分は、SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、提供される部分は、本明細書に記載の-(Xaa)-y-であるか、またそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、式T-I、

$R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC}$ 、

T-I

の構造を有するか、又はその塩形態であり、式中、

R^{CN} 及び R^{CC} は、独立して R^C であり、

各 Xaa は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

y は5～50であり、

各 R^C は、独立して $-L^a-R'$ であり、

各 L^a は、独立して、共有結合、又は $C_1\sim C_{50}$ 脂肪族若しくは1～5個のヘテロ原子を有する $C_1\sim C_{50}$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられ、

各 $-Cy-$ は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、 $C_3\sim 20$ 脂環式環、 $C_6\sim 20$ アリール環、1～10個のヘテロ原子を有する5～20員のヘテロアリール環、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～20員のヘテロシクリル環から選択され、

各 R' は、独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、又は $-SO_2R$ であり、

各 R は、独立して、 $-H$ であるか、若しくは $C_1\sim 30$ 脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する $C_1\sim 30$ ヘテロ脂肪族、 $C_6\sim 30$ アリール、 $C_6\sim 30$ アリール脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する $C_6\sim 30$ アリールヘテロ脂肪族、1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、及び1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2個以上の原子上の2個以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0004】

いくつかの実施形態では、提供される部分、例えば、標的結合部分は、 $T-I$ 又はその塩（例えば、当業者に認識されるように、1つ以上の $-H$ を除去して一価、二価又は多価部分を形成することによって）の構造を有する薬剤の部分である。いくつかの実施形態では、部分は、 $-(R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC})$ の構造を有する。

【0005】

いくつかの実施形態では、本開示は、

抗体結合部分、

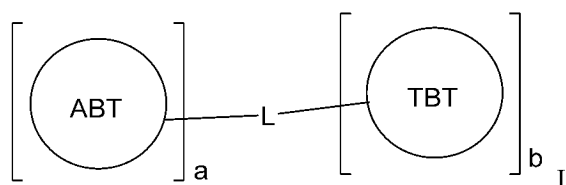
標的結合部分、及び

任意に、抗体結合部分と標的結合部分とを連結するリンカー部分、を含む薬剤を提供する。

【0006】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの構造を有する薬剤、

【化1】

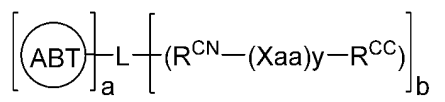


又はその医薬的に許容される塩であって、式中、
 a 及び b の各々は独立して 1 ～ 200 であり、
 各 A B T は独立して抗体結合部分であり、
 L は、A B T と T B T とを接続するリンカー部分であり、
 各 T B T は、独立して、標的結合部分である。

【0007】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造を有する薬剤、

【化2】



10

又はその医薬的に許容される塩であって、式中、
 a 及び b の各々は独立して 1 ～ 200 であり、
 各 A B T は独立して抗体結合部分であり、
 L はリンカー部分であり、
 各 X a a は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
 y は 5 ～ 50 であり、
 各 R^c は、独立して - L^a - R' であり、

20

各 L^a は、独立して、共有結合、又は C₁ ～ C₅₀ 脂肪族若しくは 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する C₁ ～ C₅₀ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、- C (R')₂ -、- C y -、- O -、- S -、- S - S -、- N (R') -、- C (O) -、- C (S) -、- C (N R') -、- C (O) N (R') -、- N (R') C (O) N (R') -、- N (R') C (O) O -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R') -、- C (O) S -、又は - C (O) O - で置き換えられ、

各 - C y - は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、C₃ ～ 20 脂環式環、C₆ ～ 20 アリール環、1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 20 員のヘテロアリール環、及び 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 20 員のヘテロシクリル環から選択され、

30

各 R' は、独立して、- R、- C (O) R、- C O₂ R、又は - S O₂ R であり、

各 R は、独立して、- H であるか、若しくは C₁ ～ 30 脂肪族、1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ～ 30 ヘテロ脂肪族、C₆ ～ 30 アリール、C₆ ～ 30 アリール脂肪族、1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する C₆ ～ 30 アリールヘテロ脂肪族、1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 30 員ヘテロアリール、及び 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 30 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2 つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

40

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0008】

いくつかの実施形態では、本開示は、

抗体部分、

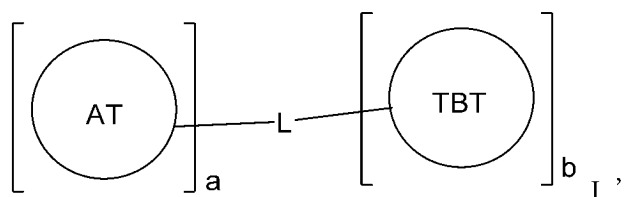
標的結合部分、及び

任意に、抗体部分と標的結合部分とを連結するリンカー部分、を含む薬剤を提供する。

【0009】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I' の構造を有する薬剤、
【化 3】

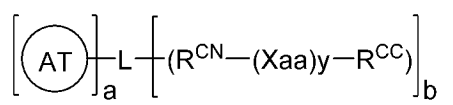


10

又はその医薬的に許容される塩であって、式中、
a 及び b の各々は独立して 1 ~ 200 であり、
各 AT は独立して抗体部分であり、
L は、AT と TBT とを接続するリンカー部分であり、
各 TBT は、独立して、標的結合部分である。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造を有する薬剤、
【化 4】



20

又はその医薬的に許容される塩であって、式中、
a 及び b の各々は独立して 1 ~ 200 であり、
各 AT は独立して抗体部分であり、
L はリンカー部分であり、
各 Xaa は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、
y は 5 ~ 50 であり、
各 R^C は、独立して -L^a - R' であり、

30

各 L^a は、独立して、共有結合、又は C₁ ~ C₅₀ 脂肪族若しくは 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₅₀ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、-C(R')₂ -、-C_y -、-O -、-S -、-S - S -、-N(R') -、-C(O) -、-C(S) -、-C(NR') -、-C(O)N(R') -、-N(R')C(O)N(R') -、-N(R')C(O)O -、-S(O) -、-S(O)₂ -、-S(O)₂N(R') -、-C(O)S -、又は -C(O)O - で置き換えられ、

各 -C_y - は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、C₃ ~ C₂₀ 脂環式環、C₆ ~ C₂₀ アリール環、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 20 員のヘテロアリール環、及び 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 20 員のヘテロシクリル環から選択され、

40

各 R' は、独立して、-R、-C(O)R、-CO₂R、又は -SO₂R であり、

各 R は、独立して、-H であるか、若しくは C₁ ~ C₃₀ 脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₁ ~ C₃₀ ヘテロ脂肪族、C₆ ~ C₃₀ アリール、C₆ ~ C₃₀ アリール脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する C₆ ~ C₃₀ アリールヘテロ脂肪族、1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 30 員ヘテロアリール、及び 1 ~ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 30 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2 つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて 0 ~ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 30 員の単環式、

50

二環式又は多環式環を形成するか、又は

2 個以上の原子上の 2 個以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に
なって、前記介在原子に加えて、0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい
3 ～ 30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0011】

いくつかの実施形態では、標的結合部分は、本明細書中に記載される $-(Xaa)y$ を
含む構造を有する。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)y-$ は、

$-(Xaa^{T0})y0-(Xaa^{T1})y1-Xaa^{T2}-(Xaa^{T3})y3-Xaa^{T4}-(Xaa^{T5})y5-(Xaa^{T6})y6-(Xaa^{T7})y7-(Xaa^{T8})y8-$
 $Xaa^{T9}-(Xaa^{T10})y10-(Xaa^{T11})y11-(Xaa^{T12})y12-$ を含み、

10

式中、

$y0$ は 0 ～ 20 であり、

各 Xaa^{T0} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

$y1$ は 0 ～ 2 であり、

各 Xaa^{T1} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

Xaa^{T2} は、その側鎖が 3 個以上の非水素原子を含むアミノ酸又はアミノ酸類縁体の
残基であり、

$y3$ は 0 ～ 10 であり、

Xaa^{T3} の各々は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

20

Xaa^{T4} 及び Xaa^{T9} の各々は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基で
あり、 Xaa^{T4} は、任意に、リンカーを介して Xaa^{T9} に接続されており、

$y5$ は 0 ～ 10 であり、

各 Xaa^{T5} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

$y6$ は 0 ～ 2 であり、

各 Xaa^{T6} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

$y7$ は 0 ～ 1 であり、

Xaa^{T7} は、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の負に帯電した残基であり、

$y8$ は 0 ～ 10 であり、

各 Xaa^{T8} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

30

$y10$ は 0 ～ 10 であり、

Xaa^{T10} の各々は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

$y11$ は 1 ～ 5 であり、

各 Xaa^{T11} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

$y12$ は 0 ～ 20 であり、

各 Xaa^{T12} は独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基である。

【0012】

Xaa^{T0} 、 Xaa^{T1} 、 Xaa^{T2} 、 Xaa^{T3} 、 Xaa^{T4} 、 Xaa^{T5} 、 Xaa^{T6} 、 Xaa^{T7} 、 Xaa^{T8} 、 Xaa^{T9} 、 Xaa^{T10} 、 Xaa^{T11} 、and Xaa^{T12} のそれぞれに有用な残基は、個別に及び組み合わせて本明細書に記載されている。

40

【0013】

様々な抗体結合部分を本開示に従って利用することができる。特定の抗体結合部分が、
本明細書中に例として記載される。当業者はまた、多くの抗体、例えば I V I G が、本開
示に従って提供される技術において抗体部分に利用され得ることを理解する。とりわけ、
I V I G は容易に入手可能であり、いくつかの疾患を治療するために承認されている。い
くつかの実施形態では、抗体部分は、対象自身の I g G 又はその断片である。いくつかの
実施形態では、抗体部分は、プールされた I g G 調製物、例えば特定の I V I G 調製物、
又はその断片である。

【0014】

いかなる理論にも拘束される意図はないが、いくつかの実施形態では、提供される技術

50

は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質（別段の指示がない限り、その突然変異体（例えば、ウイルス及び／又は感染細胞中のもの）を含む）、又はその断片（例えば、SARS-CoV-2ウイルス、SARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞等）を発現する実体に抗体を動員することができる。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクタンパク質と細胞タンパク質、例えばACE2等の受容体との間の相互作用を破壊、阻害又は防止することによって、SARS-CoV-2ウイルスと他の細胞（例えば、感染し得る哺乳動物細胞）との相互作用を減少、阻害又は防止する。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、SARS-CoV-2ウイルス及び／又はそれに感染した細胞を阻害、抑制、死滅又は除去するために、1つ以上の免疫活性を誘導、動員、促進、助長又は増強することができる。いくつかの実施形態では、当業者によって認識されるように、動員された抗体は、様々なタイプの免疫細胞を動員する。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、抗体を動員するか、又は抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、ウイルス表面のスパイクタンパク質に（例えば、S1／2ドメインで）結合し、ウイルスが細胞に結合するのを防ぐ（例えば、ウイルスがヒト細胞上のACE2受容体に結合するのを防ぐ）。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ウイルスが細胞に感染するのを阻害する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2ウイルスを中和する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、直接ウイルス中和及び／又は死滅を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、細胞（例えば、ヒト細胞）へのウイルス侵入を阻止する。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々なFc受容体と相互作用し、様々なエフェクター細胞を動員し、様々な免疫活性を提供することができる抗体を動員するか、又は抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、抗体又は抗体部分は、FcγRII及び／又はFcγRIII、例えばマクロファージ、NK細胞等によって発現されるものと効果的に相互作用する。いくつかの実施形態では、動員された抗体又は抗体部分を含む薬剤はマクロファージを動員する。いくつかの実施形態では、動員された抗体又は抗体部分を含む薬剤はNK細胞を動員する。いくつかの実施形態では、抗体部分を含む動員された抗体又は薬剤は、マクロファージ及びNK細胞を動員する。いくつかの実施形態では、本開示の薬剤は、SARS-CoV-2ウイルス及び／又はそれに感染した細胞の阻害、死滅及び除去を提供する。動員された免疫細胞は、様々な免疫活性を提供し得る。いくつかの実施形態では、マクロファージは、例えば食作用によってウイルス粒子を除去することができる。いくつかの実施形態では、NK細胞は感染細胞を死滅させることができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、（ウイルス及び／又はそれに感染した細胞の）免疫媒介ウイルス死滅を提供する。

30

【0017】

いくつかの実施形態では、提供される技術（例えば、提供された薬剤の抗体部分又は提供された薬剤によって動員された抗体を介して）は、抗原提示細胞、例えば樹状細胞を動員することができる。いくつかの実施形態では、動員された樹状細胞はFcγRIIを発現する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ウイルスタンパク質（例えば、ウイルス及び／又は感染細胞によって発現される）を抗原提示細胞に送達することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、様々な免疫細胞、例えばB細胞、T細胞等に抗原提示を提供することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、免疫記憶細胞（例えば、B細胞及びT細胞）のプライミング及び活性化を誘導する、動員する、促進する、容易にする、助長する又は増強することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、長期免疫（例えば、いくつかの実施形態では、ワクチンの1つ以上の実施形態のように）を付与（instill）することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、長期ワクチン接種効果を提供する。

40

【0018】

50

いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、FcRnに結合する。いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、抗体リサイクル及び／又は半減期延長のためにFcRnに結合する。

【0019】

いくつかの実施形態では、免疫活性は免疫細胞に関連する。いくつかの実施形態では、免疫活性はマクロファージに関連する。いくつかの実施形態では、免疫細胞はマクロファージであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫活性はNK細胞に関連する。いくつかの実施形態では、免疫細胞はNK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は操作された細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞はin vitroで調製される。例えば、いくつかの実施形態では、NK細胞は、操作された細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、自己NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、収集、増殖及び／又は保存された自己NK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、同種異系NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、末梢血由来NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、臍帯血由来NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される技術は、提供される薬剤に加えて免疫細胞を含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、提供された薬剤と同時に、特定の実施形態では、同じ組成物中で、投与される。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、提供された薬剤の前又は後に投与される。

【0020】

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2感染に関連する状態、障害又は疾患を治療する方法であって、それに罹患している対象に提供される薬剤又は組成物を投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、COVID-19を治療する方法であって、それに罹患している対象に提供される薬剤又は組成物を投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2を阻害、死滅又は除去する方法であって、SARS-CoV-2を提供された薬剤又は組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞とSARS-CoV-2との間の相互作用を破壊又は低減する方法であって、SARS-CoV-2を提供された薬剤又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞のSARS-CoV-2の感染を破壊又は減少させる方法であって、SARS-CoV-2を提供される薬剤又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2に感染した細胞を阻害、死滅又は除去する方法であって、細胞を提供される薬剤又は組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又は組成物は、所望の効果を提供するのに有効な量で利用される。本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、様々なNK細胞等の免疫細胞は、提供された薬剤及び／又は組成物と共に利用され得、提供された薬剤及び／又は組成物の前に、それと同時に、又はそれに続いて投与され得る。

【0021】

いくつかの実施形態では、本開示は、提供される薬剤又はその薬学的に許容され得る塩及び薬学的に許容され得る担体を含むか又は送達する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、医薬組成物中で対象に投与される。

【0022】

提供される技術は、様々な利益及び利点を提供することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤（例えば、特定のARM剤）は、速度及び量の両方で化学合成によって製造することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、抗体及び／又は血清等の治療薬よりも安定であり、複雑なグローバル物流ネットワークで容易に保管及び配布することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は十分に安定であり、コールドチェーン分布を必要としない。いくつかの実施形態では、提供される薬剤をストックすることができる（パンデミックと戦うのに特に有用であり得る）。いくつかの実

施形態では、提供される薬剤（例えば、特定のARM剤）は、多くの治療用抗体よりもサイズが小さく、治療用抗体が容易に到達することができない場所に浸透し、送達され得る。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、他の薬剤（例えば、治療用抗体）よりも迅速に及び／又はより高いレベルで組織に浸透することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、適切な安全性プロファイルを提供し、いくつかの実施形態では、動物モデル（例えば、サル）において、特定の治療用モノクローナル抗体よりも安全であることが実証されている。いくつかの実施形態では、提供される薬剤（例えば、ARM剤）は、特定のモノクローナル抗体よりも最大60～100倍高い濃度で安全に投与することができる。いくつかの実施形態では、本開示の薬剤は高い有効性を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

これら及び／又は他の実施形態は、添付の図面と併せて、以下の実施形態の説明から明らかになり、より容易に理解されるであろう。

【0024】

【図1】薬剤I-23の調製のための合成スキーム。

【図2】薬剤I-25の調製のための合成スキーム。（A）スパイクタンパク質カップリングドメイン及びI-25用リンカーの固相ペプチド合成、（B）I-25用抗体結合部分の固相ペプチド合成。

【図3】薬剤I-27の調製のための合成スキーム。（A）抗体結合部分及びI-27に対する反応性基の固相ペプチド合成、（B）リンカー合成、（C）I-27に対するスパイクタンパク質カップリングドメインの固相ペプチド合成、（D）I-27のアセンブリ。

【発明を実施するための形態】

【0025】

1. 特定の実施形態の一般的な説明

いくつかの実施形態では、本開示は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を発現する実体（例えば、SARS-CoV-2ウイルス及びそれに感染した細胞）に結合することができる標的結合部分を含む薬剤、例えば、抗体動員分子（ARM）及び抗体コンジュゲート（例えば、抗体部分を含む薬剤）を提供する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤、例えばARMは、異なるFab構造を有する抗体に結合することができるユニバーサル抗体結合部分を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、抗体、例えば抗体のFc領域に結合する抗体結合部分を含む薬剤、例えばARMを提供し、抗体のそのような結合は、抗体の1つ以上の免疫活性、例えばFc受容体（例えば、CD16a）との相互作用、ADCCのためのNK細胞のようなエフェクター細胞の動員、ADCPのためのマクロファージ等を妨害しない。当業者に理解されるように、本開示の提供される技術（薬剤、化合物、組成物、方法等）は様々な利点を提供することができ、例えば、提供される技術は、免疫系において様々なFab領域を有する抗体を利用して、患者集団の間の抗体変異の望ましくない影響を回避又は最小化し、標的に向けた免疫活性を誘因及び／又は増強し、例えば、SARS-CoV-2ウイルス等の標的実体及びそれに感染した細胞を死滅させることができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2の1つ以上又は全てのバリエーションを標的とすることができる。

【0026】

いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2ウイルスと細胞、例えば感染し得る細胞との相互作用を低減、抑制、阻害、阻止又は予防するのに有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2ウイルスによる細胞、組織、器官又は対象の感染を低減、抑制、阻害、遮阻止又は予防するのに有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を発現する標的（例えば、ウイルス、感染細胞等）に対する免疫活性を調節するために有用である。いくつかの実施形態では、本開示の技術は、標的、特にSARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を発現する標的に対する抗体を動員す

10

20

30

40

50

るのに有用である。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、タンパク質活性及び／又は相互作用、例えばスパイクタンパク質（例えば、SARS-CoV-2又はそれに感染した細胞によって発現される）の活性及び／又は相互作用を阻害することができる。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、阻害剤部分である。

【0027】

いくつかの実施形態では、本開示は、

抗体結合部分と、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる標的結合部分と、任意にリンカー部分とを含み、抗体結合部分が、異なるFab領域を有する2つ以上の抗体に結合することができる、薬剤を提供する。

【0028】

いくつかの実施形態では、本開示は、抗体結合部分と、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる標的結合部分と、

任意にリンカー部分とを含み、抗体結合部分が、異なる抗原に向けた2つ以上の抗体に結合することができる薬剤を提供する。

【0029】

いくつかの実施形態では、本開示は、

抗体部分と、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる標的結合部分と、任意にリンカー部分とを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、1つ及び1つのみの抗体結合部分を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、2つ以上の抗体結合部分を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、1つ及び1つのみの標的結合部分を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、2つ以上の標的結合部分を含む。

【0031】

抗体結合部分は、抗体の任意の部分と相互作用し得る。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、抗体のFc領域に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、抗体の保存されたFc領域に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、IgG抗体のFc領域に結合する。当業者に認識されるように、様々な抗体結合部分、リンカー及び標的結合部分を本開示に従って利用することができる。

【0032】

いくつかの実施形態では、本開示は、Fc受容体、例えばFcγRIIIa、CD16a等に結合するFc領域に結合することができる抗体結合部分を含む抗体結合部分及び／又は薬剤（例えば、本開示に記載される様々な式の化合物、本開示のARM分子等）を提供する。いくつかの実施形態では、Fc領域及びFc受容体を含む複合体に結合する抗体結合部分を含む提供される部分及び／又は薬剤が提供される。いくつかの実施形態では、本開示は、

薬剤であって、

抗体結合部分、

標的結合部分、及び

任意に、リンカー部分を含む薬剤と、

Fc領域と

Fc受容体と、を含む複合体を提供する。

【0033】

いくつかの実施形態では、Fc領域は、対象の内因性抗体のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc領域は、外因性抗体のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc領域は投与される薬剤のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc受容体は対象における疾患細胞のものである。

【0034】

いくつかの実施形態では、本開示は、以下の構造を有する薬剤を提供する：

$R^{CN} - (Xaa)_y - R^{CC}$ 、

10

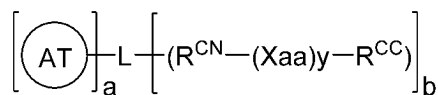
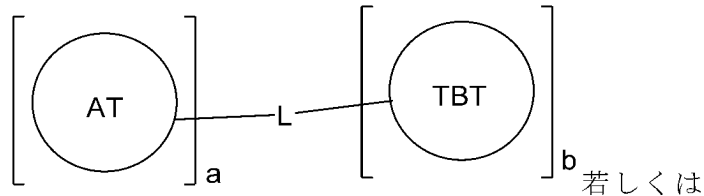
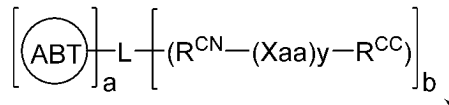
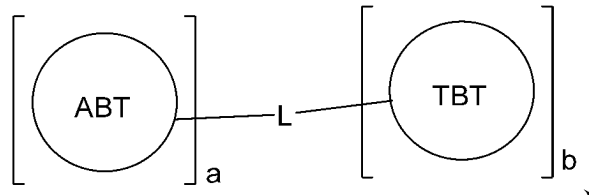
20

30

40

50

【化 5】



10

20

又はその塩。

【0035】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ユニバーサル抗体結合部分である。

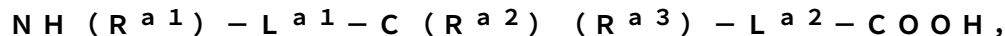
【0036】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、1つ以上のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ペプチド部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、環状ペプチド部分であるか、又は環状ペプチド部分を含む。いくつかの実施形態では、そのような抗体結合部分は、1つ以上の天然アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、そのような抗体結合部分は、1つ以上の非天然の天然アミノ酸残基を含む。

30

【0037】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、式 A-I の構造を有し：



A-I

またはその塩であって、式中、

$\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ の各々は、独立して、 $-\text{L}^{\text{a}} - \text{R}'$ であり、

$\text{L}^{\text{a}1}$ 及び $\text{L}^{\text{a}2}$ の各々は、独立して、 L^{a} であり、

各 L^{a} は、共有結合、又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ 脂肪族若しくは 1～5 個のヘテロ原子を有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-\text{C}(\text{R}')_2-$ 、 $-\text{Cy}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、又は $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ で置き換えられ、

40

各 $-\text{Cy}-$ は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{20}$ 脂環式環、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{20}$ アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 5～20 員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1～10 個のヘテロ原子を有する 3～20 員のヘテロシクリル環から選択され、

50

各 R' は、独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、又は $-SO_2R$ であり、

各 R は独立して $-H$ であるか、若しくは $C_{1\sim30}$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim30}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6\sim30}$ アリール、 $C_{6\sim30}$ アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim30}$ アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim30$ 員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim30$ 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $0\sim10$ 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい $3\sim30$ 員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $0\sim10$ 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい $3\sim30$ 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0038】

いくつかの実施形態では、残基は、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COO-$ の構造又はその塩形態を有する。

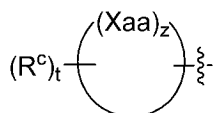
【0039】

いくつかの実施形態では、アミノ酸類縁体は、アミノ基及び／又はカルボン酸基が独立して、置換されていてもよい脂肪族又はヘテロ脂肪族部分で置き換えられている化合物である。当業者が理解するように、アミノ酸の構造、特性及び／又は機能を模倣する多くのアミノ酸類縁体が当技術分野に記載されており、本開示に従って利用することができる。いくつかの実施形態では、1つ以上のペプチド基は、任意に、独立して、非ペプチド基で置き換えられる。

【0040】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は環状ペプチド部分である。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、

【化6】

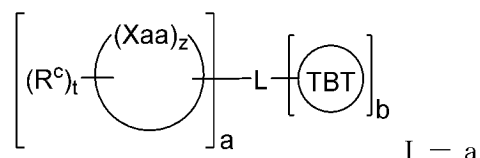


又はその塩形態であるか、又はそれを含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、本開示は、式I-aの化合物：

【化7】



またはその塩であって、式中、

各 Xaa は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

t は 0 ～ 50 であり、

z は 1 ～ 50 であり、

L はリンカー部分であり、

TBT は標的結合部分であり、

各 R^c は、独立して $-L^a-R'$ であり、

a 及び b の各々は独立して 1 ～ 200 であり、

各 L^a は、共有結合、又は $C_{1\sim 20}$ 脂肪族若しくは 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられ、

各 $-Cy-$ は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、 $C_{3\sim 20}$ 脂環式環、 $C_{6\sim 20}$ アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 20 員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 20 員のヘテロシクリル環から選択され、

各 R' は、独立して、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、又は $-SO_2R$ であり、

各 R は独立して $-H$ であるか、若しくは $C_{1\sim 30}$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6\sim 30}$ アリール、 $C_{6\sim 30}$ アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim 30}$ アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 30 員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 10 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 30 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2 つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

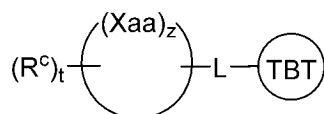
同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ～ 10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0042】

いくつかの実施形態では、 a は 1 である。いくつかの実施形態では、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 a は 1 であり、 b は 1 であり、式 I - a の化合物は

【化 8】



の構造を有する。

【0043】

いくつかの実施形態では、各残基、例えば Xaa は、独立して、 $H-L^{a1}-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-L^{a2}-H$ 又はその塩の構造を有するアミノ酸又はアミ

ノ酸類縁体の残基である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1})-\text{L}^{\text{a}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})-\text{L}^{\text{a}2}-\text{COOH}$ 又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸類縁体は、 $\text{H}-\text{L}^{\text{a}1}-\text{L}^{\text{a}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})-\text{L}^{\text{a}2}-\text{L}^{\text{a}2}-\text{H}$ 又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸類縁体において、最初の $-\text{L}^{\text{a}1}-$ （式中の $-\text{H}$ に結合している）は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-$ （例えば、置換されていてもよい二価 $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族）ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{H}-\text{L}^{\text{a}1}-\text{L}^{\text{a}1}-$ において、 $-\text{L}^{\text{a}1}-\text{L}^{\text{a}1}-$ は、窒素ではない原子を介して $-\text{H}$ に結合する。いくつかの実施形態では、 $-\text{L}^{\text{a}2}-\text{L}^{\text{a}2}-\text{H}$ において、 $-\text{L}^{\text{a}2}-\text{L}^{\text{a}2}-$ は $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ を介して $-\text{H}$ に結合していない。いくつかの実施形態では、各残基、例えば式Ⅰ-aの各 $\text{X}^{\text{a}a}$ は、独立して、式A-Iの構造を有するアミノ酸の残基である。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、それぞれの $\text{X}^{\text{a}a}$ は、独立して、 $-\text{L}^{\text{a}1}-\text{L}^{\text{a}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})-\text{L}^{\text{a}2}-\text{L}^{\text{a}2}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、各 $\text{X}^{\text{a}a}$ は、独立して、 $-\text{L}^{\text{a}x1}-\text{L}^{\text{a}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})-\text{L}^{\text{a}2}-\text{L}^{\text{a}x2}-$ の構造を有し、式中、 $\text{L}^{\text{a}x1}$ は、置換されていてもよい $-\text{NH}-$ 、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-$ 、又は $-\text{S}-$ であり、 $\text{L}^{\text{a}x2}$ は、置換されていてもよい $-\text{NH}-$ 、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-$ 、又は $-\text{S}-$ であり、他の各変数は、独立して、本明細書に記載される通りである。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}x1}$ は、置換されていてもよい $-\text{NH}-$ 又は $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}x1}$ は、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{S}-$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}x2}$ は、置換されていてもよい $-\text{NH}-$ 、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-$ 、又は $-\text{S}-$ である。いくつかの実施形態では、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ は、 $-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ は、 $-\text{C}(\text{O})-$ ではない。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}x2}$ は $-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、各 $\text{X}^{\text{a}a}$ は、独立して、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1})-\text{L}^{\text{a}1}-\text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3})-\text{L}^{\text{a}2}-\text{CO}-$ の構造を有する。

20

【0045】

多くの実施形態では、2つ以上残基、例えば、2つ以上の $\text{X}^{\text{a}a}$ 残基は、1つ以上の環状構造が形成されるように一緒に連結される。例えば、表1の様々な化合物は連結された残基を含む。残基は、任意に、リンカー（例えば、 L^{T} ）を介して任意の適切な位置で連結することができる。例えば、2つの残基間の連結は、そのN末端、C末端、骨格上の点、又は側鎖上の点等で各残基を独立して接続することができる。いくつかの実施形態では、例えば式Ⅰ-aの化合物（例えば、あるアミノ酸残基の $\text{R}^{\text{a}2}$ 又は $\text{R}^{\text{a}3}$ と別のアミノ酸残基の $\text{R}^{\text{a}2}$ 又は $\text{R}^{\text{a}3}$ ）における残基の2つ以上の側鎖は、任意に、一緒になって架橋（例えば、表1の様々な化合物等において）を形成し、例えば、いくつかの実施形態では、2つのシステイン残基は、天然タンパク質で典型的に観察されるように $-\text{S}-\text{S}-$ 架橋を形成する。いくつかの実施形態では、形成された架橋は L^{b} の構造を有し、 L^{b} は本開示に記載の L^{a} である。いくつかの実施形態では、 L^{b} の各末端は、環状ペプチド（例えば、式Ⅰ-aの $-(\text{X}^{\text{a}a})_z-$ によって形成される環の環原子）の骨格原子に独立して接続する。いくつかの実施形態では、 L^{b} は、R基（例えば、 L^{b} のメチレン単位が $-\text{C}(\text{R})_2-$ 又は $-\text{N}(\text{R})-$ で置き換えられる場合）を含み、R基は、骨格原子（例えば、Rである場合、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 等）に結合したR基及びそれらの介在原子と一緒に環を形成する。いくつかの実施形態では、 L^{b} は、アミノ酸残基（例えば、式Ⅰ-aの $\text{X}^{\text{a}a}$ ）の側鎖を介して環、例えば式Ⅰ-aの $-(\text{X}^{\text{a}a})_z-$ によって形成される環に接続する。いくつかの実施形態では、そのような側鎖は、アミノ基又はカルボン酸基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{T} は、本明細書に記載の L^{b} である。いくつかの実施形態では、連結、例えば、 L^{b} 又は L^{T} は、側鎖を残基のN末端又はC末端と接続する。いくつかの実施形態では、連結は、側鎖を残基のアミノ基と接続する。いくつかの実施形態では、連結は、側鎖を残基のアルファアミノ基と接続する。いくつかの実施

30

40

50

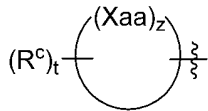
形態では、本明細書に示すように、連結、例えば L^b 又は L^T は、 $-CH_2-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 $-CH_2-$ は側鎖に結合しており、例えばシステイン残基の $-S-$ に結合しており、 $-C(O)-$ はアミノ基、例えば残基のアルファアミノ基に結合している。いくつかの実施形態では、連結、例えば L^b 又は L^T は、置換されていてもよい $-CH_2-S-CH_2-C(O)-NH-$ であり、各末端は残基のアルファ炭素に結合している。いくつかの実施形態では、 $-NH-$ は、残基、例えば N 末端残基のアルファアミノ基のものである。

【0046】

いくつかの実施形態では、

【化9】

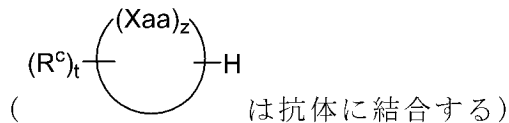
10



は、抗体結合部分

【化10】

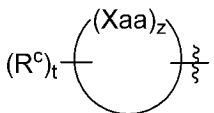
20



である。いくつかの実施形態では、

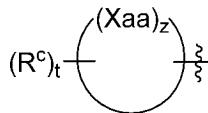
【化11】

30



は、ユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、

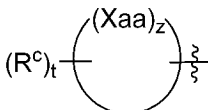
【化12】



は、異なる Fab 領域を有する抗体に結合することができるユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、

40

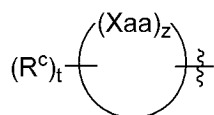
【化13】



は、Fc 領域に結合することができるユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えば、

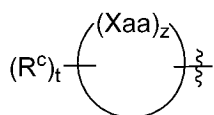
50

【化 1 4】



の構造を有するユニバーサル抗体結合部分は、F c 受容体に結合した F c 領域に結合することができる。いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えば、

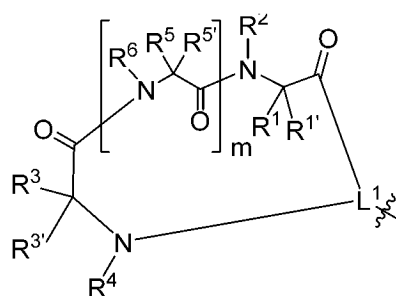
【化 1 5】



10

の構造を有する抗体結合部分は、

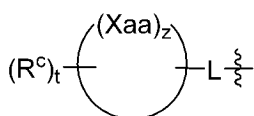
【化 1 6】



20

の構造を有する。いくつかの実施形態では、

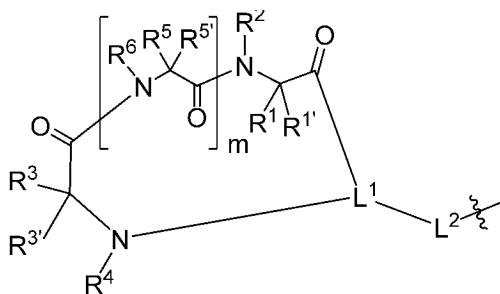
【化 1 7】



30

は、

【化 1 8】



40

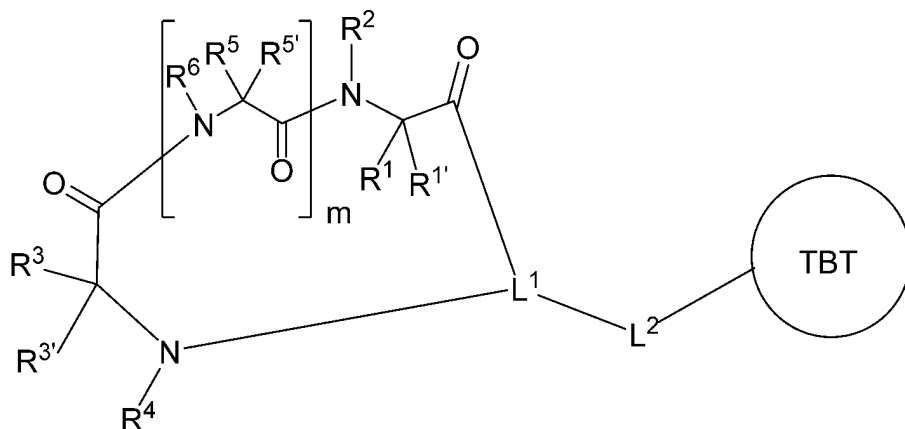
の構造を有する。

【0 0 4 7】

特定の実施形態では、本開示は、式 I I の化合物：

50

【化 19】



10

又はその医薬的に許容される塩であって、式中、

R^1 、 R^3 及び R^5 の各々は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10 員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 8～10 員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基であるか、又は

20

R^1 及び $R^{1'}$ は、任意にそれらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は 3～8 員の置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、

R^3 及び $R^{3'}$ は、任意にそれらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は 3～8 員の置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、

30

同じ炭素原子に結合した R^5 基及び $R^{5'}$ 基は、任意にそれらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 3～8 員の置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は 3～8 員の飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、

2つの R^5 基は、任意に、それらの介在原子と一緒に、 $C_{1\sim10}$ の置換されていてもよい二価の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素鎖を形成し、鎖の 1～3 個のメチレン単位は、独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-Cy^1-$ で置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールエニルであり、

40

$R^{1'}$ 、 R^3 及び $R^{5'}$ の各々は、独立して、水素若しくは置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ 脂肪族であるか、又は

R^2 、 R^4 及び R^6 の各々は、独立して、水素、若しくは置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ 脂肪族であるか、又は

R^2 及び $R^{1'}$ 基は、任意にそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の置換されていてもよい飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成し、

R^4 及び R^3 基は、任意にそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から

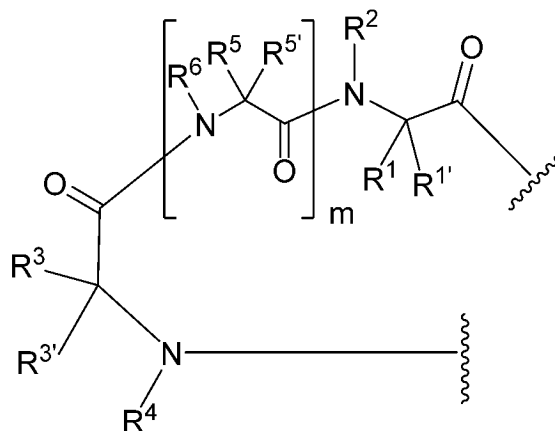
50

独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の置換されていてもよい飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成するか、又は

R^6 基及びその隣接する R^5 基は、任意にそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の置換されていてもよい飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成し、

L^1 は、

【化 2 0】

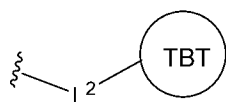


10

20

と、

【化 2 1】

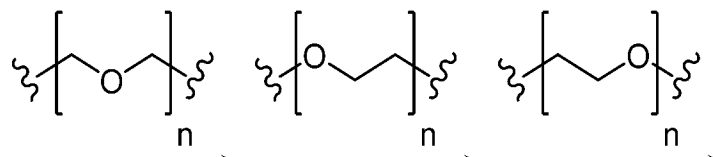


を接続する三価リンカー部分であり、

L^2 は、共有結合、又は鎖の 1～10 個のメチレン単位が独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、

30

【化 2 2】



若しくは $-Cy^1-$ で置き換えられた $C_{1\sim30}$ の置換されていてもよい二価の直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和炭化水素鎖であり、各 $-Cy^1-$ は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリアルエニルであり、

40

TBT は標的結合部分であり、

m 及び n の各々は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 である。

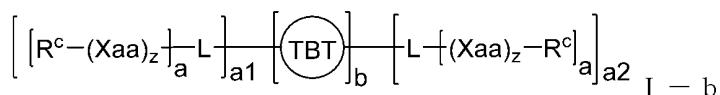
【0048】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ペプチド部分であるか、又はそれを含む。

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I-b の構造を有する化合物：

50

【化 2 3】



またはその塩であって、式中、

各 X a a は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、

各 z は独立して 1 ～ 5 0 であり、

各 L は独立してリンカー部分であり、

T B T は標的結合部分であり、

各 R ^c は、独立して - L ^a - R ' であり、

a 1 及び a 2 の各々は独立して 0 又は 1 であり、a 1 及び a 2 の少なくとも一方は 0 でなく、

a 及び b の各々は独立して 1 ～ 2 0 0 であり、

各 L ^a は、共有結合、又は C ₁ ～ C ₂₀ 脂肪族若しくは 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する C ₁ ～ C ₂₀ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、前記基の 1 つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、- C (R ') ₂ -、- C y -、- O -、- S -、- S - S -、- N (R ') -、- C (O) -、- C (S) -、- C (N R ') -、- C (O) N (R ') -、- N (R ') C (O) N (R ') -、- N (R ') C (O) O -、- S (O) -、- S (O) ₂ -、- S (O) ₂ N (R ') -、- C (O) S -、又は - C (O) O - で置き換えられ、

各 - C y - は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、C ₃ ～ 2 0 脂環式環、C ₆ ～ 2 0 アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 2 0 員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 2 0 員のヘテロシクリル環から選択され、

各 R ' は、独立して、- R、- C (O) R、- C O ₂ R、又は - S O ₂ R であり、

各 R は独立して - H であるか、若しくは C ₁ ～ 3 0 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する C ₁ ～ 3 0 ヘテロ脂肪族、C ₆ ～ 3 0 アリール、C ₆ ～ 3 0 アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する C ₆ ～ 3 0 アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 3 0 員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 1 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 3 0 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2 つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 3 0 員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ～ 1 0 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ～ 3 0 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0 0 4 9】

いくつかの実施形態では、a 1 は 1 である。いくつかの実施形態では、a 2 は 1 である。いくつかの実施形態では、b は 1 である。いくつかの実施形態では、式 I - b の化合物は、

10

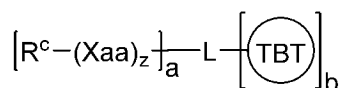
20

30

40

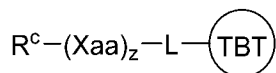
50

【化 2 4】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、式 I - b の化合物は、

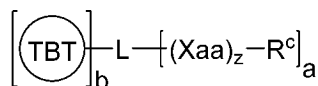
【化 2 5】



10

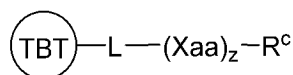
の構造を有する。いくつかの実施形態では、式 I - b の化合物は、

【化 2 6】



の構造を有する。いくつかの実施形態では、式 I - b の化合物は、

【化 2 7】



20

の構造を有する。

【0050】

いくつかの実施形態では、各残基、例えば式 I - a、I - b 等の各 X a a は、独立して、式 A - I の構造を有するアミノ酸の残基である。いくつかの実施形態では、各 X a a は、独立して、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、例えば式 I - a の化合物（例えば、あるアミノ酸残基の R^{a2} 又は R^{a3} と別のアミノ酸残基の R^{a2} 又は R^{a3} ）におけるアミノ酸残基の 2 つ以上の側鎖は、任意に、一緒になって架橋（例えば、表 1 の様々な化合物）を形成し、例えば、いくつかの実施形態では、2 つのシステイン残基は、天然タンパク質で典型的に観察されるように $-S-S-$ 架橋を形成する。いくつかの実施形態では、形成された架橋は L^b の構造を有し、 L^b は本開示に記載の L^a である。いくつかの実施形態では、 L^b の各末端は、環状ペプチド（例えば、式 I - a の $-(Xaa)_z-$ によって形成される環の環原子）の骨格原子に独立して接続する。いくつかの実施形態では、 L^b は、R 基（例えば、 L^b のメチレン単位が $-C(R)_2-$ 又は $-N(R)-$ で置き換えられる場合）を含み、R 基は、骨格原子（例えば、R である場合、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 等）に結合した R 基及びそれらの介在原子と一緒に環を形成する。いくつかの実施形態では、 L^b は、アミノ酸残基（例えば、式 I - a の X a a）の側鎖を介して環、例えば式 I - b の $-(Xaa)_z-$ によって形成される環に接続する。いくつかの実施形態では、そのような側鎖は、アミノ基又はカルボン酸基を含む。

30

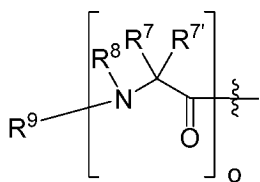
40

【0051】

いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z -$ は、抗体結合部分（ $R^c - (Xaa)_z - H$ は抗体に結合する）である。いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z -$ は、ユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z -$ は、異なる F a b 領域を有する抗体に結合することができるユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z -$ は、F c 領域に結合することができる

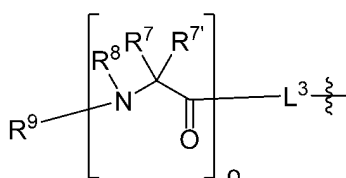
50

ユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えば、 $R^c - (Xaa)_z -$ の構造を有するユニバーサル抗体結合部分は、Fc受容体に結合するFc領域に結合することができる。いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z -$ は、
【化28】



10

の構造を有する。いくつかの実施形態では、 $R^c - (Xaa)_z - L -$ は、
【化29】



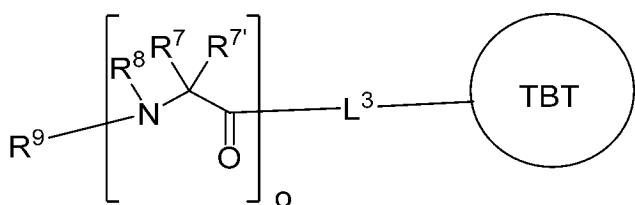
の構造を有する。

20

【0052】

特定の実施形態では、本開示は、式IIIの化合物：

【化30】



III

30

又はその医薬的に許容される塩であって、式中、

R^7 の各々は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基であるか、又は

同じ炭素原子に結合した R^7 基及び $R^{7'}$ 基は、任意にそれらの介在炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員の置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は3～8員の置換されていてもよい飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、

40

$R^{7'}$ の各々は、独立して、水素若しくは置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ 脂肪族であり、

R^8 の各々は、独立して、水素若しくは置換されていてもよい $C_{1\sim4}$ 脂肪族であるか、又は

R^8 基及びその隣接する R^7 基は、任意にそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の置換されていてもよい飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成し、

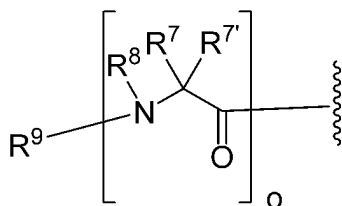
R^9 は、水素、置換されていてもよい $C_{1\sim3}$ 脂肪族、又は $-C(O)-$ （置換されて

50

いてもよいC₁～₃脂肪族)であり、

L³は、

【化31】



10

をTBTと接続する二価リンカー部分であり、

TBTは標的結合部分であり、

oは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。

【0053】

2. 定義

本開示の化合物は、本明細書に一般的に記載されるものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス及び種によって更に例示される。本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、以下の定義が適用されるものとする。本開示の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、'Organic Chemistry', Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, and 'March's Advanced Organic Chemistry', 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York:2001に記載される。

20

【0054】

本開示において本明細書で使用される場合、文脈から明らかでない限り、(i)「a」又は「an」という用語は、「少なくとも1つ」を意味すると理解され得る；(ii)「又は」という用語は、「及び／又は」を意味すると理解され得る；(iii)「含むこと (comprising)」、「含む (comprise)」、「含むこと、挙げられること (including)」、「(「限定されない」と共に使用されるかどうかにかかわらず)、及び「含む、挙げられる (include)」、「(「限定されない」とともに使用されるかどうかにかかわらず)」という用語は、単独で、又は1以上の追加の構成要素若しくは工程と一緒に提示されるかどうかにかかわらず、項目化された構成要素又は工程を包含すると理解され得る；(iv)「別の」という用語は、少なくとも追加の／第2の1つ以上を意味すると理解され得る；(v)「約」及び「およそ」という用語は、当業者によって理解されるように、標準的な変動を許容するものと理解され得る；並びに(vi)範囲が示されている場合は、エンドポイントが含まれる。別段の指示がない限り、本明細書に記載される化合物は、塩形態、特に薬学的に許容され得る塩形態で提供及び／又は利用され得る。

30

40

【0055】

脂肪族：本明細書で使用される場合、「脂肪族」は、完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和単位を含む直鎖（すなわち、非分枝）又は分岐、置換若しくは非置換炭化水素鎖、又は完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和単位を含む（ただし芳香族ではない）置換若しくは非置換の単環式、二環式若しくは多環式炭化水素環、又はそれらの組み合わせを意味する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～50個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～9個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～

50

8 個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～7 個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態では、脂肪族基は、1～6 個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態では、脂肪族基は、1～5 個の脂肪族炭素原子を含み、更に他の実施形態では、脂肪族基は、1、2、3 又は 4 個の脂肪族炭素原子を含む。適切な脂肪族基としては、限定されないが、直鎖又は分岐鎖、置換又は非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基及びそれらのハイブリッド、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル又は（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。

【0056】

アルケニル：本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1 つ以上の二重結合を有する、本明細書で定義される脂肪族基を指す。

10

【0057】

アルキル：本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味を示し、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、及びシクロアルキル置換アルキル基を含む飽和脂肪族基を含み得る。いくつかの実施形態では、アルキルは、1～100 個の炭素原子を有する。特定の実施形態では、直鎖又は分岐鎖アルキルは、その骨格（例えば、直鎖の場合は $C_1 \sim C_{20}$ 、分岐鎖の場合は $C_2 \sim C_{20}$ ）に約 1～20 個の炭素原子、あるいは約 1～10 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、その環構造中に約 3～10 個の炭素原子を有し、そのような環は、環構造中に単環式、二環式又は多環式、あるいは約 5、6 又は 7 個の炭素である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、低級アルキル基であってもよく、低級アルキル基は、1～4 個の炭素原子を含む（例えば、直鎖低級アルキルの場合は $C_1 \sim C_4$ ）。

20

【0058】

アルキニル：本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、1 つ以上の三重結合を有する、本明細書で定義される脂肪族基を指す。

【0059】

抗体：本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、特定の標的抗原への特異的結合を付与するのに十分な標準的な免疫グロブリン配列要素を含むポリペプチドを指す。当技術分野で公知のように、自然界で産生されるインタクトな抗体は、一般に「Y 字形」構造と呼ばれるものに互いに会合する 2 つの同一の重鎖ポリペプチド（それぞれ約 50 kD）及び 2 つの同一の軽鎖ポリペプチド（それぞれ約 25 kD）から構成される約 150 kD の四量体剤である。各重鎖は、少なくとも 4 つのドメイン（それぞれ約 110 アミノ酸長）—アミノ末端可変（VH）ドメイン（Y 構造の先端に位置する）と、それに続く 3 つの定常ドメイン：CH₁、CH₂、及びカルボキシ末端 CH₃（Y のステムの基部に位置する）で構成される。「スイッチ」として知られる短い領域は、重鎖可変領域と定常領域とを接続する。「ヒンジ」は、CH₂ 及び CH₃ ドメインを抗体の残りの部分に接続する。このヒンジ領域内の 2 つのジスルフィド結合は、インタクトな抗体において 2 つの重鎖ポリペプチドを互いに接続する。各軽鎖は、別の「スイッチ」によって互いに分離された、アミノ末端可変（VL）ドメインと、それに続くカルボキシ末端定常（CL）ドメインとの 2 つのドメインから構成される。インタクト抗体四量体は、重鎖と軽鎖が単一のジスルフィド結合によって互いに連結された 2 つの重鎖—軽鎖二量体からなり、2 つの他のジスルフィド結合が、重鎖ヒンジ領域を互いに接続し、それにより、二量体が互いに接続され、四量体が形成される。天然に産生された抗体もまた、典型的には CH₂ ドメイン上でグリコシル化される。天然抗体の各ドメインは、圧縮された逆平行ベータバレル内で互いに充填された 2 つのベータシート（例えば、3 本鎖、4 本鎖又は 5 本鎖シート）から形成された「免疫グロブリンフォールド」を特徴とする構造を有する。各可変ドメインは、「補体決定領域」（CDR1、CDR2 及び CDR3）として知られる 3 つの超可変ループと、4 つのやや不変の「フレームワーク」領域（FR1、FR2、FR3 及び FR4）とを含む。天然抗体が折り畳まれると、FR 領域は、ドメインの構造フレームワークを提供するベータシートを形成し、重鎖及び軽鎖の両方からの CDR ループ

30

40

50

領域は、それらが Y 構造の先端に位置する単一の超可変抗原結合部位を形成するように三次元空間で一緒にされる。天然に存在する抗体の Fc 領域は、補体系の要素に結合し、例えば細胞傷害性を媒介するエフェクター細胞を含むエフェクター細胞上の受容体にも結合する。当技術分野で公知のように、Fc 受容体に対する Fc 領域の親和性及び／又は他の結合属性は、グリコシル化又は他の修飾によって調節することができる。いくつかの実施形態では、本開示に従って産生及び／又は利用される抗体は、そのようなグリコシル化が改変又は操作された Fc ドメインを含むグリコシル化 Fc ドメインを含む。本開示の目的のために、特定の実施形態では、天然の抗体に見られるような十分な免疫グロブリンドメイン配列を含む任意のポリペプチド又はポリペプチドの複合体は、そのようなポリペプチドが天然に産生されるか（例えば、抗原に反応する生物によって生成される）、又は組換え工学、化学合成、又は他の人工システム若しくは方法論によって産生されるかにかかわらず、「抗体」と呼ばれ、及び／又は「抗体」として使用され得る。いくつかの実施形態では、抗体はポリクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗体はモノクローナルである。いくつかの実施形態では、抗体は、マウス、ウサギ、霊長類、又はヒト抗体に特徴的な定常領域配列を有する。いくつかの実施形態では、抗体配列エレメントは、当技術分野で公知のように、ヒト化、霊長類化、キメラ等である。さらに、本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、適切な実施形態では（特に明記しない限り、又は文脈から明らかでない限り）、代替的な提示において抗体の構造的及び機能的特徴を利用するための当技術分野で公知又は開発された構築物又はフォーマットのいずれかを指すことができる。例えば、いくつかの実施形態では、本開示に従って利用される抗体は、限定されないが、以下から選択されるフォーマットである：インタクト IgA、IgG、IgE 又は IgM 抗体；二重特異性抗体又は多重特異性抗体（例えば、Zybodyes（登録商標）、Ulrich Brinkmann & Roland E. Kontermann（2017）The making of bispecific antibodies, mAbs, 9:2, 182-212, doi:10.1080/19420862.2016.1268307 等に記載されている更なる二重特異性抗体又は多重特異性抗体）；抗体断片、例えば Fab 断片、Fab' 断片、F(ab')₂ 断片、Fd' 断片、Fd 断片及び単離された CDR 又はそのセット；一本鎖 Fv；ポリペプチド-Fc 融合物；単ドメイン抗体（例えば、サメ単ドメイン抗体、例えば IgNAR 又はそのフラグメント）；ラクダ科抗体；マスク化抗体（例えば、Probodies（登録商標））；小型モジュール式免疫医薬（「SMIPs（商標）」）；一本鎖又はタンデム型ダイアボディ（TandAb（登録商標））；VHH；アンチカリン（登録商標）；ナノボディ（登録商標）；ミニボディ；BiTE（登録商標）；アンキリンリピートタンパク質又は DARPIN（登録商標）；Avimers（登録商標）；DARTs；TCR 様抗体；Adnectins（登録商標）；Affilins（登録商標）；Trans-bodies（登録商標）；Affibodies（登録商標）；TrimerX（登録商標）；MicroProteins；Fynomers（登録商標）、Centyrins（登録商標）；KALBITOR（登録商標）；CovX-Bodies；及び CrossMabs。いくつかの実施形態では、抗体は、増強された Fc ドメインを有し得る。いくつかの実施形態では、抗体は、1 つ以上の非天然アミノ酸残基を含み得る。いくつかの実施形態では、抗体は、天然に産生された場合に有するであろう共有結合修飾（例えば、グリカンの付着）を欠いていてもよい。いくつかの実施形態では、抗体は、脱フコシル化抗体である。いくつかの実施形態では、抗体は別の実体とコンジュゲートさせられる。いくつかの実施形態では、抗体は、共有結合修飾（例えば、グリカン、ペイロード [例えば、検出可能部分、治療部分、触媒部分等]、又は他のペンダント基 [例えば、ポリエチレングリコール等] の結合）を含み得る。

【0060】

アリール：本明細書で使用される「アリール」という用語は、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」若しくは「アリールオキシアルキル」のようなより大きな部分の一部として使用され、合計 5 個～30 個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を

10

20

30

40

50

指し、系中の少なくとも1つの環は芳香族である。いくつかの実施形態では、アリール基は、合計5～14個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系であり、系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、系中の各環は3～7個の環員を含む。いくつかの実施形態では、アリール基は、ビアリール基である。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。本開示の特定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ビナフチル、アントラシル等を含むがこれらに限定されず、1つ以上の置換基を有し得る芳香族環系を指す。芳香環が1つ以上の非芳香環に縮合している基、例えばインダニル、フタルイミジル、ナフチイミジル、フェナントリジニル又はテトラヒドロナフチル等も、本明細書で使用される場合、「アリール」という用語の範囲内に含まれる。

10

【0061】

脂環式：「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式ラジカル」及び「炭素環式環」という用語は互換的に使用され、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、3～30個の環員を有する、本明細書に記載の飽和又は部分的に不飽和であるが非芳香族の環式脂肪族単環式、二環式又は多環式環系を指す。脂環式基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、ノルボルニル、アダマンチル及びシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、脂環式基は、3～6個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、脂環式基は、飽和であり、シクロアルキルである。「脂環式」という用語はまた、デカヒドロナフチル又はテトラヒドロナフチル等の1つ以上の芳香環又は非芳香環に縮合した脂肪族環を含み得る。いくつかの実施形態では、脂環式基は二環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は、三環式である。いくつかの実施形態では、脂環式基は多環式である。いくつかの実施形態では、「脂環式」は、完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない $C_3 \sim C_6$ 単環式炭化水素、又は $C_8 \sim C_{10}$ 二環式若しくは多環式炭化水素であって、分子の残りへの単一の結合点を有する、完全に飽和しているか、又は1つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではない $C_9 \sim C_{16}$ 多環式炭化水素であって、分子の残りへの単一の結合点を有する、多環式炭化水素を指す。

20

【0062】

投与レジメン：本明細書で使用される場合、「投薬レジメン」又は「治療レジメン」は、典型的には期間で区切られて対象に個別に投与される単位用量（典型的には2つ以上）のセットを指す。いくつかの実施形態では、所与の治療薬は、1回以上の用量を含み得る推奨される投薬レジメンを有する。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、それぞれが同じ長さの期間だけ互いに隔てられている複数の用量を含み、いくつかの実施形態では、投与レジメンは、複数の用量と、個々の用量を分離する少なくとも2つの異なる期間とを含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメン内の全ての用量は同じ単位用量量である。いくつかの実施形態では、投薬レジメン内の異なる用量は異なる量である。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、第1の服用量での第1の服用量、続いて、第1の服用量とは異なる第2の服用量での1回以上の更なる服用量を含む。いくつかの実施形態では、投薬レジメンは、第1の服用量での第1の服用量、続いて、第1の服用量と同じ第2の服用量での1回以上の更なる服用量を含む。

30

40

【0063】

ヘテロ脂肪族：本明細書で使用される「ヘテロ脂肪族」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味を示し、1つ以上の炭素原子が1つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で独立して置き換えられている、本明細書に記載の脂肪族基を指す。いくつかの実施形態では、 C 、 CH 、 CH_2 及び CH_3 から選択される1つ以上の単位は、独立して、1つ以上のヘテロ原子（その酸化された形態及び／又は置換された形態を含む）によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロ脂肪族基は、ヘテロアルケニ

50

ルである。

【0064】

ヘテロアルキル：本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、当技術分野におけるその通常の意味を示し、1つ以上の炭素原子が1つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、ケイ素、リン等）で独立して置き換えられている本明細書に記載のアルキル基を指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシ、ポリ（エチレングリコール）ー、アルキル置換アミノ、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、モルホリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

ヘテロアリール：本明細書で使用される場合、単独で又はより大きな部分、例えば「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」及び「ヘテロa rー」という用語は、合計5～30個の環員を有する単環式、二環式又は多環式環系を指し、ここで、系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、少なくとも1つの芳香族環原子はヘテロ原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、5～10個の環原子（すなわち、単環式、二環式又は多環式）、いくつかの実施形態では、5、6、9又は10個の環原子を有する基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、環状配列において共有される6、10又は14個の π 電子を有し、炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基としては、限定されないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル及びプテリジニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ビピリジル等のヘテロビアリール基である。本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」及び「ヘテロアリー（hetero a rー）」という用語はまた、ヘテロ芳香環が1つ以上のアリール環、脂環式環、又はヘテロシクリル環に縮合しており、ラジカル又は結合点がヘテロ芳香環上にある基を含む。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、及びピリド[2,3-b]-1,4-オキサジーン-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式又は多環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」又は「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用することができ、これらの用語のいずれも置換されていてもよい環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロアリール部分は独立して置換されていてもよい。

【0066】

ヘテロ原子：本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素ではない原子を意味する。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、ホウ素、酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素（酸化形態（例えば、窒素、硫黄、リン又はケイ素）、塩基性窒素の四級化形態又は複素環式環の置換可能な窒素（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル等のN）、NH（ピロリジニルの場合のような）又はNR⁺（N-置換ピロリジニルの場合のような）等の様々な形態のそのような原子を含む）である。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、酸素、硫黄又は窒素である。

【0067】

複素環：本明細書で使用される場合、本明細書で使用される「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」及び「複素環式環」という用語は互換的に使用され、飽和又は部分不飽和であり、1つ以上ヘテロ原子環原子を有する単環式、二環式又は多環式環部分（例えば、3～30員）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、飽

和又は部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、上に定義されるような1個以上、好ましくは1個～4個のヘテロ原子を有する安定な5～7員単環式又は7～10員二環式複素環部分である。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄及び窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和又は部分不飽和環において、窒素は、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル等)、NH(ピロリジニルの場合のように)又は ^+NR (N-置換ピロリジニルの場合のように)であり得る。複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子でそのペンダント基に結合することができ、いずれかの環原子は置換されていてもよい。そのような飽和又は部分不飽和複素環基の例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル及びキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」、及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール、ヘテロアリール、又は脂環式環に縮合している基、例えばインドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、又はテトラヒドロキノリニルも含む。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式又は多環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分及びヘテロシクリル部分は独立して置換されていてもよい。

10

20

【0068】

低級アルキル：「低級アルキル」という用語は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖又は分岐アルキル基を指す。低級アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル及びtert-ブチルである。

【0069】

低級ハロアルキル：「低級ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim 4$ 直鎖又は分岐アルキル基を指す。

【0070】

置換されていてもよい：本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「置換されていてもよい」部分を含有し得る。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が前に付されるか否かにかかわらず、指定された部分の1つ以上の水素が好適な置換基で置き換えられることを意味する。別段の指示がない限り、「置換されていてもよい」基は、基の各々の置換可能な位置に好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造内の2つ以上の位置が、特定の基から選択される2つ以上の置換基で置換され得る場合、置換基は、すべての位置で同じであっても異なってもよい。一実施形態では、置換されていてもよい基は、非置換である。本開示によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用する「安定な」という用語は、それらの生成、検出、並びに特定の実施形態では、それらの回収、精製、及び本明細書に開示される目的の1つ以上のための使用を可能にする条件に供された場合に実質的に変化しない化合物を指す。特定の置換基を以下に記載する。

30

40

【0071】

置換可能な原子上の適切な一価置換基、例えば、適切な炭素原子は、独立して、以下の通りである：ハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$ ， $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ (R° で置換されていてもよい)； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}(R^\circ$ で置換されていてもよい)； $-CH=CHPh$ (R° で置換されていてもよい)； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル(R° で置換されていてもよい)； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)$

50

$^{\circ}) C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})$
 $C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)$
 NR°_2 ; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$
 $^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$
 $^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-O$
 $C(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$, $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$
 $^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-$
 $(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)$
 R° ; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S$
 SR° ; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-($
 $CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$
 $^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R$
 $^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-Si(R^{\circ})_3$; $-OSi(R^{\circ})_3$; $-B(R^{\circ})_2$;
 $-OB(R^{\circ})_2$; $-OB(OR^{\circ})_2$; $-P(R^{\circ})_2$; $-P(OR^{\circ})_2$; $-P(R$
 $^{\circ})(OR^{\circ})$; $-OP(R^{\circ})_2$; $-OP(OR^{\circ})_2$; $-OP(R^{\circ})(OR^{\circ})$;
 $-P(O)(R^{\circ})_2$; $-P(O)(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(R^{\circ})_2$; $-OP(O$
 $(OR^{\circ})_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})(SR^{\circ})$; $-SP(O)(R^{\circ})_2$; $-SP$
 $(O)(OR^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(R^{\circ})_2$; $-N(R^{\circ})P(O)(OR^{\circ}$
 $)_2$; $-P(R^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-P(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(R$
 $^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-OP(OR^{\circ})_2[B(R^{\circ})_3]$; $-(C_{1-4}$ 直鎖又
 は分岐アルキレン) $O-N(R^{\circ})_2$; 又は $-(C_{1-4}$ 直鎖又は分岐アルキレン) $C($
 $O)O-N(R^{\circ})_2$ 、各 R° は、本明細書で定義されるように置換されていてもよく、
 独立して水素、 C_{1-20} 脂肪族、 C_{1-20} 窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立
 して選択される 1~5 個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族、 $-CH_2-(C_{6-14}$ ア
 リール)、 $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ アリール)、 $-CH_2-(5\sim 14$ 員のヘテ
 ロアリール環)、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択される 0~5 個の
 ヘテロ原子を有する 5~20 員の単環式、二環式、又は多環式、飽和、部分不飽和又はア
 リール環、又は、上記の定義にかかわらず、 R° の 2 つの独立した出現、それらの介在原
 子 (複数可) と一緒になって、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから独立して選択され
 る 0~5 個のヘテロ原子を有する 5~20 員の単環式、二環式、又は多環式、飽和、部分
 不飽和又はアリール環を形成し、これは、以下に定義するように置換され得る。

10

20

30

40

50

【0072】

R° (又はそれらの介在原子と一緒に R° の 2 つの独立した出現をとることによって形
 成される環) 上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$ 、
 $-(haloR^{\bullet})$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)$
 $_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(haloR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C$
 $(O)R^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-($
 $CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)$
 $_{0-2}NHR^{\bullet}$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^{\bullet}_3$ 、 $-OSiR^{\bullet}_3$
 $^{\bullet}$ 、 $-C(O)SR^{\bullet}$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖又は分岐アルキレン) $C(O)OR^{\bullet}$ 、又は $-S$
 $SR^{\bullet}$ であり、各 $R^{\bullet}$ は非置換であるか、又は「ハロ」が先行する場合は 1 つ以上のハロ
 ゲンのみで置換され、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、並びに
 窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 0~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員飽和
 、部分不飽和又はアリール環から独立して選択される。 R° の飽和炭素原子上の適切な二
 価置換基としては、 $=O$ 及び $=S$ が挙げられる。

【0073】

例えば、適切な炭素原子上の適切な二価置換基は、独立して、以下のとおりである：
 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS$
 $(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、又は $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ 、
 $(R^*$ の各独立した出現は、水素、以下に定義されるように置換

されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、並びに窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員飽和、部分不飽和、又はアリール環から選択される。「置換されていてもよい」基の隣接置換可能な炭素に結合した適切な二価置換基としては、 $-O(CR^*_2)_2-O-$ が挙げられ、 R^* の各独立した存在は、水素、以下に定義されるように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員飽和、部分不飽和及びアリール環から選択される。

【0074】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(haloR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(haloR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が先行する場合は、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、置換可能な窒素上の適切な置換基は、独立して、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、又は $-N(R^+)S(O)_2R^+$ であり、各 R^+ は、独立して、水素、以下に定義されるように置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 5～6 員飽和、部分不飽和、又はアリールで環あり、又は上記の定義にもかかわらず、 R^+ の 2つの独立した出現は、それらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する非置換の 3～12 員飽和、部分不飽和、又はアリール単環又は二環を形成する。

20

【0076】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^\bullet$ 、 $-(haloR^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(haloR^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 、又は $-NO_2$ であり、各 $R^\bullet$ は、非置換であるか、又は「ハロ」が先行する場合は、1つ以上のハロゲンでのみ置換され、独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、又は窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員飽和、部分不飽和、若しくはアリール環である。

30

【0077】

部分不飽和：本明細書で使用される場合、「部分不飽和」という用語は、少なくとも 1つの二重結合又は三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書で定義されるアリール又はヘテロアリール部分を含むことを意図しない。

【0078】

医薬組成物：本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体と共に製剤化された活性剤を指す。いくつかの実施形態では、活性薬剤は、関連する集団に投与された場合に所定の治療効果を達成する統計学的に有意な確率を示す治療レジメンでの投与に適切な単位用量量で存在する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、以下に適合したものを含む、固体又は液体形態で投与するために特別に製剤化され得る：経口投与、例えば、水薬（水性又は非水性の溶液又は懸濁液）、錠剤、例えば、頬側、舌下及び全身吸収を標的とするもの、ボールス、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト；非経口投与、例えば、皮下、筋肉内、静脈内若しくは硬膜外注射による、例えば滅菌溶液若しくは懸濁液、又は徐放性製剤；局所適用、例えば、皮膚、肺又は口腔に適用されるクリーム、軟膏、又は制御放出パッチ若しくはスプレーとしての局

40

50

所適用；腔内又は直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム若しくはフォームとして；舌下；眼；経皮的；又は経鼻的、肺、及び他の粘膜表面。

【0079】

薬学的に許容され得る塩：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【0080】

薬学的に許容され得る担体：本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る担体」という用語は、対象化合物を1つの臓器又は身体の一部から別の臓器又は身体の一部に運搬又は輸送することに関与する、液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、又は溶媒封入材料等の薬学的に許容され得る材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容され得る担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例は、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、粉末トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、賦形剤、例えば、ココアバター及び坐薬ワックス、油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油、グリコール、例えば、プロピレングリコール、ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、寒天、緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール及びリン酸緩衝溶液、並びに医薬製剤に使用される他の非毒性相溶性物質である。

【0081】

薬学的に許容され得る塩：本明細書で使用される「薬学的に許容され得る塩」という用語は、薬学的状況での使用に適したそのような化合物の塩、すなわち、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. describes pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)を参照のこと。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩としては、非毒性の酸付加塩が挙げられ、これは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸と、又は酢酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸等の有機酸と、又はイオン交換等の当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩であるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩としては、限定されないが、アジピン酸塩、アルギネート、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンホレート、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、ペクチン酸塩が含まれるが、これらに限定されない、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸

10

20

30

40

50

塩、吉草酸塩等が挙げられる。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、1つ以上の酸性基を含み、薬学的に許容され得る塩は、アルカリ塩、アルカリ土類金属塩又はアンモニウム（例えば、 $N(R)_3$ のアンモニウム塩（式中、各Rは、本開示において独立して定義され、記載される））塩である。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩は、ナトリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩はカリウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩は、カルシウム塩である。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩は、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、1～6個の炭素原子を有するアルキル、スルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成される非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム及びアミンカチオンを含む。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、2つ以上の酸基を含む。いくつかの実施形態では、そのような化合物の薬学的に許容され得る塩又は一般に塩は、同じであっても異なってもよい2つ以上のカチオンを含む。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩（又は一般に、塩）において、酸性基中の全てのイオン化可能な水素（例えば、約11、10、9、8、7、6、5、4、3、又は2以下の pK_a を有する水溶液中；いくつかの実施形態では、約7以下；いくつかの実施形態では、約6以下；いくつかの実施形態では、約5以下；いくつかの実施形態では、約4以下；いくつかの実施形態では、約3以下）がカチオンで置き換えられる。

10

20

30

40

50

【0082】

保護基：本明細書で使用される「保護基」という用語は、当技術分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。また、Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, edited by Serge L. Beaucage et al. 06/2012に記載されているヌクレオシド及びヌクレオチド化学に特に適合した保護基も含まれ、第2章の全体が参照により本明細書に組み込まれる。適切なアミノ保護基としては、メチルカルバメート、エチルカルバマテ、9-フルオレニルメチルカルバメート（Fmoc）、9-（2-スルホ）フルオレニルメチルカルバメート、9-（2,7-ジブプロモ）フルオロエニルメチルカルバメート、2,7-ジ-*t*-ブチル-〔9-（10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル）〕メチルカルバメート（DBD-Tmoc）、4-メトキシフェニルカルバメート（Phenoc）、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート（Troc）、2-トリメチルシリルエチルカルバメート（Teoc）、2-フェニルエチルカルバメート（hZ）、1-（1-アダマンチル）-1-メチルエチルカルバメート（Adpoc）、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1,1-ジメチル-2,2-ジブプロモエチルカルバメート（DB-t-BOC）、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバメート（TCBOC）、1-メチル-1-（4-ビフェニル）エチルカルバメート（Bpoc）、1-（3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル）-1-メチルエチルカルバメート（*t*-Bumeoc）、2-（2'-及び4'-ピリジル）エチルカルバメート（Pyoc）、2-（N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、*t*-ブチルカルバメート（BOC）、1-アダマンチルカルバメート（Adoc）、ビニルカルバメート（Voc）、アリルカルバメート（Alloc）、1-イソプロピルアリルカルバメート（Ipaoc）、シンナミルカルバメート（Coc）、4-ニトロシンナミルカルバメート（Noc）、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Cbz）、*p*-メトキシベンジルカルバメート（Moz）、*p*-ニトロベンジルカルバメート、*p*-ブプロモベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2,4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート（MsZ）、9-ア

ントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカル
 バメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(p-トルエンスルホニル)
 エチルカルバメート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバメート(Dmoc)
)、4-メチルチオフエニルカルバメート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフエニル
 カルバメート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート(Peoc)、2-トリ
 フェニルホスホニオイソプロピルカルバメート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シ
 アノエチルカルバメート、メートルークロロ-p-アシルオキシベンジルカルバメート、
 p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンゾイソキサゾリルメチルカル
 バメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート(Tcroc)、
 メートル-ニトロフェニルカルバメート、3,5-ジメトキシベンジルカルバメ
 ート、o-ニトロベンジルカルバメート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカル
 バメート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバメート、フェノチアジニル-(
 10)-カルボニル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノカルボニル誘導体、N'
 -フェニルアミノチオカルボニル誘導体、t-アミルカルバメート、S-ベンジルチオカ
 ルバメート、p-カルバミン酸シアノベンジル、カルバミン酸シクロブチル、カルバミン
 酸シクロヘキシル、カルバミン酸シクロペンチル、カルバミン酸シクロプロピルメチル、
 p-デシルオキシベンジルカルバメート、2,2-ジメトキシカルボニルビニルカルバメ
 ート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1,1-ジメチ
 ル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1,1-ジメチル
 プロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチル
 カルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボリルカルバメート、イソブチルカル
 バメート、イソニコチニルカルバメート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジ
 ルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカル
 バメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3,
 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾ
 フェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メ
 チル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、フェニルカルバメート、p-(フェニ
 ルアゾ)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバメート、
 4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、2,4,6-トリメチルベンジ
 ルカルバメート、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセト
 アミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミ
 ド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘
 導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-
 ニトロフェノキサセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシ
 カルボニルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-
 (o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)
 プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-
 クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド、
 N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、o-(ベンゾイルオキシメチ
 ル)ベンズアミド、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミ
 ド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,
 5-ジメチルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタ
 ン付加物(STABASE)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロ
 ヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサ
 ン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリ
 ルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-
 アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-
 ピロリン-3-イル)アミン、第四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-
 メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニ
 ルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(

10

20

30

40

50

MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-酸化物、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタカルボニルクロム又はタングステン)カルボニル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)、p-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、及びフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0083】

適切に保護されたカルボン酸としては、シリル-、アルキル-、アルケニル-、アリー-、及びアリーアルキル-保護カルボン酸が更に挙げられるが、これらに限定されない。適切なシリル基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル等が挙げられる。適切なアルキル基の例としては、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、テトラヒドロピラン-2-イルが挙げられる。好適なアルケニル基の例としては、アリルが挙げられる。適切なアリール基の例としては、置換されていてもよいフェニル、ピフェニル又はナフチルが挙げられる。適切なアリーアルキル基の例としては、置換されていてもよいベンジル(例えば、p-メトキシベンジル(MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル)、並びに2-及び4-ピコリルが挙げられる。

【0084】

適切なヒドロキシル保護基としてはメチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、t-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、p-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(p-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SE

MOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromotetrahydroピラニル、テトラ
 ヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル
 (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオ
 ピラニルS、S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル) フェニル] -4-メト
 キシペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロ
 フラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒ
 ドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシ
 エチル、1-(2-クロロエトキシ) エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メ
 チル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチ
 ル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレ
 ニル) エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2,
 4-ジニトロフェニル、ベンジル、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル
 、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベン
 ジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-
 メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒド
 リル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-
 メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル) フェニルメチル、トリ
 (*p*-メトキシフェニル) メチル、4-(4'-ブromofenasilオキシフェニル) ジ
 フェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル) メ
 チル、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル) メチル、4, 4', 4''-20-
 トリス(ベンゾイルオキシフェニル) メチル、3-(イミダゾール-1-イル) ビス(4
 ', 4''-ジメトキシフェニル) メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-
 ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル) キサンテニル、9-(9-フェ
 ニル-10-オキソ) アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチ
 アゾリルS、S-ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES
)、トリスプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)
 、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、*t*-ブチルジ
 メチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジ
 ルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (30
 DPMs)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルメート、ベンゾイ
 ルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテ
 ート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート
 、フェノキシアセテート、*p*-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-
 オキソペンタノエート (レブリン酸)、4, 4-(エチレンジチオ) ペンタン酸 (レブリ
 ノイルジチオアセタール)、ピバロ酸、アダマント酸、クロトン酸、4-メトキシクロト
 ン酸、安息香酸、*p*-フェニル安息香酸、2, 4, 6-トリメチル安息香酸 (メシト酸)
 、アルキルメチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート (Fmoc)、アル
 キルエチルカーボネート、アルキル2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート (Tro
 oc)、2-(トリメチルシリル) エチルカーボネート (TMSEC)、2-(フェニル
 スルホニル) エチルカーボネート (Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ) エチル
 カーボネート (Peoc)、アルキルイソブチルカーボネート、アルキルビニルカーボネ
 ート、アルキルアリルカーボネート、アルキル*p*-炭酸ニトロフェニル、炭酸アルキルベ
 ンジル、アルキル*p*-メトキシベンジルカーボネート、アルキル3, 4-ジメトキシベン
 ジルカーボネート、アルキル*o*-炭酸ニトロベンジル、アルキル*p*-炭酸ニトロベンジル
 、アルキルS-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、
 メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニト
 ロ-4-メチルペンタノエート、*o*-(ジブromomethyl) 安息香酸、2-ホルミルベンゼ
 ンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ) エチル、4-(メチルチオメトキシ) ブチレ
 ート、2-(メチルチオメトキシメチル) ベンゾエート、2, 6-ジクロロ-4-メチル
 フェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル

10

20

30

40

50

) フェノキシアセテート、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル) フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、o-(メトキシカルボニル)安息香酸、 α -ナフトエ酸、硝酸塩、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ホウ酸塩、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、ベンジルスルホン酸塩、トシレート(Ts)が挙げられる。1, 2-又は1, 3-ジオールを保護するための保護基としては、メチレンアセタール、エチリデンアセタール、1-*t*-ブチルエチリデンケタール、1-フェニルエチリデンケタール、(4-メトキシフェニル)エチリデンアセタール、2, 2, 2-トリクロロエチリデンアセタール、アセトニド、シクロペンチリデンケタール、シクロヘキシリデンケタール、シクロヘプチリデンケタール、ベンジリデンアセタール、*p*-メトキシベンジリデンアセタール、2, 4-ジメトキシベンジリデンケタール、3, 4-ジメトキシベンジリデンアセタール、2-ニトロベンジリデンアセタール、メトキシメチレンアセタール、エトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンオルトエステル、1-メトキシエチリデンオルトエステル、1-エトキシエチリデンオルトエステル、1, 2-ジメトキシエチリデンオルトエステル、 α -メトキシベンジリデンオルトエステル、1-(N, N-ジメチルアミノ)エチリデン誘導体、 α -(N, N'-ジメチルアミノ)ベンジリデン誘導体、2-オキサシクロペンチリデンオルトエステル、ジ-*t*-ブチルシリレン基(DTBS)、1, 3-(1, 1, 3, 3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体(TIPDS)、テトラ-*t*-ブトキシジシロキサニ-1, 3-ジリデン誘導体(TBDS)、環状カーボネート、環状ボロネート、エチルボロネート、及びフェニルボロネートが挙げられる。

【0085】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、アセチル、*t*-ブチル、*t*-ブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、2-トリメチルシリルエチル、*p*-クロロフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル、ベンゾイル、*p*-フェニルベンゾイル、2, 6-ジクロロベンジル、ジフェニルメチル、*p*-ニトロベンジル、トリフェニルメチル(トリチル)、4, 4'-ジメトキシトリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、トリフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、ギ酸ベンゾイル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ピバロイル、炭酸9-フルオレニルメチル、メシレート、トシレート、トリフレート、トリチル、モノメトキシトリチル(MMTTr)、4, 4'-ジメトキシトリチル(DMTTr)及び4, 4', 4''-トリメトキシトリチル(TMTTr)、2-シアノエチル(CE又はCne)、2-(トリメチルシリル)エチル(TSE)、2-(2-ニトロフェニル)エチル、2-(4-シアノフェニル)エチル2-(4-ニトロフェニル)エチル(NPE)、2-(4-ニトロフェニルスルホニル)エチル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-(2-ニトロフェニル)エチル、ブチルチオカルボニル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシ)トリチル、ジフェニルカルバモイル、レブリニル、2-(ジブロモメチル)ベンゾイル(Dbmb)、2-(イソプロピルチオメトキシメチル)ベンゾイル(Ptmt)、9-フェニルキサンテン-9-イル(ピクシル)、又は9-(*p*-メトキシフェニル)キサンテン-9-イル(MOX)である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基のそれぞれは、アセチル、ベンジル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル及び4, 4'-ジメトキシトリチルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル保護基は、トリチル、モノメトキシトリチル及び4, 4'-ジメトキシトリチル基からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、リン結合保護基は、オリゴヌクレオチド合成全体を通してリン結合(例えば、ヌクレオチド間結合)に結合している基である。いくつかの実施形態では、保護基は、ホスホロチオエート基の硫黄原子に結合している。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチ

ド間ホスホロチオエート結合の酸素原子に結合している。いくつかの実施形態では、保護基は、ヌクレオチドリソ酸結合の酸素原子に結合している。いくつかの実施形態では、保護基は、2-シアノエチル（CE又はCne）、2-トリメチルシリルエチル、2-ニトロエチル、2-スルホニルエチル、メチル、ベンジル、o-ニトロベンジル、2-（p-ニトロフェニル）エチル（NPE又はNpe）、2-フェニルエチル、3-（N-tert-ブチルカルボキサミド）-1-プロピル、4-オキソペンチル、4-メチルチオ-1-ブチル、2-シアノ-1, 1-ジメチルエチル、4-N-メチルアミノブチル、3-（2-ピリジル）-1-プロピル、2-〔N-メチル-N-（2-ピリジル）〕アミノエチル、2-（N-ホルミル, N-メチル）アミノエチル、又は4-〔N-メチル-N-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）アミノ〕ブチルである。

10

【0086】

対象：本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、例えば実験、診断、予防及び／又は治療目的のために、本開示に従って化合物又は組成物が投与される任意の生物を指す。典型的な対象としては、動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類、及びヒト等の哺乳動物；昆虫；虫；等）及び植物が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、疾患、障害及び／又は状態に罹患している及び／又は罹患しやすい可能性がある。

【0087】

実質的に：本明細書で使用される場合、「実質的に」という用語は、目的の特徴または性質の全体もしくはほぼ全体の程度または度合いを示す定性的な状態を指す。当業者であれば、生物学的及び化学的現象は、たとえあったとしても、完了すること及び／又は完全に進むこと、又は絶対的な結果を達成若しくは回避することはほとんどないことを理解するであろう。したがって、「実質的に」という用語は、本明細書では、多くの生物学的及び／又は化学的現象に固有の完全性の潜在的な欠如を捕捉するために使用される。

20

【0088】

（に）感受性がある：疾患、障害及び／又は状態に「感受性がある」個体は、一般の人々よりも疾患、障害及び／又は状態を発症するリスクが高い個体である。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、その疾患、障害及び／又は状態を有する傾向がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害及び／又は状態と診断されていない可能性がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害及び／又は状態の症状を示し得る。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害及び／又は状態の症状を示さない場合がある。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害及び／又は状態を発症するであろう。いくつかの実施形態では、疾患、障害及び／又は状態にかかりやすい個体は、疾患、障害及び／又は状態を発症しないであろう。

30

【0089】

治療薬：本明細書で使用される場合、「治療薬」という用語は、一般に、対象に投与された場合に所望の効果（例えば、所望の生物学的、臨床的又は薬理学的効果）を誘発する任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、薬剤は、それが適切な集団にわたって統計学的に有意な効果を示すならば、治療薬であると見なされる。いくつかの実施形態では、適切な集団は、疾患、障害又は状態に罹患している及び／又は罹患しやすい対象の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、モデル生物の集団である。いくつかの実施形態では、適切な集団は、年齢層、性別、遺伝的背景、既存の臨床状態、治療への事前の曝露等の1つ以上の基準によって定義され得る。いくつかの実施形態では、治療薬は、有効量で対象に投与した場合に、対象における疾患、障害及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴を緩和、改善、緩和、阻害、予防、発症の遅延、重症度の軽減、及び／又は発生率の低下をもたらす物質である。いくつかの実施形態では、「治療薬」は、ヒトへの投与のために市販され得る前に、政府機関によって承認されているか、又は承認される必要がある薬剤である。いくつかの実施形態では、「治療薬」は、ヒトへの投与のために医学

40

50

的処方が必要とされる薬剤である。いくつかの実施形態では、治療薬は、本明細書に記載の化合物である。

【0090】

治療有効量：本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療レジメンの一部として投与された場合に所望の生物学的応答を誘発する物質（例えば、治療薬、治療用組成物及び／又は治療用製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害及び／又は状態に罹患しているか又は罹患しやすい対象に投与された場合に、疾患、障害及び／又は状態を治療、診断、予防及び／又はその発症を遅延させるのに十分な量である。当業者には理解されるように、物質の有効量は、所望の生物学的終点、送達される物質、標的細胞又は標的組織等の因子に応じて変化し得る。例えば、疾患、障害及び／又は状態を治療するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴を緩和、改善、緩和、阻害、予防、発症の遅延、重症度の低下及び／又は発生率の低下させる量である。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回用量で投与される。いくつかの実施形態では、治療有効量を送達するために複数の単位用量が必要とされる。

10

【0091】

治療：本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患、障害、及び／又は状態の1つ以上の症状又は特徴を部分的又は完全に緩和、改善、軽減、阻害、予防、発症の遅延、重症度の低減、及び／又は発生率の低減するために使用される任意の方法を指す。処置は、疾患、障害及び／又は状態の徴候を示さない対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、処置は、例えば、疾患、障害及び／又は状態に関連する病態を発症するリスクを低下させる目的で、疾患、障害及び／又は状態の初期徴候のみを示す対象に投与され得る。

20

【0092】

単位用量：本明細書で使用される場合、「単位用量」という表現は、医薬組成物の単回用量として及び／又は物理的に別個の単位で投与される量を指す。多くの実施形態では、単位用量は、所定量の活性薬剤を含有する。いくつかの実施形態では、単位用量は、薬剤の全単回用量を含む。いくつかの実施形態では、2つ以上の単位用量を投与して、総単回用量を達成する。いくつかの実施形態では、意図された効果を達成するために、複数の単位用量の投与が必要とされるか、又は必要とされると予想される。単位用量は、例えば、所定量の1つ以上の治療薬を含有する液体（例えば、許容可能な担体）の体積、固体形態の所定量の1つ以上の治療薬、所定量の1つ以上の治療薬を含有する持続放出製剤又は薬物送達装置等であり得る。単位用量は、治療薬（複数可）に加えて様々な成分のいずれかを含む製剤中に存在し得ることが理解されるであろう。例えば、許容され得る担体（例えば、薬学的に許容され得る担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤等が、以下に記載されるように含まれ得る。多くの実施形態では、特定の治療薬の総適切な1日投与量は、単位用量の一部又は複数を含み得、例えば、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定され得ることが当業者には理解されよう。いくつかの実施形態では、任意の特定の対象または生物に対する特定の有効用量レベルは、著量される障害および障害の重症度を含む様々な因子；使用される特定の活性化合物の活性；使用される特定の組成；対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与時間、および使用される特定の活性化合物の排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物および／または追加の治療、ならびに医学分野で周知の同様の要因に依存し得る。

30

40

【0093】

不飽和：本明細書で使用される場合、「不飽和、」という用語は、部分が1つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【0094】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又は配座））形態を含むことも意味する。例えば、各不斉中心のR及びS配置、Z及びE二重結合異性体、並びにZ及びE配座異性体で

50

ある。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又は配座）混合物は、本開示の範囲内である。特に明記しない限り、化合物の全ての互変異性形態は本開示の範囲内である。さらに、特に明記しない限り、本明細書中に示される構造はまた、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換、又は ^{13}C 若しくは ^{14}C 富化炭素による炭素の置換を含む本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、又は本開示による治療薬として有用である。特に明記しない限り、化合物、薬剤、部分等の塩／塩形態が含まれる。

【0095】

10

3. 例示的な実施形態の説明：

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の標的結合部分を含む薬剤を提供する。

【0096】

いくつかの実施形態では、本開示は、
抗体結合部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分とを含む、薬剤を提供する。

【0097】

いくつかの実施形態では、本開示は、
抗体部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分とを含む、薬剤を提供する。

20

【0098】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分はu A B Tである。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、S A R S - C o V - 2スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、S A R S - C o V - 2スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、薬剤は、式I、I - a、I - b、I I若しくはI I Iの化合物又はその塩である。いくつかの実施形態では、本開示は、式I、I - a、I - b、I I又はI I Iの化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。本明細書では、提供される技術の様々な実施形態を例として説明する。

30

【0099】

抗体結合部分

とりわけ、本開示は、抗体結合部分を含む薬剤、例えばA R Mを提供する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、異なるF a b領域及び異なる特異性を有する抗体に結合することができるユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、本開示の抗体結合部分は、F c領域に結合するユニバーサル抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、F c領域へのユニバーサル抗体結合部分の結合は、同じF c領域へのF c受容体、例えばC D 1 6 aの結合と同時に起こり得る（例えば、同じF c領域の異なる位置／アミノ酸残基にあってもよい）。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分、例えば提供される薬剤、化合物、方法等におけるものが結合すると、F c領域は依然としてF c受容体と相互作用し、免疫細胞（例えば、N K細胞等のエフェクター細胞）の動員、並びに／又は標的細胞、組織、物体及び／若しくは実体、例えば抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）及び／若しくはA D C Pに対する免疫系活性の誘発、生成、促進及び／若しくは増強を含む、その免疫活性の1つ以上若しくは全部を行うことができる。

40

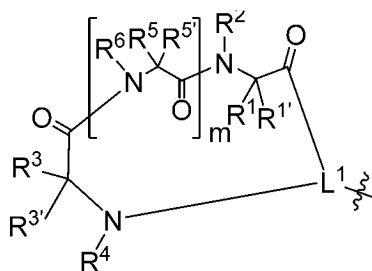
【0100】

様々なユニバーサル抗体結合部分を本開示に従って利用することができる。ユニバーサル抗体結合部分及び／又はA R Mにおけるそれらの利用を同定及び／又は評価するための一定の抗体結合部分及び技術は、国際公開第2019／023501号に記載されており

50

、参照により本明細書に組み込まれる。当業者は、当技術分野における更なる技術が、本開示に従って A R M に適したユニバーサル抗体結合部分を同定及び／又は評価するのに適し得ることを認識する。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、それぞれ独立して天然又は非天然の 1 つ以上のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、

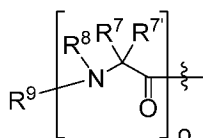
【化 3 2】



10

の構造又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、

【化 3 3】

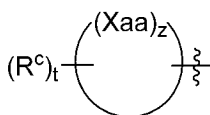


20

の構造又はその塩形態を有する。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、ペプチド部分、例えば、 $R^c - (Xaa)_z -$ の構造を有する部分又はその塩形態であり、又はそれらを含み、 R^c 、 z 及び Xaa の各々は、本明細書に独立して記載される通りである。いくつかの実施形態では、1 つ以上の Xaa は、独立して、非天然アミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、2 つ又はそれを超えるアミノ酸残基の側鎖は、架橋を形成するために一緒に連結され得る。例えば、いくつかの実施形態では、2 つのシステイン残基の側鎖は、 $-S-S-$ （これは、多くのタンパク質の場合と同様に、2 つの $-SH$ 基によって形成され得る）を含むジスルフィド架橋を形成し得る。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、環状ペプチド部分、例えば、

30

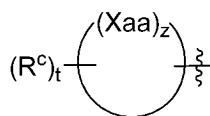
【化 3 4】



40

の構造又はその塩形態を有する部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、 $R^c - (Xaa)_z -$ 若しくは

【化 3 5】



又はその塩形態であり、ペプチド単位であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)_z-$ は、ペプチド単位であるか、又はペプチド単位を含む。いくつかの

50

実施形態では、ペプチド単位は、アミノ酸残基（例えば、生理学的 pH 約 7.4 では、「正に帯電したアミノ酸残基」、 Xaa^P ）、例えば、正に荷電した側鎖を有する式 A-I のアミノ酸の残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は R を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの Xaa は R である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は APAR であるか、又は APAR を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、RAPA であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、芳香族基（「芳香族アミノ酸残基」、 Xaa^A ）を含む側鎖を有するアミノ酸残基、例えば式 A-I のアミノ酸の残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、正に荷電したアミノ酸残基及び芳香族アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は W を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、正に荷電したアミノ酸残基及び芳香族アミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、 $Xaa^AXaa^PXaa^P$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、 $Xaa^PXaa^AXaa^P$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、2 つ以上の $Xaa^PXaa^AXaa^P$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、 $Xaa^PXaa^AXaa^PXaa^AXaa^P$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、 $Xaa^PXaa^PXaa^PXaa^A$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、2 つ以上の $Xaa^AXaa^AXaa^P$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド残基は、1 つ以上のプロリン残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、HWRGWA であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、WGRR であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、RRGW であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、NKRFGKYK であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、NRF R G K Y K であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、NARKFYK であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、NARKFYKG であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、HWRGWV であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、KHFRNKD であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、正に荷電したアミノ酸残基、芳香族アミノ酸残基、及びアミノ酸残基、例えば負に帯電した側鎖（例えば、生理学的 pH 約 7.4 では、「負に帯電したアミノ酸残基」、 Xaa^N ）を有する式 A-I のアミノ酸の残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド残基は、RHRFNKD である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、TY である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、TYK である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は RTY である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は RTYK である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、PAM から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は WHL である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は ELVW である。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、AWHLGELVW から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、DCAWHLGELVWC から選択される配列であるか、又はそれを含み、2 つのシステイン残基は、天然タンパク質に見られるジスルフィド結合を形成することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、Fc-III から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、DpLP AWHLGELVW から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、FcBP-1 から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、DpLP DCAWHLGELVWC から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、FcBP-2 から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、CDCAWHLGE

10

20

30

40

50

L V W C T C から選択される配列であるか、又はそれを含み、配列の最初及び最後のシステイン、並びに配列の中央の2つのシステインは、天然タンパク質のようにそれぞれ独立してジスルフィド結合を形成することができる。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、F c - I I I - 4 c から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、F c R M から選択される配列であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、環状ペプチド単位であるか、又は環状ペプチド単位を含む。いくつかの実施形態では、環状ペプチド単位は、側鎖のアミノ基とC末端の-COOHとによって形成されるアミド基を含む。

【0101】

いくつかの実施形態では、 $-(X^1 a a) z-$ は、 $[X^1]_{p1} [X^2]_{p2} - X^3 X^4 X^5 X^6 X^7 X^8 X^9 X^{10} X^{11} X^{12} - [X^{13}]_{p13} - [X^{14}]_{p14} [X^{15}]_{p15} [X^{16}]_{p16}$ であるか、又はそれを含み X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、及び X^{13} のそれぞれは、独立して、例えば式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基であり、 $p1$ 、 $p2$ 、 $p13$ 、 $p14$ 、 $p15$ 、及び $p16$ の各々は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、及び X^{13} の各々は、独立して、式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、及び X^{13} の各々は、独立して、天然アミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、及び X^{13} の1つ以上は、独立して、本開示に記載される非天然アミノ酸残基である。

10

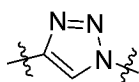
20

【0102】

いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、別のアミノ酸残基の官能基と反応することができるアミノ酸残基中の官能基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、別のアミノ酸残基の側鎖の別の官能基と反応して連結（例えば、表A-1、表1等に記載の部分参照）を形成し得る官能基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、1つのアミノ酸残基の1つの官能基は、別のアミノ酸残基の官能基に接続されて、連結（又は架橋）を形成する。連結は、ペプチド単位の骨格原子に結合し、骨格原子を含まない。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、隣接していないアミノ酸残基の2つの側鎖によって形成される連結を含む。いくつかの実施形態では、連結は、2つの非隣接アミノ酸残基の2つの骨格原子に結合している。いくつかの実施形態では、連結部に結合した両方の骨格原子は、炭素原子である。いくつかの実施形態では、連結は、 L^b の構造を有し、 L^b は、本開示に記載の L^a であり、 L^a は共有結合ではない。いくつかの実施形態では、 L^a は-Cy-を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は-Cy-を含み、-Cy-は置換されていてもよいヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、-Cy-は

30

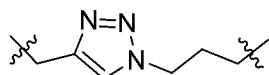
【化36】



40

である。いくつかの実施形態では、 L^a は

【化37】



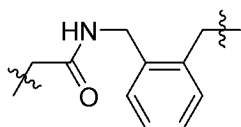
である。いくつかの実施形態では、そのような L^a は、1つのアミノ酸残基の側鎖の-N₃基、及び別のアミノ酸残基の側鎖の-N≡N-によって形成され得る。いくつかの実施形態

50

では、連結は、2つのチオール基、例えば2つのシステイン残基の接続によって形成される。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-S-S-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2-S-S-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、連結は、アミノ基（例えば、リジン残基の側鎖中の $-NH_2$ ）とカルボン酸基（例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸残基の側鎖中の $-COOH$ ）との接続によって形成される。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-C(O)-N(R')-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-C(O)-NH-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2CONH-(CH_2)_3-$ である。いくつかの実施形態では、 L^a は $-C(O)-N(R')-$ を含み、 R' は R であり、ペプチド骨格上の R 基と一緒に環（例えば、 $A-34$ において）を形成する。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-(CH_2)_2-N(R')-CO-(CH_2)_2-$ である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい1,2-フェニレンである。いくつかの実施形態では、 L^a は

10

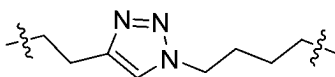
【化38】



である。いくつかの実施形態では、 L^a は

20

【化39】



である。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい二価 $C_2 \sim 20$ 二価脂肪族である。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい $-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-$ である。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$ である。

30

【0103】

いくつかの実施形態では、連結部に結合した2つのアミノ酸残基は、それらの間で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個、又は15個を超えるアミノ酸残基（連結部に結合した2つのアミノ酸残基を除く）によって分離される。いくつかの実施形態では、数は1である。いくつかの実施形態では、数は2である。いくつかの実施形態では、数は3である。いくつかの実施形態では、数は4である。いくつかの実施形態では、数は5である。いくつかの実施形態では、数は6である。いくつかの実施形態では、数は7である。いくつかの実施形態では、数は8である。いくつかの実施形態では、数は9である。いくつかの実施形態では、数は10である。いくつかの実施形態では、数は11である。いくつかの実施形態では、数は12である。いくつかの実施形態では、数は13である。いくつかの実施形態では、数は14である。いくつかの実施形態では、数は15である。

40

【0104】

いくつかの実施形態では、 $p1$ 、 $p2$ 、 $p13$ 、 $p14$ 、 $p15$ 及び $p16$ の各々は0である。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)_z-$ は、 $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ を含み、式中、

X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} の各々は、独立して、アミノ酸残基であり、

X^6 は、 Xaa^A 又は Xaa^P であり、

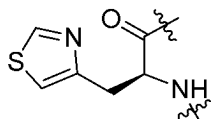
X^9 は Xaa^N であり、

X^{12} は、 Xaa^A 又は Xaa^P である。

50

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} の各々は、独立して、本開示に記載されるような式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、 X^{aa^A} 又は X^{aa^P} である。いくつかの実施形態では、 X^5 は X^{aa^A} である。いくつかの実施形態では、 X^5 は X^{aa^P} である。いくつかの実施形態では、 X^5 は、その側鎖が置換されていてもよい飽和、部分飽和又は芳香環を含むアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 X^5 は

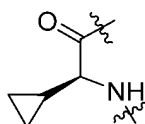
【化40】



10

である。いくつかの実施形態では、 X^5 は

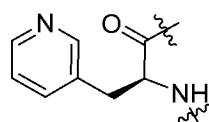
【化41】



20

である。いくつかの実施形態では、 X^6 は X^{aa^A} である。いくつかの実施形態では、 X^6 は X^{aa^P} である。いくつかの実施形態では、 X^6 はHisである。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、 X^{aa^A} である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、 X^{aa^P} である。いくつかの実施形態では、 X^9 はAspである。いくつかの実施形態では、 X^9 はGluである。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、

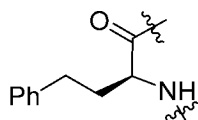
【化42】



30

である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、

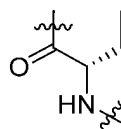
【化43】



である。いくつかの実施形態では、 X^7 、 X^{10} 、及び X^{11} の各々は、独立して、疎水性側鎖を有するアミノ酸残基（「疎水性アミノ酸残基」、 X^{aa^H} ）である。いくつかの実施形態では、 X^7 は X^{aa^H} である。いくつかの実施形態では、 X^7 は

【化44】

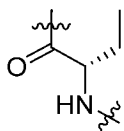
40



である。いくつかの実施形態では、 X^7 はValである。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 X^{aa^H} である。いくつかの実施形態では、 X^{10} はMetである。いくつかの実施形態では、 X^{10} は

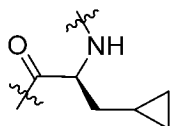
50

【化 4 5】



である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は、 Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は

【化 4 6】



10

である。いくつかの実施形態では、 X^8 はGlyである。いくつかの実施形態では、 X^4 はProである。いくつかの実施形態では、 X^3 はLysである。いくつかの実施形態では、 X^{12} の $-COOH$ は、Lys(X^3)の側鎖アミノ基とアミド結合を形成し、Lys(X^3)の他のアミノ基は、リンカー部分、次いで標的結合部分に接続される。

【0105】

20

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)_z-$ は、 $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}$ を含み、式中、

X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} の各々は、独立して、アミノ酸残基であり、

少なくとも2つのアミノ酸残基が1つ以上の連結部 L^b を介して接続されており、

各 L^b は、 $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族若しくは1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、この基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられ、 L^b は、1つのアミノ酸残基の骨格原子及び別のアミノ酸残基の骨格原子に結合しており、骨格原子を含まず、

X^6 は、 Xaa^A 又は Xaa^P であり、

X^9 は Xaa^N であり、

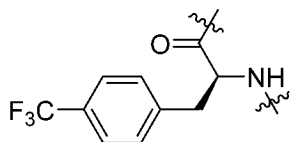
X^{12} は、 Xaa^A 又は Xaa^P である。

いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} の各々は、独立して、本開示に記載されるような式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、2つの非隣接アミノ酸残基は、 L^b によって接続されている。いくつかの実施形態では、 X^5 及び X^{10} は、 L^b によって接続される。いくつかの実施形態では、1つの連結 L^b が存在する。いくつかの実施形態では、 X^6 は Xaa^A である。いくつかの実施形態では、 X^6 は Xaa^P である。いくつかの実施形態では、 X^6 はHisである。いくつかの実施形態では、 X^9 はAspである。いくつかの実施形態では、 X^9 はGluである。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、 Xaa^A である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、

40

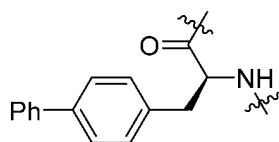
50

【化 4 7】



である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、

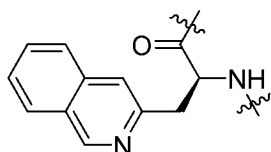
【化 4 8】



10

である。いくつかの実施形態では、 X^{12} は、

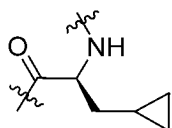
【化 4 9】



20

である。いくつかの実施形態では、 X^4 、 X^7 及び X^{11} の各々は、独立して、 X^{aaH} である。いくつかの実施形態では、 X^4 は X^{aaH} である。いくつかの実施形態では、 X^4 はAlaである。いくつかの実施形態では、 X^7 は X^{aaH} である。いくつかの実施形態では、 X^7 は

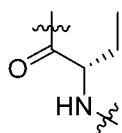
【化 5 0】



30

である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は、 X^{aaH} である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は

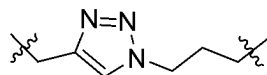
【化 5 1】



40

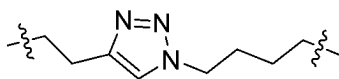
である。いくつかの実施形態では、 X^8 はGlyである。いくつかの実施形態では、 X^3 はLysである。いくつかの実施形態では、 X^{12} の $-COOH$ は、Lys(X^3)の側鎖アミノ基とアミド結合を形成し、Lys(X^3)の他のアミノ基は、リンカー部分、次いで標的結合部分に接続される。いくつかの実施形態では、 L^b は

【化 5 2】



50

である。いくつかの実施形態では、 L^b は
【化53】



である。いくつかの実施形態では、 L^b は、2つの異なるアミノ酸残基の2つのアルファ炭素原子を接続する。いくつかの実施形態では、 X^5 と X^{10} の両方がCysであり、それらの側鎖の2つの-SH基は-S-S-を形成する(L^b は-CH₂-S-S-CH₂-である)。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、-(Xaa)_z-は、-X²X³X⁴X⁵X⁶X⁷X⁸X⁹X¹⁰X¹¹X¹²-であるか、又はそれを含み、式中、

X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、及びX¹²の各々は、独立して、アミノ酸残基であり、

少なくとも2つのアミノ酸残基が1つ以上の連結部 L^b を介して接続されており、

各 L^b は、C₁~C₂₀脂肪族若しくは1~5個のヘテロ原子を有するC₁~C₂₀ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、この基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、-C(R')₂-、-Cy-、-O-、-S-、-S-S-、-N(R')-、-C(O)-、-C(S)-、-C(NR')-、-C(O)N(R')-、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(O)O-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R')-、-C(O)S-、又は-C(O)O-で置き換えられ、 L^b は、1つのアミノ酸残基の骨格原子及び別のアミノ酸残基の骨格原子に結合しており、骨格原子を含まず、

X⁴はXaa^Aであり、

X⁵は、Xaa^A又はXaa^Pであり、

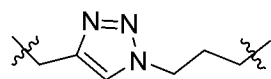
X⁸はXaa^Nであり、

X¹¹はXaa^Aである。

いくつかの実施形態では、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、及びX¹²のそれぞれは、独立して、本開示に記載されるような式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、2つの非隣接アミノ酸残基は、 L^b によって接続されている。いくつかの実施形態では、1つの連結 L^b が存在する。いくつかの実施形態では、X²及びX¹²は、 L^b によって接続される。いくつかの実施形態では、 L^b は、-CH₂-S-S-CH₂-である。いくつかの実施形態では、 L^b は、-CH₂-CH₂-S-CH₂-である。いくつかの実施形態では、 L^b は

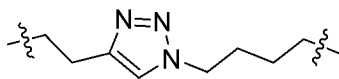
30

【化54】



40

である。いくつかの実施形態では、 L^b は
【化55】

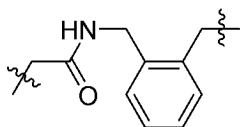


である。いくつかの実施形態では、 L^b は、-CH₂CH₂CO-N(R')-CH₂CH₂-である。いくつかの実施形態では、R'は、例えばA-34のように、-N(R')-CH₂CH₂-が結合して環を形成する骨格原子上のR基と一緒にされる。いくつかの実施形態では、形成された環は、3、4、5、6、7又は8員である。いくつかの実施形態

50

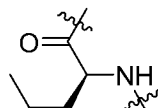
では、形成された環は単環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は飽和している。いくつかの実施形態では、 L^b は

【化56】



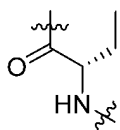
である。いくつかの実施形態では、 L^b は、2つの異なるアミノ酸残基の2つのアルファ炭素原子を接続する。いくつかの実施形態では、 X^4 は Xaa^A である。いくつかの実施形態では、 X^4 は Try である。いくつかの実施形態では、 X^5 は Xaa^A である。いくつかの実施形態では、 X^5 は Xaa^P である。いくつかの実施形態では、 X^5 は His である。いくつかの実施形態では、 X^8 は Asp である。いくつかの実施形態では、 X^8 は Glu である。 X^{11} は Tyr である。いくつかの実施形態では、 X^2 と X^{12} の両方が Cys であり、それらの側鎖の2つの $-SH$ 基は $-S-S-$ を形成する(L^b は $-CH_2-S-S-CH_2-$ である)。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^6 、 X^9 、及び X^{10} の各々は、独立して、 Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^3 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^3 は Ala である。いくつかの実施形態では、 X^6 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^6 は Leu である。いくつかの実施形態では、 X^9 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^9 は Leu である。いくつかの実施形態では、 X^9 は

【化57】



である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 Val である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は

【化58】



である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 Gly である。いくつかの実施形態では、 p_1 は1である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 Asp である。いくつかの実施形態では、 p_{13} は1である。いくつかの実施形態では、 p_{14} 、 p_{15} 及び p_{16} は0である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は、極性の非荷電側鎖（例えば、生理学的 pH では、「極性非荷電アミノ酸残基」、 Xaa^L ）を含むアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は Thr である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は Val である。いくつかの実施形態では、 p_{13} は0である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-NHCH_2CH(OH)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $(R)-NHCH_2CH(OH)CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $(S)-NHCH_2CH(OH)CH_3$ である。

【0107】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)_z-$ は、 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ であるか、又はそれを含み、式中、

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} の各々

は、独立して、アミノ酸残基であり、

少なくとも2つのアミノ酸残基が1つ以上の連結部 L^b を介して接続されており、

各 L^b は、 $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族若しくは1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、この基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられ、 L^b は、1つのアミノ酸残基の骨格原子及び別のアミノ酸残基の骨格原子に結合しており、骨格原子を含まず、

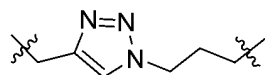
X^5 は、 Xaa^A 又は Xaa^P であり、

X^8 は Xaa^N であり、

X^{11} は Xaa^A である。

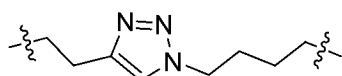
いくつかの実施形態では、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、及び X^{12} のそれぞれは、独立して、本開示に記載されるような式 A-I のアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、2つの非隣接アミノ酸残基は、 L^b によって接続されている。いくつかの実施形態では、1つの連結 L^b が存在する。いくつかの実施形態では、2個以上の連結 L^b が存在する。いくつかの実施形態では、2つの連結 L^b が存在する。いくつかの実施形態では、 X^2 及び X^{12} は、 L^b によって接続される。いくつかの実施形態では、 X^4 及び X^9 は、 L^b によって接続される。いくつかの実施形態では、 X^4 及び X^{10} は、 L^b によって接続される。いくつかの実施形態では、 L^b は、 $-CH_2-S-S-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^b は

【化59】



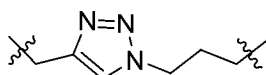
である。いくつかの実施形態では、 L^b は

【化60】



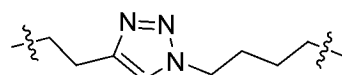
である。いくつかの実施形態では、 X^2 と X^{12} の両方が Cys であり、それらの側鎖の2つの $-SH$ 基は $-S-S-$ を形成する (L^b は $-CH_2-S-S-CH_2-$ である)。いくつかの実施形態では、 X^4 と X^{10} の両方が Cys であり、それらの側鎖の2つの $-SH$ 基は $-S-S-$ を形成する (L^b は $-CH_2-S-S-CH_2-$ である)。いくつかの実施形態では、 X^4 及び X^9 は、 L^b によって接続され、 L^b は

【化61】



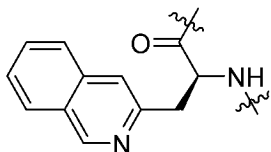
である。いくつかの実施形態では、 X^4 及び X^9 は、 L^b によって接続され、 L^b は

【化62】



である。いくつかの実施形態では、 X^5 は Xaa^A である。いくつかの実施形態では、 X^5 は Xaa^P である。いくつかの実施形態では、 X^5 は His である。いくつかの実施形態では、 X^8 は Asp である。いくつかの実施形態では、 X^8 は Glu である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は Tyr である。いくつかの実施形態では、 X^{11} は

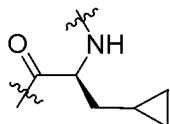
【化63】



10

である。いくつかの実施形態では、 X^2 及び X^{12} は L^b によって接続され、 L^b は、 $CH_2-S-CH_2CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^b は、2つの異なるアミノ酸残基の2つのアルファ炭素原子を接続する。いくつかの実施形態では、 X^3 、 X^6 及び X^9 の各々は、独立して、 Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^3 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^3 は Ala である。いくつかの実施形態では、 X^6 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^6 は Leu である。いくつかの実施形態では、 X^6 は

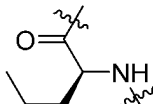
【化64】



20

である。いくつかの実施形態では、 X^9 は Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^9 は Leu である。いくつかの実施形態では、 X^9 は

【化65】



30

である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 Xaa^H である。いくつかの実施形態では、 X^{10} は、 Val である。いくつかの実施形態では、 X^7 は、 Gly である。いくつかの実施形態では、 $p1$ は1である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 Xaa^N である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 Asp である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、 Glu である。いくつかの実施形態では、 $p13$ は1である。いくつかの実施形態では、 $p14$ 、 $p15$ 及び $p16$ は0である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は Xaa^L である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は Thr である。いくつかの実施形態では、 X^{13} は Val である。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)_z-$ は、 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}-$ であるか、又はそれを含み、式中、

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、及び X^{16} の各々は、独立して、アミノ酸残基であり、

少なくとも2つのアミノ酸残基が連結 L^b を介して接続されており、

各 L^b は、 $C_1 \sim C_{20}$ 脂肪族若しくは1~5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族から独立して選択される置換されていてもよい二価の基であり、この基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$

$-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')-$ 、 $-C$ 50

(O) N (R') -、- N (R') C (O) N (R') -、- N (R') C (O) O -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R') -、- C (O) S -、又は- C (O) O -で置き換えられ、L^bは、1つのアミノ酸残基の骨格原子及び別のアミノ酸残基の骨格原子に結合しており、骨格原子を含まず、

X³はX a a^Nであり、

X⁶はX a a^Aであり、

X⁷は、X a a^A又はX a a^Pであり、

X⁹はX a a^Nであり、

X¹³はX a a^Aである。

いくつかの実施形態では、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰、X¹¹、及びX¹²のそれぞれは、独立して、本開示に記載されるような式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、2つの非隣接アミノ酸残基は、L^bによって接続されている。いくつかの実施形態では、1つの連結L^bが存在する。いくつかの実施形態では、2個以上の連結L^bが存在する。いくつかの実施形態では、2つの連結L^bが存在する。いくつかの実施形態では、X²は、L^bによってX¹⁶に接続される。いくつかの実施形態では、X⁴は、L^bによってX¹⁴に接続される。いくつかの実施形態では、X²とX¹⁶の両方がC y sであり、それらの側鎖の2つの-S H基は-S-S-を形成する(L^bは-CH₂-S-S-CH₂-である)。いくつかの実施形態では、X⁴とX¹⁴の両方がC y sであり、それらの側鎖の2つの-S H基は-S-S-を形成する(L^bは-CH₂-S-S-CH₂-である)。いくつかの実施形態では、L^bは、2つの異なるアミノ酸残基の2つのアルファ炭素原子を接続する。いくつかの実施形態では、X³はA s pである。いくつかの実施形態では、X³はG l uである。いくつかの実施形態では、X⁵はX a a^Hである。いくつかの実施形態では、X⁵はA l aである。いくつかの実施形態では、X⁶はX a a^Aである。いくつかの実施形態では、X⁶はT y rである。いくつかの実施形態では、X⁷はX a a^Aである。いくつかの実施形態では、X⁷はX a a^Pである。いくつかの実施形態では、X⁷は、H i sである。いくつかの実施形態では、X⁸はX a a^Hである。いくつかの実施形態では、X⁸はA l aである。いくつかの実施形態では、X⁹はG l yである。いくつかの実施形態では、X¹⁰は、A s pである。いくつかの実施形態では、X¹⁰はG l uである。いくつかの実施形態では、X¹¹は、X a a^Hである。いくつかの実施形態では、X¹¹はL e uである。いくつかの実施形態では、X¹²は、X a a^Hである。いくつかの実施形態では、X¹²は、V a lである。いくつかの実施形態では、X¹³はX a a^Aである。いくつかの実施形態では、X¹³はT y rである。いくつかの実施形態では、X¹⁵は、X a a^Lである。いくつかの実施形態では、X¹⁵は、T h rである。いくつかの実施形態では、X¹⁵は、V a lである。いくつかの実施形態では、p₁は1である。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、X¹はX a a^Nである。いくつかの実施形態では、X¹は、A s pである。いくつかの実施形態では、X¹は、G l uである。

【0109】

当業者によって理解されるように、アミノ酸残基は、同様の特性を有する別のアミノ酸残基で置き換えられてもよく、例えば、1つのX a a^H（例えば、V a l、L e u等）は別のX a a^H（例えば、L e u、I l e、A l a等）で置き換えられてもよく、1つのX a a^Aは別のX a a^Aで置き換えられてもよく、1つのX a a^Pは別のX a a^Pで置き換えられてもよく、1つのX a a^Nは別のX a a^Nで置き換えられてもよく、1つのX a a^Lは別のX a a^Lで置き換えられてもよい。

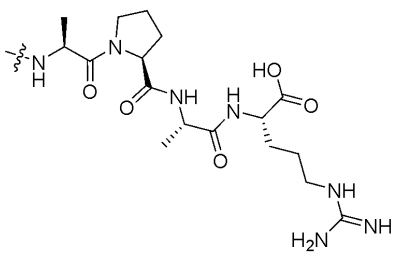
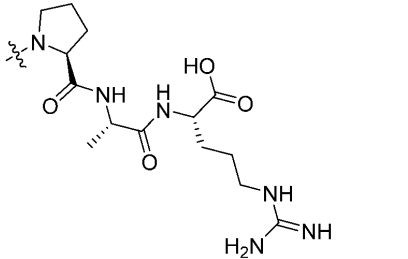
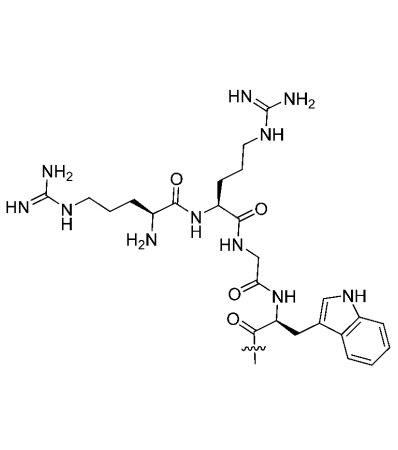
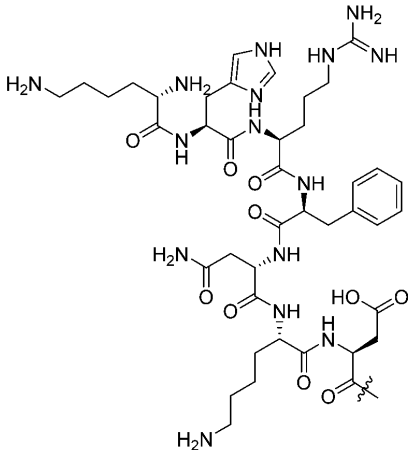
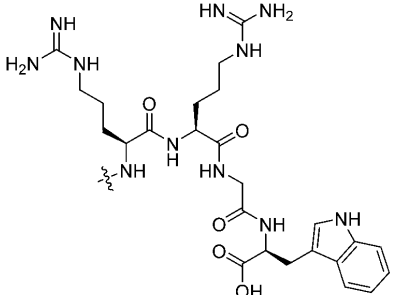
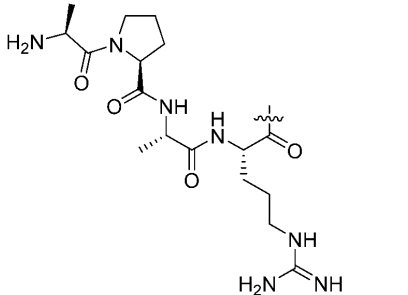
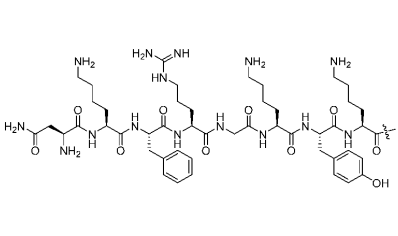
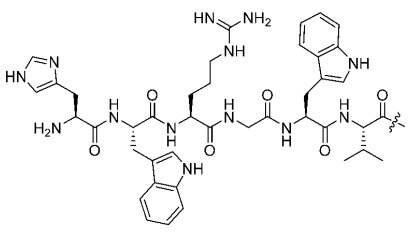
【0110】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えばユニバーサル抗体結合部分は、表A-1の置換されていてもよい部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えばユニバーサル抗体結合部分は、表A-1から選択される。

【0111】

【数1】

表 A-1. 例示的な抗体結合部分。

	
A-1	A-2
	
A-3	A-4
	
A-5	A-6
	
A-7	A-8

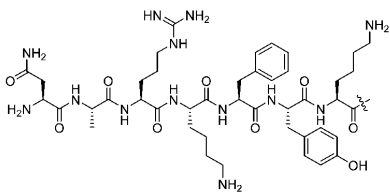
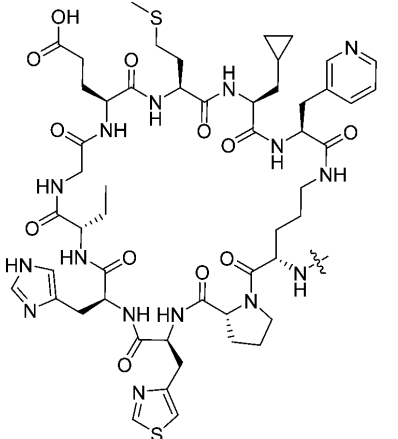
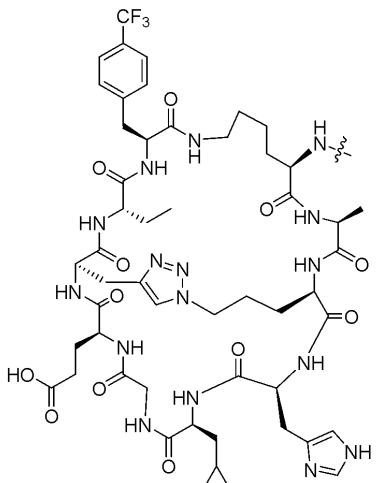
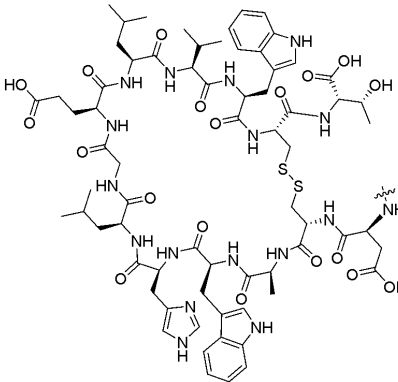
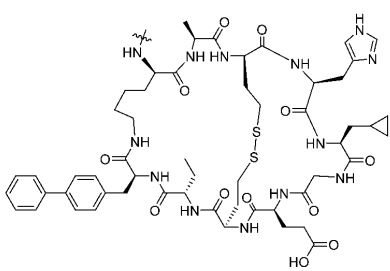
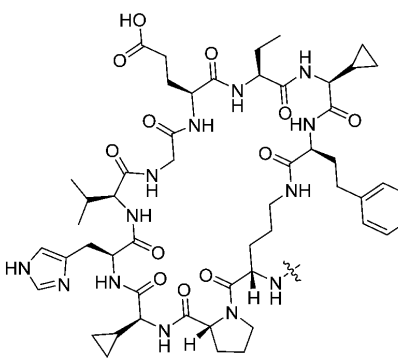
10

20

30

40

50

	
A-9	A-10
	
A-11	A-12
	
A-13	A-14

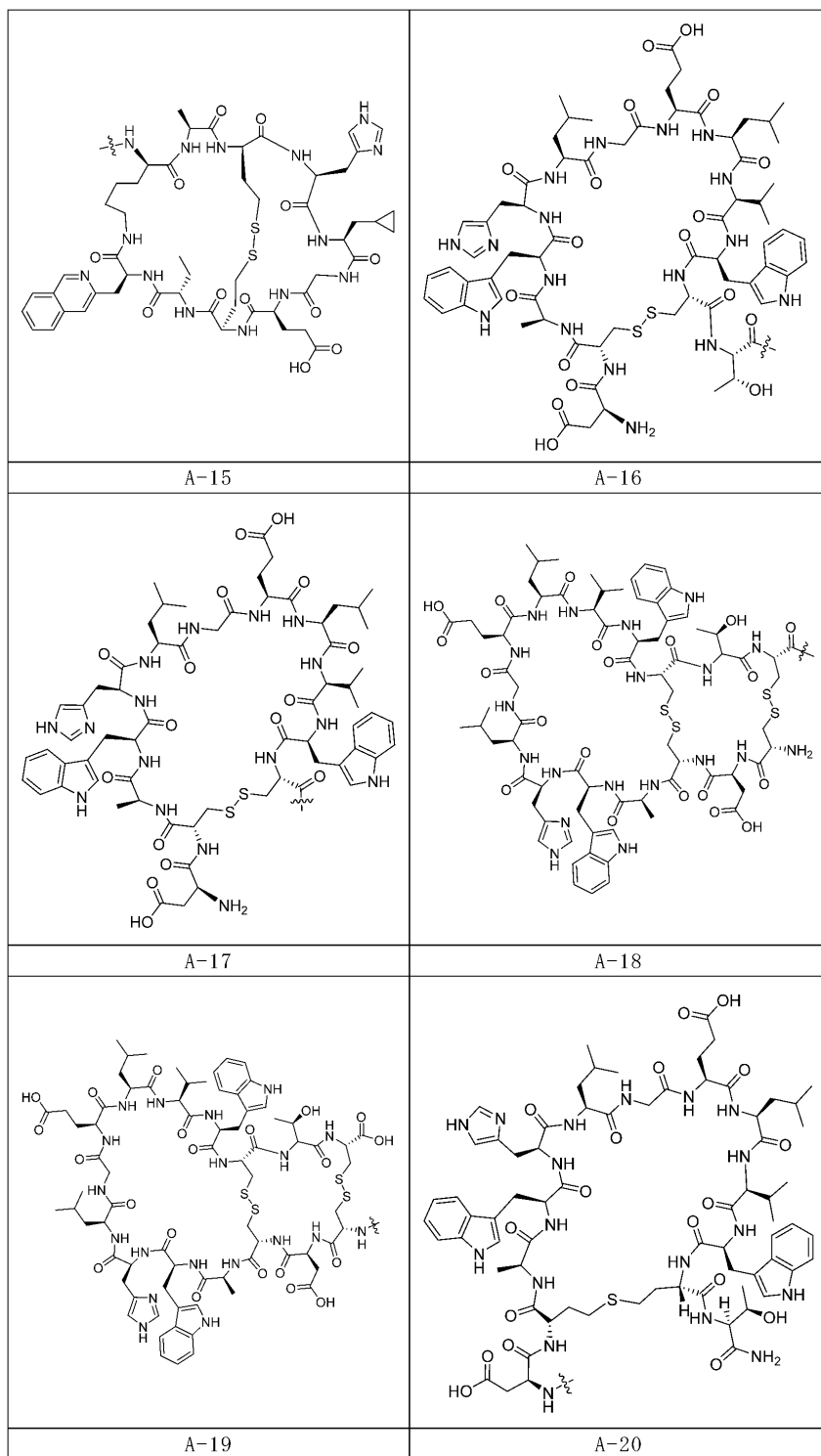
10

20

30

40

50



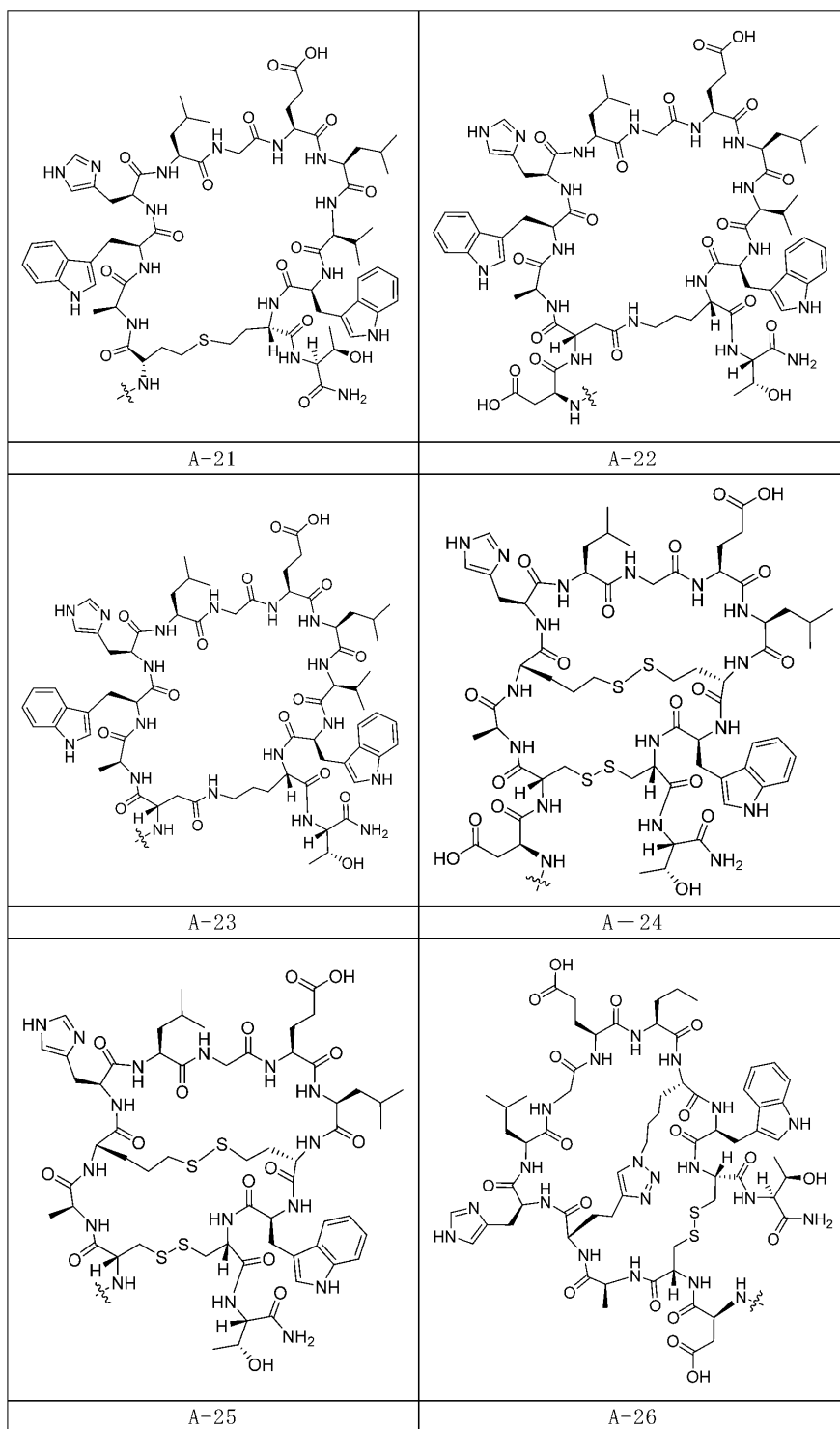
10

20

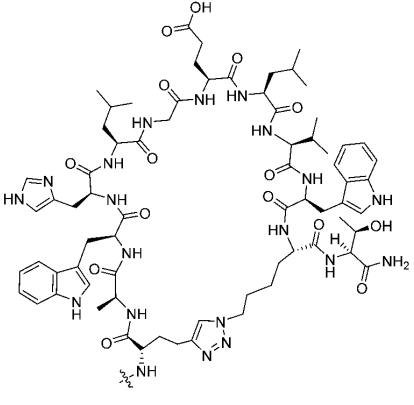
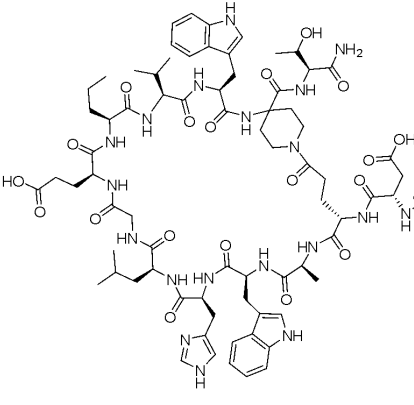
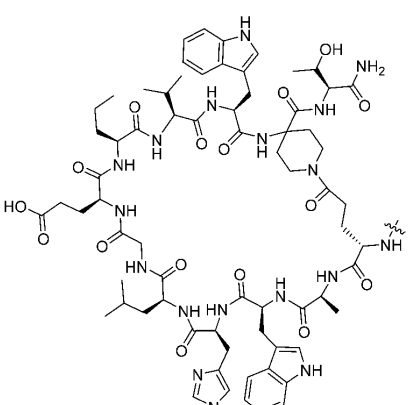
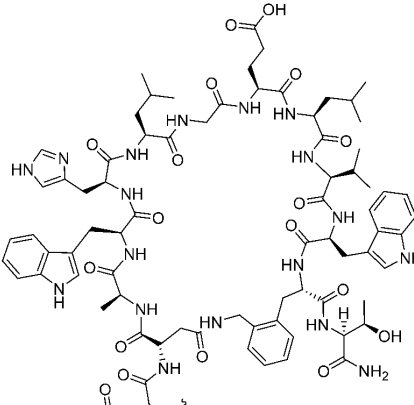
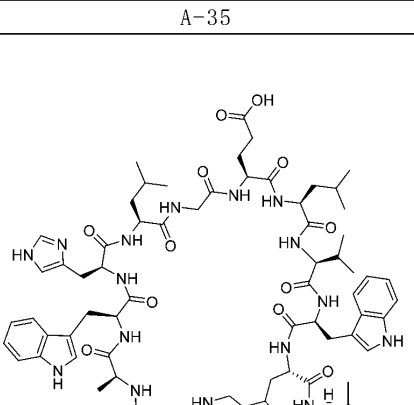
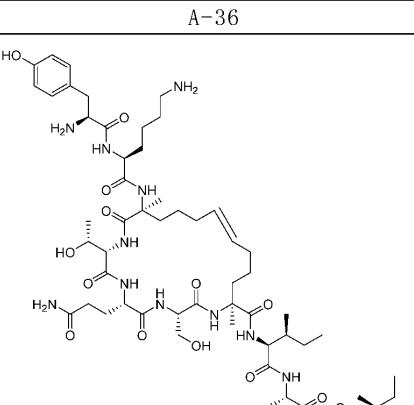
30

40

50





	
A-33	A-34
	
A-35	A-36
	
A-37	A-38

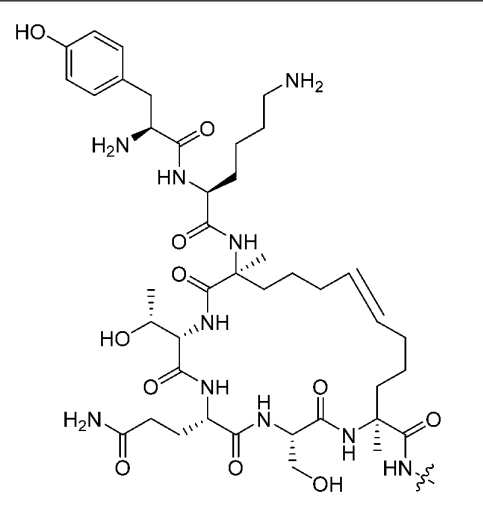
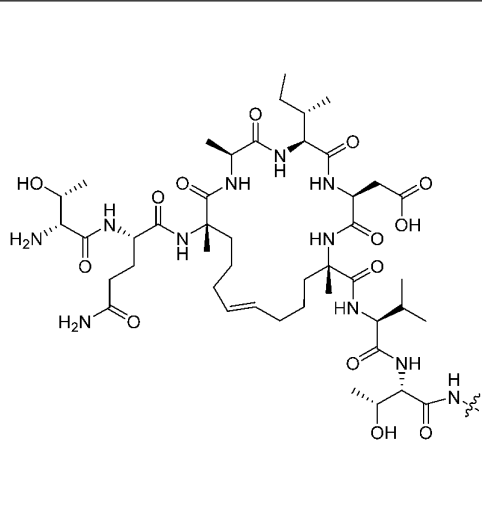
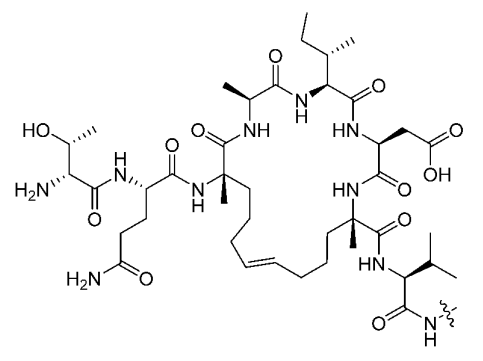
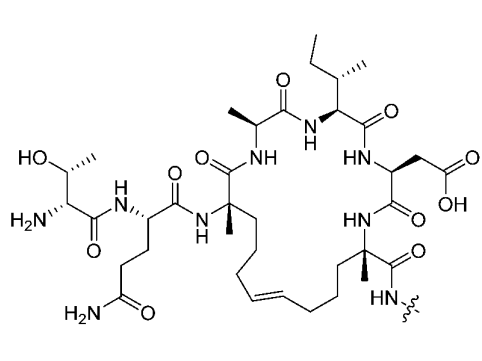
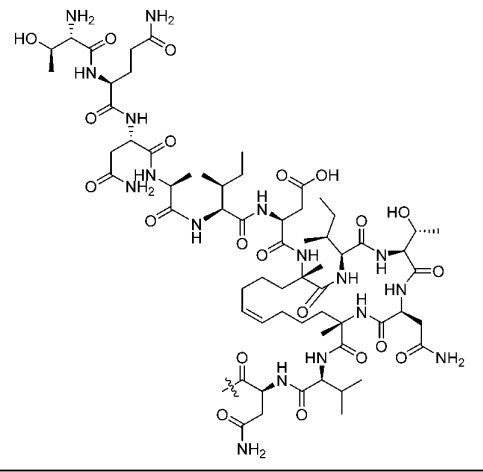
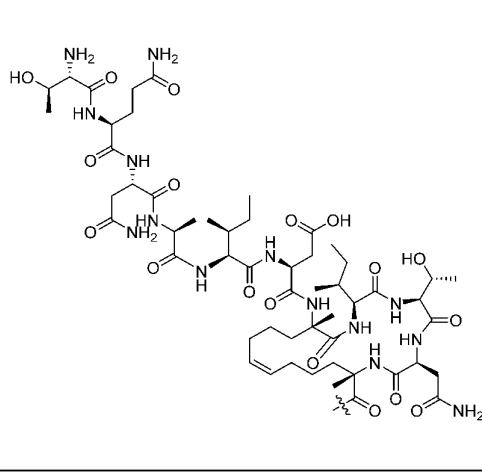
10

20

30

40

50

	
A-39	A-40
	
A-41	A-42
	
A-43	A-44

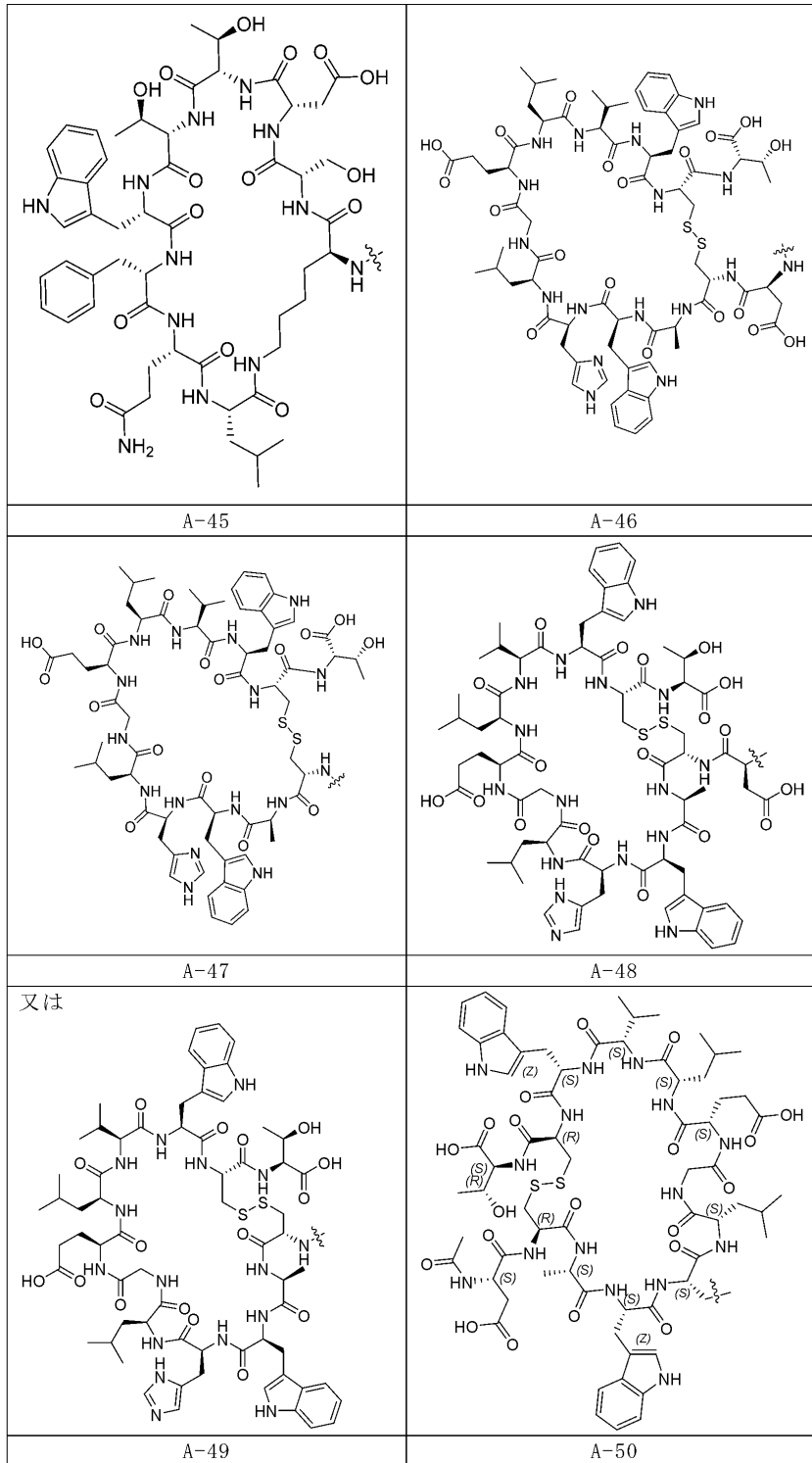
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

【0112】

いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-1であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-2であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-3であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-4であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-5であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、置換されていてもよいA-6であるか、又はそれを含む。いくつかの実施

50

は、ユニバーサル抗体結合部分は、A-48である。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、A-49である。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、A-50である。

【0114】

いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、ペプチド単位を含み、ペプチド単位のC末端を介してリンカー部分に接続されている。いくつかの実施形態では、ペプチド単位のN末端を介してリンカー部分に接続される。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ペプチド単位の側鎖基を介してリンカーに接続される。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、ペプチド単位を含み、任意に、リンカー部分を介して、ペプチド単位のC末端を介して標的結合部分に接続される。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、ペプチド単位を含み、任意に、リンカー部分を介して、ペプチド単位のN末端を介して標的結合部分に接続される。いくつかの実施形態では、ユニバーサル抗体結合部分は、ペプチド単位を含み、任意に、リンカー部分を介して、ペプチド単位の側鎖を介して標的結合部分に接続される。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えばユニバーサル抗体結合部分は、例えば10000、9000、8000、7000、6000、5000、4000、3000、2000、1500、1000未満等の分子量を有する小分子実体であるか、又はそれを含む。適切なそのような抗体結合部分としては、小分子Fc結合部分、例えば、米国特許第9,745,339号、米国特許出願公開第2013/0131321号等に記載されているものが挙げられる。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、その対応する化合物が米国特許第9,745,339号又は米国特許出願公開第2013/0131321号に記載されている化合物のような構造であり、その各々の化合物は、参照により本明細書に独立に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ABTは、H-ABTが米国特許第9,745,339号又は米国特許出願公開第2013/0131321号に記載されている化合物のような構造のものであり、その各々の化合物は、参照により本明細書に独立して組み込まれる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体に結合することができる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体のFc領域に結合することができる。

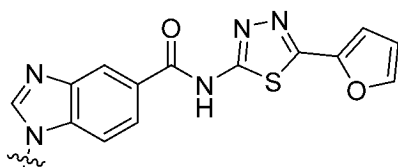
20

【0116】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分、例えばABTは、置換されていてもよい

30

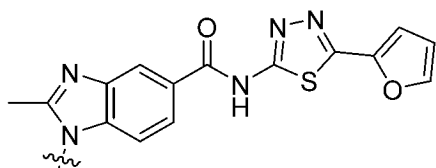
【化66】



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ABTは

40

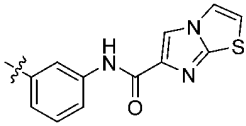
【化67】



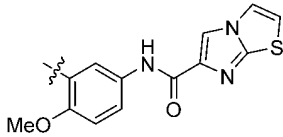
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ABTは、置換されていてもよい

50

【化 6 8】

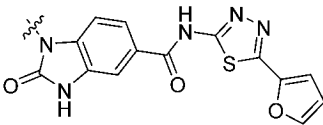


であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、A B Tは
【化 6 9】



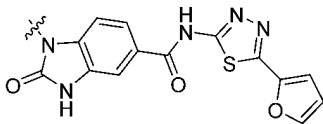
10

であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、A B Tは、置換されていてもよい
【化 7 0】



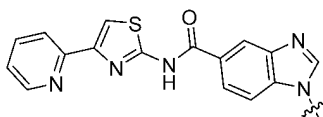
20

であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、A B Tは
【化 7 1】

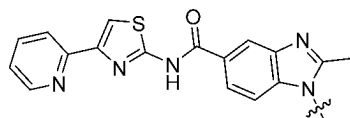


であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、A B Tは、置換されていてもよい
【化 7 2】

30



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、A B Tは
【化 7 3】



40

であるか、又はそれを含む。
【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、トリアジン部分、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 8 6 6 9 3 号に記載されているものである。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、その対応する化合物が米国特許 2 0 0 9 / 0 2 8 6 6 9 3 号に記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は参照により本明細書に独立して組み込まれる。いくつかの実施形態では、A B Tは、H - A B Tが米国特許出願公開第 2

50

009／0286693号に記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体に結合することができる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体のFc領域に結合することができる。

【0118】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、トリアジン部分、例えば、Teng, et al., A strategy for the generation of biomimetic ligands for affinity chromatography. Combinatorial synthesis and biological evaluation of an IgG binding ligand, J. Mol. Recognit. 1999; 12: 67-75 (「Teng」)に記載されているものである。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、その対応する化合物がTengに記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は参照により本明細書に独立して組み込まれる。いくつかの実施形態では、ABTは、H-ABTがTengに記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は、独立して、参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体に結合することができる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体のFc領域に結合することができる。

10

【0119】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、トリアジン部分、例えば、Uttamchandani, et al., Microarrays of Tagged Combinatorial Triazine Libraries in the Discovery of Small-Molecule Ligands of Human IgG, J Comb Chem. 2004 Nov-Dec; 6(6): 862-8 (「Uttamchandani」)に記載されているものである。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、その対応する化合物がUttamchandaniに記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は参照により本明細書に独立して組み込まれる。いくつかの実施形態では、ABTは、H-ABTがUttamchandaniに記載されている化合物のような構造のものであり、その化合物は、参照により本明細書に独立して組み込まれる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体に結合することができる。いくつかの実施形態では、そのような化合物は、抗体のFc領域に結合することができる。

20

30

【0120】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質Aの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質Gの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質Lの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質Zの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質LGの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質LAの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、タンパク質AGの1つ以上の結合部位に結合する。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、Choe, W., Durgannavar, T. A., & Chung, S. J. (2016). Fc-binding ligands of immunoglobulin G: An overview of high affinity proteins and peptides. Materials, 9(12). <https://doi.org/10.3390/ma9120994>に記載されている。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ヌクレオチド結合部位に結合することができる。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ヌクレオチド結合部位に結合することができる小分子部分である。いくつかの実施形態では、小分子はトリプタミンである。い

50

くつかの実施形態では、A B T は、H - A B T はトリプタミンであるような構造である。特定の有用な技術は、Mustafaoglu, et al., Antibody Purification via Affinity Membrane Chromatography Method Utilizing Nucleotide Binding Site Targeting With A Small Molecule, Analyst. 2016 November 28; 141 (24): 6571-6582に記載されている。

【0122】

ユニバーサル抗体結合部分を含む抗体結合部分の同定及び／又は評価及び／又は特徴付け、並びに／又はARMにおけるそれらの利用、例えば国際公開第2019/023501号に記載されているもの等、多くの技術が利用可能であり、その技術は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、IgGに選択的に結合することができる部分（例えば、小分子部分、ペプチド部分、核酸部分等）であり、ARMで使用される場合、ADCC及び／又はADCPを提供及び／又は刺激することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドディスプレイ技術（例えば、ファージディスプレイ、非セルラーディスプレイ等）を利用して、抗体結合部分を同定することができる。いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、IgGに結合することができ、任意に、公知の抗体結合剤、例えばプロテインA、プロテインG、プロテインL等と競合することができる部分（例えば、小分子部分、ペプチド部分、核酸部分等）である。

【0123】

当業者に認識されるように、様々な特性及び活性（例えば、異なる抗原を認識する抗体、任意の修飾を有する抗体等）の抗体が、本開示に記載される抗体結合部分によって動員され得る。いくつかの実施形態では、そのような抗体は、例えば治療目的のために対象に投与される抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分によって動員される抗体は、異なる抗原に向けた抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分によって動員される抗体は、抗原が標的細胞（例えば、SARS-CoV-2に感染した細胞等の標的細胞）の表面又は細胞膜上に存在しない抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体結合部分によって動員される抗体は、標的（例えば、SARS-CoV-2に感染した細胞等の標的細胞）の表面又は細胞膜上に存在する抗原を標的としない抗体を含む。いくつかの実施形態では、標的細胞の表面上の抗原は、そのような抗原に結合する動員された抗体の構造、立体配座、及び／又は1つ以上の特性及び／又は活性を妨害し得る。いくつかの実施形態では、当業者に認識されるように、提供される技術は、多様な特異性の抗体を動員するユニバーサル抗体結合部分を含み、動員される抗体の1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%のパーセント以下が、同じ抗原、タンパク質、脂質、炭水化物等に向けたものである。とりわけ、本開示の1つの利点は、ユニバーサル抗体結合部分を含む提供される技術が、血清中に存在するもの等の抗体の多様なプールを利用することである。いくつかの実施形態では、本開示のユニバーサル抗体結合部分（例えば、ARMのもの）を複数の抗体と接触させ、複数の抗体の1%、2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%又は99%のパーセント以下が、同じ抗原、タンパク質、脂質、炭水化物等に向けたものである。いくつかの実施形態では、動員された抗体はIVIGにおける抗体である。いくつかの実施形態では、IVIGは、薬剤又は組成物の前に、薬剤又は組成物と同時に、又は薬剤又は組成物の後に投与され得る。とりわけ、様々なタイプの免疫グロブリン構造の抗体が動員され得る。いくつかの実施形態では、IgGの1つ以上のサブクラスが動員される。いくつかの実施形態では、動員された抗体はIgG1を含む。いくつかの実施形態では、動員された抗体はIgG2を含む。いくつかの実施形態では、動員された抗体はIgG3を含む。いくつかの実施形態では、動員された抗体はIgG1及びIgG2であるか、又はそれらを含む

。いくつかの実施形態では、動員された抗体は I g G 1、I g G 2 及び I g G 4 であるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 及び I g G 4 であるか、又はそれらを含む。動員された抗体は、様々なタイプの受容体、例えば、様々なタイプの免疫細胞によって発現される受容体と相互作用し得る。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、様々な種類の F c 受容体と効果的に相互作用し、所望の免疫活性を提供することができる。いくつかの実施形態では、動員された抗体は免疫細胞を動員することができる。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、h F c γ R I I I A と効果的に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、マクロファージ上の h F c γ R I I I A と効果的に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、マクロファージは、ウイルス、例えば S A R S - C o V - 2 ウイルス、及び／又はそれに感染した細胞に向けて A D C C 及び／又は A D C P 活性を提供するために動員される。いくつかの実施形態では、N K 細胞は、免疫活性を提供するために動員される。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、h F c γ R I I I A と効果的に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、動員された抗体は、樹状細胞上の h F c γ R I I I A と効果的に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、本開示の薬剤中の抗体部分は、本明細書に記載の動員された抗体の 1 つ以上の特性、構造及び／又は活性を含む。

10

S A R S - C o V - 2

【0124】

S A R S - C o V - 2 は B 型ベータコロナウイルスに属し得、重度の呼吸器の問題を引き起こし得ることが報告されている。咳、発熱、呼吸困難及び／又は息切れは、一般的な症状の 1 つであると報告されている。S A R S - C o V - 2 による感染は C O V I D - 1 9 をもたらすと報告されている。S A R S - C o V - 2 は、世界中で多数の確認された症例及び死亡を引き起こしている。

20

【0125】

報告によれば、S A R S - C o V - 2 は、ヒト細胞を感染させるための受容体としてヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (A C E 2) を利用することができる。S A R S - C o V - 2 スパイク (S) タンパク質 S 2 サブユニットは、宿主細胞とのウイルス融合及び宿主細胞への侵入を媒介するのに重要な役割を果たすことが報告されており、そこではヘプタッドリピート 1 (H R 1) 及びヘプタッドリピート 2 (H R 2) が相互作用して 6 ヘリックスバンドル (6 - H B) を形成することができ、場合によっては、ウイルス膜及び細胞膜を融合のために近接させると報告されている。

30

【0126】

遺伝的変異が S A R S - C o V - 2 について報告されている。いくつかの実施形態では、提供される技術は、1 つ以上又は全ての S A R S - C o V - 2 バリエーション (例えば、特定の又は普遍的な要素を標的とすることによって) を標的とすることができる。

標的結合部分

【0127】

いくつかの実施形態では、本開示は、S A R S - C o V - 2 ウイルス又はそれに感染した細胞に結合することができる薬剤を提供する。とりわけ、本開示の薬剤は、S A R S - C o V - 2 スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる標的結合部分を含む。いくつかの実施形態では、本開示は、S A R S - C o V - 2 スパイクタンパク質又はその断片に結合することができる薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、ペプチド部分であるか、又はそれを含む。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、標的結合部分は、ペプチド剤であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、ペプチド部分である。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、より直鎖状又は環状のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、環状構造を含むペプチド部分であるか、又はそれを含む。

【0129】

50

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、 $R^{CN} - (Xaa)y - R^{CC}$ の構造又はその塩を有する。いくつかの実施形態では、提供される標的結合部分は、 $R^{CN} - (Xaa)y - R^{CC}$ の部分又はその塩（例えば、1つ以上の-Hを除去して、一価、二価又は多価部分を形成する）である。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、本明細書中に記載される $-(Xaa)y-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載されるように、標的結合部分は、N末端、C末端又は中間残基を介して分子の残りの部分、抗体部分又は抗体結合部分に接続され得る。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa)y-$ は、
 $-(Xaa^T0)y0 - (Xaa^T1)y1 - Xaa^T2 - (Xaa^T3)y3 - Xaa^T4 - (Xaa^T5)y5 - (Xaa^T6)y6 - (Xaa^T7)y7 - (Xaa^T8)y8 - Xaa^T9 - (Xaa^T10)y10 - (Xaa^T11)y11 - (Xaa^T12)y12 -$ 又はその塩形態を含む。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、 Xaa^T0 、 Xaa^T1 、 Xaa^T2 、 Xaa^T3 、 Xaa^T4 、 Xaa^T5 、 Xaa^T6 、 Xaa^T7 、 Xaa^T8 、 Xaa^T9 、 Xaa^T10 、 Xaa^T11 、及び Xaa^T12 の各々は、独立して、式A-Iの構造を有するアミノ酸又はその塩の残基である。いくつかの実施形態では、 Xaa^T0 、 Xaa^T1 、 Xaa^T2 、 Xaa^T3 、 Xaa^T4 、 Xaa^T5 、 Xaa^T6 、 Xaa^T7 、 Xaa^T8 、 Xaa^T9 、 Xaa^T10 、 Xaa^T11 、及び Xaa^T12 の各々は、独立して、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ 又はその塩である。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、 $y0$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y0$ は1~20である。いくつかの実施形態では、 $y0$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20である。

【0132】

いくつかの実施形態では、 $y1$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y1$ は1である。いくつかの実施形態では、 $y1$ は2である。いくつかの実施形態では、 $y1$ が0である場合、 $-(Xaa)y-$ を含む部分、例えば標的結合部分は、そのN末端を介して別の部分に接続していない。

【0133】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T1)y1-$ は、ターンを形成するのに適したジペプチド残基又はアミノ酸残基であるか、それを含む。様々な適切な構造が利用可能であり、本開示に従って利用することができる。

30

【0134】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T1)y1-$ は、L-プロリン、D-プロリン、プロリン誘導体、L-セリン、D-セリン、グリシン、L-シュードプロリン、又はD-プロセドプロリンの残基であるか、又はそれを含む。

【0135】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T1)y1-$ は、式A-Iの構造を有するアミノ酸又はその塩の残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T1)y1-$ は、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ の構造を有するアミノ酸又はその塩の残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $y1$ は1である。

40

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それらの介在原子と一緒にあって、介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン、及びケイ素から独立して選択される0~5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3~10員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{a1} 及び R^{a2} は、それらの介在原子と一緒にあって、介在原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される0~1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3~6員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

50

、 R^{a2} は、疎水性、中性又は負に帯電している。いくつかの実施形態では、 $-Xa a^T 2-$ は、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ の構造又はその塩形態を有し、 R^{a2} は、疎水性、中性又は負に帯電している。いくつかの実施形態では、 $Xa a^T 2$ は、疎水性側鎖を含む。いくつかの実施形態では、疎水性側鎖は、ポケットと相互作用するのに十分な体積である。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、 $-L^a-R'$ であり、 L^a は、1～5個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim C_{10}$ 脂肪族又は $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられる。

【0143】

いくつかの実施形態では、 L^a は、1～5個のヘテロ原子を有する $C_3 \sim C_{10}$ 脂肪族又は $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-S(O)-$ 、又は $-S(O)_2-$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい二価 C_3 アルキレン基であり、1つ以上のメチレン単位は、 $-O-$ 又は $-S-$ で、任意に、独立して置き換えられる。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、又は $-CH_2-S-CH_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2-O-CH_2-$ である。

【0144】

いくつかの実施形態では、 R' は、 $C_1 \sim 30$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim 30$ ヘテロ脂肪族、 $C_6 \sim 30$ アリール、 $C_6 \sim 30$ アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_6 \sim 30$ アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R' は置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R' は、置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R' は置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R' はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R' は置換フェニルであり、各置換基は、 $-OH$ 、ハロゲン、及び1つ以上のハロゲン又は $-OH$ で置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ から独立して選択される。

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、 $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0146】

いくつかの実施形態では、 L^{a1} は共有結合である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、 $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^{a2} 及び R^{a3} が結合している炭素はS配置の炭素である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} 及び R^{a3} が結合している炭素はR配置の炭素である。

。

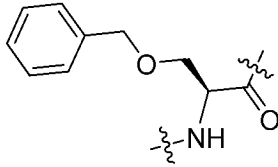
【0149】

いくつかの実施形態では、 L^a は共有結合である。

【0150】

いくつかの実施形態では、 $-Xaa^T{}^2-$ は、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Arg 又はシトルリンの残基である。いくつかの実施形態では、 $-Xaa^T{}^2-$ は

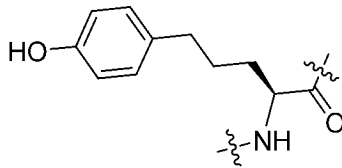
【化75】



10

である。いくつかの実施形態では、 $-Xaa^T{}^2-$ は

【化76】



20

である。

【0151】

いくつかの実施形態では、 y_3 は0である。いくつかの実施形態では、 y_3 は1～10である。いくつかの実施形態では、 y_3 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。いくつかの実施形態では、 y_3 は1である。いくつかの実施形態では、 y_3 は2である。いくつかの実施形態では、 y_3 は3である。いくつかの実施形態では、 y_3 は4である。いくつかの実施形態では、 y_3 は5である。いくつかの実施形態では、 y_3 は6である。いくつかの実施形態では、 y_3 は7である。いくつかの実施形態では、 y_3 は8である。いくつかの実施形態では、 y_3 は9である。いくつかの実施形態では、 y_3 は10である。

30

【0152】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T{}^3)y_3-$ は、TFであるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T{}^3)y_3-$ は、TFであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T{}^3)y_3-$ は、TFLLKYであるか、又はそれを含む。

【0153】

本明細書に記載されるように、 $Xaa^T{}^4$ 及び $Xaa^T{}^9$ の各々は、独立して、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の残基であり、 $Xaa^T{}^4$ は、任意に、リンカーを介して $Xaa^T{}^9$ に接続されている。いくつかの実施形態では、リンカーは L^a であり、 $Xaa^T{}^4$ の骨格原子及び $Xaa^T{}^9$ の骨格原子に結合している。いくつかの実施形態では、リンカーは L^a であり、 $Xaa^T{}^4$ の骨格炭素原子及び $Xaa^T{}^9$ の骨格炭素原子に結合している。いくつかの実施形態では、リンカーは L^a であり、 $Xaa^T{}^4$ のアルファ炭素原子及び $Xaa^T{}^9$ のアルファ炭素原子に結合している。いくつかの実施形態では、 $Xaa^T{}^4$ 及び $Xaa^T{}^9$ の側鎖は、 L^a を介して共有結合している。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S-S-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-CH_2-CH_2-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-O-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-S-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-S-S-$ であるか、又はそれを含む。

40

50

【0154】

いくつかの実施形態では、 $X a a^T 4$ は $C y s$ である。いくつかの実施形態では、 $X a a^T 9$ は $C y s$ である。

【0155】

いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 0 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 1 ~ 10 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 1 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 2 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 3 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 4 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 5 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 6 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 7 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 8 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 9 である。いくつかの実施形態では、 $y 5$ は 10 である。

10

【0156】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $L K Y$ であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $-L K Y X a a^T 5 -$ であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $L K Y N$ であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $Y N K$ であるか、それを含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、任意にリンカーを介して分子の残りに接続されている。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、任意にリンカーを介して抗体部分又は抗体結合部分に接続されている。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $-(X a a^T 6) y 6 -$ に結合している $X a a^T 5$ に結合しているリンカーを介して分子の残りに接続されている。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、 $X a a^T 5$ の側鎖を介して任意にリンカーを介して分子の残り又は抗体部分又は抗体結合部分に接続されている。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 5) y 5 -$ は、リジン残基の側鎖変化を介して任意にリンカーを介して分子又は抗体部分又は抗体結合部分の残りに接続されている。

20

【0158】

いくつかの実施形態では、 $y 6$ は 0 である。いくつかの実施形態では、 $y 6$ は 1 である。いくつかの実施形態では、 $y 6$ は 2 である。

30

【0159】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 6) y 6 -$ は、ターンを形成するのに適したジペプチド残基又はアミノ酸残基、例えば、 $-(X a a^T 1) y 1 -$ について記載されるものであるか、それらを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 6) y 6 -$ は、 L -プロリン、 D -プロリン、プロリン誘導体、 L -セリン、 D -セリン、グリシン、 L -シユードプロリン、又は D -プセドプロリンの残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 6) y 6 -$ は、式 $A - I$ の構造を有するアミノ酸又はその塩の残基であるか、又はその残基を含み、 $R^{a 1}$ 及び $R^{a 2}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、置換されていてもよい 3 ~ 10 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 6) y 6 -$ は、 $-N(R^{a 1}) - L^{a 1} - C(R^{a 2})(R^{a 3}) - L^{a 2} - C O -$ の構造を有する残基又はその塩であるか、又はそれを含み、 $R^{a 1}$ 及び $R^{a 2}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、介在原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 10 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、 $R^{a 1}$ 及び $R^{a 2}$ は、それらの介在原子と一緒にあって、介在原子に加えて、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される 0 ~ 1 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3 ~ 6 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

40

【0160】

50

いくつかの実施形態では、形成された環は単環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は二環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は多環式である。いくつかの実施形態では、形成された環は飽和している。いくつかの実施形態では、形成された環は、部分不飽和である。いくつかの実施形態では、形成された環は、置換されている。いくつかの実施形態では、形成された環は、非置換である。いくつかの実施形態では、形成された環は3員である。いくつかの実施形態では、形成された環は4員である。いくつかの実施形態では、形成された環は5員である。いくつかの実施形態では、形成された環は6員である。いくつかの実施形態では、形成された環は7員である。

【0161】

いくつかの実施形態では、 $L^a 1$ は共有結合である。いくつかの実施形態では、 $L^a 2$ は共有結合である。

10

【0162】

いくつかの実施形態では、 $R^a 3$ は、 $-H$ である。いくつかの実施形態では、 $R^a 3$ は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 $R^a 3$ はメチルである。いくつかの実施形態では、 $R^a 3$ は置換メチルである。いくつかの実施形態では、 $R^a 3$ はベンジルである。いくつかの実施形態では、 $R^a 2$ 及び $R^a 3$ はS配置で結合されている。いくつかの実施形態では、 $R^a 2$ 及び $R^a 3$ が結合している炭素はR配置である。

【0163】

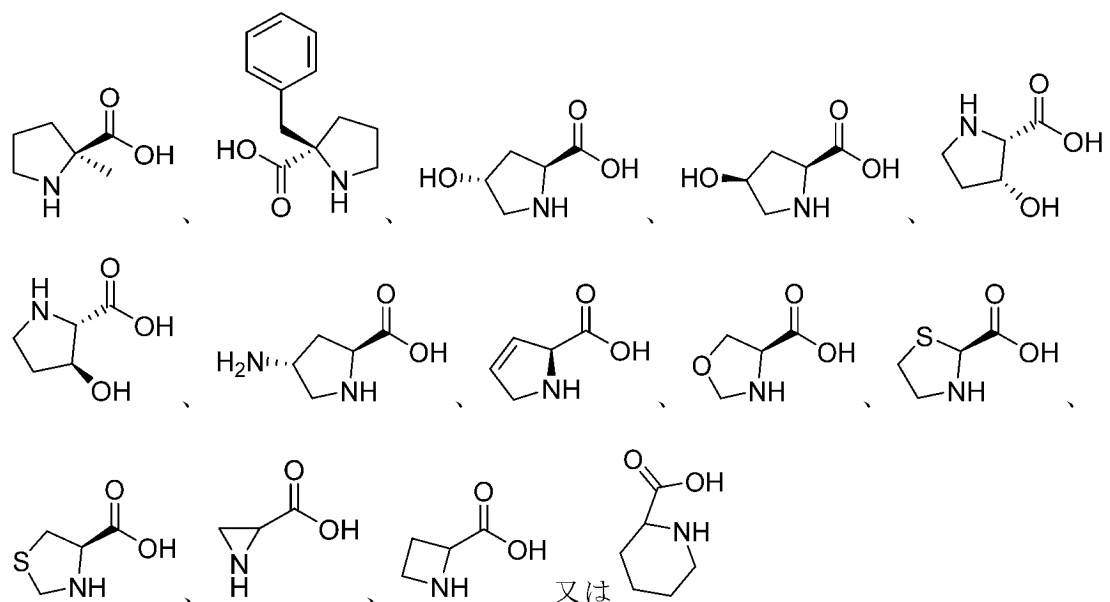
いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T 6)_y 6-$ は、D-Ser残基であるか、又はそれを含む。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T 6)_y 6-$ は、

【化77】



30

40

の残基であるか、又はそれを含む。

【0165】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T 6)_y 6-$ は、負に帯電した基（例えば、生理学的pH、約7等において）を含むか、又は負に帯電した基で更に置換された残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、負に帯電した基は、 $-COOH$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-L^a-COOH$ を含むか、又は $-L^a-COOH$ で更に置換された残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-L^a-COOH$ は、環（例えば、プロリン残基中の環又はその類縁体）の側鎖又は置換基

50

の一部である。

【0166】

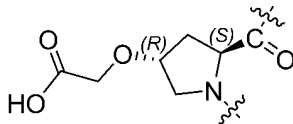
いくつかの実施形態では、 L^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族、又は1～5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)N(R')-$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')-$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられる。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $-O-CH_2-$ である。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T6)y6-$ は、

【化78】



の構造を有する残基であるか、又はそれを含む。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T6)y6-$ が負に帯電した基を含む場合、 $y6$ は0である。

【0169】

いくつかの実施形態では、 $y6$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y6$ は1である。

【0170】

本明細書に記載されるように、 Xaa^T7 は、アミノ酸又はアミノ酸類縁体の負に帯電した残基である。いくつかの実施形態では、 Xaa^T7 は $-COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、 Xaa^T7 はD又はEである。いくつかの実施形態では、Dである。いくつかの実施形態では、Eである。

30

【0171】

いくつかの実施形態では、 $y7$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は1～10である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は1である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は2である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は3である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は4である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は5である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は6である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は7である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は8である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は9である。いくつかの実施形態では、 $y7$ は10である。

40

【0172】

いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、GTIであるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、GTI- Xaa^T8- であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、GTI- Xaa^T8 -DAであるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、G- Xaa^T8 -IT- Xaa^T8- であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、-G- Xaa^T8 -IT- Xaa^T8- であるか、又はそれを含み、各 Xaa^T8 は独立してアルファアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T8)y8-$ は、GTITDAであるか、それを含む。

【0173】

50

いくつかの実施形態では、 $X a a^T 9$ はCysである。いくつかの実施形態では、 $X a a^T 4$ 及び $X a a^T 9$ は独立してCysであり、ジスルフィド結合-S-S-を形成する。

【0174】

いくつかの実施形態では、 $y 10$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は1～10である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は1である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は2である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は3である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は4である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は5である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は6である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は7である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は8である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は9である。いくつかの実施形態では、 $y 10$ は10である。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 10) y 10-$ は、DAVであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 10) y 10-$ は、Aであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 2) y 2-$ は、AVADであるか、又はそれを含む。

【0176】

いくつかの実施形態では、 $y 11$ は1である。いくつかの実施形態では、 $y 11$ は2である。いくつかの実施形態では、 $y 11$ は3である。いくつかの実施形態では、 $y 11$ は4である。いくつかの実施形態では、 $y 11$ は5である。

20

【0177】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、疎水性又は負に帯電した残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、L-Ala、D-Ala、Aib、Gly、又は負に帯電した残基であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、疎水性残基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、L-Aibであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、Aibである。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、-Ala-Aib-であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ は、-Ala-Aib-である。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、 $y 12$ は0である。いくつかの実施形態では、 $y 12$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20である。

【0179】

いくつかの実施形態では、 $(X a a) 1$ は、Y Aib Y Yであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $(X a a) 2$ はグルタミンであり、リジンである $(X a a) 4$ と環状ペプチドを形成する。いくつかの実施形態では、 $(X a a) 7$ は、グルタミンである $(X a a) 10$ と環状ペプチドを形成するLysである。

40

【0180】

いくつかの実施形態では、 $-(X a a) y$ を含む部分、例えば標的結合部分は、そのC末端を介して、任意にリンカーを介して、分子、抗体部分又は抗体結合部分の残りに結合している。いくつかの実施形態では、 $-(X a a^T 11) y 11-$ 又は $-(X a a^T 12) y 12-$ は、任意に、リンカーを介して、分子、抗体部分又は抗体結合部分の残りに結合している。

【0181】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(X a a) y-$ は、以下から選択される配列又は以下から選択される配列に基づいて設計された配列であるか、又はそれを含む：

50

【化 7 9】

番号	配列
P1	FKLPLGIM(K)ITNFRILTAFS(L)
P2	PTT(K)FMLKYDENGITDAVDC
P3	VLYNST(S)FSTFKCYGVSATK
P4	PALNCYWPLM(K)DYGFYTTSGI
P5	RDVSD(F)TDSVRDPKTSEILD
P6	YQDVNCTDVS(P)TAIHADQLTP
P7	SNNTIAIPTNFS(L)ISITTEVM
P8	QYGSFC(T)QLNRALSGIAA(V)EQ
P9	GIGVT(A)QNVLYENQKQIANQF
P10	IQK(E)EIDRLNEVAKNLNESLI

10

【0182】

本開示を読む当業者は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質と同様の構造のタンパク質、例えば、SARS-CoVの対応するタンパク質（SARS-CoV-1と呼ばれる場合がある）の標的結合部分が、直接又は更なる改変のいずれかで、本開示に従って利用され得ることを理解するであろう。

20

【0183】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、ACE2又はその断片（例えば、aa24～45又はその断片）又は対応する配列であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。

【0184】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、ACE2又は対応する配列のaa24～45若しくはその断片であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。

【0185】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQS又はその断片であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。いくつかの実施形態では、－(Xaa)y－は、IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSであるか、又はそれを含む。

30

【0186】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のHRドメインであるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のHR1であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質のHR2であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL又はその断片であるか若しくはそれを含むか、又はそれに基づいて設計された配列であるか若しくはそれを含む。

40

【0187】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－は、スパイクタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は－(Xaa)y－

50

は、スパイクタンパク質の S 1 ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ は、スパイクタンパク質の S 2 ドメインに結合する。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ は、スパイクタンパク質の S 2 ドメインの HR 1 領域に結合する。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ は、スパイクタンパク質の S 2 ドメインの HR 2 領域に結合する。いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ は、スパイクタンパク質の S 1 / 2 ドメインに結合する。

【0188】

いくつかの実施形態では、薬剤はスパイクタンパク質（例えば、S 1 及び／又は S 2 ドメインで）に結合し、ウイルスが ACE 2 受容体に結合するのを阻止し、ヒト細胞に感染する。いくつかの実施形態では、薬剤は、FcγRII-I 受容体との相互作用を介して、免疫細胞を動員してウイルス及び／又はウイルス感染細胞（例えば、マクロファージ、NK 細胞等）を攻撃、阻害、死滅又は除去する。いくつかの実施形態では、薬剤は樹状細胞を動員し、いくつかの実施形態では、免疫系を誘導し、促進し、助長し、増強し、又は誘発してタンパク質に適応させる。いくつかの実施形態では、長期免疫が提供される。いくつかの実施形態では、免疫記憶細胞（例えば、T 細胞及び／又は B 細胞）を生成して、長期免疫を付与（instill）する。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1 及び IgG 2 を動員する（例えば、ヒト血流中のもの）。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1、IgG 2 及び IgG 4（例えば、ヒト血流中のもの）を動員する。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1、IgG 2、IgG 3、及び IgG 4（例えば、ヒト血流中のもの）を動員する。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1 及び IgG 2（例えば、抗体部分において）を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1、IgG 2 及び IgG 4 を含む。いくつかの実施形態では、薬剤は IgG 1、IgG 2、IgG 3、及び IgG 4 を含む。

【0189】

いくつかの実施形態では、薬剤、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ は、ステープル留めされたペプチド部分であるか、又はそれを含み、ステープリングのために少なくとも 2 つのアミノ酸残基が改変されて共にステープル留めされる。いくつかの実施形態では、ステープルは (i, i + 7) ステープルであり、i はステープルによって接続された第 1 の残基の位置であり、i + 7 はステープルによって接続された第 2 の残基の位置である。

【0190】

いくつかの実施形態では、例えば、 $-(Xaa)_y-$ のもの又はそれを含む提供される薬剤又は標的結合部分は、SARS-CoV-2 又はタンパク質若しくはその断片に対して選択的である。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又は標的結合部分は、例えば、類似の配列及び／又は構造を有するタンパク質との相互作用を介して、2 種類以上のウイルスを標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又はその組成物は、2 つ以上又は全てのコロナウイルスを効果的に標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、ヒトに感染する 2 つ以上又は全てのコロナウイルスを効果的に標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又はその組成物は、スパイクタンパク質又はその断片（例えば、ウイルス以外の部分、ヒト受容体と相互作用する部分、ヒトへの感染に関与する部分等で）の類似の配列／構造を共有する 2 つ以上又は全てのコロナウイルスを効果的に標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、SARS-CoV を標的とする。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、MERS-CoV を標的とする。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、SAR-CoV、SARS-CoV-2 及び／又は MERS-CoV を標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、SAR-CoV 及び SARS-CoV-2 を標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は標的結合部分は、SAR-CoV、SARS-CoV-2 及び MERS-CoV を標的とすることができる。とり

20

30

40

40

50

50

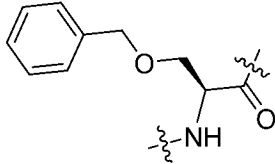
いくつかの実施形態では、提供される薬剤、 $-(Xaa)y-$ 及び又は $-(Xaa^T)$
 y_0- $(Xaa^T^1)y_1-Xaa^T^2-(Xaa^T^3)y_3-Xaa^T^4-(Xaa^T^5)y_5-$
 $(Xaa^T^6)y_6-(Xaa^T^7)y_7-(Xaa^T^8)y_8-Xaa^T^9-$
 $(Xaa^T^{10})y_{10}-(Xaa^T^{11})y_{11}-(Xaa^T^{12})y_{12}-$ は、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ 、 $-Xaa^T^2-$ 、 $-(Xaa^T^6)y_6-$ 、及び $-(Xaa^T^{11})y_{11}-$ のうち1つ以上を含み、それぞれが本明細書に独立して記載される。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Xaa^T^2-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^6)y_6-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^{11})y_{11}-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ 及び $-Xaa^T^2-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Xaa^T^2-$ 及び $-(Xaa^T^6)y_6-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ 及び $-(Xaa^T^6)y_6-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ 、 $-Xaa^T^2-$ 、及び $-(Xaa^T^6)y_6-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-(Xaa^T^1)y_1-$ 、 $-Xaa^T^2-$ 、及び $-(Xaa^T^6)y_6-$ であるか、又はそれを含む。

a^{T2} 、 $-(Xaa^{T6})y6$ 、及び $-(Xaa^{T11})y11$ であるか、又はそれを含む。

【0194】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤、 $-(Xaa)y$ 及び又は $-(Xaa^{T0})y0$ 、 $-(Xaa^{T1})y1$ 、 $-(Xaa^{T2})y2$ 、 $-(Xaa^{T3})y3$ 、 $-(Xaa^{T4})y4$ 、 $-(Xaa^{T5})y5$ 、 $-(Xaa^{T6})y6$ 、 $-(Xaa^{T7})y7$ 、 $-(Xaa^{T8})y8$ 、 $-(Xaa^{T9})y9$ 、 $-(Xaa^{T10})y10$ 、 $-(Xaa^{T11})y11$ 、 $-(Xaa^{T12})y12$ は

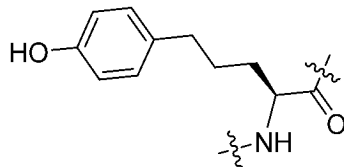
【化80】



10

を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤、 $-(Xaa)y$ 及び又は $-(Xaa^{T0})y0$ 、 $-(Xaa^{T1})y1$ 、 $-(Xaa^{T2})y2$ 、 $-(Xaa^{T3})y3$ 、 $-(Xaa^{T4})y4$ 、 $-(Xaa^{T5})y5$ 、 $-(Xaa^{T6})y6$ 、 $-(Xaa^{T7})y7$ 、 $-(Xaa^{T8})y8$ 、 $-(Xaa^{T9})y9$ 、 $-(Xaa^{T10})y10$ 、 $-(Xaa^{T11})y11$ 、 $-(Xaa^{T12})y12$ は

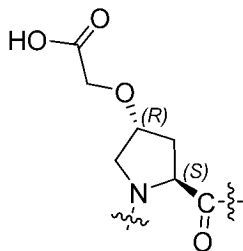
【化81】



20

を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤、 $-(Xaa)y$ 及び又は $-(Xaa^{T0})y0$ 、 $-(Xaa^{T1})y1$ 、 $-(Xaa^{T2})y2$ 、 $-(Xaa^{T3})y3$ 、 $-(Xaa^{T4})y4$ 、 $-(Xaa^{T5})y5$ 、 $-(Xaa^{T6})y6$ 、 $-(Xaa^{T7})y7$ 、 $-(Xaa^{T8})y8$ 、 $-(Xaa^{T9})y9$ 、 $-(Xaa^{T10})y10$ 、 $-(Xaa^{T11})y11$ 、 $-(Xaa^{T12})y12$ は

【化82】



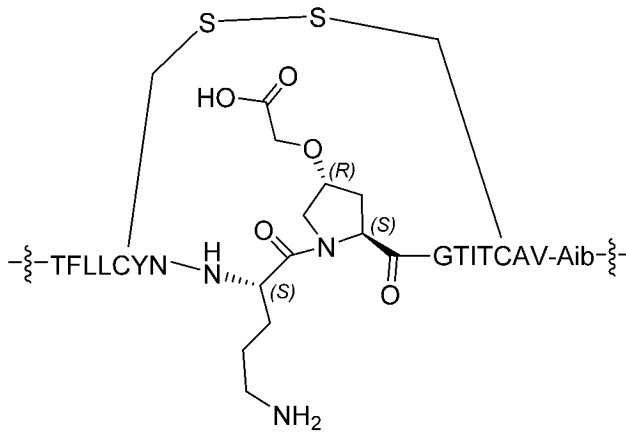
30

を含む。いくつかの実施形態では、

40

50

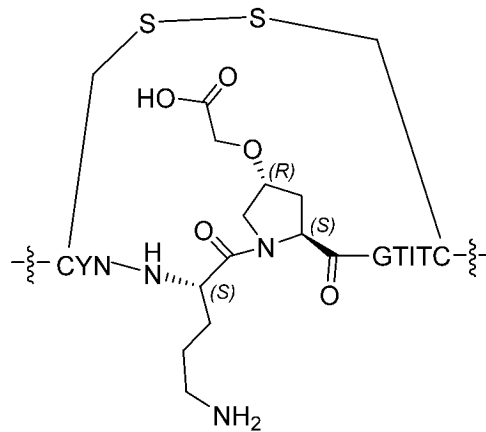
【化 8 3】



10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

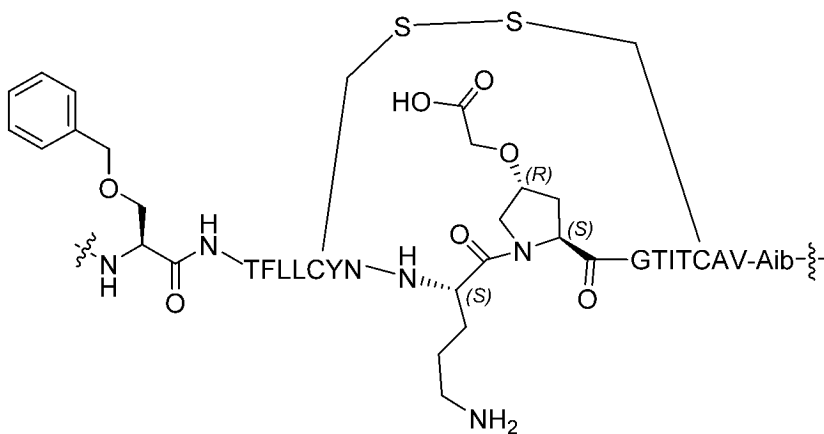
【化 8 4】



20

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

【化 8 5】

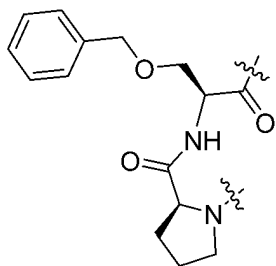


40

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 Lys 残基は、薬剤、例えばリンカーの残りに結合している。いくつかの実施形態では、 D-Ser であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 D-Ser - 酸性アミノ酸残基 - であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 D-Ser - E であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、

50

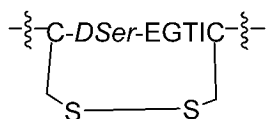
【化 8 6】



10

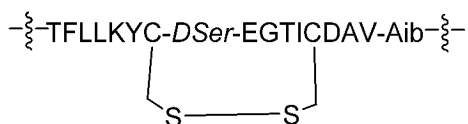
であるか、それを含む。いくつかの実施形態では、

【化 8 7】



であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

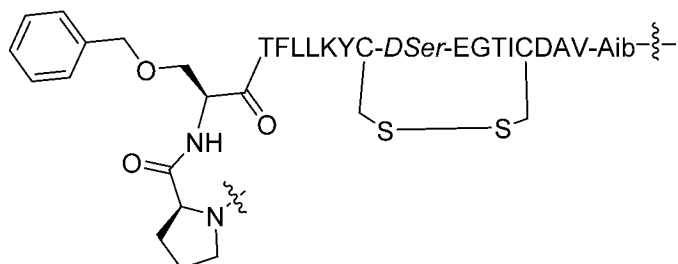
【化 8 8】



20

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

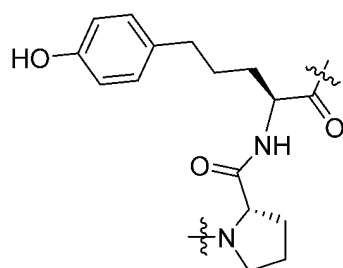
【化 8 9】



30

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

【化 9 0】

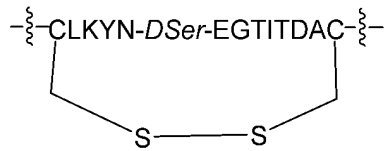


40

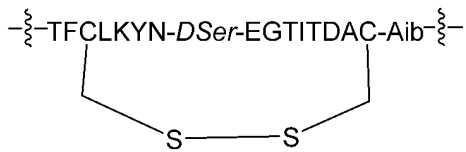
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

50

【化 9 1】

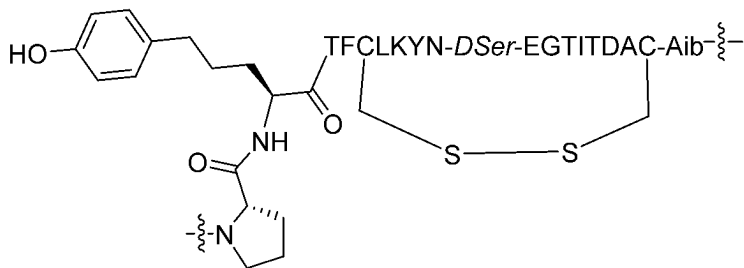


であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、
【化 9 2】



10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、
【化 9 3】



20

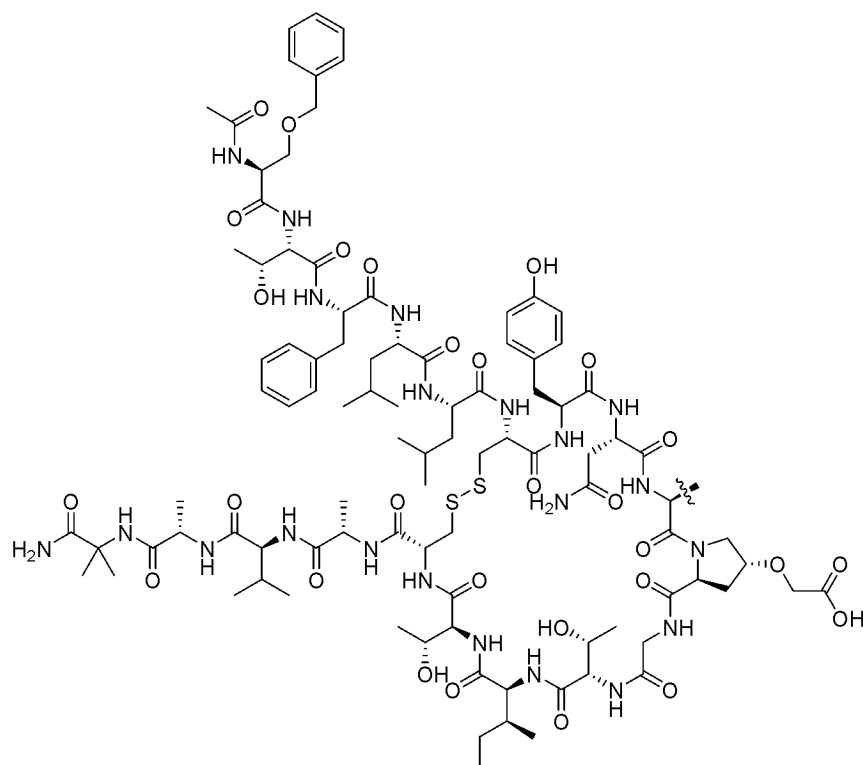
であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、P r o 残基は、薬剤、例えばリンカ
ーの残りに結合している。いくつかの実施形態では、

30

40

50

【化 9 4】

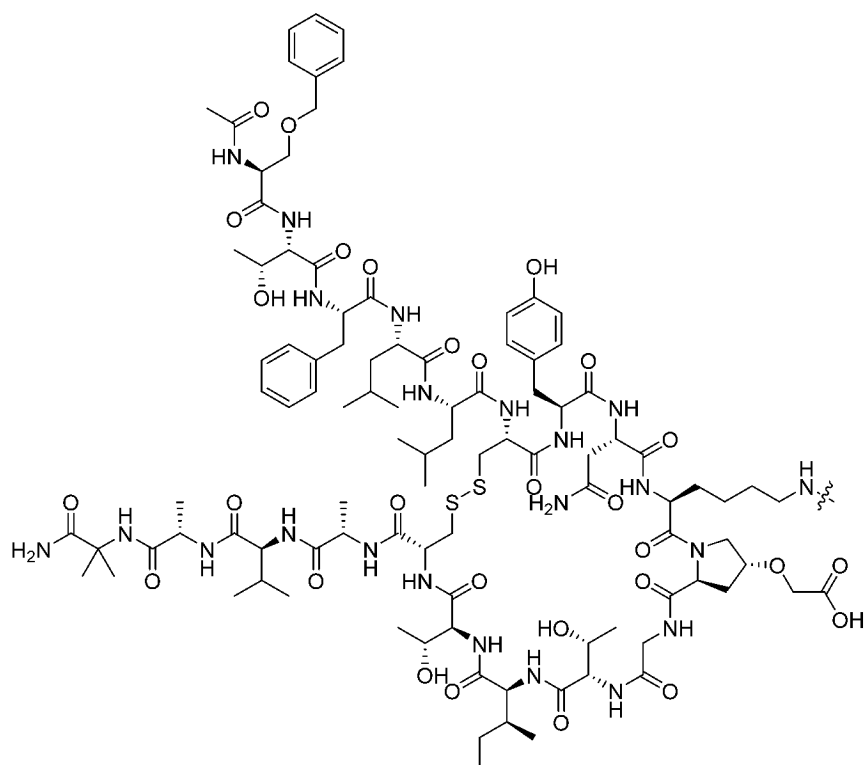


10

20

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

【化 9 5】



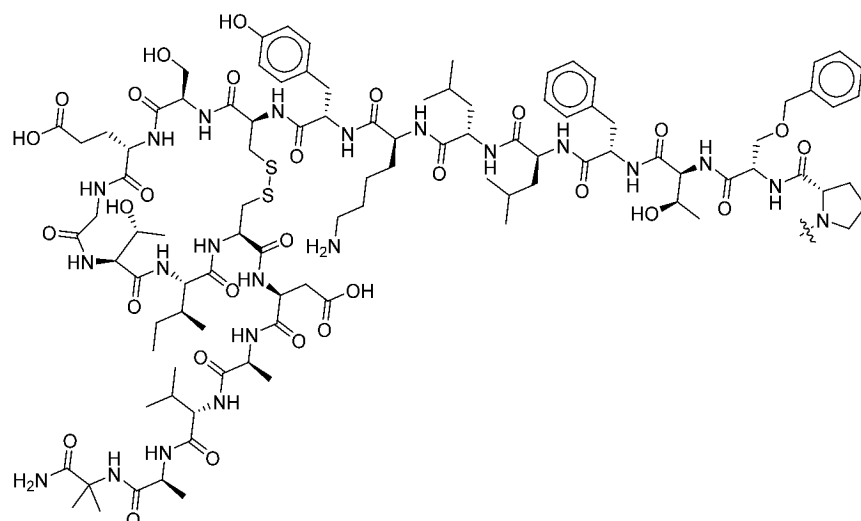
30

40

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

50

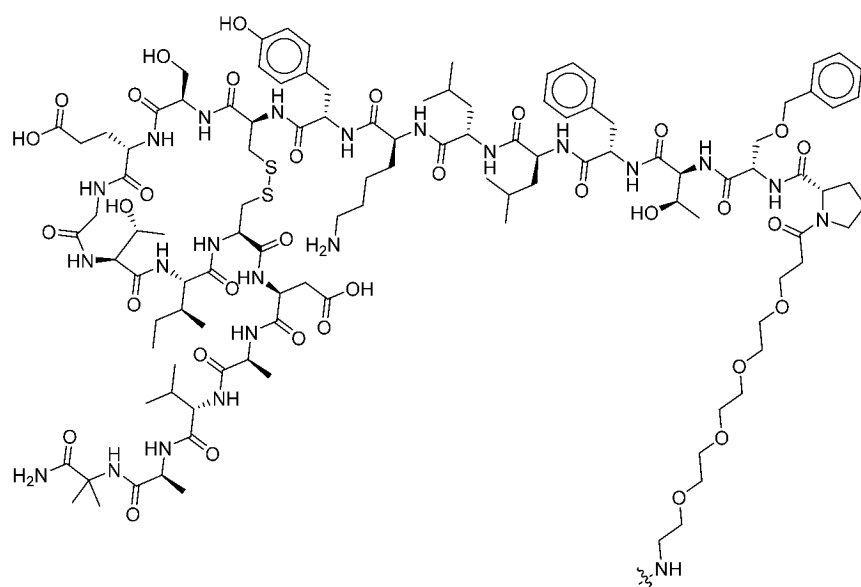
【化 9 6】



10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、
【化 9 7】

20



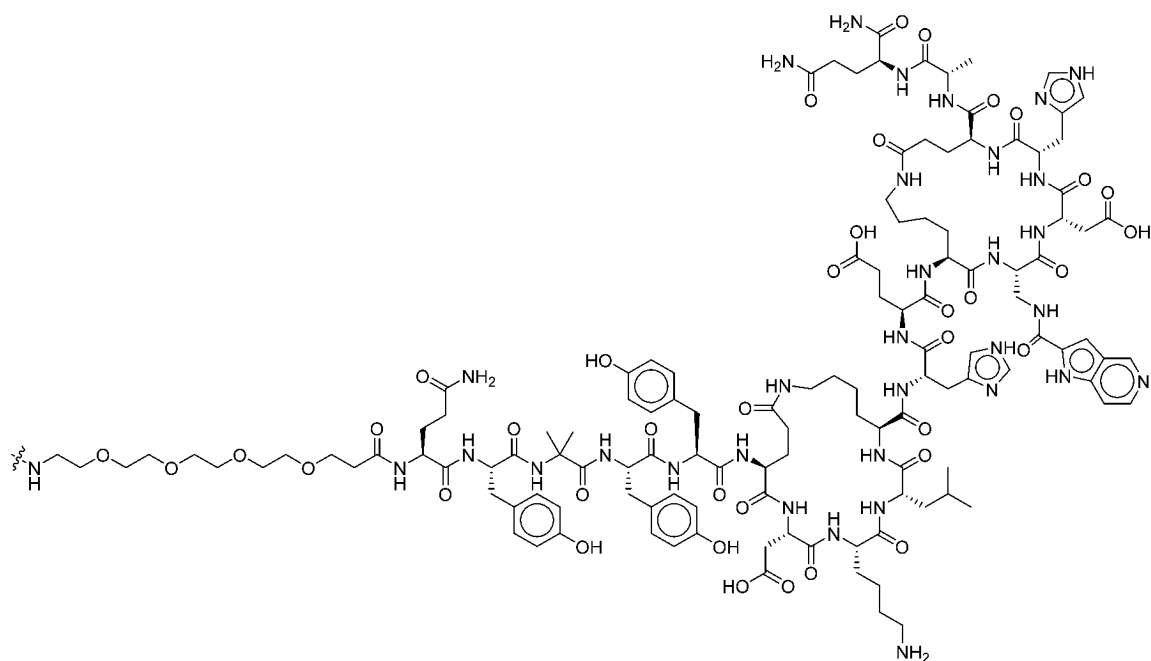
30

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のステープルを含む。いくつかの実施形態では、ステープルはアミド基を含む。いくつかの実施形態では、ステープルはアミド化によって形成される。いくつかの実施形態では、

40

50

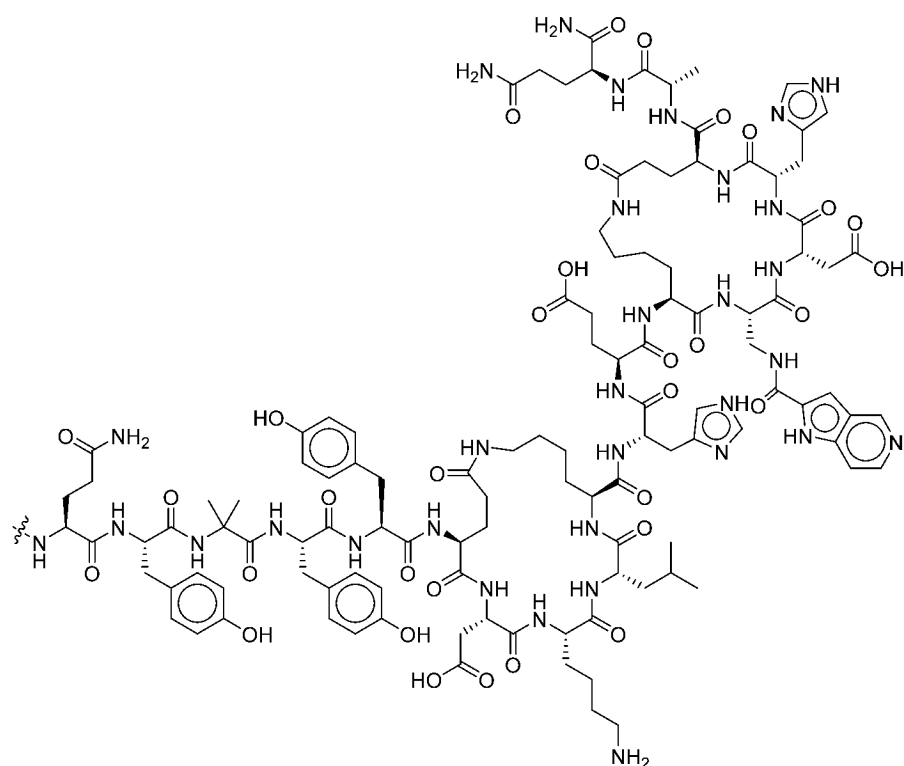
【化 9 8】



10

20

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、
【化 9 9】



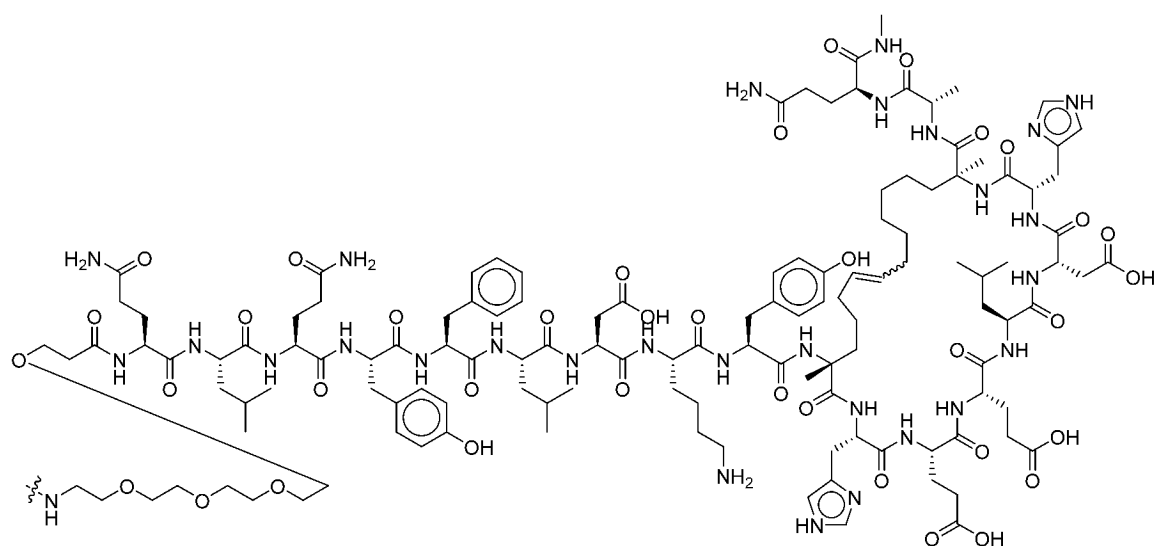
30

40

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、ステープルは二重結合を含む。いくつかの実施形態では、

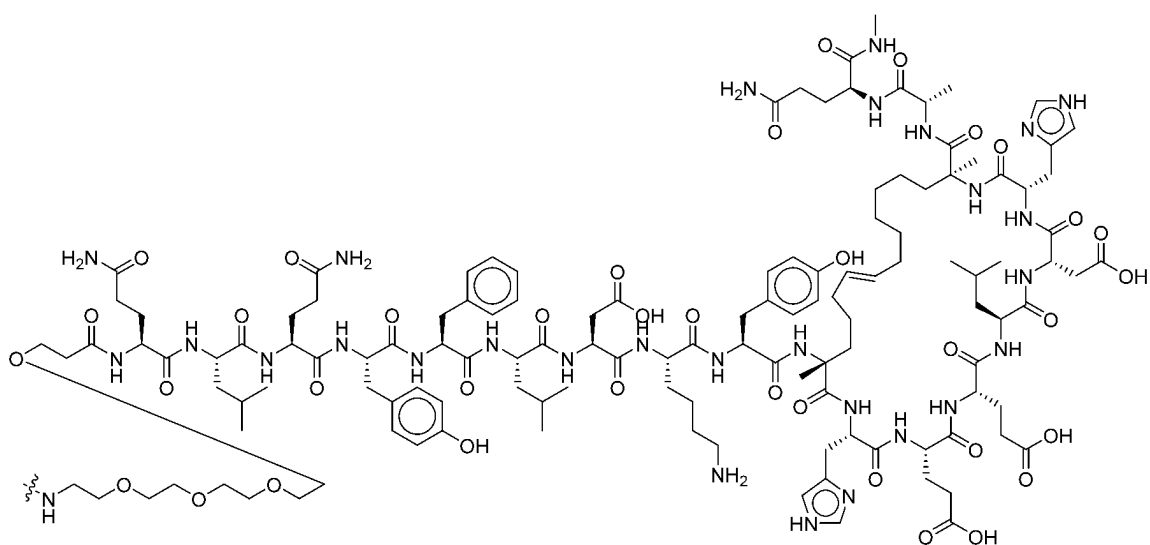
50

【化 1 0 0】



10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、
【化 1 0 1】



20

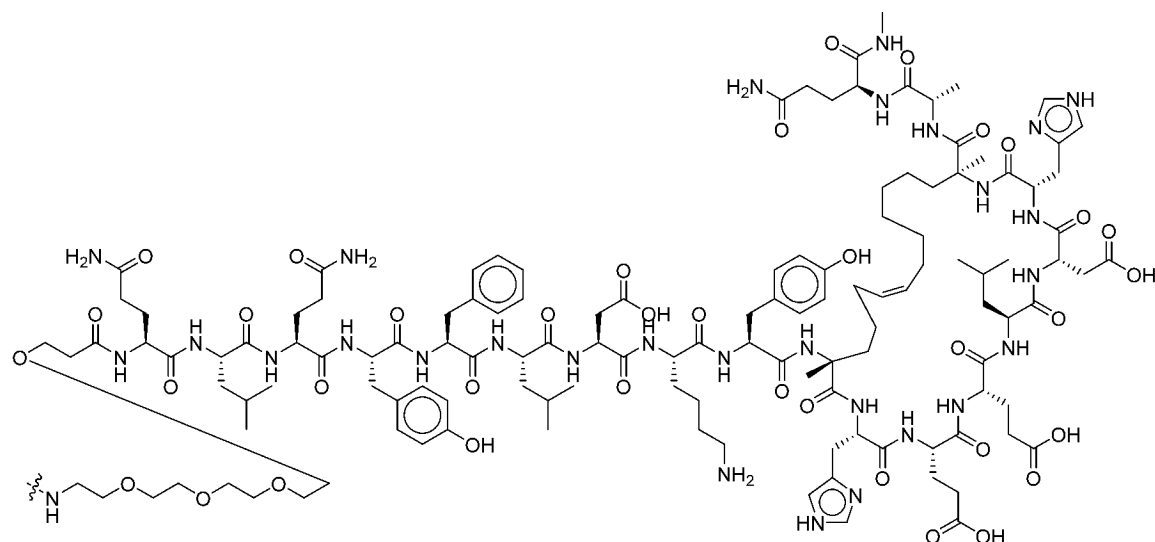
30

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

40

50

【化 1 0 2】

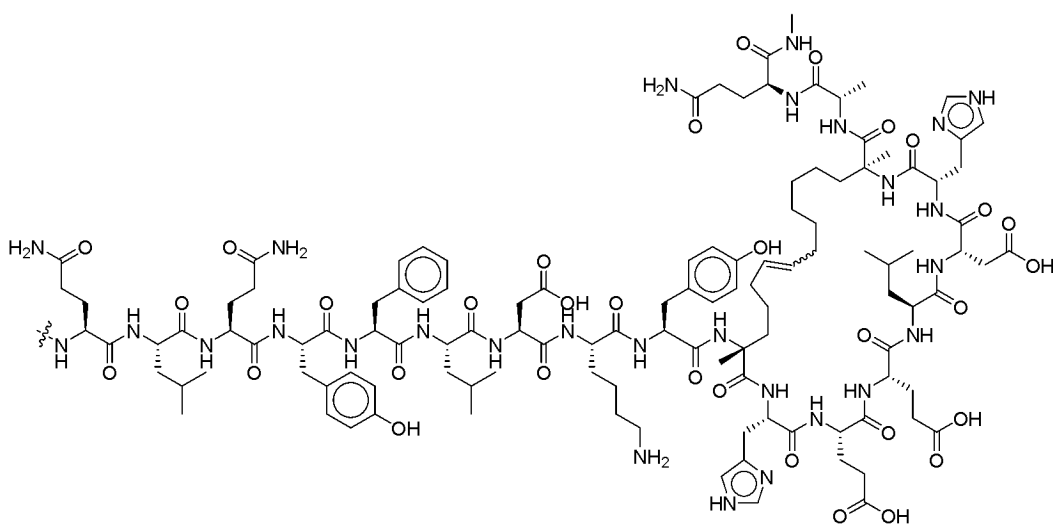


10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

【化 1 0 3】

20



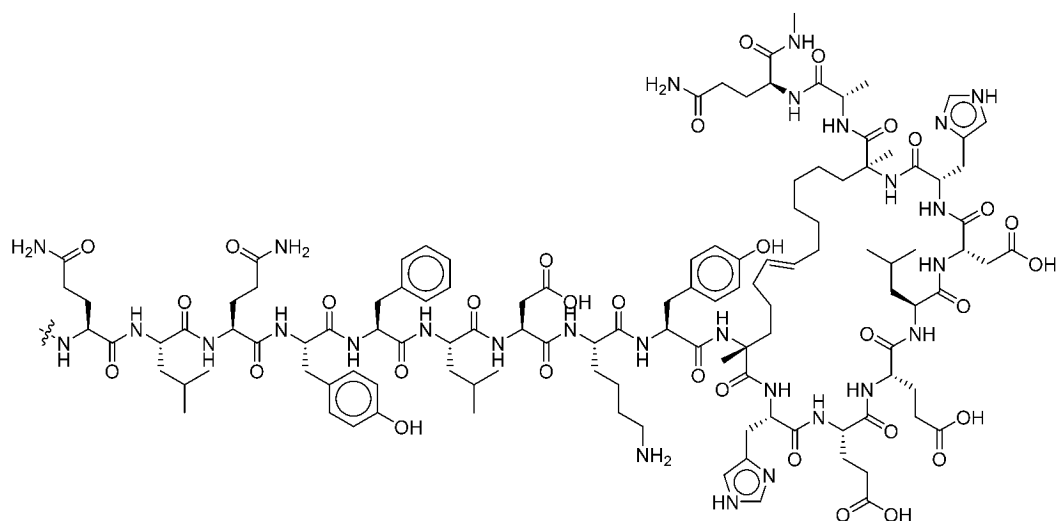
30

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

40

50

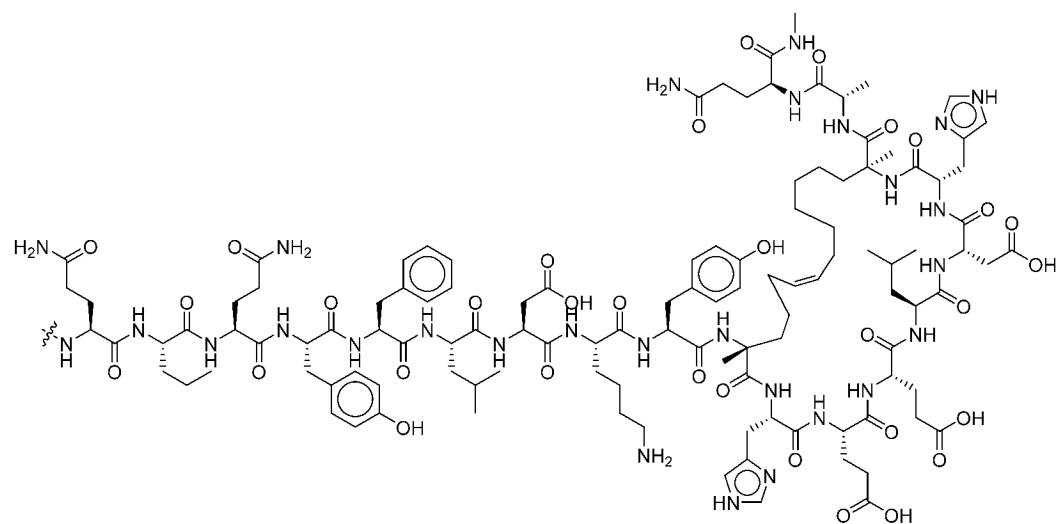
【化 1 0 4】



10

であるか又はそれを含む。いくつかの実施形態では、

【化 1 0 5】



20

30

であるか又はそれを含む。

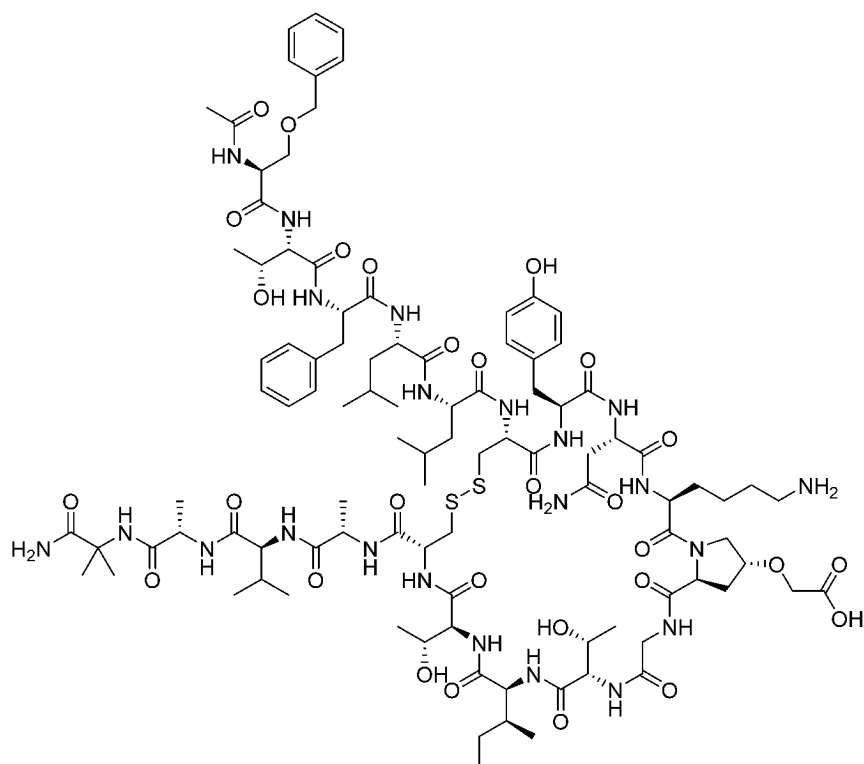
【 0 1 9 5】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

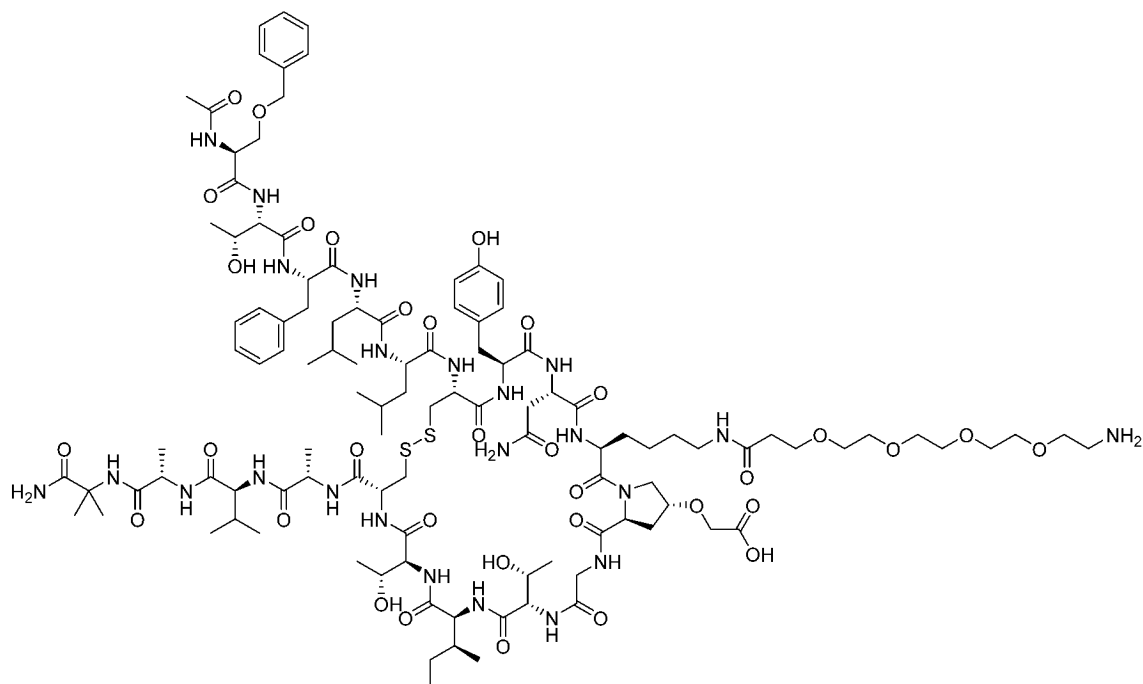
【化 1 0 6】



10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 0 7】



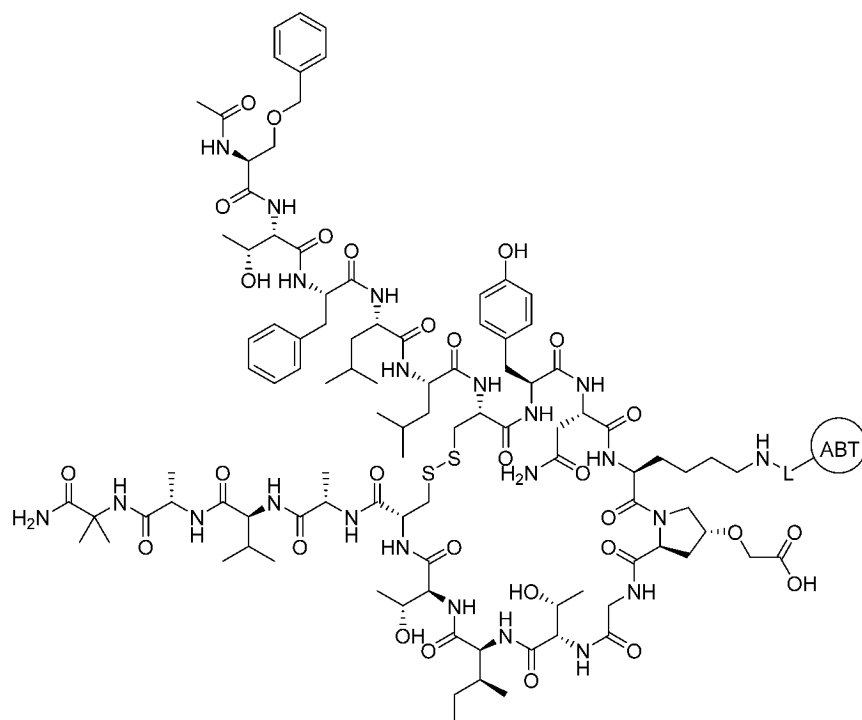
30

40

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

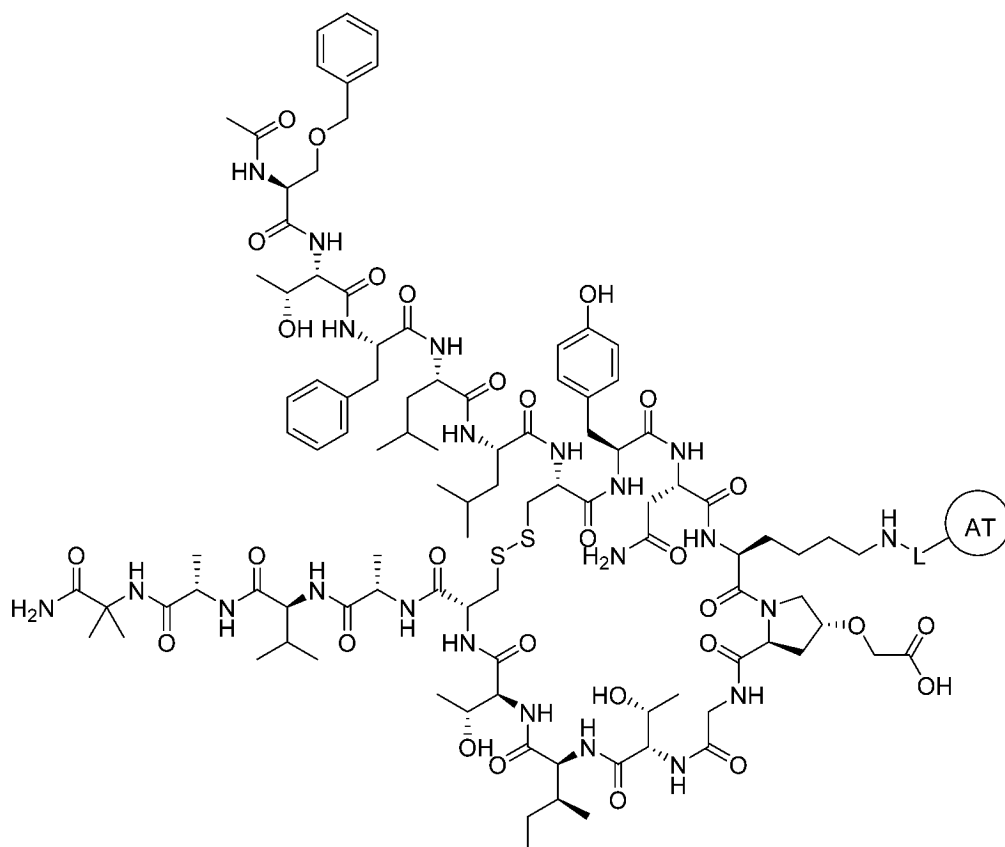
【化 1 0 8】



10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 0 9】



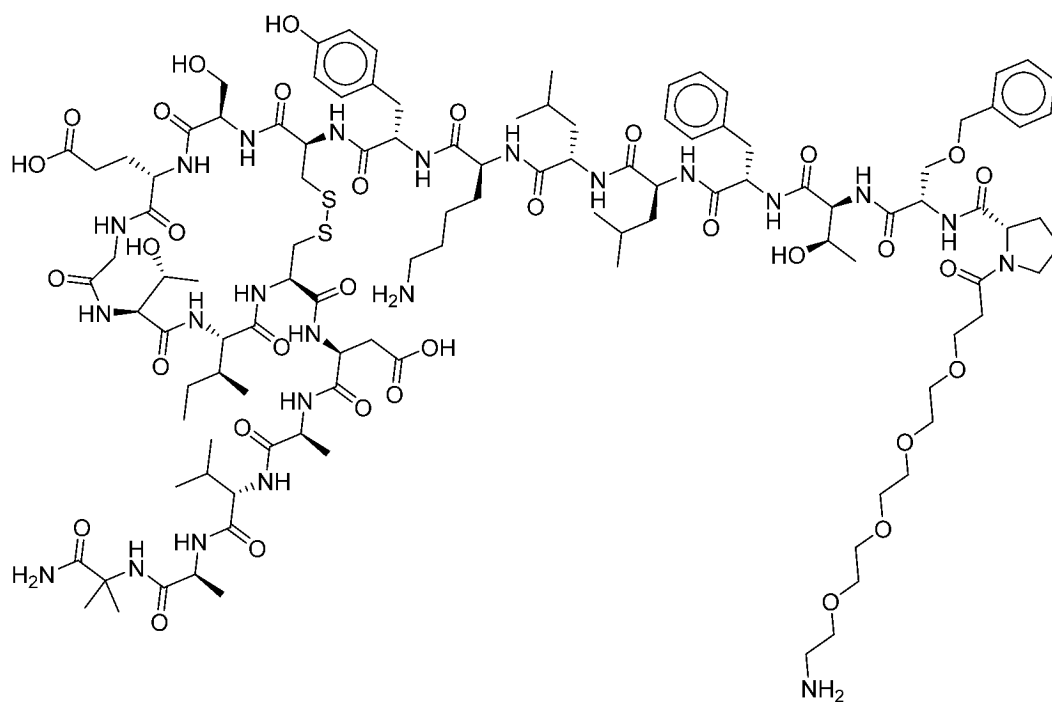
30

40

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

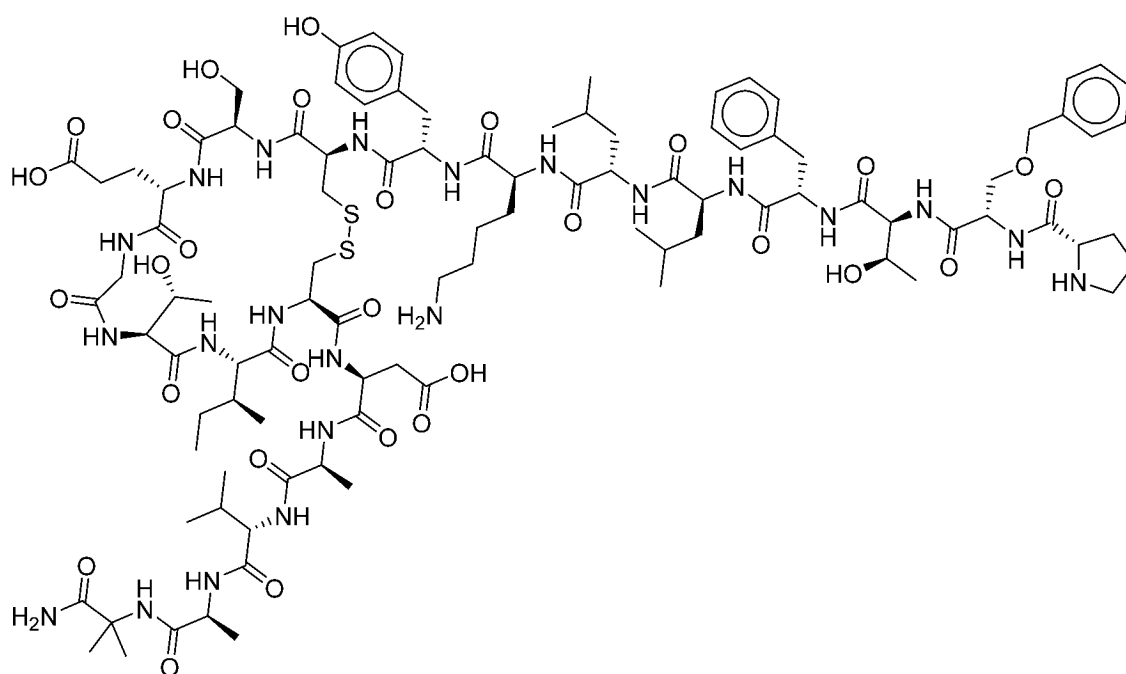
【化 1 1 0】



10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 1 1】



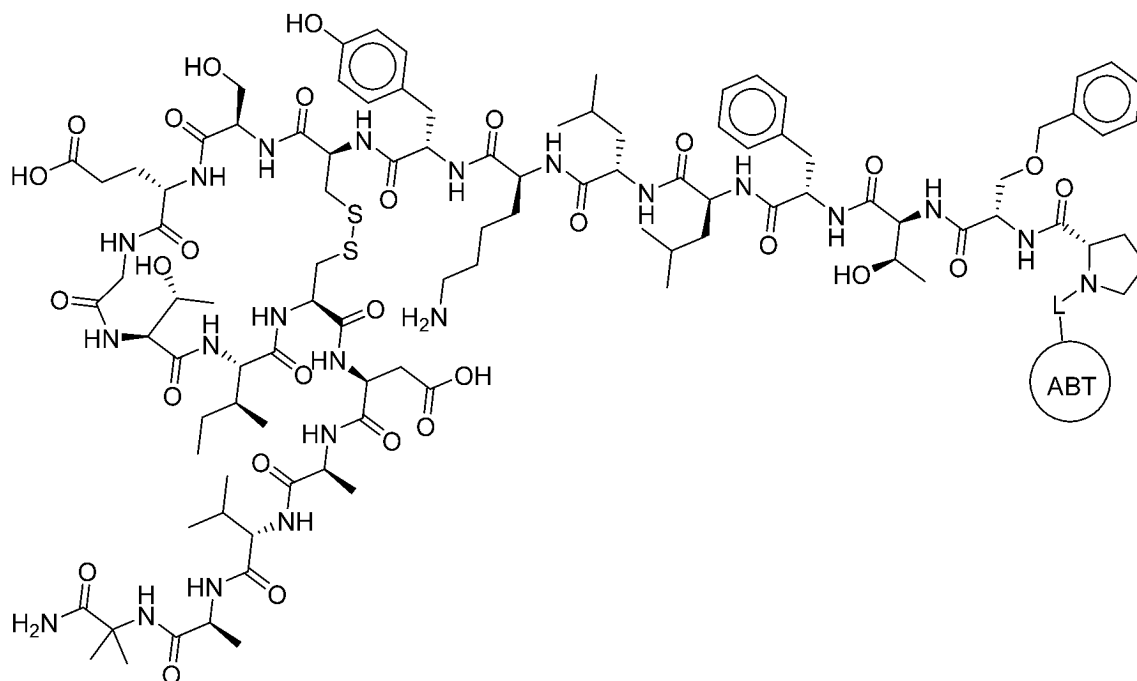
30

40

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 1 2】

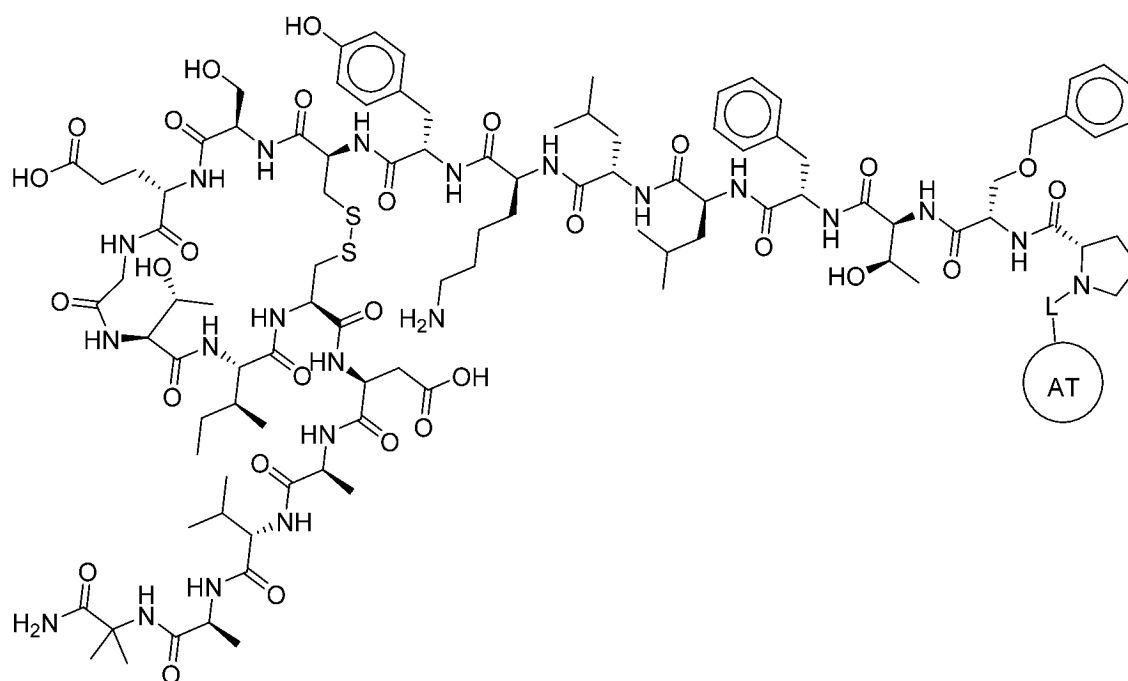


10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 1 3】



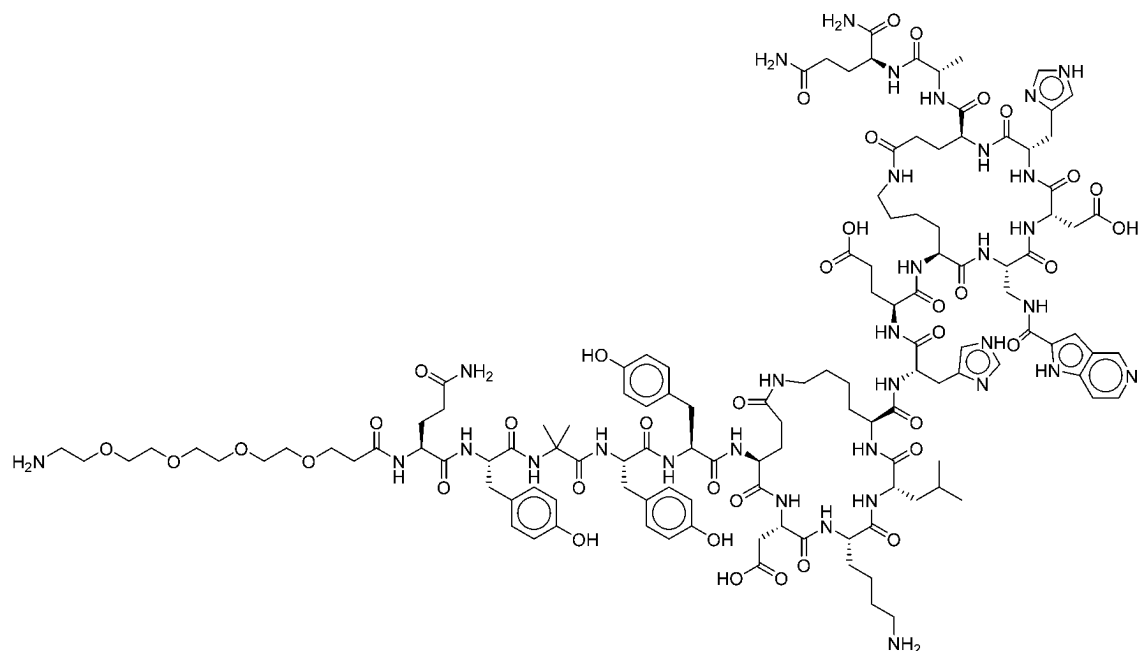
30

40

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

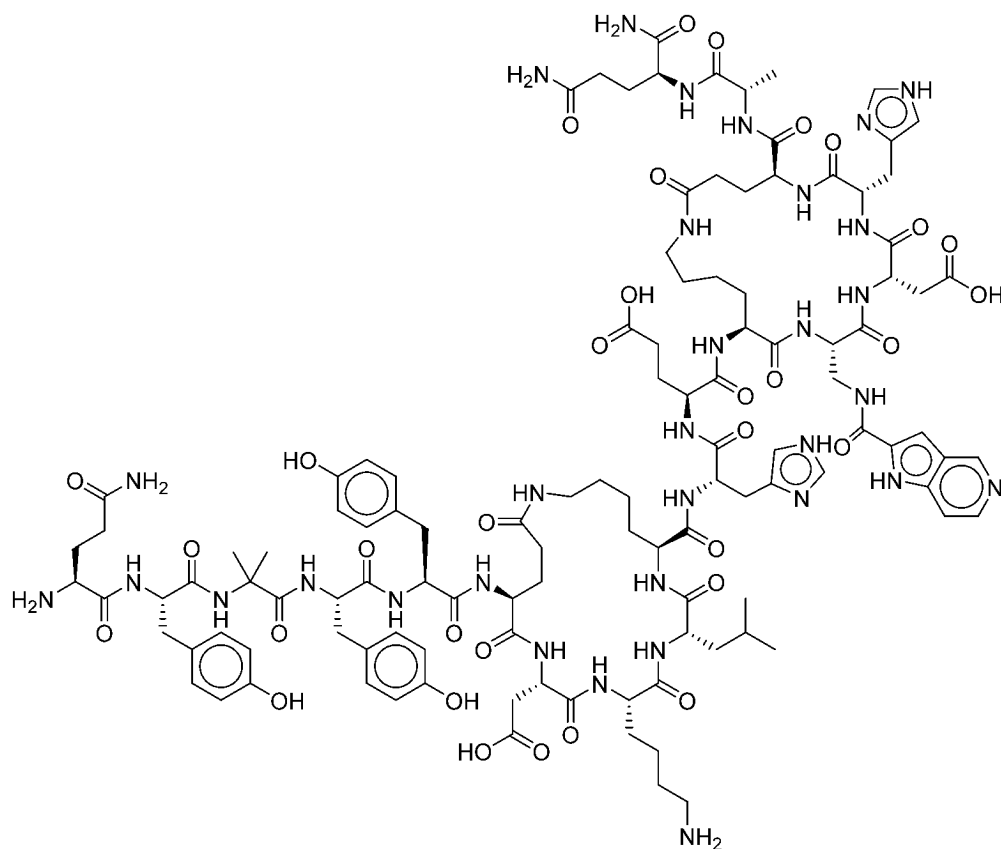
【化 1 1 4】



10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 1 5】



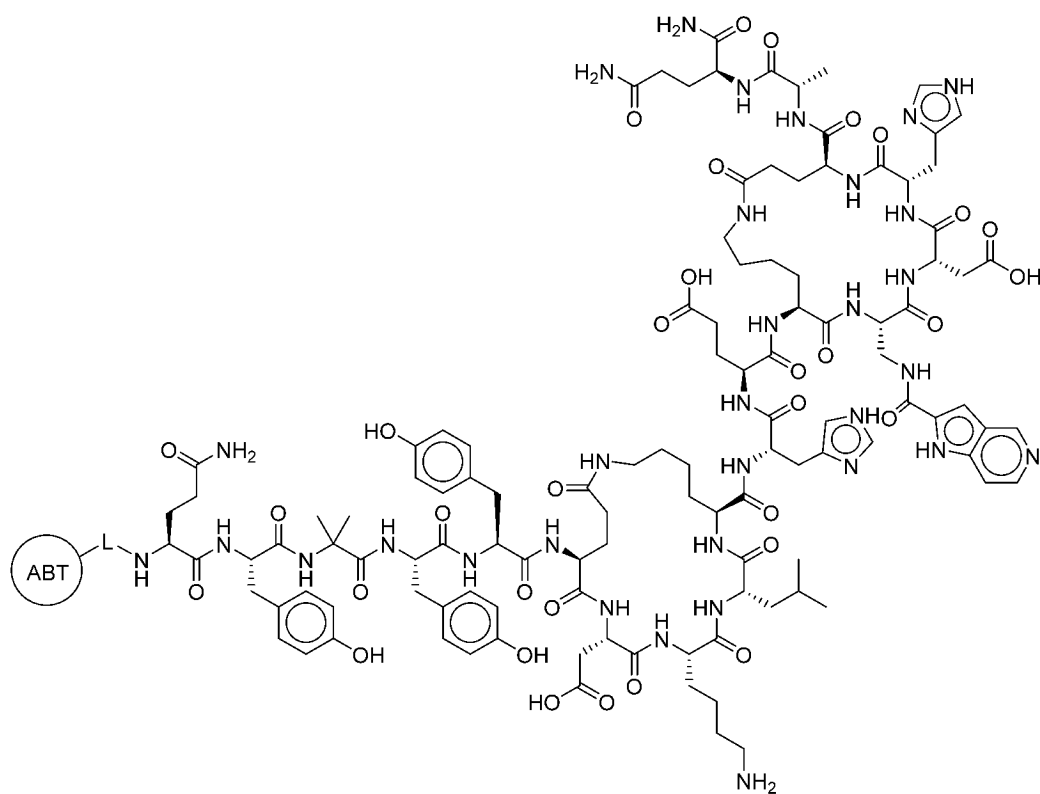
30

40

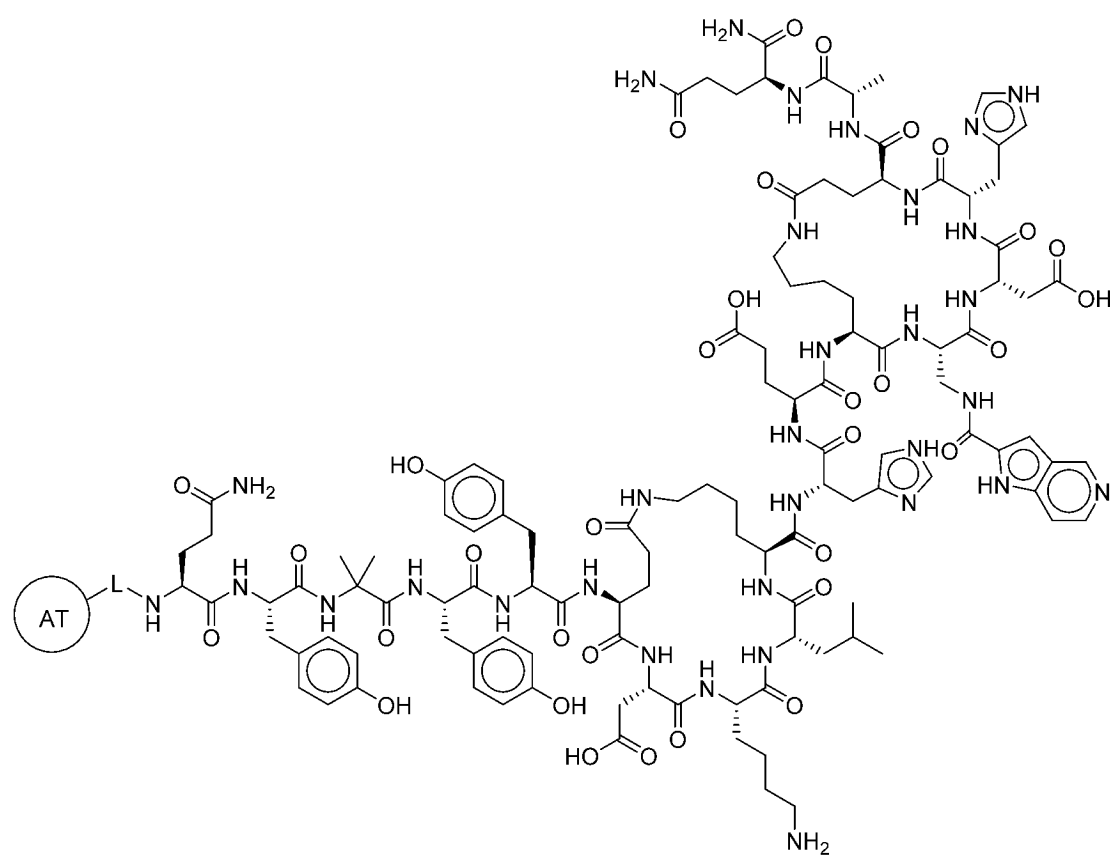
又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 1 6】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 1 7】



10

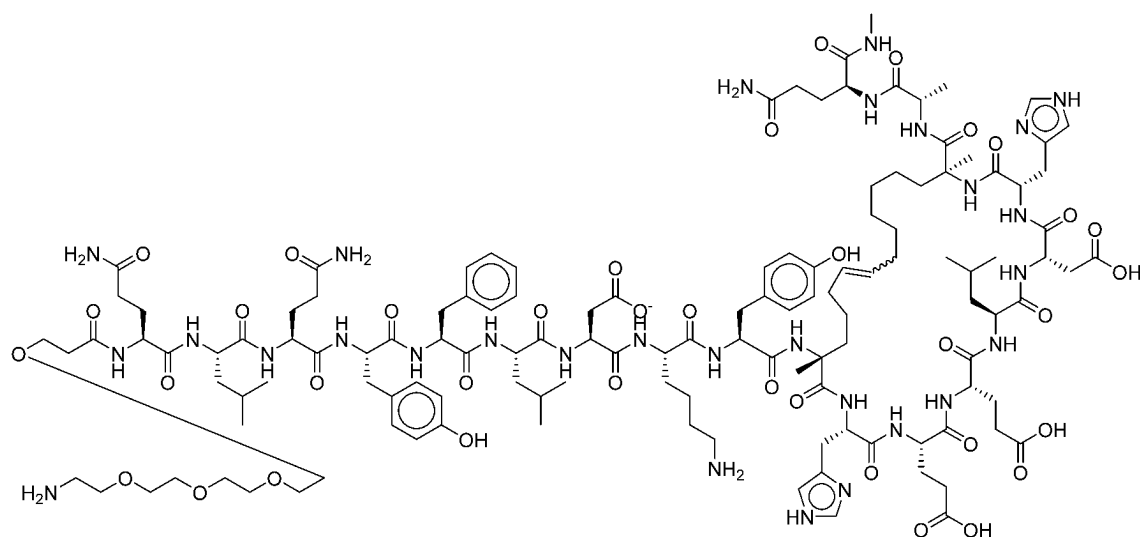
20

30

40

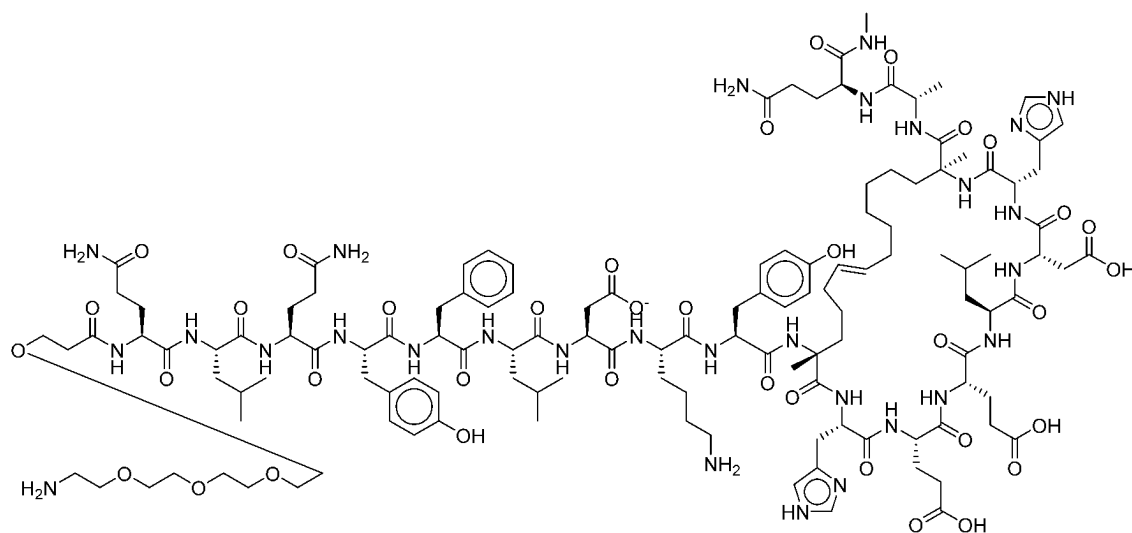
50

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 1 8】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 1 9】



20

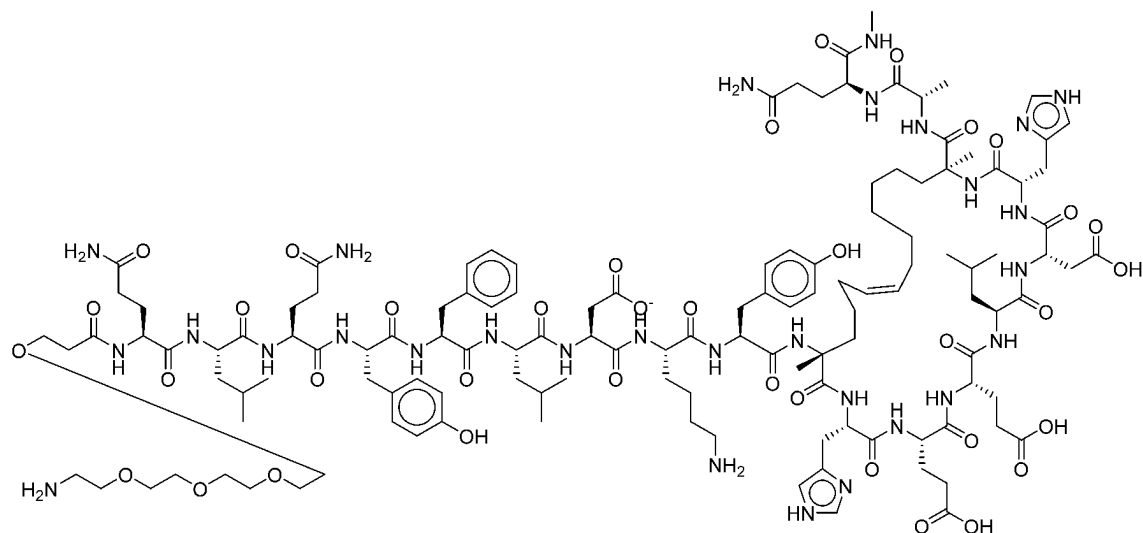
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

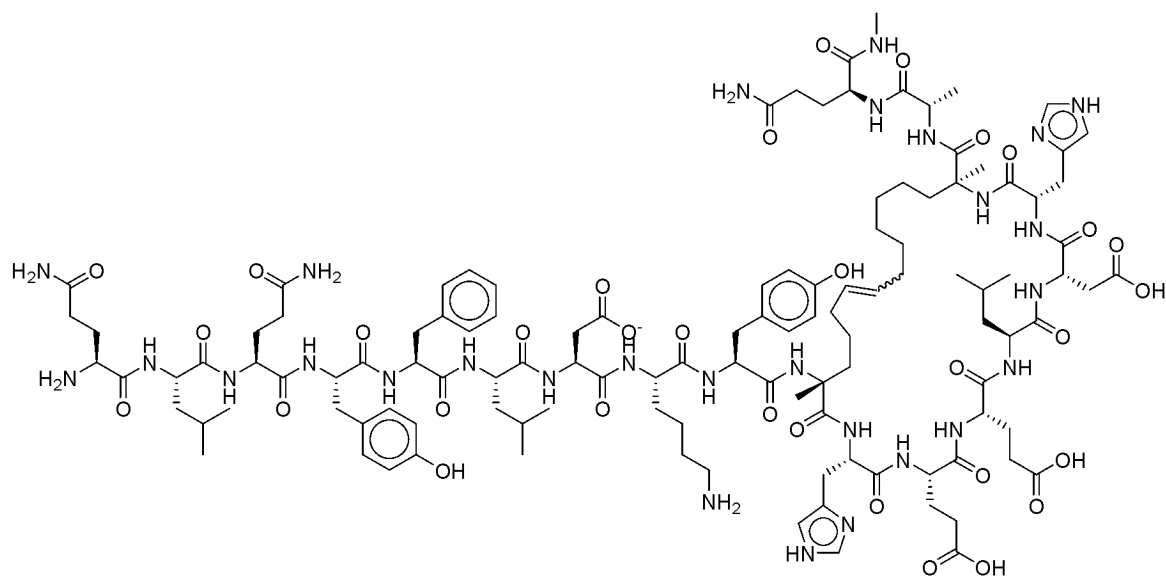
【化 1 2 0】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 2 1】

20



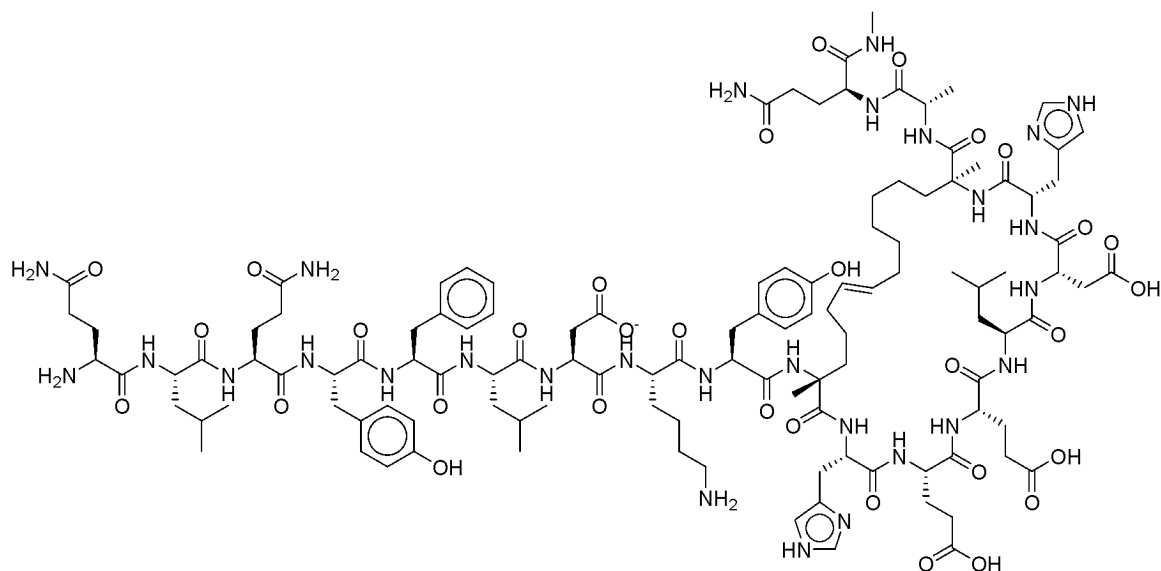
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

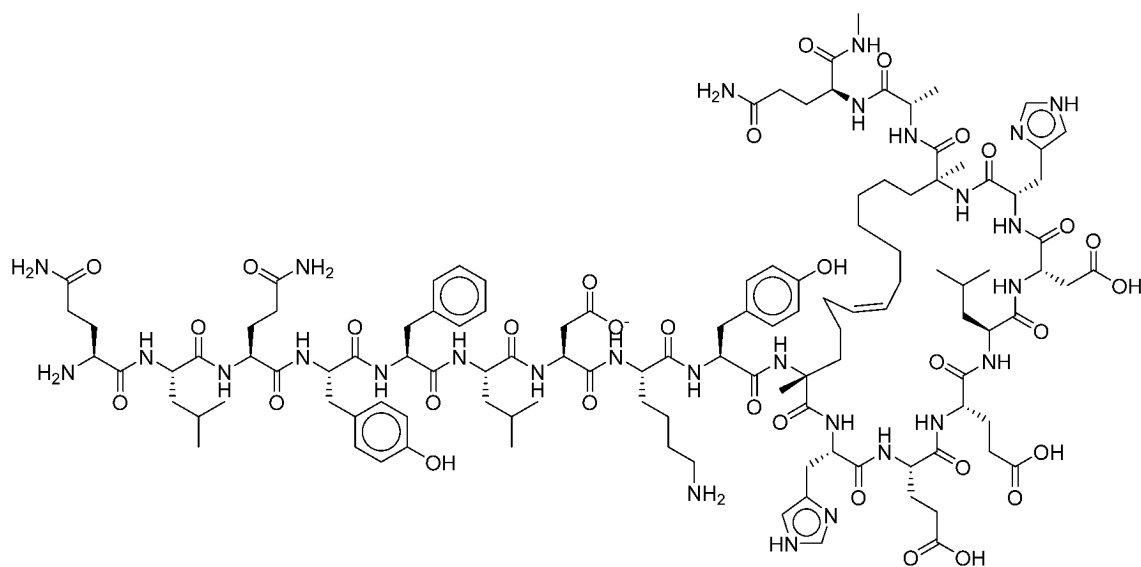
【化 1 2 2】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 2 3】

20



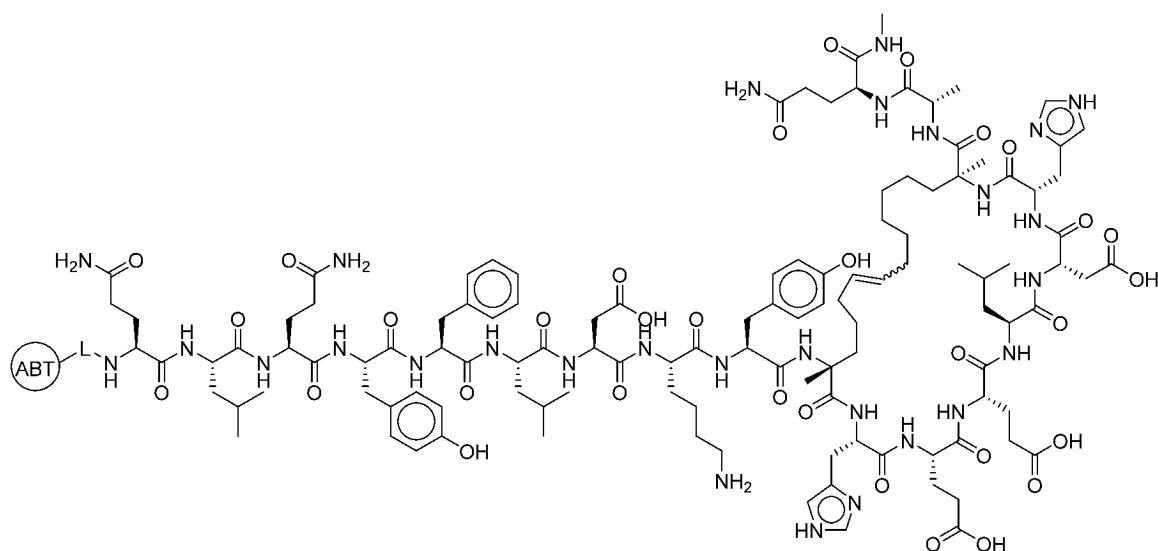
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

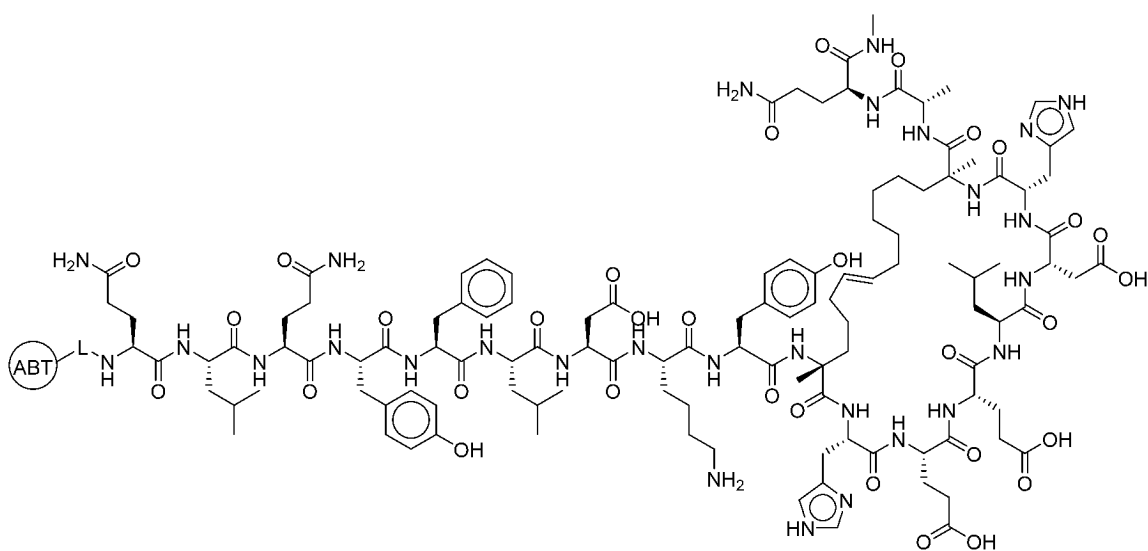
【化 1 2 4】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 2 5】

20



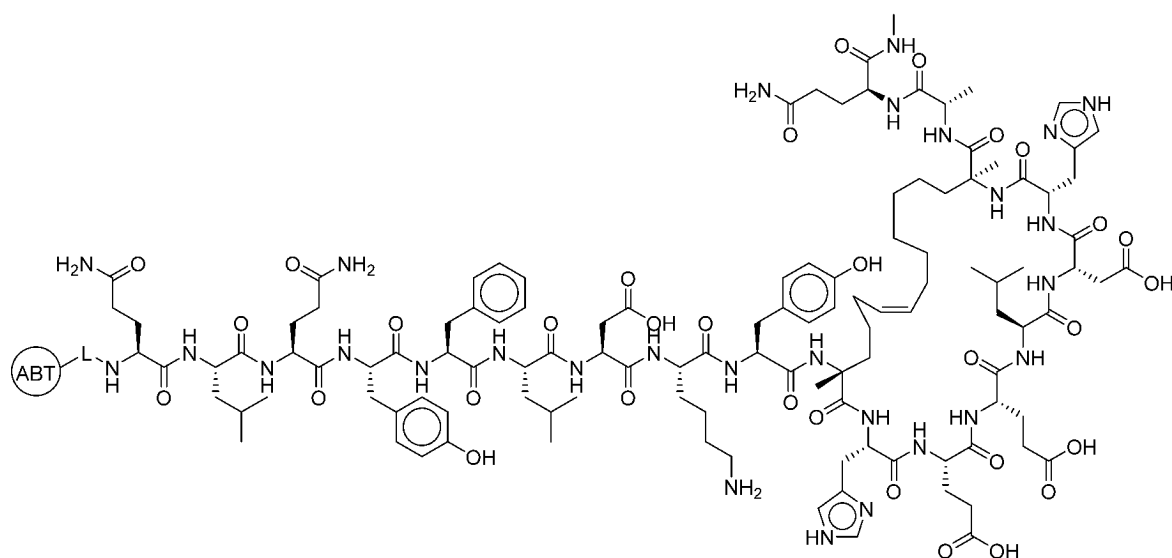
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

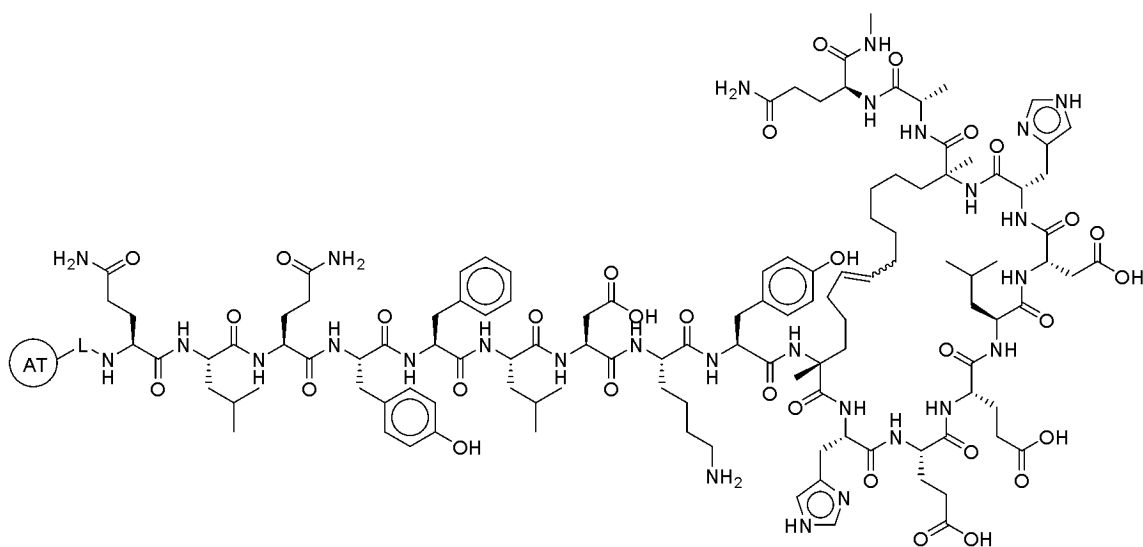
【化 1 2 6】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 2 7】

20



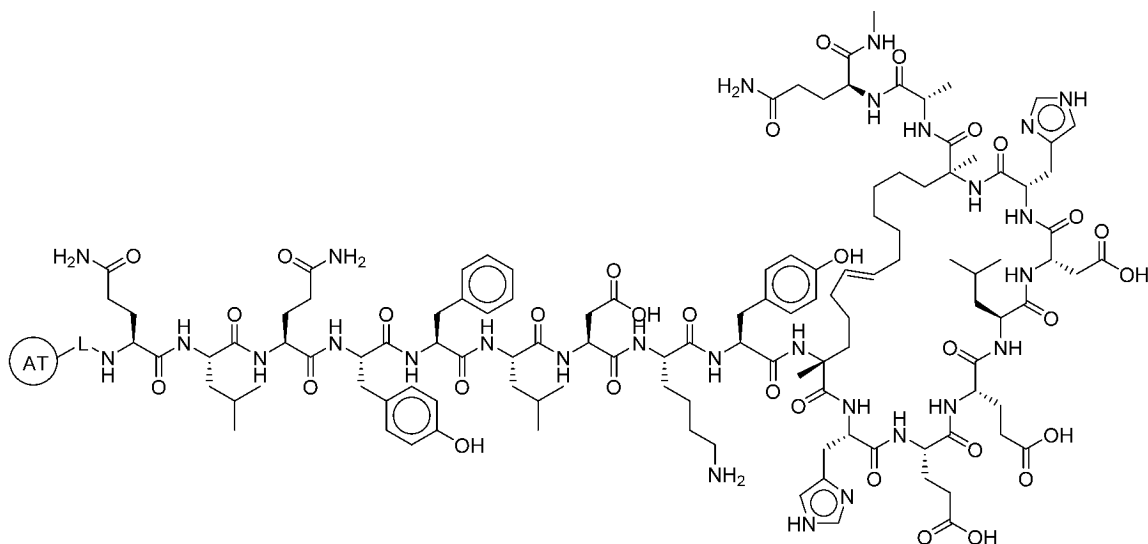
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

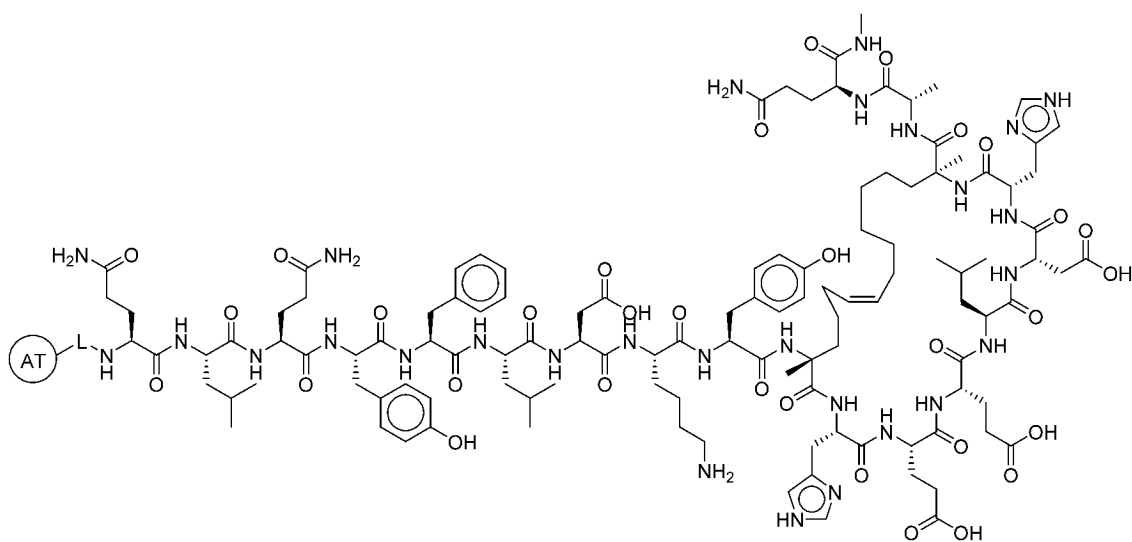
【化 1 2 8】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 2 9】

20



30

又はその塩の構造を有する。

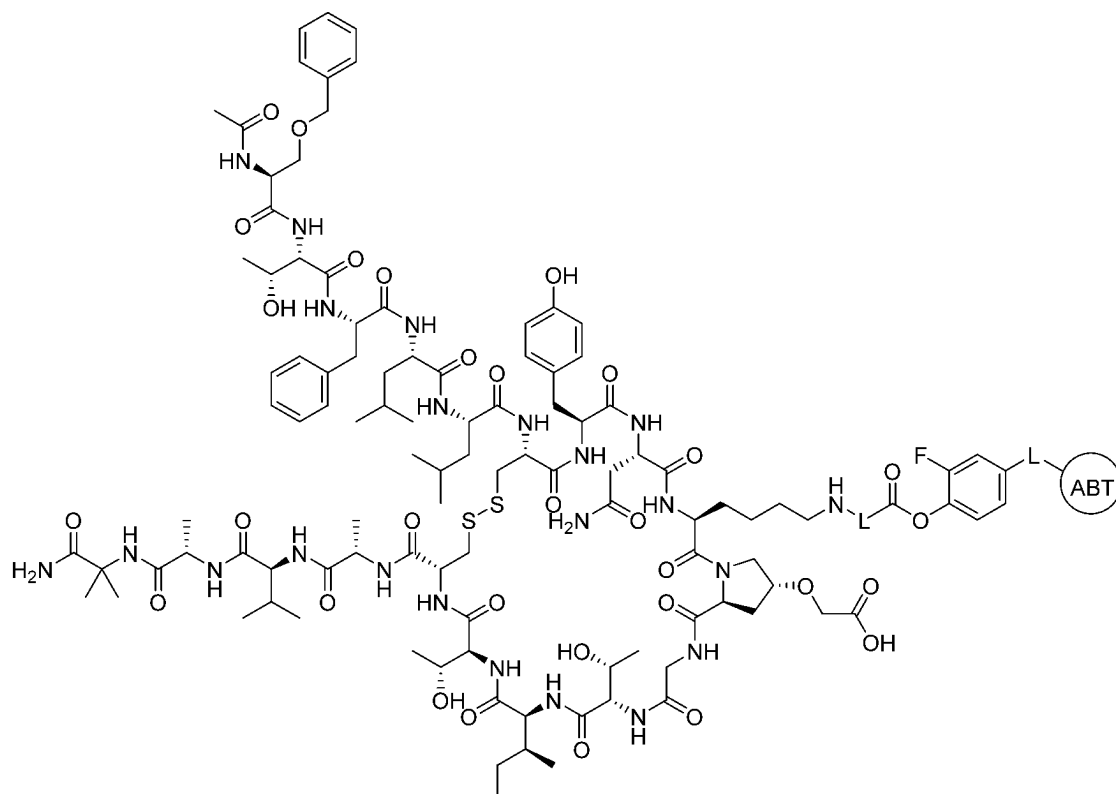
【0 1 9 6】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

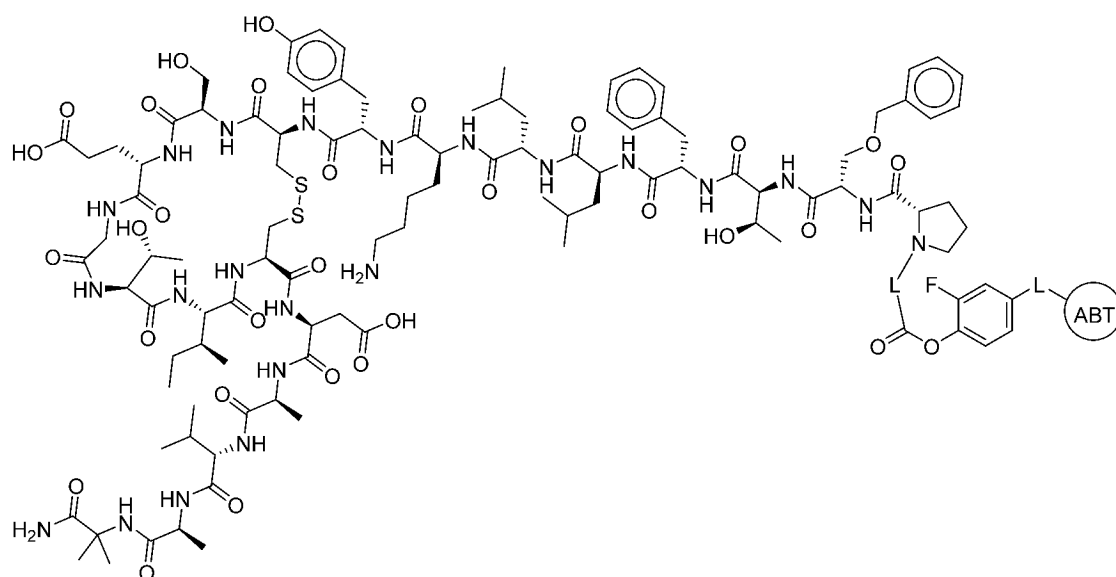
50

【化 1 3 0】



構造又はその塩（本開示の様々な構造のように、各変数は、本明細書に記載されるように独立している）を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 3 1】



又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

10

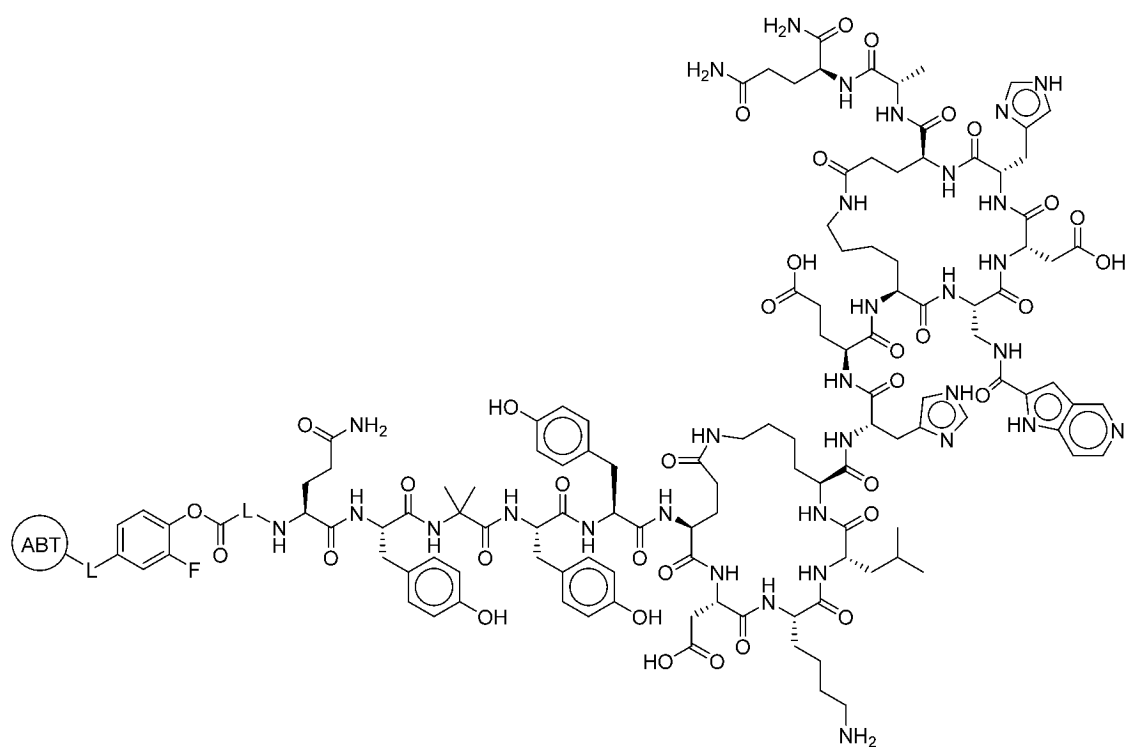
20

30

40

50

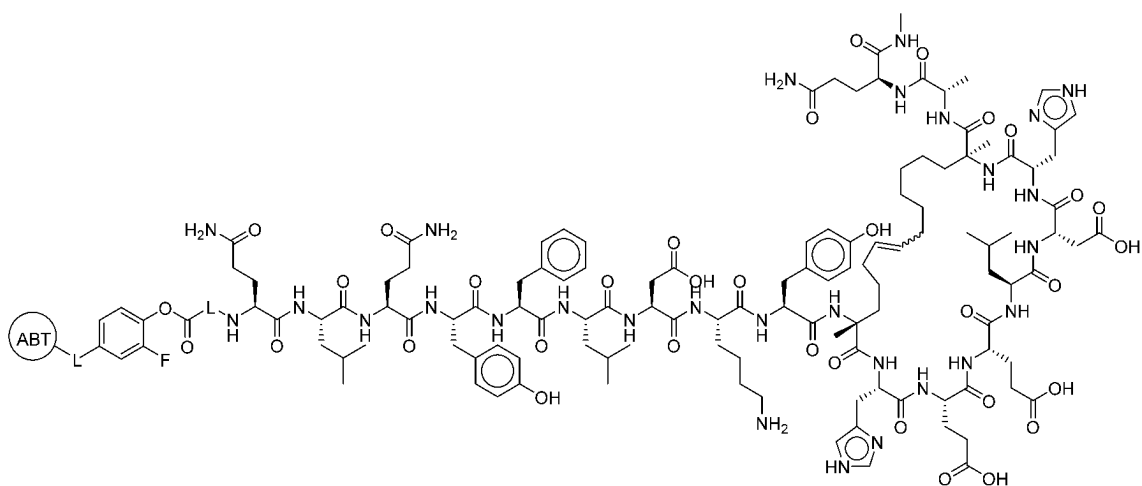
【化 1 3 2】



10

20

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 3 3】



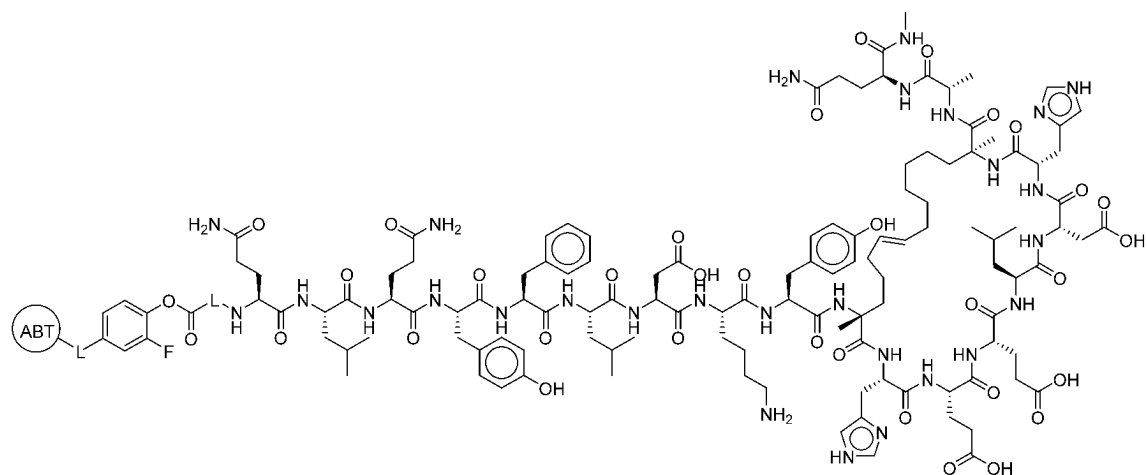
30

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

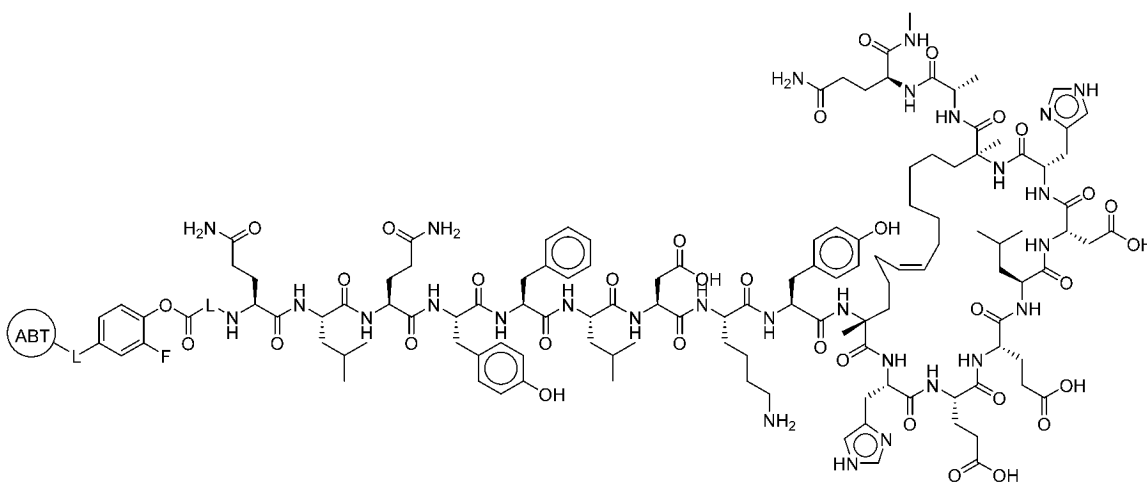
【化 1 3 4】



10

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 3 5】



20

30

又はその塩の構造を有する。

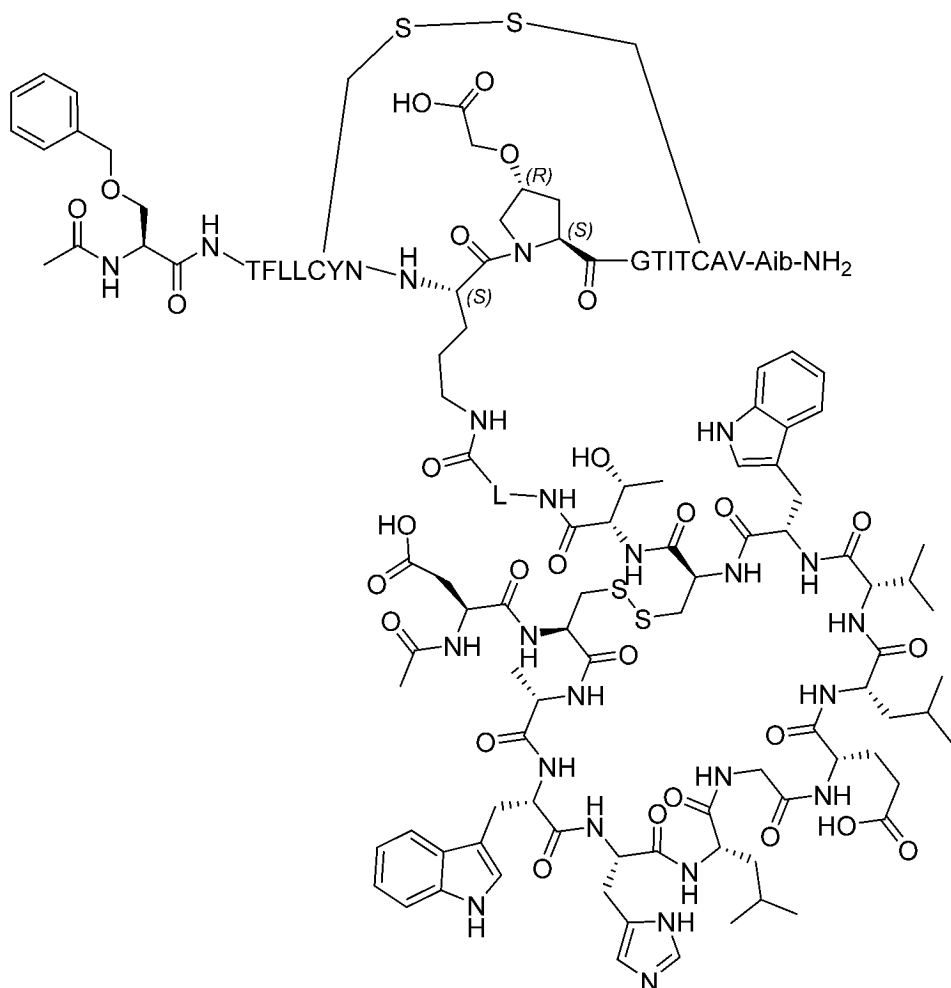
【0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

【化 1 3 6】



10

20

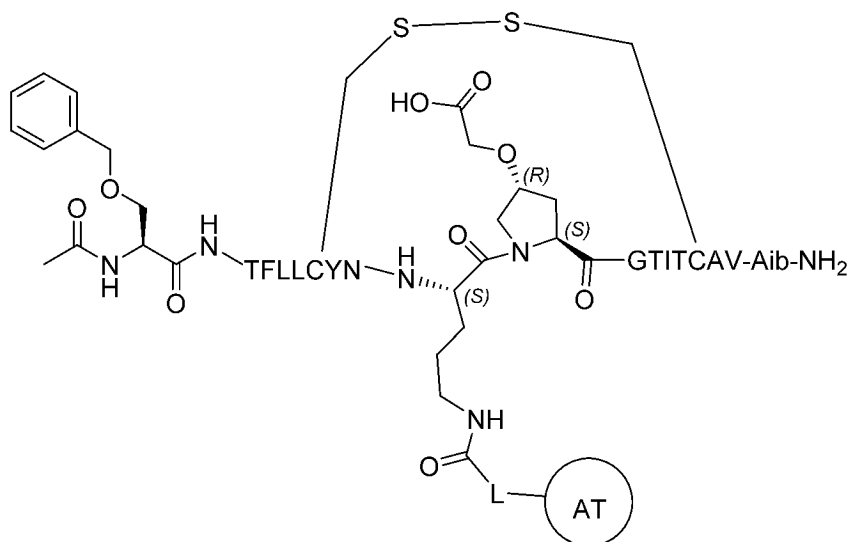
又はその塩の構造を有する。

【0198】

30

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 3 7】



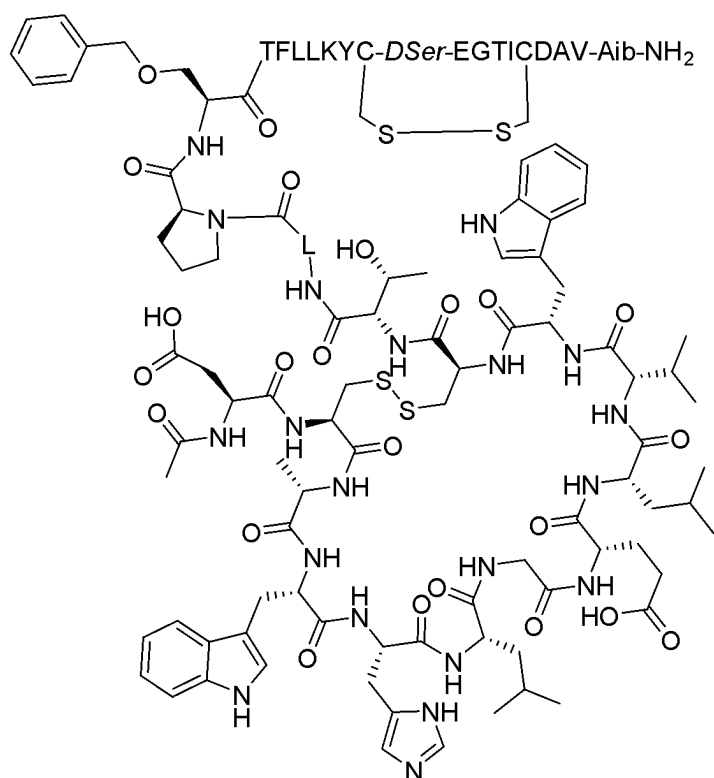
40

又はその塩の構造を有する。

【0199】

50

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 3 8】



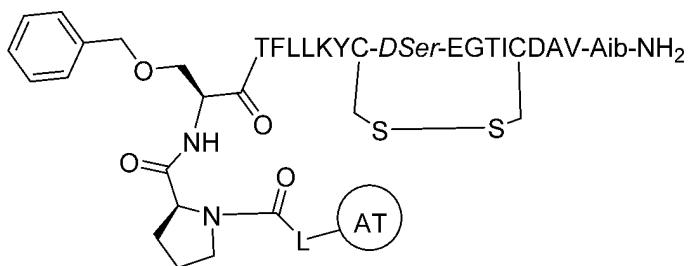
10

20

又はその塩の構造を有する。

【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 3 9】



30

又はその塩の構造を有する。

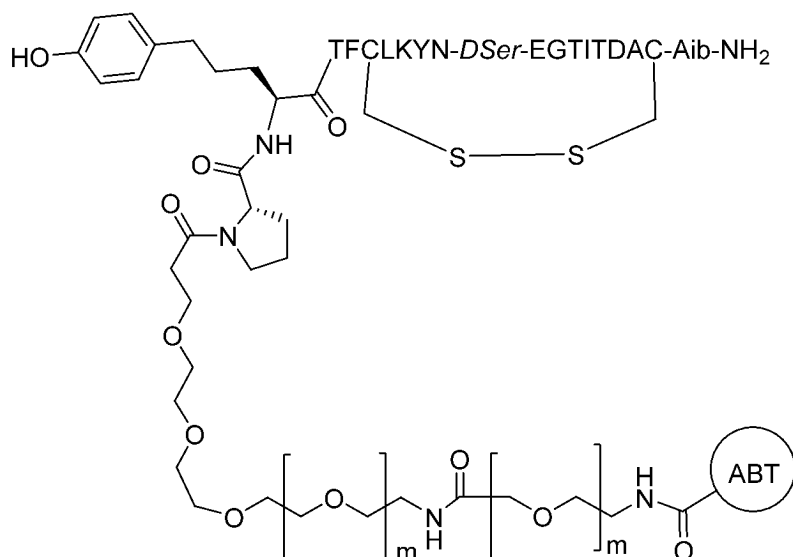
【 0 2 0 1 】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

【化 1 4 0】



10

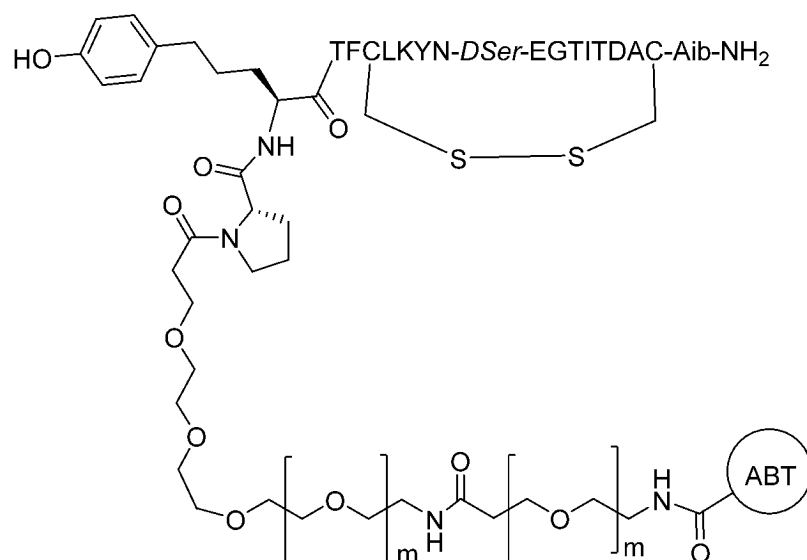
又はその塩の構造を有する。

【0 2 0 2】

20

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 4 1】



30

又はその塩の構造を有する。

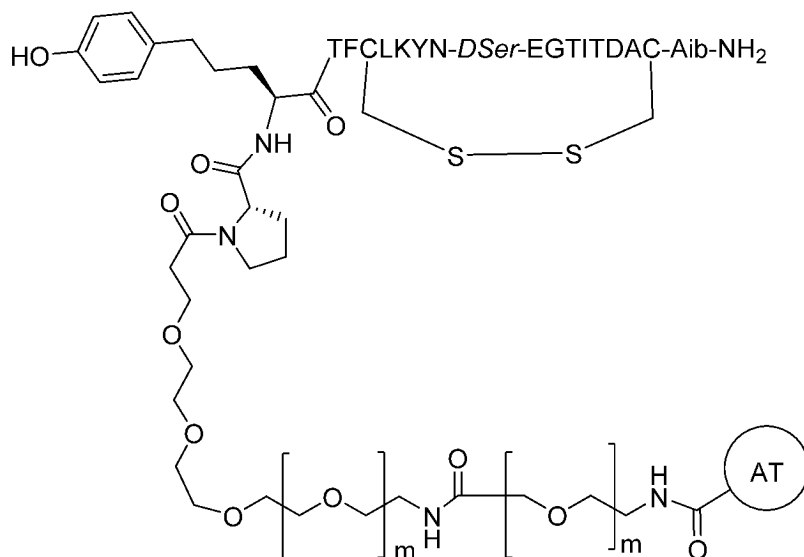
【0 2 0 3】

40

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 4 2】



10

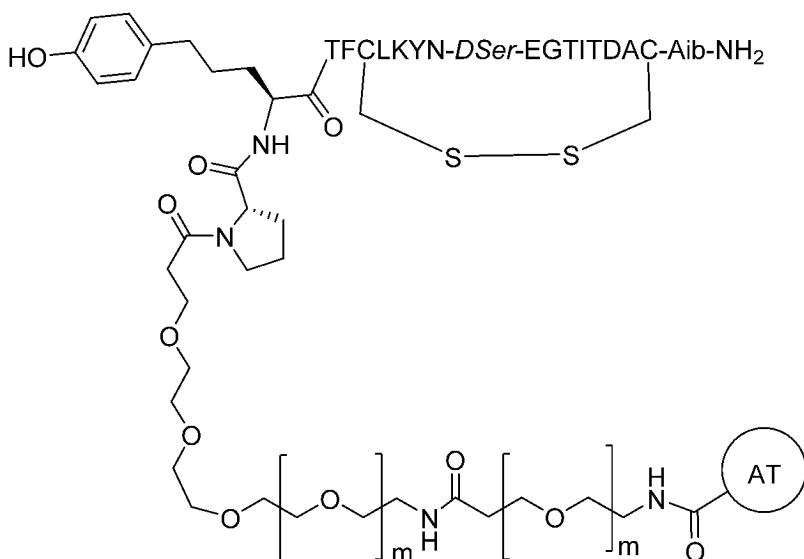
又はその塩の構造を有する。

【0204】

20

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 4 3】



30

又はその塩の構造を有する。

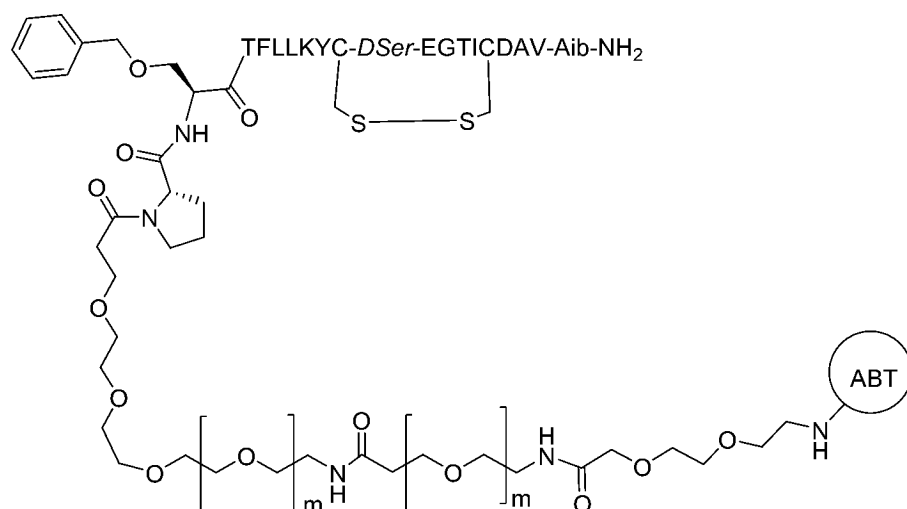
【0205】

40

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 4 4】



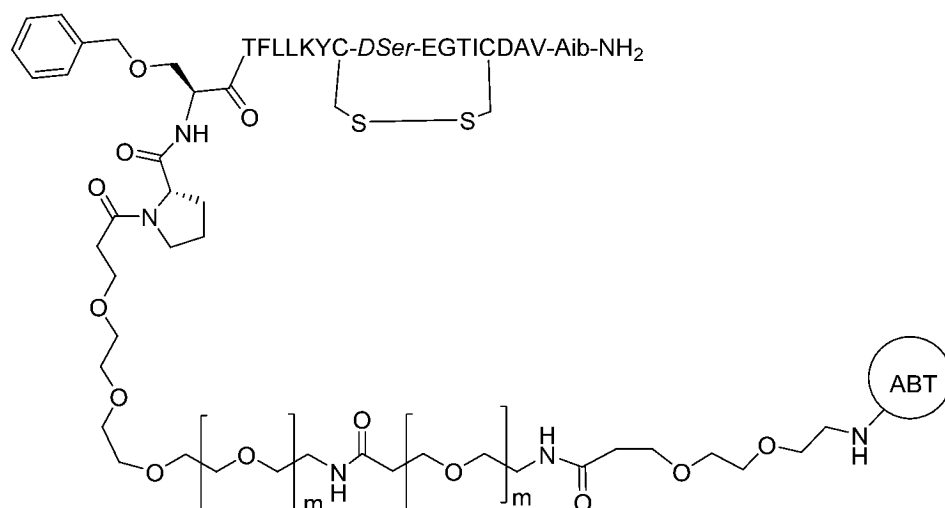
10

又はその塩の構造を有する。

【 0 2 0 6】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 4 5】



30

又はその塩の構造を有する。

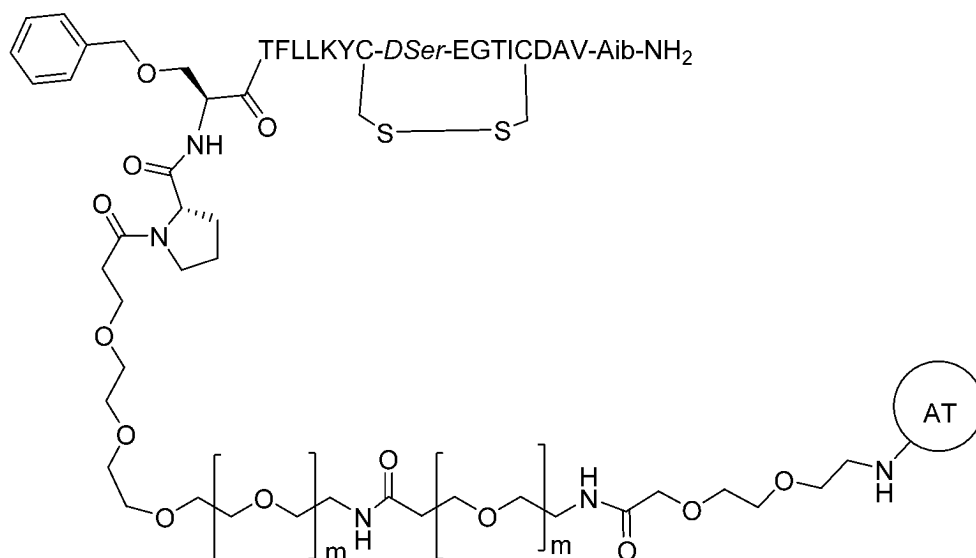
【 0 2 0 7】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

50

【化 1 4 6】



10

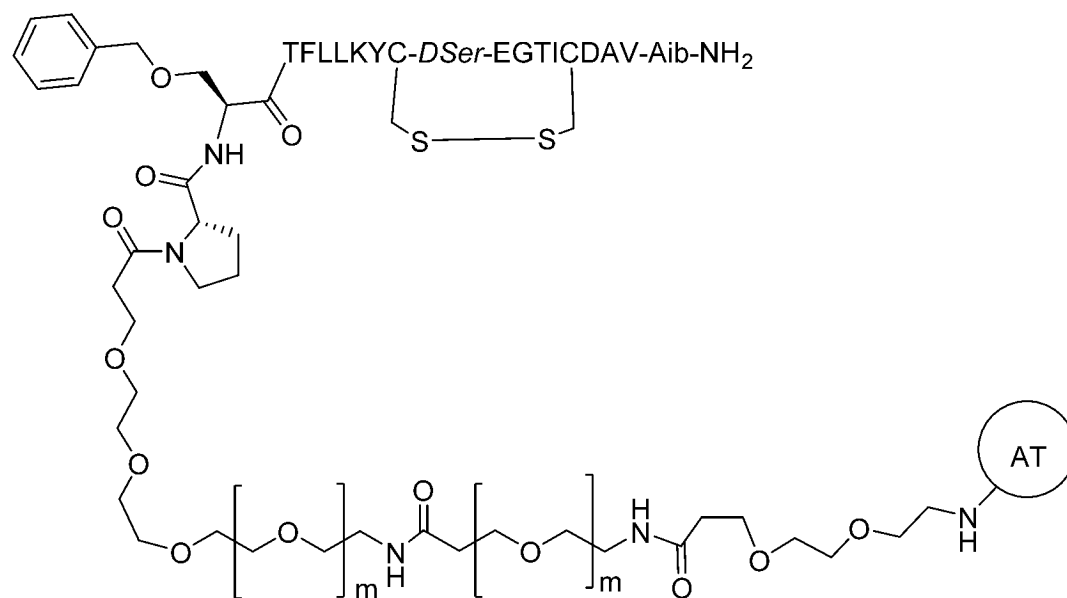
又はその塩の構造を有する。

【0208】

20

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 4 7】



30

又はその塩の構造を有する。

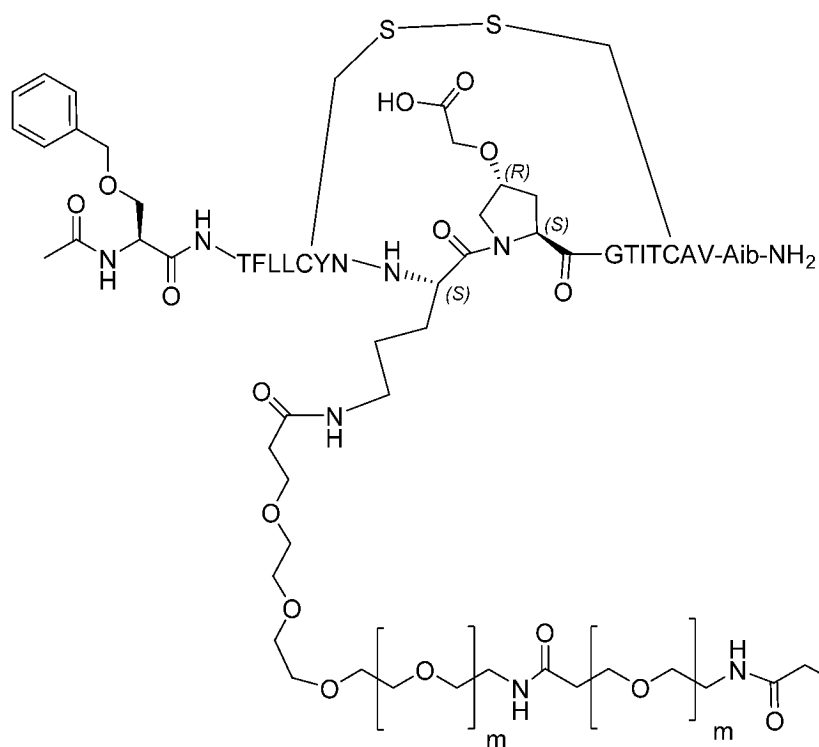
【0209】

40

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 4 8】



10

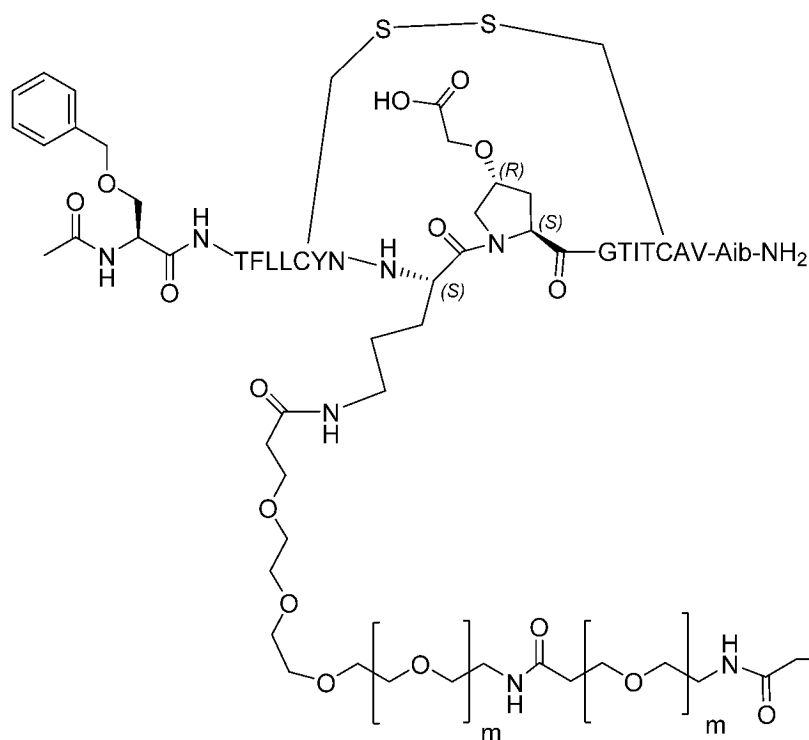
20

又はその塩の構造を有する。

【0 2 1 0】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 4 9】



30

40

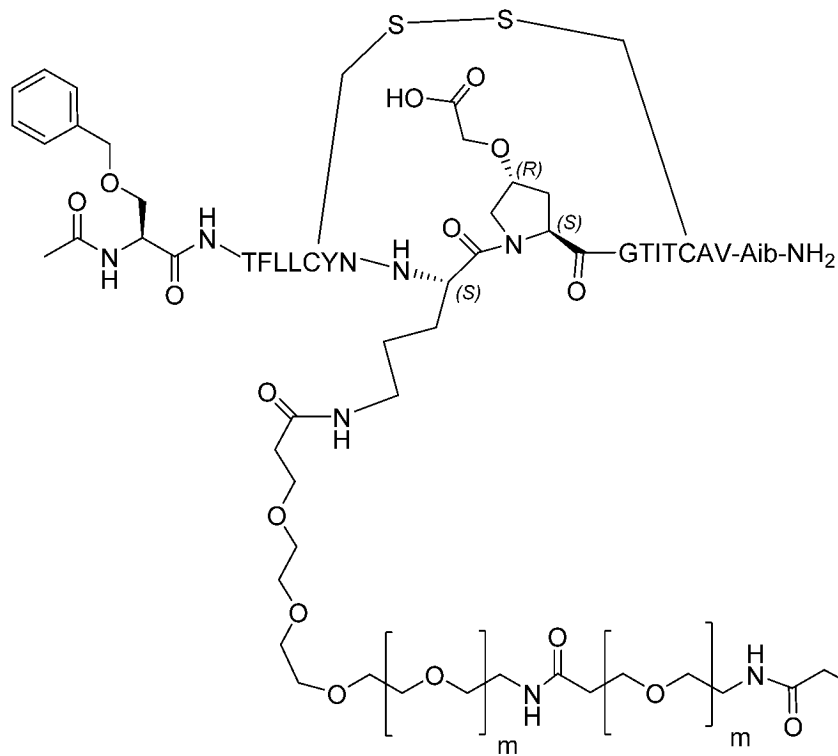
又はその塩の構造を有する。

50

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【 化 1 5 0 】



10

20

又はその塩の構造を有する。

【 0 2 1 2 】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

30

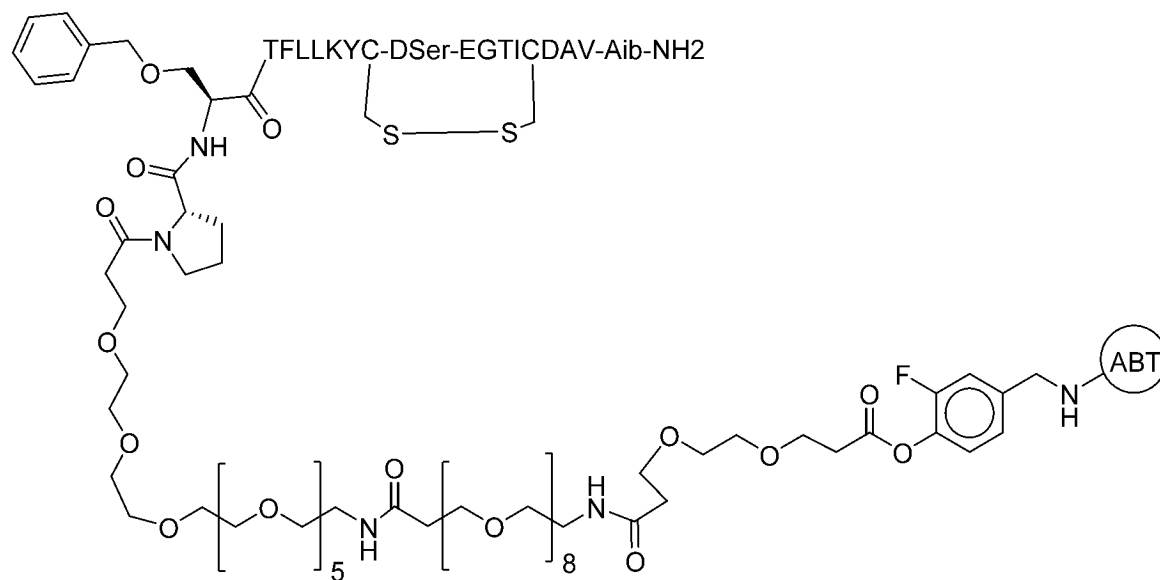
40

50

[illegible][illegible]

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 5 3】



10

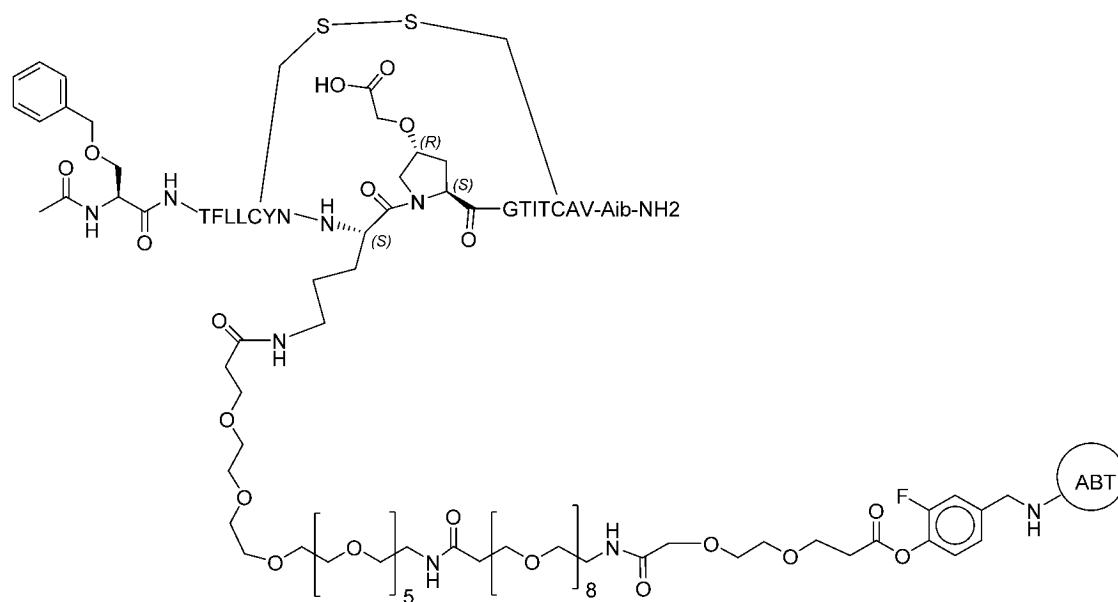
又はその塩の構造を有する。

【 0 2 1 5】

20

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 5 4】



30

又はその塩の構造を有する。

【 0 2 1 6】

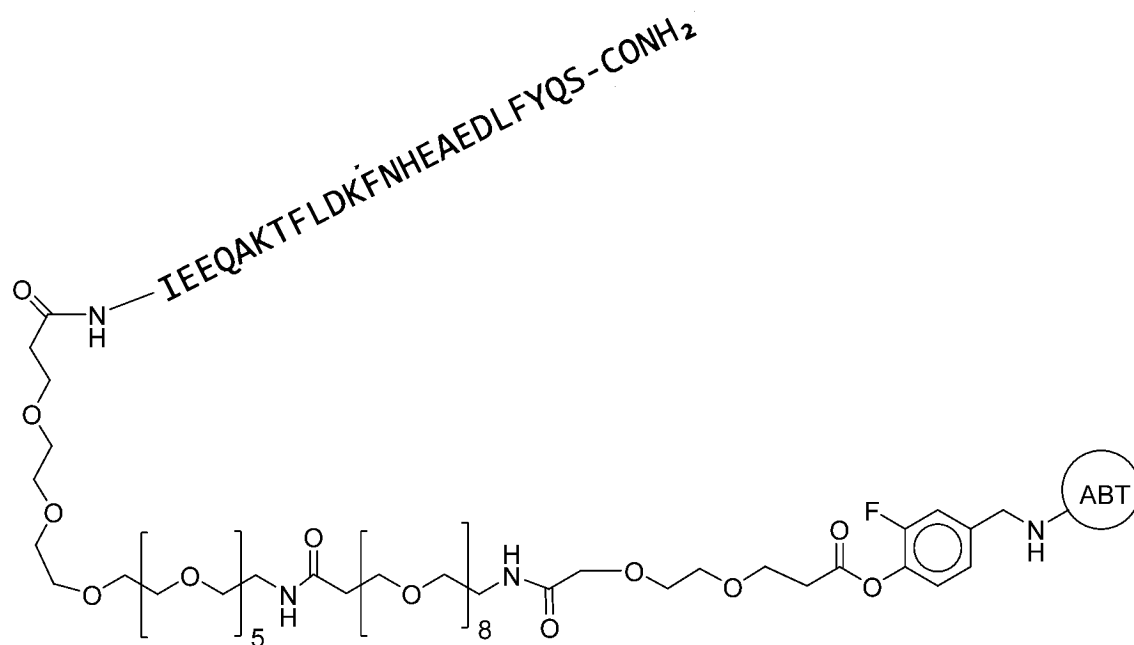
40

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

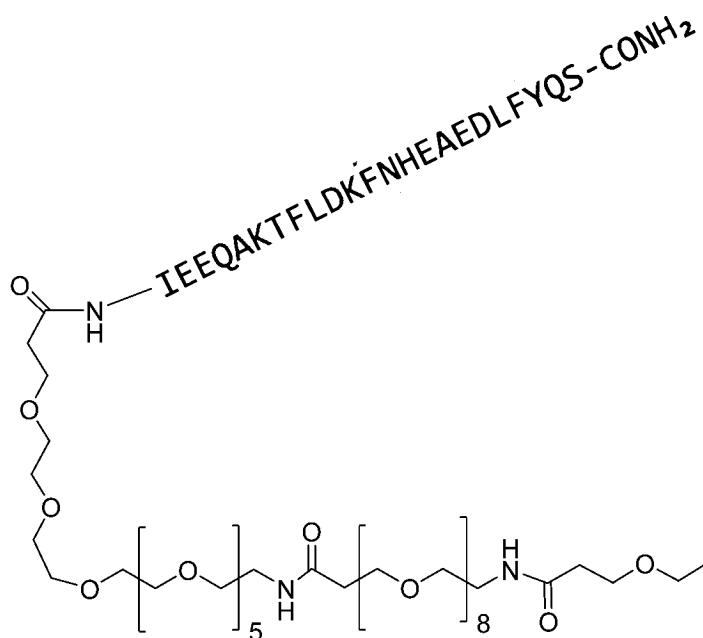
The chemical structure of conjugate 10 is shown. It features a dendritic polymer backbone with a carboxylic acid group and a fluorinated aromatic amine group. The structure includes a carboxylic acid group (HO-C(=O)-O-) and a fluorinated aromatic amine group (F-C₆H₄-NH-). The backbone is composed of repeating units of a dendritic polymer, with a carboxylic acid group and a fluorinated aromatic amine group attached to the backbone. The structure is labeled with (R) and (S) stereochemistry at the chiral centers.

【化 1 5 6】



いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 5 7】



10

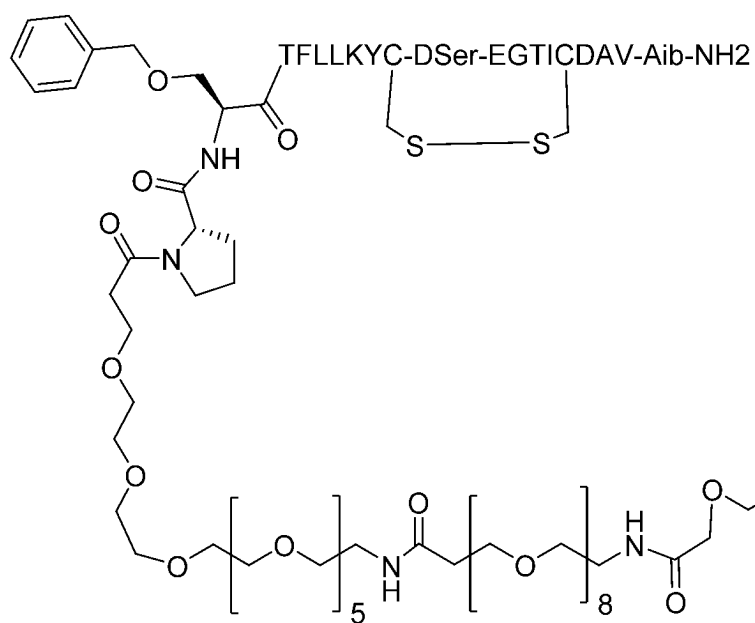
20

又はその塩の構造を有する。

【0 2 1 9】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 5 8】



30

40

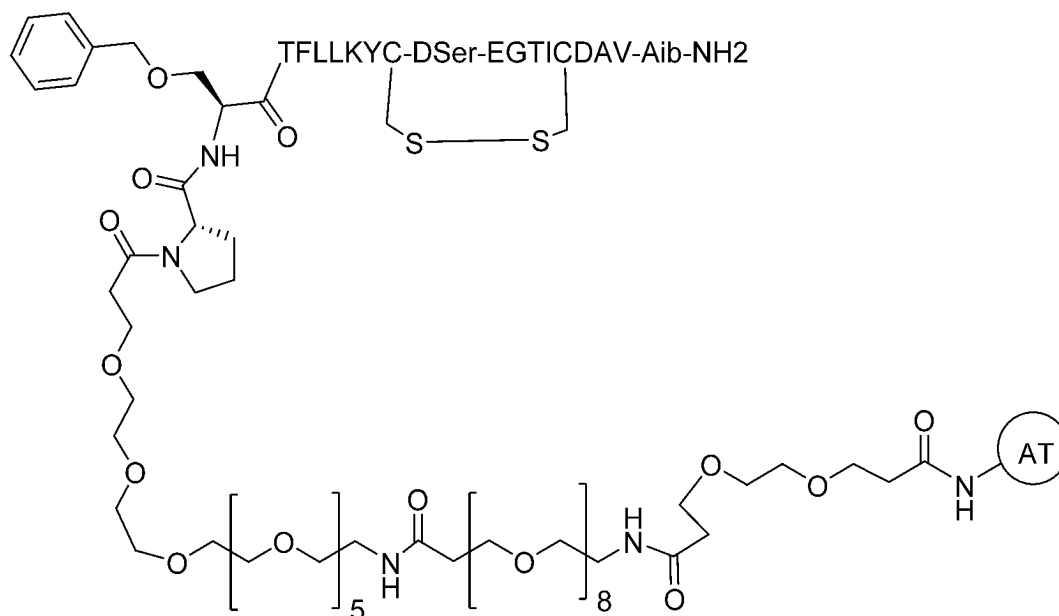
又はその塩の構造を有する。

【0 2 2 0】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 5 9】



10

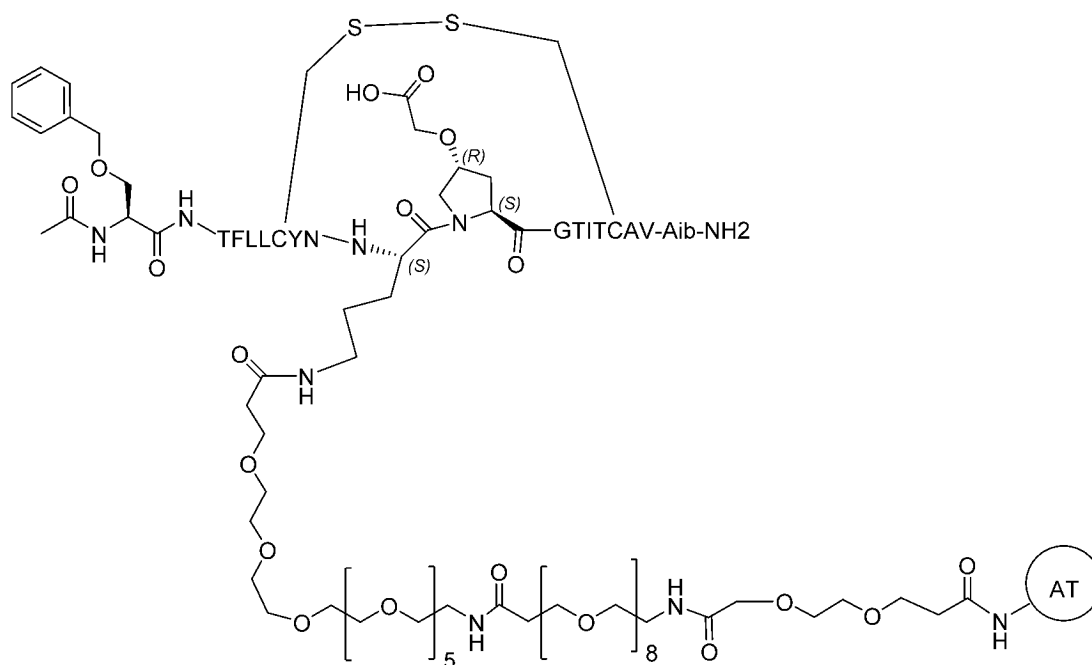
又はその塩の構造を有する。

20

【0 2 2 1】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 6 0】



30

40

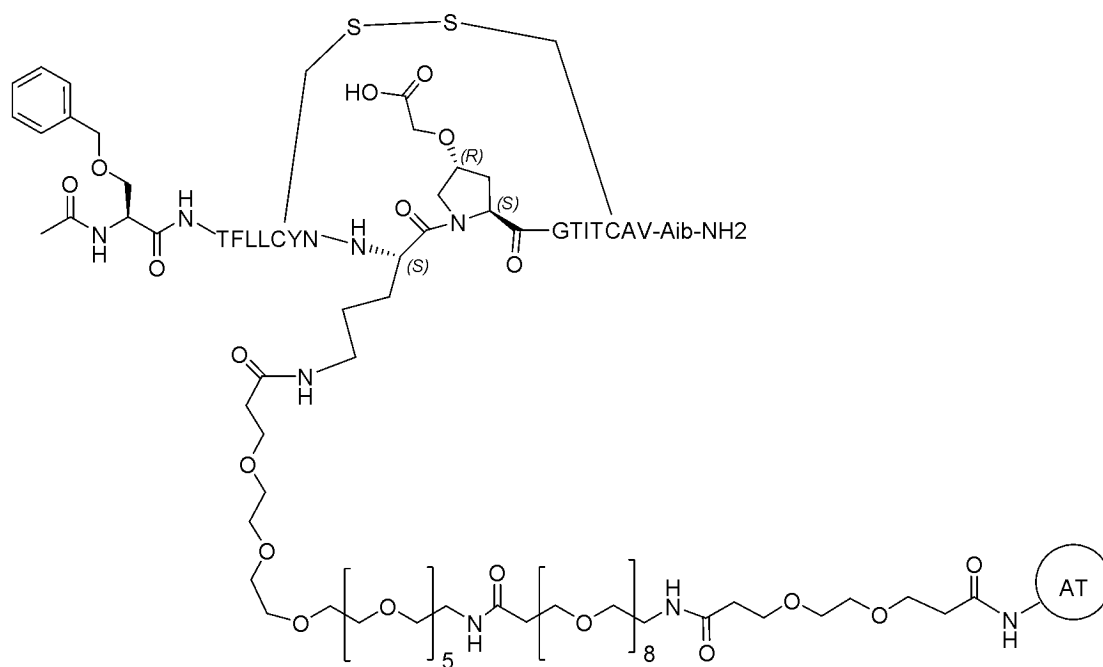
又はその塩の構造を有する。

【0 2 2 2】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 6 1】



10

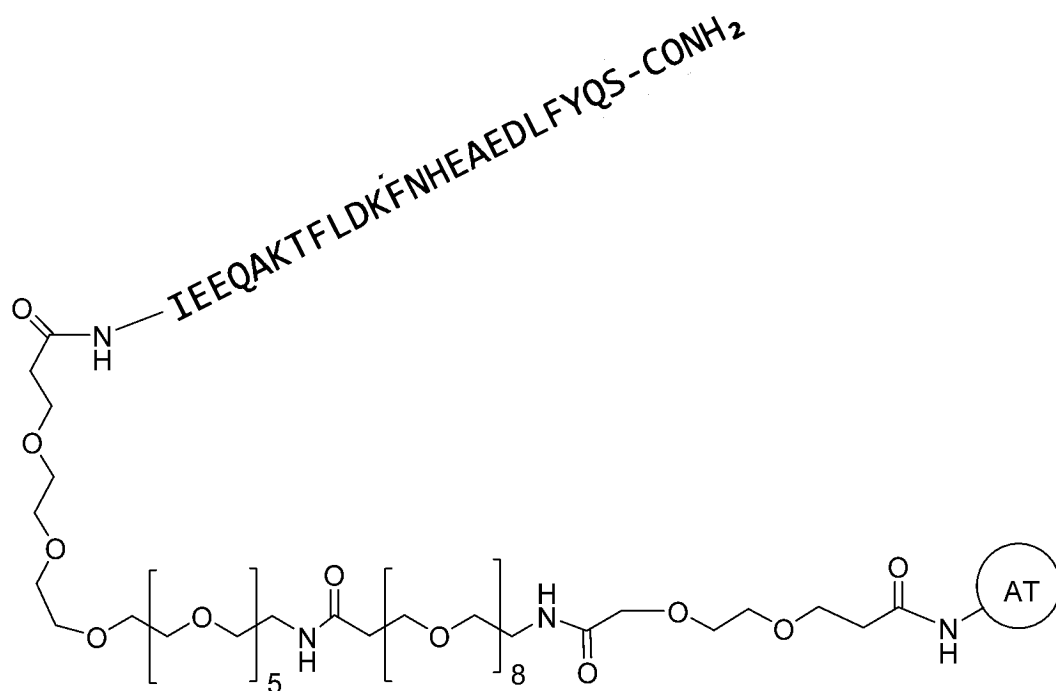
20

又はその塩の構造を有する。

【 0 2 2 3】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 6 2】



30

40

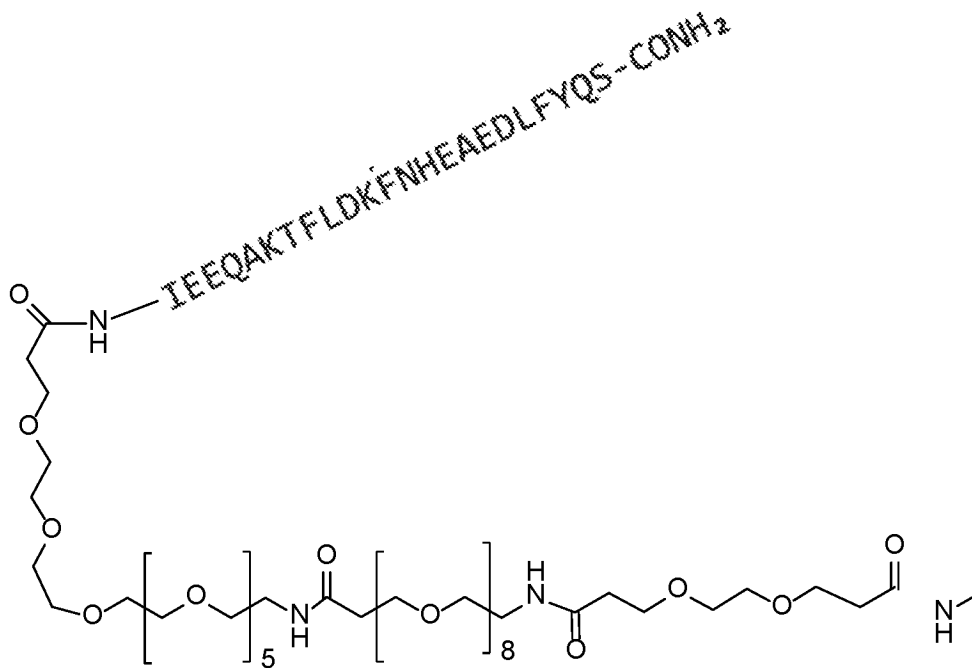
又はその塩の構造を有する。

【 0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

50

【化 1 6 3】

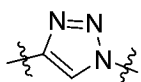


又はその塩の構造を有する。

【0 2 2 5】

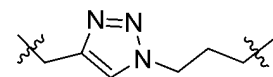
いくつかの実施形態では、ペプチド単位、例えば標的結合部分は、別のアミノ酸残基の官能基と反応することができるアミノ酸残基中の官能基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、別のアミノ酸残基の側鎖の別の官能基と反応して連結（例えば、表 A-1、表 1 等の部分を参照）を形成し得る官能基を含む側鎖を有するアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、1つのアミノ酸残基の1つの官能基は、別のアミノ酸残基の官能基に接続されて、連結（又は架橋）を形成する。連結は、ペプチド単位の骨格原子に結合し、骨格原子を含まない。いくつかの実施形態では、ペプチド単位は、隣接していないアミノ酸残基の2つの側鎖によって形成される連結を含む。いくつかの実施形態では、連結は、2つの非隣接アミノ酸残基の2つの骨格原子に結合している。いくつかの実施形態では、連結部に結合した両方の骨格原子は、炭素原子である。いくつかの実施形態では、連結は、L^bの構造を有し、L^bは、本開示に記載のL^aであり、L^aは共有結合ではない。いくつかの実施形態では、L^aは-Cy-を含む。いくつかの実施形態では、L^aは-Cy-を含み、-Cy-は置換されていてもよいヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、-Cy-は

【化 1 6 4】



である。いくつかの実施形態では、L^aは

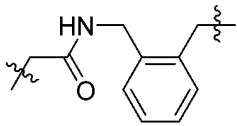
【化 1 6 5】



である。いくつかの実施形態では、そのようなL^aは、1つのアミノ酸残基の側鎖の-N

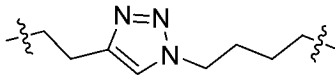
基、及び別のアミノ酸残基の側鎖の—≡—によって形成され得る。いくつかの実施形態では、連結は、2つのチオール基、例えば2つのシステイン残基の接続によって形成される。いくつかの実施形態では、 L^a は、—S—S—を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、—CH₂—S—S—CH₂—である。いくつかの実施形態では、連結は、アミノ基（例えば、リジン残基の側鎖中の—NH₂）とカルボン酸基（例えば、アスパラギン酸又はグルタミン酸残基の側鎖中の—COOH）との接続によって形成される。いくつかの実施形態では、 L^a は、—C(O)—N(R')—を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、—C(O)—NH—を含む。いくつかの実施形態では、 L^a は、—CH₂CONH—(CH₂)₃—である。いくつかの実施形態では、 L^a は—C(O)—N(R')—を含み、R'はRであり、ペプチド骨格上のR基と一緒に環（例えば、A-34において）を形成する。いくつかの実施形態では、 L^a は、—(CH₂)₂—N(R')—CO—(CH₂)₂—である。いくつかの実施形態では、—Cy—は、置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、—Cy—は、置換されていてもよい1, 2-フェニレンである。いくつかの実施形態では、 L^a は

【化166】



である。いくつかの実施形態では、 L^a は

【化167】



である。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい二価C₂~20二価脂肪族である。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい—(CH₂)₉—CH=CH—(CH₂)₉—である。いくつかの実施形態では、 L^a は、—(CH₂)₃—CH=CH—(CH₂)₃—である。

【0226】

いくつかの実施形態では、連結部に結合した2つのアミノ酸残基は、それらの間で1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個、又は15個を超えるアミノ酸残基（連結部に結合した2つのアミノ酸残基を除く）によって分離される。いくつかの実施形態では、数は1である。いくつかの実施形態では、数は2である。いくつかの実施形態では、数は3である。いくつかの実施形態では、数は4である。いくつかの実施形態では、数は5である。いくつかの実施形態では、数は6である。いくつかの実施形態では、数は7である。いくつかの実施形態では、数は8である。いくつかの実施形態では、数は9である。いくつかの実施形態では、数は10である。いくつかの実施形態では、数は11である。いくつかの実施形態では、数は12である。いくつかの実施形態では、数は13である。いくつかの実施形態では、数は14である。いくつかの実施形態では、数は15である。

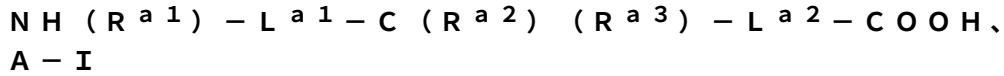
【0227】

いくつかの実施形態では、標的結合部分は、ペプチド単位を含み、抗体結合部分は、任意にリンカーを介してペプチド単位の骨格原子に接続される。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、ペプチド単位を含み、抗体結合部分は、任意にリンカーを介して、ペプチド単位のアミノ酸残基の側鎖の原子に、例えば、側鎖の原子又は基を介して接続される。例えば、いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、側鎖の—SH、—OH、—COOH、又は—NH₂を介して接続されている。

アミノ酸

【0228】

いくつかの実施形態では、提供される化合物及び薬剤は、例えばユニバーサル抗体結合部分、リンカー部分等に1つ以上のアミノ酸部分を含み得る。アミノ酸部分は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸のものであり得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、式A-I:



又はその塩の構造を有し、各変数は、本開示に記載されるように独立している。いくつかの実施形態では、例えば、式A-Iの構造を有するアミノ酸のアミノ酸残基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{L}^{\text{a}1} - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{L}^{\text{a}2} - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、ペプチド中の各アミノ酸残基は、独立して、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{L}^{\text{a}1} - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{L}^{\text{a}2} - \text{CO}-$ の構造を有する。

【0229】

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}1}$ は共有結合である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{L}^{\text{a}2} - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}2}$ は、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ である。

【0230】

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}2}$ は共有結合である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{L}^{\text{a}1} - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{L}^{\text{a}1} - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}1}$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ である。いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}1}$ は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ であり、 CH_2 は $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1})$ に結合している。

【0231】

いくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{a}1}$ は共有結合であり、 $\text{L}^{\text{a}2}$ は共有結合である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}2}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}2}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、式A-Iの化合物は、 $\text{NH}_2 - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{COOH}$ の構造である。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{C}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}2}) - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}1}) - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{NH} - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}2}) - \text{CO}-$ の構造を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は、 $-\text{NH} - \text{CH}(\text{R}^{\text{a}3}) - \text{CO}-$ の構造を有する。

【0232】

いくつかの実施形態では、 L^{a} は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^{a} は、置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim6}$ 二価脂肪族である。いくつかの実施形態では、 L^{a} は置換されていてもよい $\text{C}_{1\sim6}$ アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^{a} は、 $-\text{CH}_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^{a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。いくつかの実施形態では、 L^{a} は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0233】

いくつかの実施形態では、 R' はRである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}1}$ はRであり、Rは本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}1}$ はRであり、Rはメチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}2}$ はRであり、Rは本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}3}$ 又はRであり、Rは本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 、及び $\text{R}^{\text{a}3}$ の各々は、独立してRであり、R

は本開示に記載の通りである。

【0234】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は水素であり、 R^{a2} 及び R^{a3} の少なくとも1つは水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は水素であり、 R^{a2} 及び R^{a3} の一方は水素であり、他方は水素ではない。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は $-L^a-R$ であり、 R^{a3} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は $-L^a-R$ であり、 R^{a2} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は $-CH_2-R$ であり、 R^{a3} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は $-CH_2-R$ であり、 R^{a2} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は R であり、 R^{a3} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は R であり、 R^{a2} は $-H$ である。

10

【0235】

いくつかの実施形態では、 R^{a2} は $-L^a-R$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は $-L^a-R$ であり、 R は、 $C_3\sim 30$ 脂環式基、 $C_5\sim 30$ アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は $-L^a-R$ であり、 R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_6\sim 30$ アリール及び5～30員ヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} はアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、標準アミノ酸の側鎖である。

20

【0236】

いくつかの実施形態では、 R^{a3} は $-L^a-R$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は $-L^a-R$ であり、 R は、 $C_3\sim 30$ 脂環式基、 $C_5\sim 30$ アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は $-L^a-R$ であり、 R は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する $C_6\sim 30$ アリール及び5～30員ヘテロアリールから選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} はアミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、標準アミノ酸の側鎖である。

30

【0237】

いくつかの実施形態では、 R は置換されていてもよい $C_1\sim 6$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R は、置換されていてもよい $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R は、置換されていてもよいペンチルである。いくつかの実施形態では、 R は、 n -ペンチルである。

【0238】

いくつかの実施形態では、 R は、環状基である。いくつかの実施形態では、 R は、置換されていてもよい $C_3\sim 30$ 脂環式基である。いくつかの実施形態では、 R はシクロプロピルである。

40

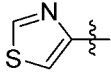
【0239】

いくつかの実施形態では、 R は置換されていてもよい芳香族基であり、式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基は X^{aaA} である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} 又は R^{a3} は $-CH_2-R$ であり、 R は置換されていてもよいアリール又はヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、 R は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R は、4-トリフルオロメチルフェニルである。

50

。いくつかの実施形態では、Rは、4-フェニルフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～30員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～14員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Rは

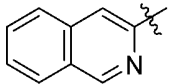
【化168】



10

である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいピリジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、1-ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、2-ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Rは、3-ピリジニルである。いくつかの実施形態では、Rは

【化169】



20

である。

【0240】

いくつかの実施形態では、R'は-COOHである。いくつかの実施形態では、式A-Iのアミノ酸の化合物及びアミノ酸残基は、Xaa^Nである。

【0241】

いくつかの実施形態では、Rは、-NH₂である。いくつかの実施形態では、式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基の化合物は、Xaa^Pである。

【0242】

いくつかの実施形態では、R^{a2}又はR^{a3}はRであり、Rは本開示に記載のC₁～20脂肪族である。いくつかの実施形態では、式A-Iのアミノ酸のアミノ酸残基の化合物は、Xaa^Hである。いくつかの実施形態では、Rは、-CH₃である。いくつかの実施形態では、Rは、エチルである。いくつかの実施形態では、Rは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Rは、n-プロピルである。いくつかの実施形態では、Rはブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、n-ブチルである。いくつかの実施形態では、Rはペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは、n-ペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロプロピルである。

30

【0243】

いくつかの実施形態では、R^{a1}、R^{a2}、及びR^{a3}のうちの2つ以上はRであり、本開示に記載されるように一緒になって置換されていてもよい環を形成する。

40

【0244】

いくつかの実施形態では、R^{a1}と、R^{a2}及びR^{a3}の一方はRであり、一緒になって、R^{a1}が結合している窒素原子以外の追加の環ヘテロ原子を有さない置換されていてもよい3～6員環を形成する。いくつかの実施形態では、形成された環は、プロリンのような5員環である。

【0245】

いくつかの実施形態では、R^{a2}及びR^{a3}はRであり、本開示に記載されるように一緒になって置換されていてもよい3～6員環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{a2}及びR^{a3}はRであり、一緒になって、1つ以上の窒素環原子を有する置換されていてもよい3～6員環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{a2}及びR^{a3}はRであり、

50

一緒になって、窒素原子である 1 個及び 1 個以下の環ヘテロ原子を有する置換されていて
もよい 3 ～ 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、環は飽和環である。

【0246】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、
アミノ酸は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸はアルファア
ミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸はベータアミノ酸である。いくつか
の実施形態では、式 A-I の化合物は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、
式 A-I の化合物は、非天然アミノ酸である。

【0247】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は疎水性側鎖を含む。いくつかの実施形態では、疎
水性側鎖を有するアミノ酸は A、V、I、L、M、F、Y 又は W である。いくつかの実施
形態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は A、V、I、L、M 又は F である。いくつかの
実施形態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は A、V、I、L 又は M である。いくつかの
実施形態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は A、V、I 又は L である。いくつかの実施
形態では、疎水性側鎖は R であり、R は C₁ ～ C₁₀ 脂肪族である。いくつかの実施形態で
は、R は、C₁ ～ C₁₀ アルキルである。いくつかの実施形態では、R' はメチルである。い
くつかの実施形態では、R は、エチルである。いくつかの実施形態では、R は、プロピル
である。いくつかの実施形態では、R はブチルである。いくつかの実施形態では、R はペ
ンチルである。いくつかの実施形態では、R は、n-ペンチルである。いくつかの実施形
態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は、NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH である。いくつかの実施形態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は、(S)-
NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH である。いくつかの実施形態で
は、疎水性側鎖を有するアミノ酸は、(R)-NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂C
H₃)COOH である。いくつかの実施形態では、疎水性側鎖は、-CH₂R であり、R
は、置換されていてよいフェニルである。いくつかの実施形態では、R はフェニルであ
る。いくつかの実施形態では、R は、1 つ以上の炭化水素基で置換されたフェニルであ
る。いくつかの実施形態では、R は、4-フェニルフェニルである。いくつかの実施形態
では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は、NH₂CH(CH₂-4-フェニルフェニル)CO
OH である。いくつかの実施形態では、疎水性側鎖を有するアミノ酸は、(S)-NH₂
CH(CH₂-4-フェニルフェニル)COOH である。いくつかの実施形態では、疎水
性側鎖を有するアミノ酸は、(R)-NH₂CH(CH₂-4-フェニルフェニル)CO
OH である。

【0248】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、本明細書に記載の正に帯電した側鎖（例えば、
生理学的 pH で）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、その側鎖に
塩基性窒素を含む。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、Arg、His 又
は Lys である。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は Arg である。いくつ
かの実施形態では、そのようなアミノ酸は His である。いくつかの実施形態では、そ
のようなアミノ酸は Lys である。

【0249】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、本明細書に記載の負に帯電した側鎖（例えば、
生理学的 pH において）を含む。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、その
側鎖に -COOH を含む。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、Asp であ
る。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は Glu である。

【0250】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、本明細書に記載の芳香族基を含む側鎖を含む。
いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、Phe、Tyr、Trp 又は His であ
る。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は Phe である。いくつかの実施形
態では、そのようなアミノ酸は Tyr である。いくつかの実施形態では、そのようなアミ
ノ酸は Trp である。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は His である。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、 $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-4\text{-フェニルフェニル})-\text{COOH}$ である。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、 $(\text{S})-\text{NH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-4\text{-フェニルフェニル})-\text{COOH}$ である。いくつかの実施形態では、そのようなアミノ酸は、 $(\text{R})-\text{NH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2-4\text{-フェニルフェニル})-\text{COOH}$ である。

【0251】

いくつかの実施形態では、アミノ酸は、 Xaa 、 $\text{Xaa}^{\text{T}0}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}1}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}2}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}3}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}4}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}5}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}6}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}7}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}8}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}9}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}10}$ 、 $\text{Xaa}^{\text{T}11}$ 、又は $\text{Xaa}^{\text{T}12}$ 。について記載される残基に対応するアミノ酸残基である。

10

【0252】

標的

いくつかの実施形態では、本開示は、標的結合部分（例えばARM化合物）及び／又は抗体（任意に、抗体によって動員される免疫細胞、例えばNK細胞）を含む薬剤を、1つ以上の標的を含む所望の標的部位に選択的に向けるための技術を提供する。当業者が理解するように、提供される技術は、様々な種類の標的、特にSARS-CoV-2の成分、例えばSARS-CoV-2ウイルスを含むもの、それに感染した細胞、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を発現する細胞等に有用である。

【0253】

いくつかの実施形態では、標的は、損傷組織又は欠陥組織である。いくつかの実施形態では、標的は損傷組織である。いくつかの実施形態では、標的は欠陥組織である。いくつかの実施形態では、標的は、疾患、障害又は状態、例えばCOVID-19に関連する。いくつかの実施形態では、標的は疾患細胞であるか、又は疾患細胞を含む。いくつかの実施形態では、標的はSARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的は異物である。いくつかの実施形態では、標的は、感染因子、例えばSARS-CoV-2ウイルスであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、標的はウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスであるか、又はそれらを含む。いくつかの実施形態では、標的は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を含むか又は発現する。

20

【0254】

リンカー部分

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、任意に、リンカー部分を介して標的結合部分に接続される。様々なタイプの及び／又は様々な目的のリンカー部分、例えば抗体-薬物コンジュゲート等に利用されるものを本開示に従って利用することができる。

【0255】

リンカー部分は、二価又は多価のいずれかであり得る。いくつかの実施形態では、リンカー部分は二価である。いくつかの実施形態では、リンカーは多価であり、3つ以上の部分を接続する。

【0256】

いくつかの実施形態では、リンカー部分はLである。いくつかの実施形態では、Lは共有結合、又は1つ以上の脂肪族、アリール、1~20個のヘテロ原子を有するヘテロ脂肪族、1~20個のヘテロ原子を有するヘテロ芳香族、又はそれらの任意の組み合わせを含む二価又は多価の置換されていてもよい直鎖若しくは分岐 $\text{C}_{1\sim 100}$ 基であり、基の1個以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキレン、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルケニレン、1~5個のヘテロ原子を有する二価 $\text{C}_{1\sim 6}$ ヘテロ脂肪族基、

40

、 $-\text{Cy}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}')_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2$ 、 $\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 50

$-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、
 アミノ酸残基、又は $[-(O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$ で置き換えられ、 n は1～20である。いくつかの実施形態では、各アミノ酸残基は、独立して、式A-Iの構造を有するアミノ酸の残基又はその塩である。いくつかの実施形態では、各アミノ酸残基は、独立して、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ 又はその塩形態の構造を有する。

【0257】

10

いくつかの実施形態では、 L は二価である。いくつかの実施形態では、 L は、1～50個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim100}$ 脂肪族及び $C_{1\sim100}$ ヘテロ脂肪族から選択される二価の又は置換されていてもよい直鎖又は分岐基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルケニレン、1～5個のヘテロ原子を有する二価の $C_{1\sim6}$ ヘテロ脂肪族基、

—C8G—

$-Cy-$ 、 $-C(R')_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-C(O)C(R'_2)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-P(O)(OR')$ 、 $-P(O)(SR')$ 、 $-P(O)(R')$ 、 $-P(O)(NR')$ 、 $-P(S)(OR')$ 、 $-P(S)(SR')$ 、 $-P(S)(R')$ 、 $-P(S)(NR')$ 、 $-P(R')$ 、 $-P(OR')$ 、 $-P(SR')$ 、 $-P(NR')$ 、
 アミノ酸、又は $[-(O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$ で置き換えられている。

【0258】

いくつかの実施形態では、 L は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L は、基の1つ以上のメチレン単位が任意に独立して置き換えられている、二価の置換されていてもよい直鎖又は分岐 $C_{1\sim100}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 L は、基の1つ以上のメチレン単位が任意に独立して置き換えられている、二価の置換されていてもよい直鎖又は分岐 $C_{6\sim100}$ アリール脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 L は、基の1つ以上のメチレン単位が任意に独立して置き換えられている、1～20個のヘテロ原子を有する二価の置換されていてもよい直鎖又は分岐 $C_{5\sim100}$ ヘテロアリール脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 L は、基の1つ以上のメチレン単位が任意に独立して置き換えられている、1～20個のヘテロ原子を有する二価の置換されていてもよい直鎖又は分岐 $C_{1\sim100}$ ヘテロ脂肪族基である。

30

【0259】

いくつかの実施形態では、リンカー部分（例えば、 L ）は、1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20以上）のポリエチレングリコール単位であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ であるか、又はそれを含み、 n は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ で置き換えられる。いくつかの実施形態では、 n は1である。いくつかの実施形態では、 n は2である。いくつかの実施形態では、 n は3である。いくつかの実施形態では、 n は4である。いくつかの実施形態では、 n は5である。いくつかの実施形態では、 n は6である。いくつかの実施形態では、 n は7である。いくつかの実施形態では、 n は8である。いくつかの実施形態では、 n は9である。いくつかの実施形態では、 n は10である。いくつかの実施形態では、 n は11である。いくつかの実施形態では、 n は12である。いくつかの実施形態では、 n は13である。

40

50

。いくつかの実施形態では、 n は14である。いくつかの実施形態では、 n は15である。
 。いくつかの実施形態では、 n は16である。いくつかの実施形態では、 n は17である。
 。いくつかの実施形態では、 n は18である。いくつかの実施形態では、 n は19である。
 。いくつかの実施形態では、 n は20である。

【0260】

いくつかの実施形態では、リンカー部分（例えば、 L ）は、1つ以上（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20以上）のアミノ酸残基であるか、又はそれを含む。本開示で使用される場合、「1つ以上」は、1～100、1～50、1～40、1～30、1～20、1～10、1～5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19若しくは20、又はそれ以上であり得る。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、アミノ酸残基で置き換えられる。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、アミノ酸残基で置き換えられ、アミノ酸残基は、式 $A-I$ 又はその塩のアミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、アミノ酸残基で置き換えられ、各アミノ酸残基は、独立して、 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ の構造を有するか、又はその塩形態を有する。

10

【0261】

いくつかの実施形態では、リンカー部分は、他の部分との接続に利用することができる1つ以上の部分、例えばアミノ、カルボニル等を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、1つ以上の $-NR'-$ を含み、 R' は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 $-NR'-$ は溶解度を改善する。いくつかの実施形態では、 $-NR'-$ は、別の部分への接続点として働く。いくつかの実施形態では、 R' は、 $-H$ である。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-NR'-$ で置き換えられ、 R' は、本開示に記載される通りである。

20

【0262】

いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、部分との接続に利用することができる $-C(O)-$ 基を含む。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-C(O)-$ で置き換えられる。

【0263】

いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、部分との接続に利用することができる $-NR'-$ 基を含む。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-N(R')-$ で置き換えられる。

30

【0264】

いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、部分との接続に利用することができる $-C(O)NR'-$ 基を含む。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-C(O)N(R')-$ で置き換えられる。

【0265】

いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、 $-C(R')_2-$ 基を含む。いくつかの実施形態では、 L の1つ以上のメチレン単位は、独立して、 $-C(R')_2-$ で置き換えられる。いくつかの実施形態では、 $-C(R')_2-$ は、 $-CHR'-$ である。いくつかの実施形態では、 R' は、 $-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_{11}COOH$ である。いくつかの実施形態では、 R' は、 $-(CH_2)_2COOH$ である。いくつかの実施形態では、 R' は $-COOH$ である。

40

【0266】

いくつかの実施形態では、リンカー部分は、1つ以上の環部分であるか、又はそれを含み、例えば、 L の1つ以上のメチレン単位は、 $-Cy-$ で置き換えられる。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L はアリール環を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、ヘテロアリール環を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は脂肪族環を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は

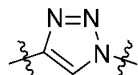
50

、ヘテロシクリル環を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L は、多環式環を含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えば L 中の環は 3 ～ 20 員である。いくつかの実施形態では、環は 5 員である。いくつかの実施形態では、環は 6 員である。いくつかの実施形態では、リンカー中の環は、異なる部分を一緒に連結するために利用される環化付加反応（例えば、クリックケミストリー及びその変形）の生成物である。

【0267】

いくつかの実施形態では、リンカー部分（例えば、L）は、

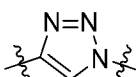
【化170】



10

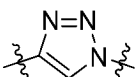
であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L のメチレン単位は、

【化171】



で置き換えられる。いくつかの実施形態では、-Cy-は

【化172】



20

である。

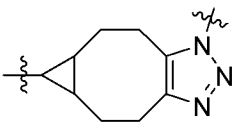
【0268】

いくつかの実施形態では、リンカー部分（例えば、L）は、-Cy-であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、L のメチレン単位は、-Cy-で置き換えられる。

30

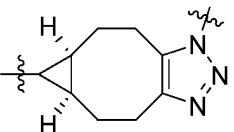
いくつかの実施形態では、-Cy-は

【化173】



である。いくつかの実施形態では、-Cy-は

【化174】

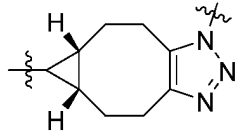


40

である。いくつかの実施形態では、-Cy-は

50

【化 1 7 5】



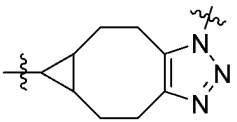
である。

【0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤、例えば表 1 の化合物中のリンカー部分、例えば L は、

10

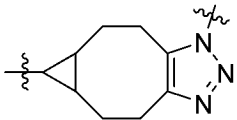
【化 1 7 6】



を含む。いくつかの実施形態では、

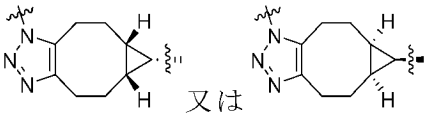
【化 1 7 7】

20



は、構造中

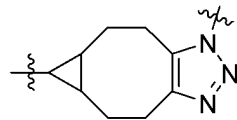
【化 1 7 8】



30

である。いくつかの実施形態では、

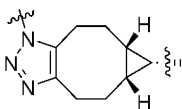
【化 1 7 9】



は

【化 1 8 0】

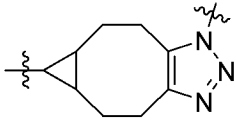
40



である。いくつかの実施形態では、

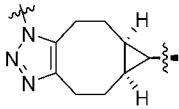
50

【化 1 8 1】



は

【化 1 8 2】



10

【0 2 7 0】

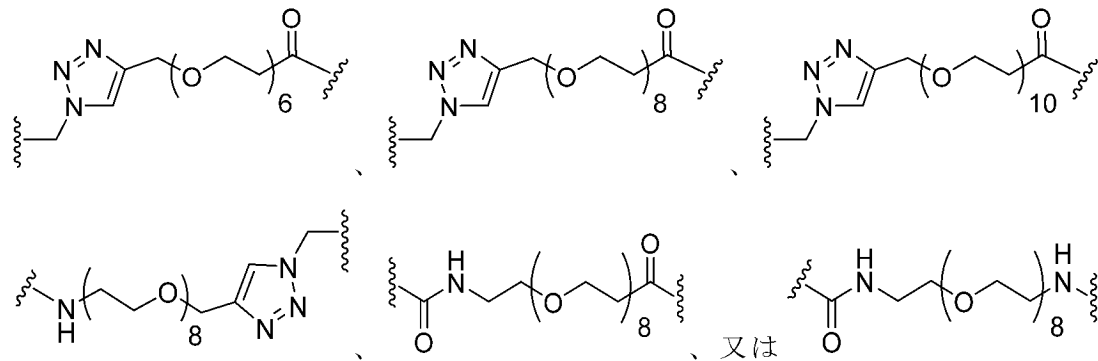
いくつかの実施形態では、リンカー部分は、表 1 に記載の通りである。更なるリンカー部分としては、例えば、 L^2 について記載されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^1 である。いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^2 である。いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^3 である。いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^b である。

20

【0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、 L は、

【化 1 8 3】



30

である。

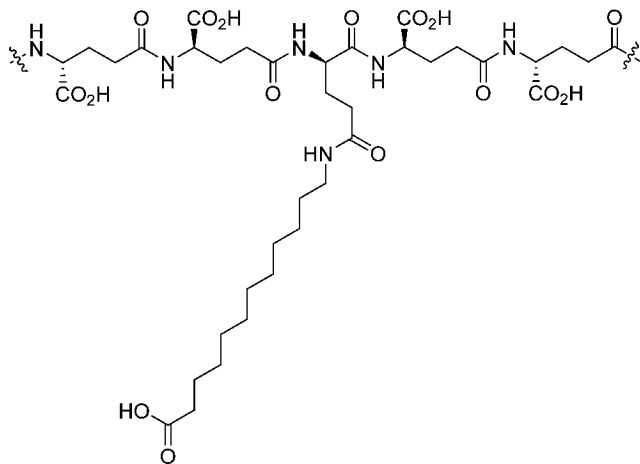
【0 2 7 2】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1 つ以上のアミノ酸残基を含むアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは

40

50

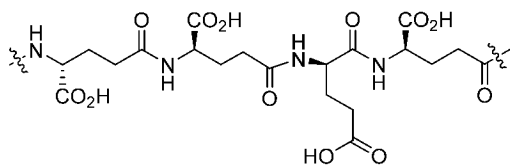
【化 1 8 4】



10

であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは

【化 1 8 5】



20

であるか、又はそれを含む。

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、リンカーは、例えば表 1 に提供される化合物の 2 つの環状ペプチド部分の間の部分又はその断片であるか、又はそれを含む。

【0 2 7 4】

いくつかの実施形態では、リンカーは、1 つ以上の $-(CH_2)_n-O-$ を含み、各 n は独立して 1 ~ 50 である。いくつかの実施形態では、リンカーは、1 つ以上の $-(CH_2)_n-O-$ m を含み、各 n は独立して 1 ~ 50 であり、 m は 1 ~ 100 である。いくつかの実施形態では、リンカーは、1 つ以上の $-(O)-C-[CH_2)_nO]_m(CH_2)_nNH-$ を含み、各 n は独立して 1 ~ 50 であり、各 m は独立して 1 ~ 100 である。いくつかの実施形態では、リンカーは、1 つ以上の $-(CH_2)_2-O-$ を含む。

30

【0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、 n は 1 ~ 10 である。いくつかの実施形態では、 n は 1 ~ 5 である。いくつかの実施形態では、 n は 1 である。いくつかの実施形態では、各 n は 2 である。いくつかの実施形態では、 n は 3 である。いくつかの実施形態では、 n は 4 である。いくつかの実施形態では、 n は 5 である。いくつかの実施形態では、 n は 6 である。いくつかの実施形態では、 n は 7 である。いくつかの実施形態では、 n は 8 である。いくつかの実施形態では、 n は 9 である。いくつかの実施形態では、 n は 10 である。

40

【0 2 7 6】

いくつかの実施形態では、 m は 1 ~ 50 である。いくつかの実施形態では、 m は 1 ~ 20 である。いくつかの実施形態では、 m は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 である。いくつかの実施形態では、 m は、1 である。いくつかの実施形態では、 m は 2 である。いくつかの実施形態では、 m は 3 である。いくつかの実施形態では、 m は 4 である。いくつかの実施形態では、 m は 5 である。いくつかの実施形態では、 m は 6 である。いくつかの実施形態で

50

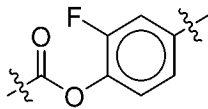
は、 m は7である。いくつかの実施形態では、 m は8である。いくつかの実施形態では、 m は9である。いくつかの実施形態では、 m は10である。いくつかの実施形態では、 m は11である。いくつかの実施形態では、 m は12である。いくつかの実施形態では、 m は13である。いくつかの実施形態では、 m は14である。いくつかの実施形態では、 m は15である。いくつかの実施形態では、 m は16である。いくつかの実施形態では、 m は17である。いくつかの実施形態では、 m は18である。いくつかの実施形態では、 m は19である。いくつかの実施形態では、 m は20である。

【0277】

いくつかの実施形態では、リンカーは反応性基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは反応性基を含み、抗体と接触すると、前記反応性基が前記抗体の基と反応し、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ を含む部分を、任意にリンカーを介して、前記抗体にコンジュゲートさせる。いくつかの実施形態では、反応性基は、

10

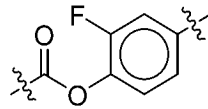
【化186】



であるか又はそれを含み、 $-C(O)-$ は、任意に、リンカーを介して、標的結合部分又は $-(Xaa)_y-$ を含む部分に接続されている。いくつかの実施形態では、反応性基は、

20

【化187】



であるか又はそれを含み、 $-C(O)-$ は、任意に、リンカーを介して、標的結合部分、又は $-(Xaa)_y-$ を含む部分に接続されており、他端は、任意に、別のリンカーを介して抗体結合部分に接続されている。とりわけ、そのようなリンカー（及び任意に、抗体結合部分）を含む薬剤は、抗体部分を含む薬剤を調製するのに有用である。

30

【0278】

いくつかの実施形態では、リンカー部分、例えばLは、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$ であるか、又は

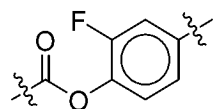
40

50

それを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2-C(O)-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(O)-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(O)-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_5-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_8-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(O)-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_8-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_8-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-C(O)-$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-R^{RG}-$ であるか、又はそれを含み、 R^{RG} は

10

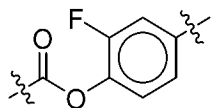
20



であり、 R^{RG} の $-C(O)O-$ は $-CH_2CH_2-$ に結合している。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-R^{RG}-$ であるか、又はそれを含み、 R^{RG} は

30

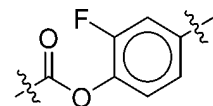
【化189】



であり、 R^{RG} の $-C(O)O-$ は $-CH_2CH_2-$ に結合している。いくつかの実施形態では、リンカー部分は、 $-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_8-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_8-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2-R^{RG}-$ であるか、又はそれを含み、 R^{RG} は

40

【化190】



であり、 R^{RG} の $-C(O)O-$ は $-CH_2CH_2-$ に結合している。

【0279】

いくつかの実施形態では、抗体反応性部分は、本明細書に記載の反応性基、及び任意に

50

抗体結合部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体反応部分は、本明細書に記載の反応性基及び抗体結合部分であるか、又はそれを含む。

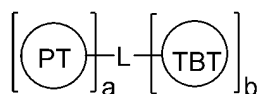
【0280】

当業者には理解されるように、提供される技術は、多くの用途（例えば、検出、診断、治療等）、特にSARS-CoV-2又はその構成要素との相互作用を利用するか又はそれから利益を得ることができる用途（例えば、スパイクタンパク質又はその断片等のタンパク質）に利用することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、他の有用な薬剤（例えば、検出薬、診断薬及び／又は治療薬（例えば、薬物薬剤））とコンジュゲートするか、又はそれらに組み込むことができる。いくつかの実施形態では、本開示は、提供される薬剤を含む様々なコンジュゲートを提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、提供されるペプチドを含む様々なコンジュゲートを提供する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又はペプチドは、本明細書に記載の－(Xaa)y－を含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又はペプチドの部分は、本明細書に記載の－(Xaa)y－であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又はペプチドの部分は、本明細書に記載の標的結合部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又はペプチドは、式Iの薬剤又はその塩であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、提供される薬剤、ペプチド、部分等は、SARS-CoV-2又はその成分（例えば、スパイクタンパク質又はその断片等のタンパク質）に結合することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、－(Xaa)y－（例えば、式Iの薬剤に由来する部分、標的結合部分等（例えば、SARS-CoV-2又はその構成要素（例えば、スパイクタンパク質又はその断片等のタンパク質）に結合することができるもの））を含む部分に加えて、検出可能な部分を更に含む。様々な検出可能な部分を本開示に従って利用することができる。いくつかの実施形態では、検出可能な部分を直接検出することができる。いくつかの実施形態では、検出可能な部分は、蛍光部分であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、検出可能な部分は、間接的に検出され得る。いくつかの実施形態では、検出可能な部分は、ビオチン又はその誘導体であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、検出可能な部分は、抗体若しくはその断片であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、検出可能な部分は、任意に、本明細書に記載のリンカー（例えば、L）を介して分子の残りの部分（例えば、標的結合部分、式Iの構造に由来する部分）に（例えば、1つ以上の－Hを除去して1つ以上の接続部位を提供することによって）連結されていてもよい。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、－(Xaa)y－を含む部分（例えば、式Iの薬剤に由来する部分、標的結合部分（例えば、SARS-CoV-2に結合することができるもの））に加えて、他の有用な部分、例えば、検出可能な部分、薬物部分等がハンドルでの反応によって接続され得るように、ハンドルとして働くことができる反応基（リンカー、例えば本明細書に記載のLを介して任意に接続されている）を更に含む。例えば、いくつかの実施形態では、反応性基はアジド又はアルキンであり、とりわけ、クリック反応を介して他の部分を介して接続することができる。

【0281】

いくつかの実施形態では、本開示は、

【化191】



の構造を有する薬剤を提供し、PTは独立してパートナー部分であり、他の各可変部分は独立して本明細書に記載の通りである。いくつかの実施形態では、本開示は、

10

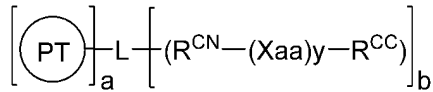
20

30

40

50

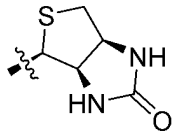
【化 1 9 2】



の構造を有する薬剤を提供し、各 P T は独立してパートナー部分であり、他の各可変部分は独立して本明細書に記載の通りである。いくつかの実施形態では、P T は検出剤である。いくつかの実施形態では、P T は診断薬である。いくつかの実施形態では、P T は治療薬である。いくつかの実施形態では、P T は抗体剤である。いくつかの実施形態では、P T は抗体結合剤である。いくつかの実施形態では、P T は、検出可能な部分である。いくつかの実施形態では、P T は、

10

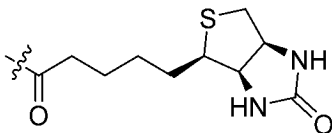
【化 1 9 3】



であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、P T は、

20

【化 1 9 4】



であるか、又はそれを含む。

【0 2 8 2】

いくつかの実施形態では、本開示は、試料中の S A R S - C o V - 2 又はその成分（例えば、スパイクタンパク質又はその断片）を検出する方法であって、試料を提供された薬剤又はその組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、提供された薬剤又はその組成物を利用して、S A R S - C o V - 2 に関連する状態、障害又は疾患を診断する方法を提供する。

30

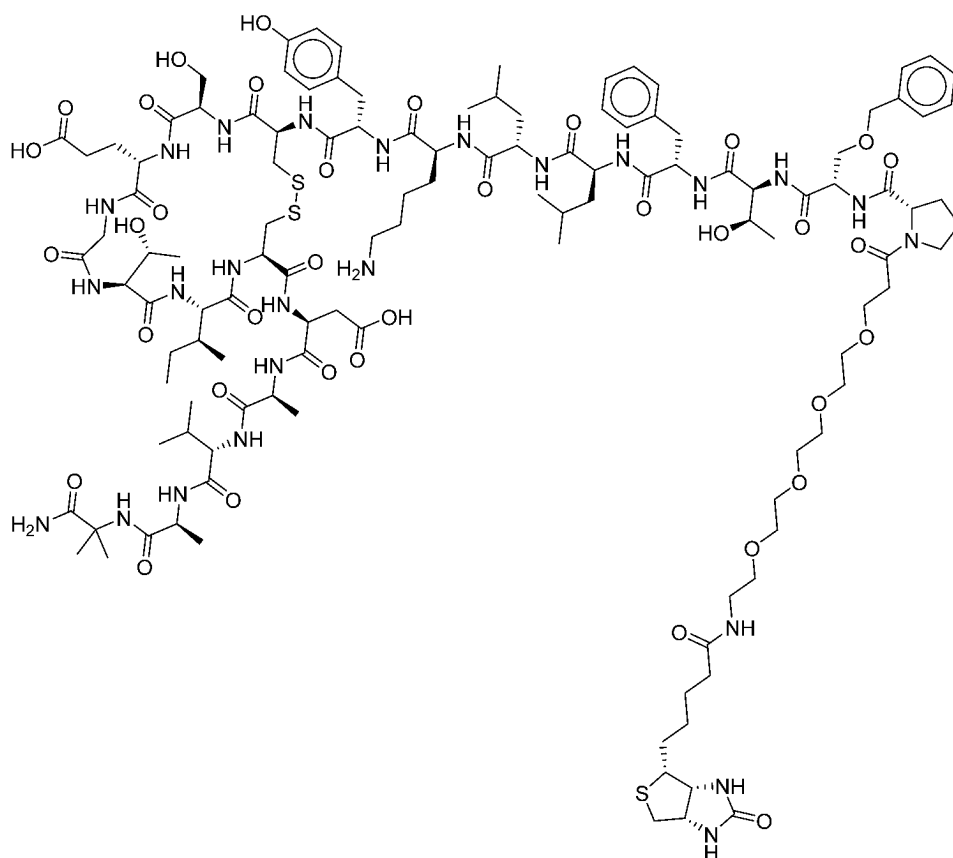
【0 2 8 3】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

40

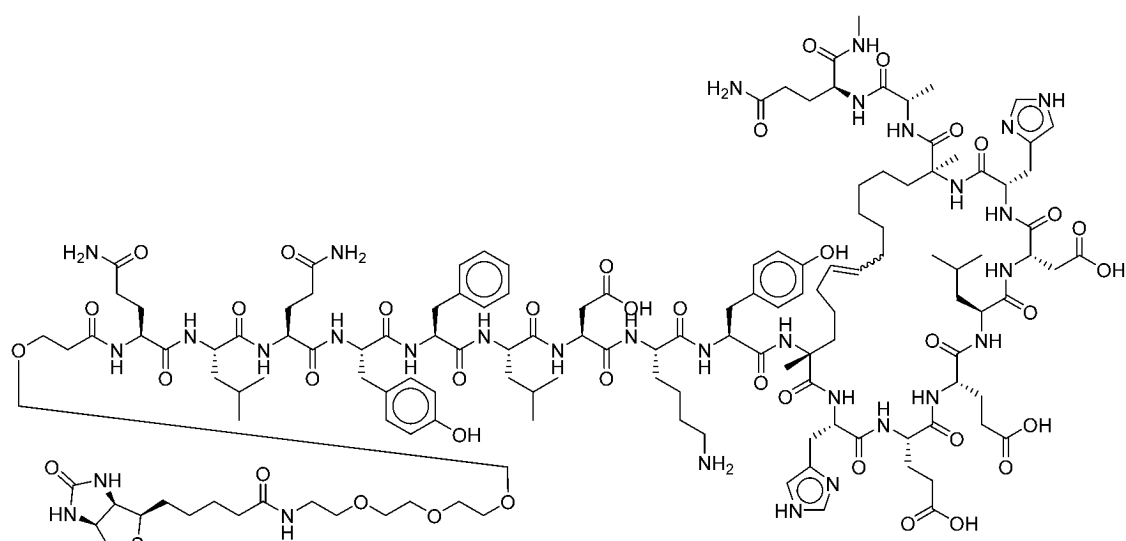
50

【化 1 9 5】



(B - 1)

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 9 6】



(B - 2)

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

10

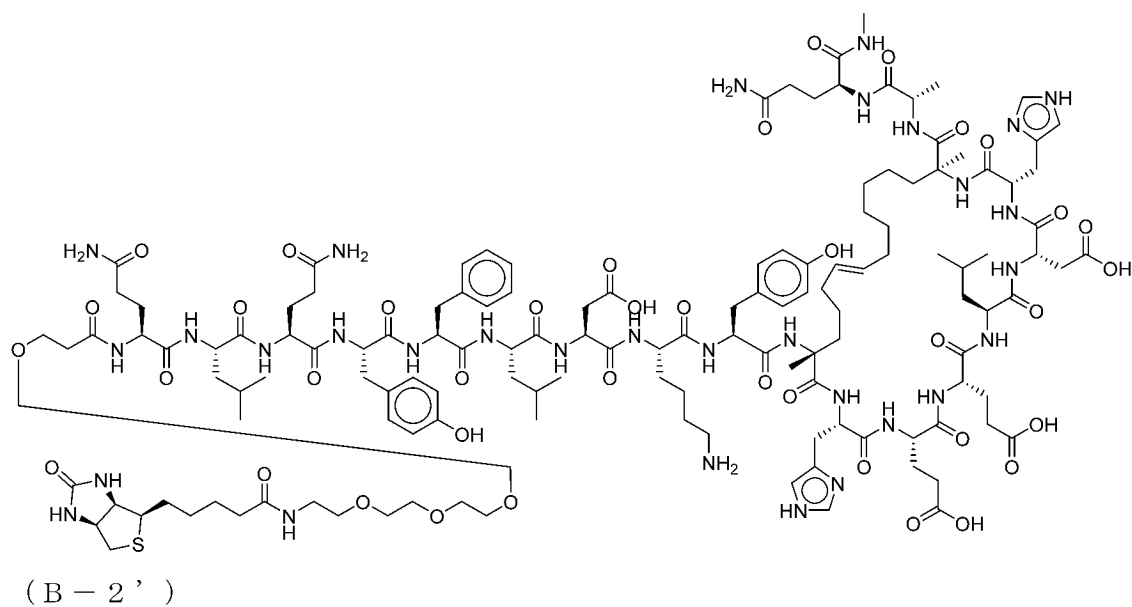
20

30

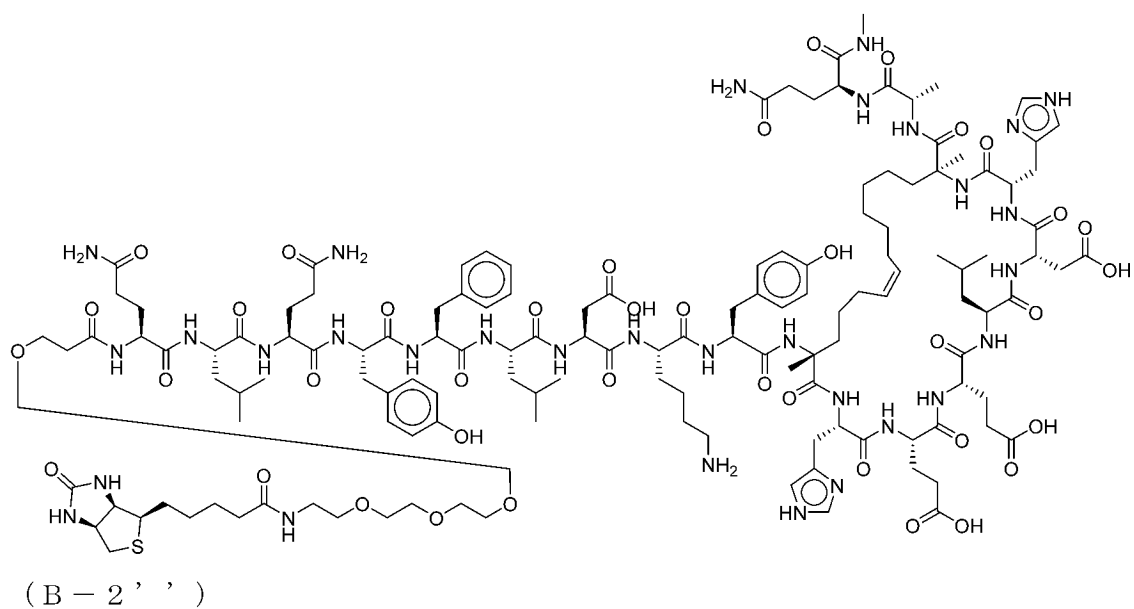
40

50

【化 1 9 7】

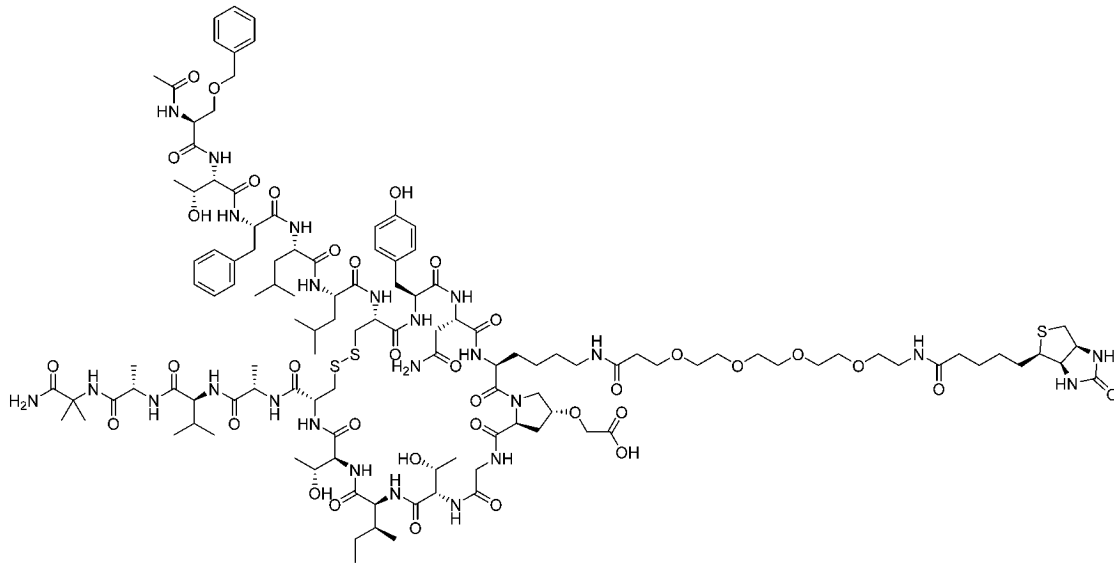


又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【数 6】



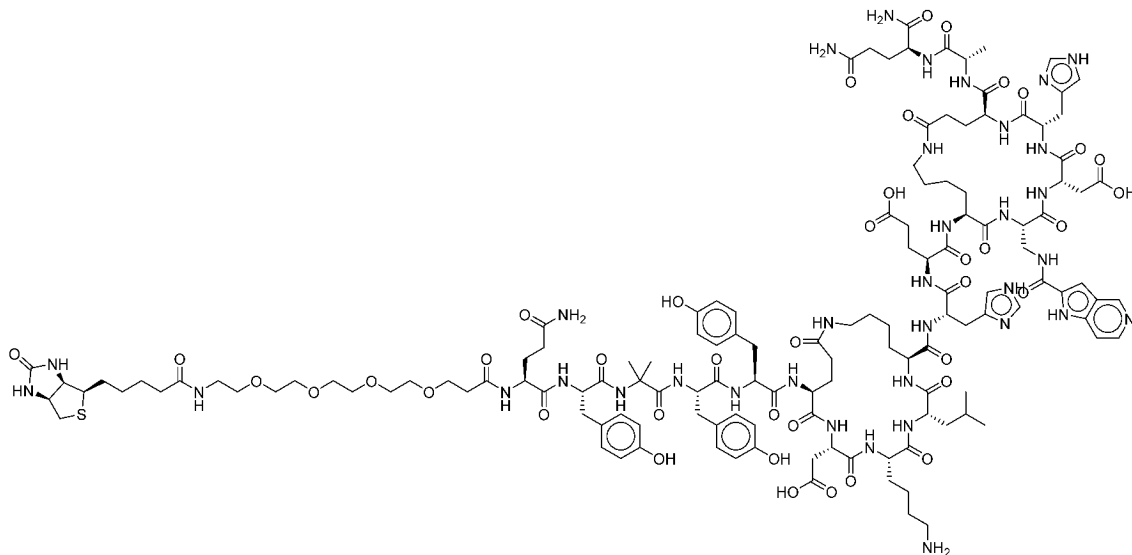
又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、

【化 1 9 8】



(B - 3)

又はその塩の構造を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、
【化 1 9 9】



(B - 4)

又はその塩の構造を有する。

【0 2 8 4】

変数の特定の実施形態

例として、本開示全体を通して、変数の例示的な実施形態を説明する。当業者によって理解されるように、異なる変数に対する実施形態は、任意に組み合わせることができる。

【0 2 8 5】

上に定義され、本明細書に記載されるように、A B Tは、本明細書に記載される抗体結合部分である。いくつかの実施形態では、A B Tは、以下の表 1 に示されるものから選択される化合物の A B Tである。いくつかの実施形態では、A B Tは、表 A - 1 から選択される部分である。いくつかの実施形態では、A B Tは、表 1 に記載の部分である。

【0 2 8 6】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、Lは、1つ以上の抗体結合部分を1つ以上の標的結合部分と連結する二価又は多価リンカー部分である。いくつかの実施形態では、Lは、A B TをT B Tと接続する二価リンカー部分である。いくつかの実施形態では、Lは、A B TをT B Tと接続する多価リンカー部分である。

【0287】

いくつかの実施形態では、Lは、以下の表1に示されるものから選択される化合物のリンカー部分である。

【0288】

上に定義され、本明細書に記載されるように、T B Tは、本明細書に記載される標的結合部分である。

【0289】

いくつかの実施形態では、T B Tは、下記の表1に示されるものから選択される化合物の標的結合部分である。いくつかの実施形態では、T B Tは、表T-1から選択される部分である。いくつかの実施形態では、T B Tは、表1に記載の部分である。

【0290】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 R^1 、 R^3 及び R^5 の各々は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基であるか、又は R^1 及び R^1 'は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に、3～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、 R^3 及び R^3 'は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に、3～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成し、同じ炭素原子に結合した R^5 基及び R^5 '基は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する3～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式炭素環又は4～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成するか、又は2つの R^5 基が、任意に、それらの介在原子と一緒に、 $C_{1\sim10}$ 二価の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素鎖を形成し、鎖の1～3個のメチレン単位が、独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 若しくは $-Cy^1-$ 、で置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリールエニルである。

【0291】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各々は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい3～8員飽和又は部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換されていてもよい8～10員二環式芳香族

10

20

30

40

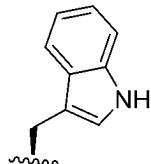
50

炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員の単環式複素芳香環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式複素芳香環である。

【0292】

いくつかの実施形態では、 R^1 は

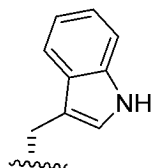
【化200】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

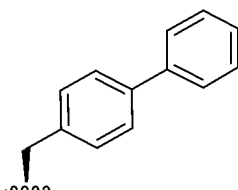
【化201】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

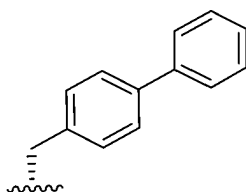
【化202】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

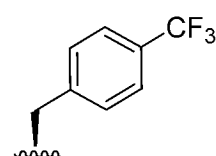
【化203】



40

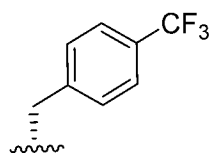
である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【化204】



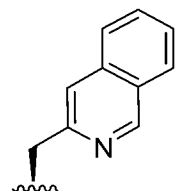
50

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 0 5】



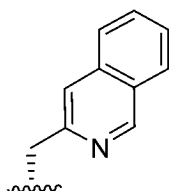
である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 0 6】

10



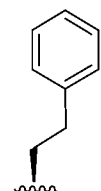
である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 0 7】

20



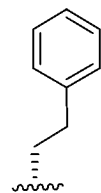
である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 0 8】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 0 9】

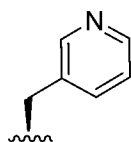
40



である。
【0 2 9 3】
いくつかの実施形態では、 R^1 は

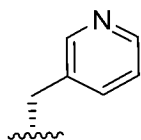
50

【化 2 1 0】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 1 1】

10

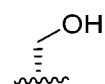


である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 1 2】

20

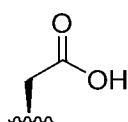


である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 1 3】



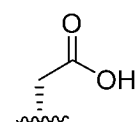
である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 1 4】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は
【化 2 1 5】

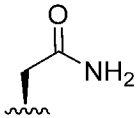
40



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

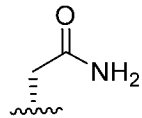
50

【化 2 1 6】



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【化 2 1 7】



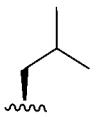
10

である。

【0 2 9 4】

いくつかの実施形態では、 R^1 は

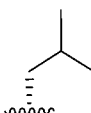
【化 2 1 8】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は

【化 2 1 9】



30

である。

【0 2 9 5】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び $R^{1'}$ は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に
なって、3～8員飽和又は部分不飽和スピロ環式炭素環を形成する。いくつかの実施形態
では、 R^1 及び $R^{1'}$ は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又
は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和又は部分不飽
和スピロ環式複素環を形成する。

【0 2 9 6】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

40

【0 2 9 7】

いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^1 である。いくつかの実施形態では
、 R^{a2} は、本開示に記載の R^1 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に
記載の R^1 である。

【0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、 R^3 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 の各々は
、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環
、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択
される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒
素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単

50

環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい3～8員飽和又は部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換されていてもよい8～10員二環式芳香族炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員の単環式複素芳香環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式複素芳香環である。

10

【0299】

いくつかの実施形態では、 R^3 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化220】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化221】



である。

【0300】

いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化222】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^3 は

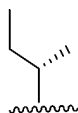
【化223】



40

である。いくつかの実施形態では、 R^3 は

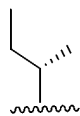
【化224】



であり、結合部位は(S)立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^3 は

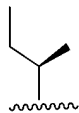
50

【化 2 2 5】



であり、結合部位は（R）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^3 は

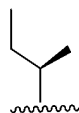
【化 2 2 6】



10

であり、結合部位は（S）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化 2 2 7】



20

であり、結合部位は（R）立体化学を有する。

【0 3 0 1】

いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化 2 2 8】



であり、結合部位は（S）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^3 は

【化 2 2 9】



30

であり、結合部位は（R）立体化学を有する。

【0 3 0 2】

いくつかの実施形態では、 R^3 及び $R^{3'}$ は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に
なって、3～8員飽和又は部分不飽和スピロ環式炭素環を形成する。いくつかの実施形態
では、 R^3 及び $R^{3'}$ は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又
は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和又は部分不飽
和スピロ環式複素環を形成する。

40

【0 3 0 3】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、以下の表1に示されるものから選択される。

【0 3 0 4】

いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^2 である。いくつかの実施形態では
、 R^{a2} は、本開示に記載の R^2 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に
記載の R^2 である。

【0 3 0 5】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^5 の各々

50

は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい3～8員飽和又は部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換されていてもよい8～10員二環式芳香族炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員の単環式複素芳香環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式複素芳香環である。

10

【0306】

いくつかの実施形態では、 R^5 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化230】

20



である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化231】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化232】



である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化233】

40



である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化234】

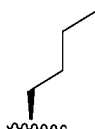


50

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 3 5】

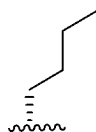


である。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 3 6】



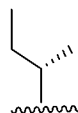
10

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 3 7】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 3 8】



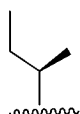
30

であり、結合部位は（S）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 3 9】



であり、結合部位は（R）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^5 は
【化 2 4 0】

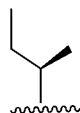
40



であり、結合部位は（S）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^5 は

50

【化 2 4 1】



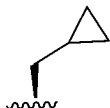
であり、結合部位は（R）立体化学を有する。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 2】



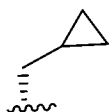
である。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 3】



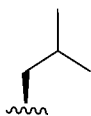
である。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 4】



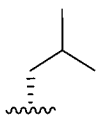
である。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 5】



である。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 6】



である。いくつかの実施形態では、R⁵は
【化 2 4 7】

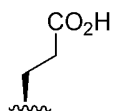


である。

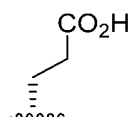
【 0 3 0 7 】

いくつかの実施形態では、 R^5 は

【 化 2 4 8 】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【 化 2 4 9 】

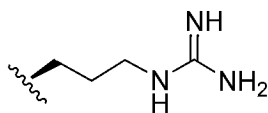


である。

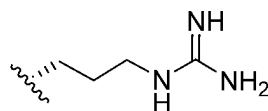
【 0 3 0 8 】

いくつかの実施形態では、 R^5 は

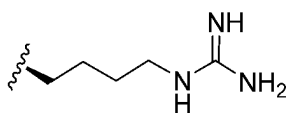
【 化 2 5 0 】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

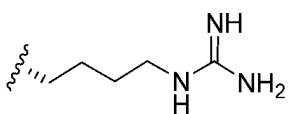
【 化 2 5 1 】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【 化 2 5 2 】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【 化 2 5 3 】



である。

【 0 3 0 9 】

いくつかの実施形態では、 R^5 は

10

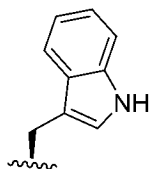
20

30

40

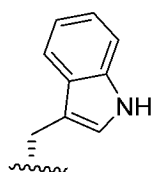
50

【化 2 5 4】



である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

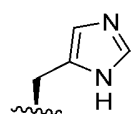
【化 2 5 5】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

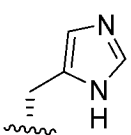
【化 2 5 6】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化 2 5 7】



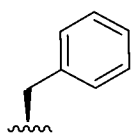
30

である。

【0 3 1 0】

いくつかの実施形態では、 R^5 は

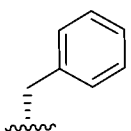
【化 2 5 8】



40

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

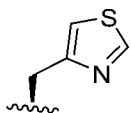
【化 2 5 9】



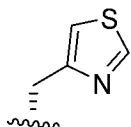
である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

50

【化 2 6 0】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

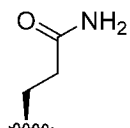
【化 2 6 1】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

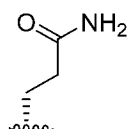
【化 2 6 2】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は

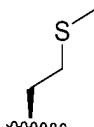
【化 2 6 3】



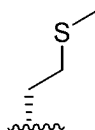
30

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化 2 6 4】

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化 2 6 5】

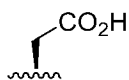


40

である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

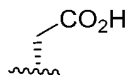
50

【化 2 6 6】



である。いくつかの実施形態では、 R^5 は

【化 2 6 7】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は

【化 2 6 8】



20

であり、結合部位は (S) 立体化学を有する。いくつかの実施形態では、 R^4 は

【化 2 6 9】



であり、結合部位は (R) 立体化学を有する。

【0 3 1 1】

いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合した R^5 及び $R^{5'}$ 基は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒にあって、3～8 員飽和又は部分不飽和スピロ環式炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合した R^5 及び $R^{5'}$ 基は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和又は部分不飽和スピロ環式複素環を形成する。

30

【0 3 1 2】

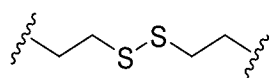
いくつかの実施形態では、2つの R^5 基は、それらの介在原子と一緒にあって、 $C_{1\sim 10}$ の二価の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素鎖を形成し、鎖の 1～3 個のメチレン単位は、独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-SS-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、又は $-Cy^1-$ で置き換えられており、各 $-Cy^1-$ は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員ヘテロアリールエニルである。

40

【0 3 1 3】

いくつかの実施形態では、2つの R^5 基がそれらの介在原子と一緒にあって

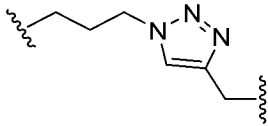
【化 2 7 0】



を形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^5 基がそれらの介在原子と一緒にあって

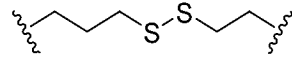
50

【化 2 7 1】



を形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^5 基がそれらの介在原子と一緒にあって

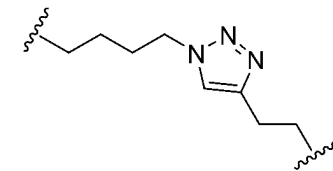
【化 2 7 2】



10

を形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^5 基がそれらの介在原子と一緒にあって

【化 2 7 3】



20

を形成する。

【0 3 1 4】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 1 5】

いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^5 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^5 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^5 である。

【0 3 1 6】

上記で定義され、本明細書に記載されるように、 R^1 、 R^3 及び R^5 のそれぞれは、独立して、水素又は $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。

30

【0 3 1 7】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 は $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。

【0 3 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はシクロプロピルである。

【0 3 1 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

40

【0 3 2 0】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。

【0 3 2 1】

いくつかの実施形態では、 R^3 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^3 はシクロプロピルである。

【0 3 2 2】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

50

【0323】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^5 は $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。

【0324】

いくつかの実施形態では、 R^5 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^5 はシクロプロピルである。

【0325】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、以下の表1に示されるものから選択される。

10

【0326】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 R^2 、 R^4 及び R^6 の各々は、独立して、水素若しくは $C_{1\sim4}$ 脂肪族であるか、又は R^2 及び R^1 は、任意に、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環を形成し、 R^4 及び R^3 は、任意に、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環を形成するか、又は R^6 基及びその隣接する R^5 基は、任意に、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環を形成する。

20

【0327】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_{1\sim4}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^2 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 はイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、*tert*-ブチルである。

【0328】

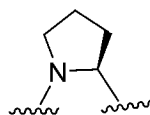
いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^1 は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環を形成する。

30

【0329】

いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^1 は、それらの介在原子と一緒に

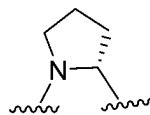
【化274】



を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 及び R^1 は、それらの介在原子と一緒に

40

【化275】



を形成する。

【0330】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、以下の表1に示されるものから選択される。

50

【0331】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^4 は $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^4 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^4 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 はイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $tert$ -ブチルである。

【0332】

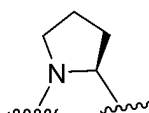
いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^3 は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環を形成する。

10

【0333】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^3 は、それらの介在原子と一緒に

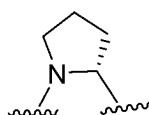
【化276】



を形成する。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^3 は、それらの介在原子と一緒に

20

【化277】



を形成する。

【0334】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下の表1に示されるものから選択される。

30

【0335】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^6 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 はイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $tert$ -ブチルである。

【0336】

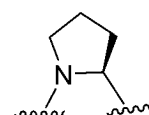
いくつかの実施形態では、 R^6 基及びその隣接する R^5 基は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成する。

40

【0337】

いくつかの実施形態では、 R^6 基及びその隣接する R^5 基は、それらの介在原子と一緒に

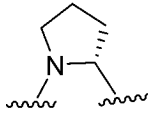
【化278】



50

を形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 基及びその隣接する R^5 基は、それらの介在原子と一緒にあって

【化 2 7 9】



を形成する。

【0 3 3 8】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

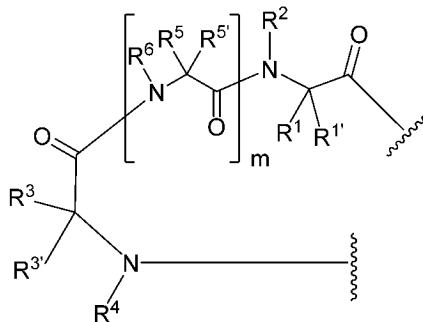
【0 3 3 9】

いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^1 'である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^1 'である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^1 'である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^3 'である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^3 'である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^3 'である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^2 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^2 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^2 である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^4 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^4 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^4 である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^6 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^6 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^6 である。

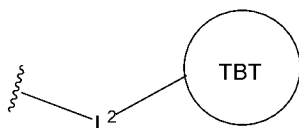
【0 3 4 0】

上記で定義され、本明細書に記載されるように、 L^1 は、

【化 2 8 0】



及び



を接続する三価リンカー部分である。

【0 3 4 1】

いくつかの実施形態では、 L^1 は

10

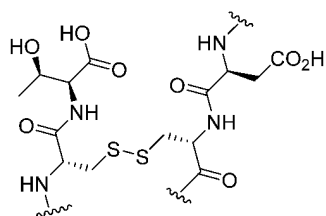
20

30

40

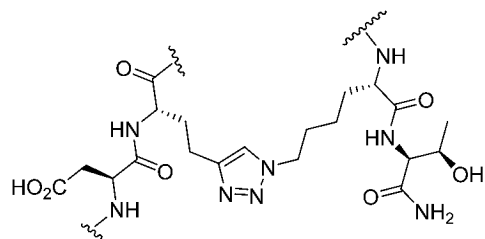
50

【化 2 8 1】



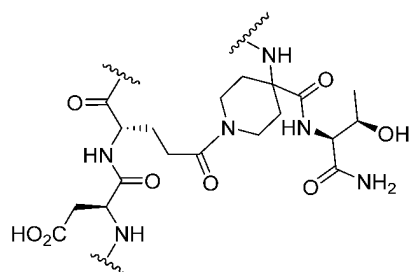
である。いくつかの実施形態では、L¹は
【化 2 8 2】

10



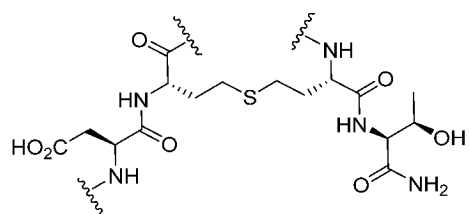
である。いくつかの実施形態では、L¹は
【化 2 8 3】

20



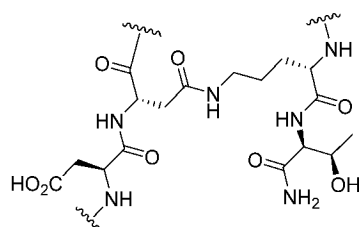
である。いくつかの実施形態では、L¹は
【化 2 8 4】

30



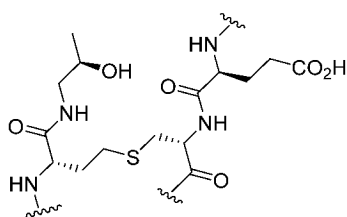
である。いくつかの実施形態では、L¹は
【化 2 8 5】

40



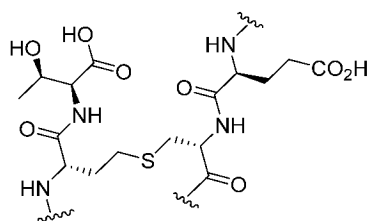
50

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化286】



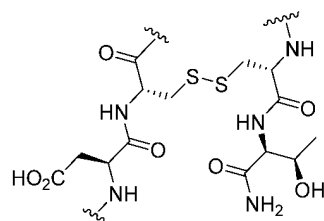
10

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化287】



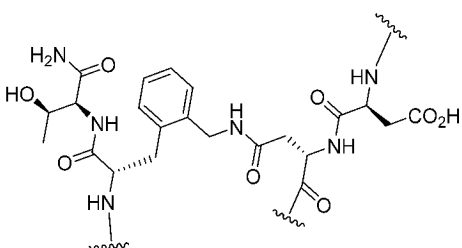
20

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化288】



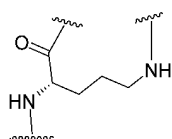
30

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化289】



40

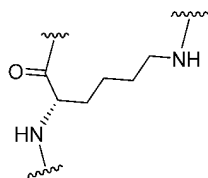
である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化290】



である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

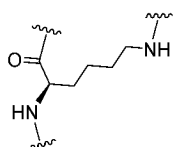
50

【化 2 9 1】



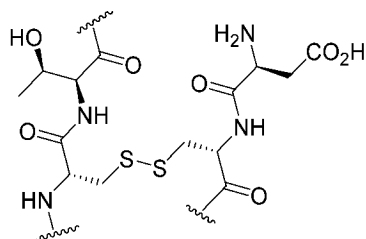
である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

【化 2 9 2】



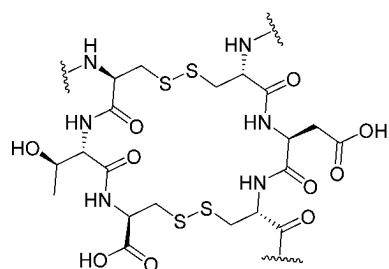
である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

【化 2 9 3】



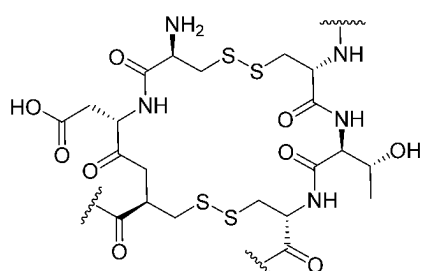
である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

【化 2 9 4】



である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

【化 2 9 5】



10

20

30

40

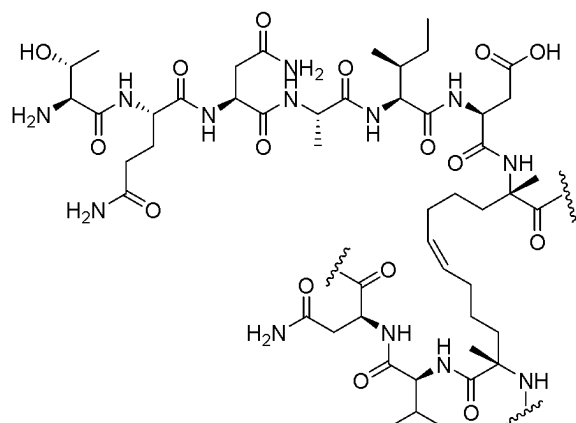
50

である。

【 0 3 4 2 】

いくつかの実施形態では、 L^1 は

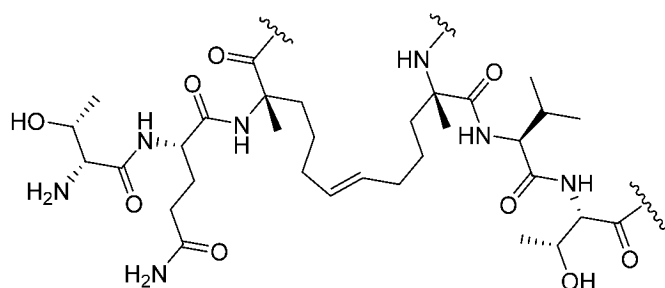
【 化 2 9 6 】



10

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

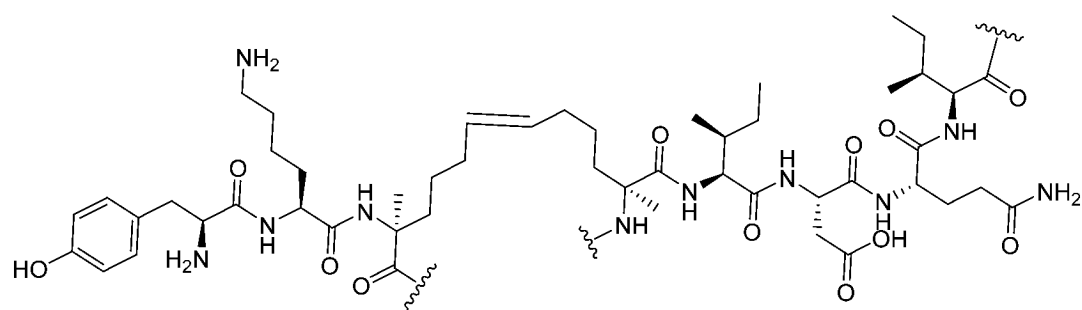
【 化 2 9 7 】



20

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

【 化 2 9 8 】

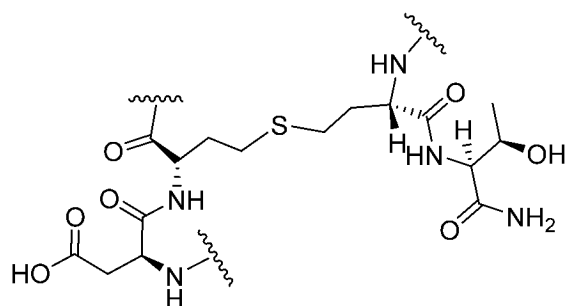


40

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は

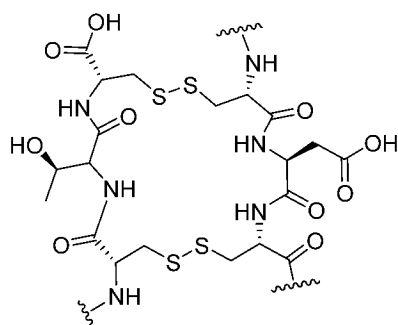
50

【化 2 9 9】



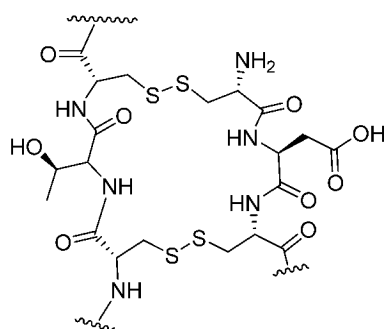
10

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化 3 0 0】



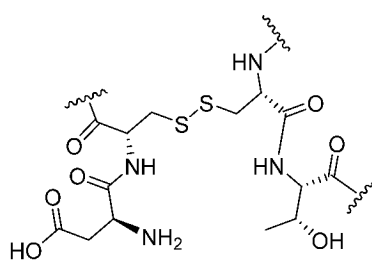
20

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化 3 0 1】



30

である。いくつかの実施形態では、 L^1 は
【化 3 0 2】



40

である。

【 0 3 4 3】

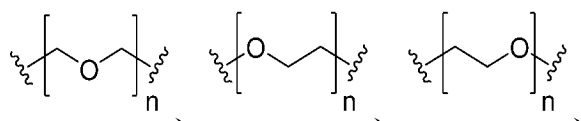
いくつかの実施形態では、 L^1 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

50

【0344】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 L^2 は、共有結合、又は鎖の1～3個のメチレン単位が独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、

【化303】



10

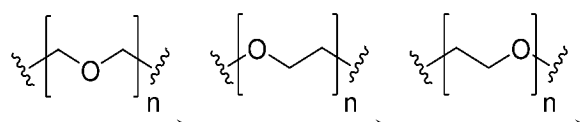
若しくは $-Cy^1-$ で置き換えられた $C_{1\sim 10}$ の二価の直鎖若しくは分岐の飽和若しくは不飽和炭化水素鎖であり、各 $-Cy^1-$ は、独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリーレンである。

【0345】

いくつかの実施形態では、 L^2 は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^2 は、鎖の1～3個のメチレン単位が独立して、任意に、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、

20

【化304】



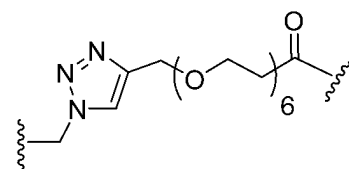
又は $-Cy^1-$ で置き換えられている $C_{1\sim 10}$ 二価の直鎖又は分岐飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、各 $-Cy^1-$ は独立して、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリーレン（heteroarylenyl）である。

30

【0346】

いくつかの実施形態では、 L^2 は

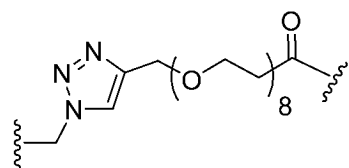
【化305】



である。いくつかの実施形態では、 L^2 は

40

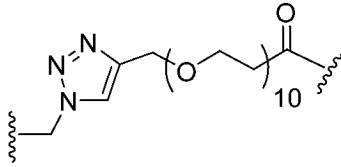
【化306】



である。いくつかの実施形態では、 L^2 は

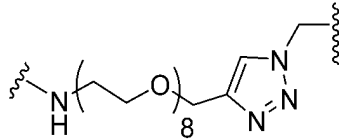
50

【化 3 0 7】



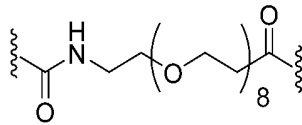
である。いくつかの実施形態では、 L^2 は
【化 3 0 8】

10



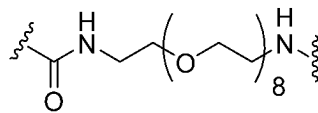
である。いくつかの実施形態では、 L^2 は
【化 3 0 9】

20



である。いくつかの実施形態では、 L^2 は
【化 3 1 0】

30



である。

【0 3 4 7】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 4 8】

いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^2 である。

【0 3 4 9】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 TBT は標的結合部分である。

【0 3 5 0】

いくつかの実施形態では、 TBT は標的結合部分である。

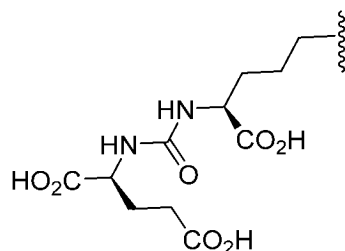
40

【0 3 5 1】

いくつかの実施形態では、 TBT は

50

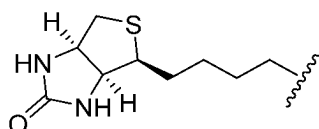
【化 3 1 1】



10

である。いくつかの実施形態では、T B Tは

【化 3 1 2】



である。

【0 3 5 2】

20

いくつかの実施形態では、T B Tは、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 5 3】

上記で定義され、本明細書に記載されるように、m 及び n の各々は、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 である。

【0 3 5 4】

いくつかの実施形態では、m は 1 である。いくつかの実施形態では、m は 2 である。いくつかの実施形態では、m は 3 である。いくつかの実施形態では、m は 4 である。いくつかの実施形態では、m は 5 である。いくつかの実施形態では、m は 6 である。いくつかの実施形態では、m は 7 である。いくつかの実施形態では、m は 8 である。いくつかの実施形態では、m は 9 である。いくつかの実施形態では、m は 10 である。

30

【0 3 5 5】

いくつかの実施形態では、m は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 5 6】

いくつかの実施形態では、n は 1 である。いくつかの実施形態では、n は 2 である。いくつかの実施形態では、n は 3 である。いくつかの実施形態では、n は 4 である。いくつかの実施形態では、n は 5 である。いくつかの実施形態では、n は 6 である。いくつかの実施形態では、n は 7 である。いくつかの実施形態では、n は 8 である。いくつかの実施形態では、n は 9 である。いくつかの実施形態では、n は 10 である。

【0 3 5 7】

いくつかの実施形態では、n は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

40

【0 3 5 8】

上に定義され、本明細書に記載されるように、R⁷ の各々は、独立して、水素、又は C₁ ~ 6 脂肪族、3 ~ 8 員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8 ~ 10 員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基であるか、又は同じ炭素原子に結合した R⁷ 基及び R⁷ ' 基は、任意に、それらの介在炭素原子と一緒にあって、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員飽和若しくは

50

部分不飽和スピロ環式炭素環又は4～8員飽和若しくは部分不飽和スピロ環式複素環を形成する。

【0359】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^7 の各々は、独立して、水素、又は $C_{1\sim6}$ 脂肪族、3～8員飽和若しくは部分不飽和単環式炭素環、フェニル、8～10員二環式芳香族炭素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員飽和若しくは部分不飽和単環式複素環、窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式複素芳香環、又は窒素、酸素若しくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式複素芳香環から選択される置換されていてもよい基である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換されていてもよい3～8員飽和又は部分不飽和単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、置換されていてもよい8～10員二環式芳香族炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4～8員飽和又は部分不飽和単環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員の単環式複素芳香環である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式複素芳香環である。

10

20

【0360】

いくつかの実施形態では、 R^7 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^7 は

【化313】



である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

【化314】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

【化315】



40

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

【化316】

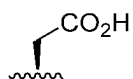


である。

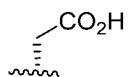
【0361】

50

いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 1 7】

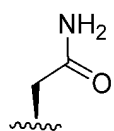


である。いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 1 8】



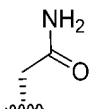
10

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 1 9】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 2 0】

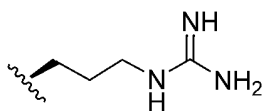


である。

30

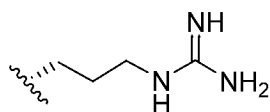
【0 3 6 2】

いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 2 1】



である。いくつかの実施形態では、 R^7 は
【化 3 2 2】

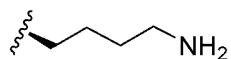
40



である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

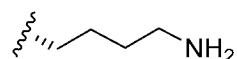
50

【化 3 2 3】



である。いくつかの実施形態では、R⁷は

【化 3 2 4】



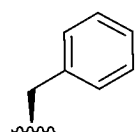
10

である。

【0 3 6 3】

いくつかの実施形態では、R⁷は

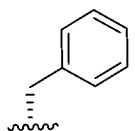
【化 3 2 5】



20

である。いくつかの実施形態では、R⁷は

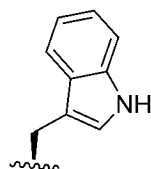
【化 3 2 6】



30

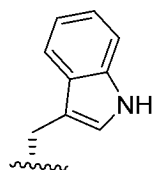
である。いくつかの実施形態では、R⁷は

【化 3 2 7】



である。いくつかの実施形態では、R⁷は

【化 3 2 8】

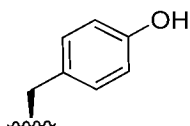


40

である。いくつかの実施形態では、R⁷は

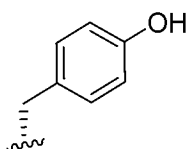
50

【化 3 2 9】



である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

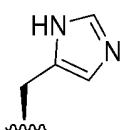
【化 3 3 0】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

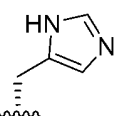
【化 3 3 1】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^7 は

【化 3 3 2】



である。

30

【0 3 6 4】

いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合した R^7 基及び $R^{7'}$ 基は、それらの介在炭素原子と一緒に、3～8 員飽和又は部分不飽和スピロ環式炭素環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ炭素原子に結合した R^7 及び $R^{7'}$ 基は、それらの介在炭素原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和又は部分不飽和スピロ環式複素環を形成する。

【0 3 6 5】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 6 6】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 $R^{7'}$ の各々は独立して水素又は $C_{1\sim3}$ 脂肪族である。

40

【0 3 6 7】

いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、水素である。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ はメチルである。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ はエチルである。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ はイソプロピルである。

【0 3 6 8】

いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 6 9】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 R^8 のそれぞれは、独立して、水素、又は 1～4 脂肪族、又は R^8 基及びその隣接する R^7 基は、任意に、それらの介在原子と一

50

緒になって、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員飽和又は部分不飽和単環式複素環を形成する。

【0370】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^8 は $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^8 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^8 は、 n -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 はイソブチルである。いくつかの実施形態では、 R^8 は *tert*-ブチルである。

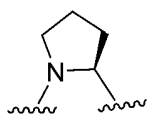
【0371】

いくつかの実施形態では、 R^8 基及びその隣接する R^7 基は、それらの介在原子と一緒に、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の飽和又は部分的に不飽和の単環式複素環を形成する。

【0372】

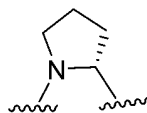
いくつかの実施形態では、 R^8 基及びその隣接する R^7 基は、それらの介在原子と一緒に

【化333】



を形成する。いくつかの実施形態では、 R^8 基及びその隣接する R^7 基は、それらの介在原子と一緒に

【化334】



を形成する。

【0373】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0374】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 R^9 は、水素、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、又は $-C(O)C_1 \sim 3$ 脂肪族である。

【0375】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^9 は $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C(O)C_1 \sim 3$ である。

【0376】

いくつかの実施形態では、 R^9 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^9 はエチルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は n -プロピルである。いくつかの実施形態では、 R^9 はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、シクロプロピルである。

【0377】

いくつかの実施形態では、 R^9 は $-C(O)Me$ である。いくつかの実施形態では、 R^9 は $-C(O)Et$ である。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-C(O)$ シクロプロピルである。

【0378】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^9 は、以下の表1に示されるものから選択される。

【0379】

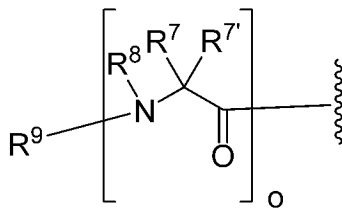
いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^7 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^7 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^7 である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の $R^{7'}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の $R^{7'}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の $R^{7'}$ である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^8 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^8 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^8 である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の $R^{8'}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の $R^{8'}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の $R^{8'}$ である。いくつかの実施形態では、 R は、本開示に記載の R^9 である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載の R^9 である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載の R^9 である。

10

【0380】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 L^3 は、TBTと

【化335】



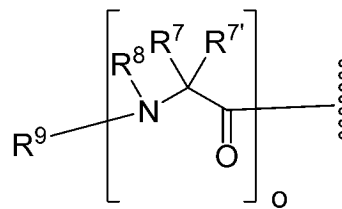
20

を接続する二価リンカー部分である。

【0381】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、

【化336】



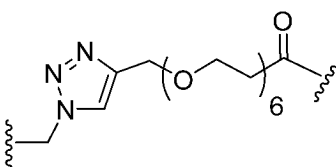
30

をTBTと接続する二価リンカー部分である。

【0382】

いくつかの実施形態では、 L^3 は

【化337】

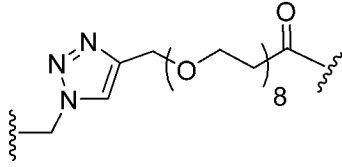


40

である。いくつかの実施形態では、 L^3 は

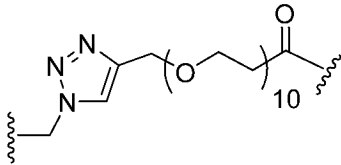
50

【化 3 3 8】



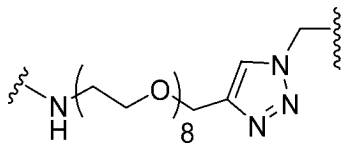
である。いくつかの実施形態では、 L^3 は
【化 3 3 9】

10

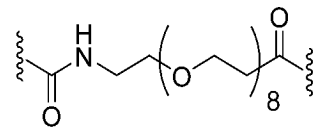


である。いくつかの実施形態では、 L^3 は
【化 3 4 0】

20

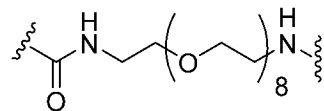


である。いくつかの実施形態では、 L^3 は
【化 3 4 1】



30

である。いくつかの実施形態では、 L^3 は
【化 3 4 2】



40

である。

【0 3 8 3】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、以下の表 1 に示されるものから選択される。

【0 3 8 4】

いくつかの実施形態では、 L は、本開示に記載の L^3 である。

【0 3 8 5】

上に定義され、本明細書に記載されるように、 $\circ$ は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10 である。

【0 3 8 6】

いくつかの実施形態では、 $\circ$ は 1 である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は 2 である。い

50

くつかの実施形態では、 $\circ$ は3である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は4である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は5である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は6である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は7である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は8である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は9である。いくつかの実施形態では、 $\circ$ は10である。

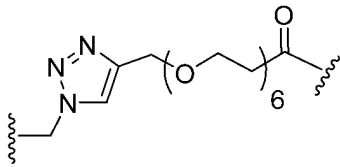
【0387】

いくつかの実施形態では、 $\circ$ は、以下の表1に示されるものから選択される。

【0388】

特定の実施形態では、本開示は、式II（式中、 L^2 は

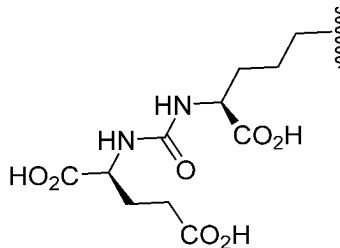
【化343】



10

であり、TBTは

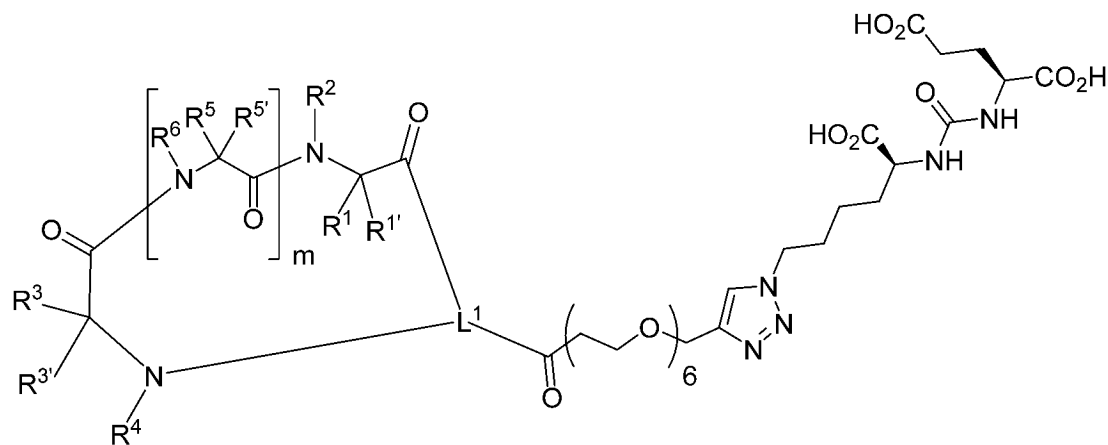
【化344】



20

である）の化合物を提供し、それにより、式II-a：

【化345】



II-a

30

40

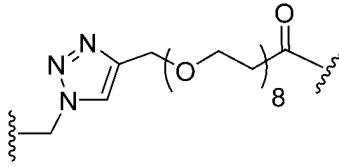
又はその薬学的に許容され得る塩（式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、本明細書の実施形態に記載される通りである）を形成する。

【0389】

特定の実施形態では、本開示は、式II（式中、 L^2 は

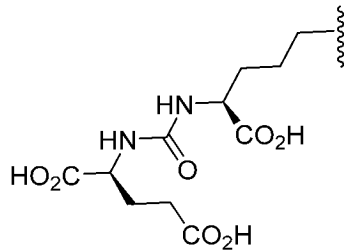
50

【化 3 4 6】



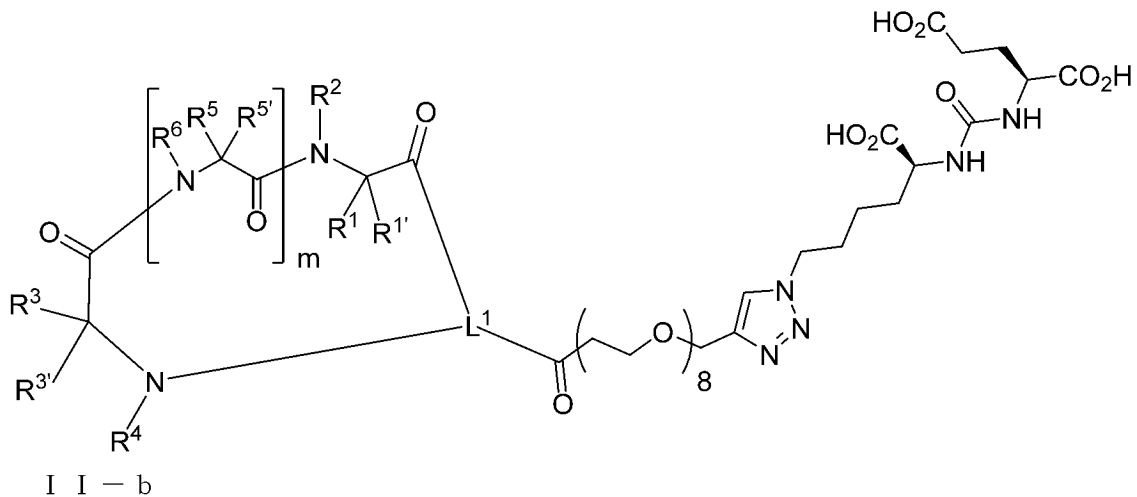
であり、TBTは
【化 3 4 7】

10



である)の化合物を提供し、それにより、式II-b：
【化 3 4 8】

20



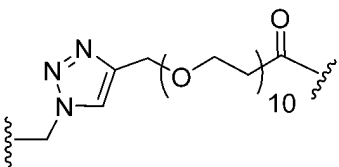
30

又はその薬学的に許容され得る塩(式中、 L^1 、 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、本明細書の実施形態に記載される通りである)を形成する。

40

【0390】

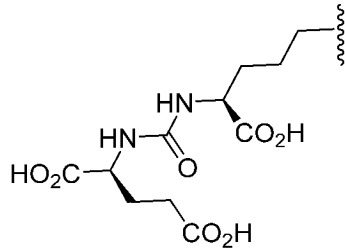
特定の実施形態では、本開示は、式II(式中、 L^2 は
【化 3 4 9】



であり、TBTは

50

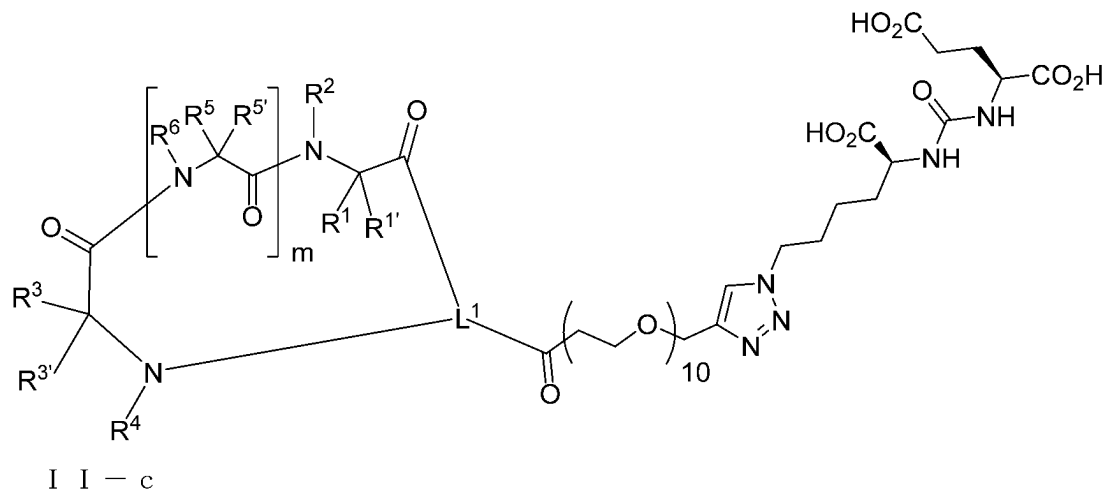
【化 3 5 0】



10

である) の化合物を提供し、それにより、式 I I - c :

【化 3 5 1】



20

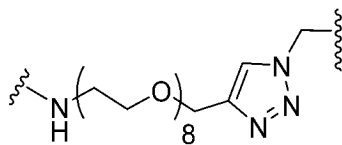
又はその薬学的に許容され得る塩 (式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、本明細書の実施形態に記載される通りである) を形成する。

30

【0 3 9 1】

特定の実施形態では、本開示は、式 I I (式中、 L^2 は

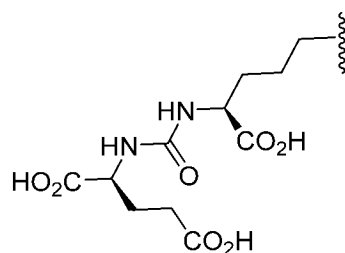
【化 3 5 2】



であり、T B T は

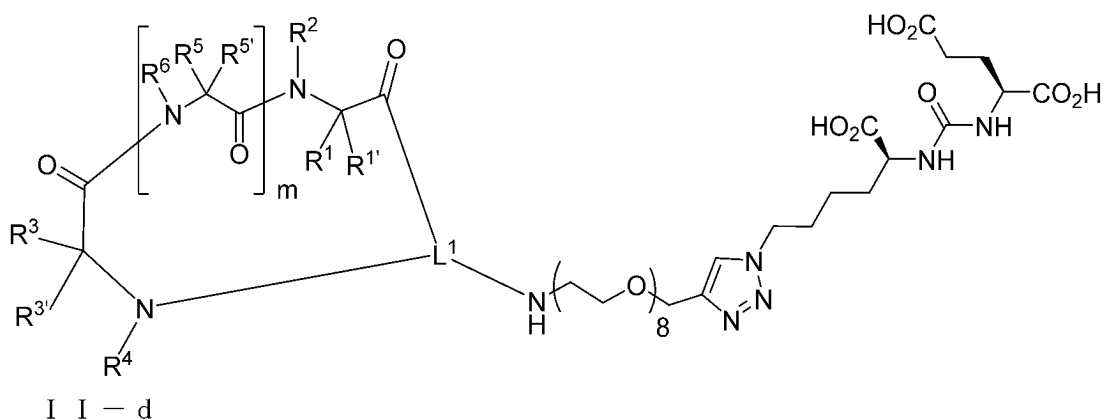
40

【化 3 5 3】



50

である) の化合物を提供し、それにより、式 II-d :
【化 354】



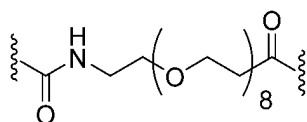
10

又はその薬学的に許容され得る塩 (式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、本明細書の実施形態に記載される通りである) を形成する。

20

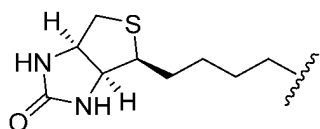
【0392】

特定の実施形態では、本開示は、式 II (式中、 L^2 は
【化 355】



であり、 TBT は
【化 356】

30

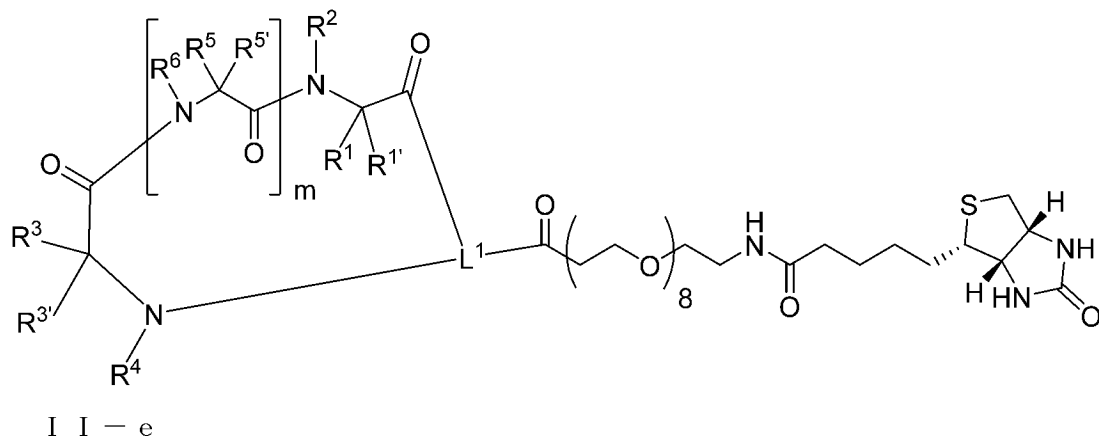


である) の化合物を提供し、それにより、式 II-e :

40

50

【化 3 5 7】



10

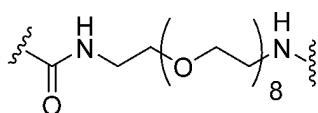
又はその薬学的に許容され得る塩（式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、本明細書の実施形態に記載される通りである）を形成する。

【0 3 9 3】

特定の実施形態では、本開示は、式 I I（式中、 L^2 は

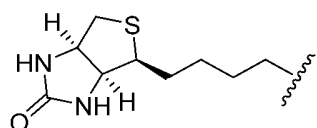
20

【化 3 5 8】



であり、TBTは

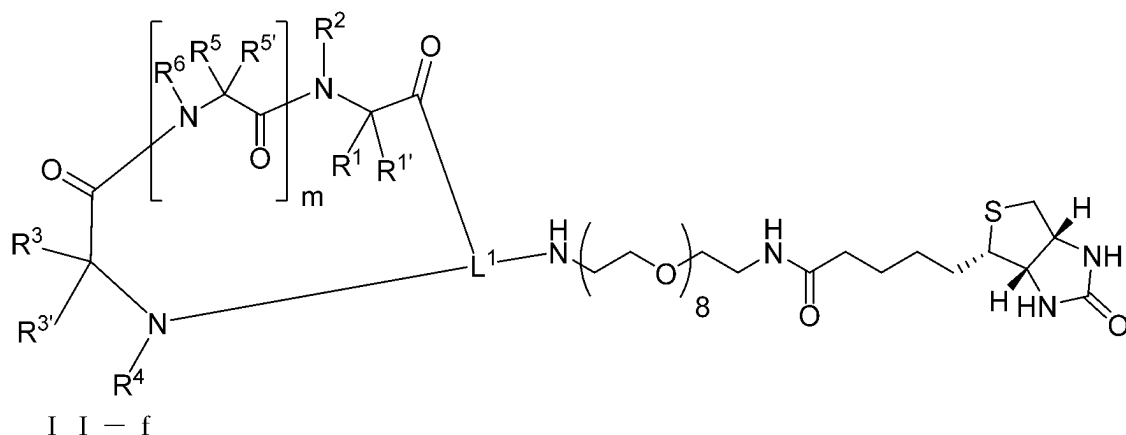
【化 3 5 9】



30

である）の化合物を提供し、それにより、式 I I - f：

【化 3 6 0】



40

又はその薬学的に許容され得る塩（式中、 L^1 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、及び m のそれぞれは、単独及び組み合わせの両方で、上に定義され、

50

本明細書の実施形態に記載される通りである)を形成する。

【0394】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、本開示に記載されるRである。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R^{a1} は、置換されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{a1} はメチルである。

【0395】

いくつかの実施形態では、 L^{a1} は、本開示に記載の L^a である。いくつかの実施形態では、 L^{a1} は共有結合である。

【0396】

いくつかの実施形態では、 L^{a2} は、本開示に記載の L^a である。いくつかの実施形態では、 L^{a2} は共有結合である。

【0397】

いくつかの実施形態では、 L^T は、本明細書に記載の L^a である。いくつかの実施形態では、 L^T は、本明細書に記載のLである。いくつかの実施形態では、 L^T は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^T は、 $-CH_2-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 L^T は、側鎖の $a-S-$ を(例えば、 $-CH_2$ を介して)アミノ酸残基のアミノ基と(例えば、 $-C(O)-$ を介して)連結する。

【0398】

いくつかの実施形態では、 L^a は共有結合である。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $C_1 \sim C_{10}$ 脂肪族、又は1~5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(Q)-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられる。いくつかの実施形態では、 L^a は、 $C_1 \sim C_5$ 脂肪族、又は1~5個のヘテロ原子を有する $C_1 \sim C_5$ ヘテロ脂肪族から選択される置換されていてもよい二価の基であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 L^a は、置換されていてもよい二価 $C_1 \sim C_5$ 脂肪族であり、基の1つ以上のメチレン単位は、任意に、独立して、 $-C(R')_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S-S-$ 、 $-N(R')$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR')$ 、 $-C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)N(R')$ 、 $-N(R')C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R')$ 、 $-C(O)S-$ 、又は $-C(O)O-$ で置き換えられている。いくつかの実施形態では、 L^a は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい二価 $C_1 \sim C_5$ ヘテロ脂肪族である。

【0399】

いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、本開示に記載のRである。いくつかの実施形態では、 R^{a2} は、天然アミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、本開示に記載のRである。いくつかの実施形態では、 R^{a3} は、天然アミノ酸の側鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{2a} 及び R^{3a} の一方は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^{a2} 及び/又は R^{a3} はRであり、Rは置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ 脂肪族又はアリールである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい直鎖 $C_2 \sim 8$ アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、直鎖 $C_2 \sim 8$ アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい分岐 $C_2 \sim 8$ アルキルである。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態では、Rは、分岐C₂～₈アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、n-ペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい-CH₂-フェニルである。いくつかの実施形態では、Rは、4-フェニルフェニル-CH₂-である。

【0400】

いくつかの実施形態では、各-Cy-は、独立して、置換されていてもよい二価の単環式、二環式又は多環式基であり、各単環式環は、独立して、C₃～₂₀脂環式環、C₆～₂₀アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員のヘテロシクリル環から選択される。いくつかの実施形態では、各-Cy-は、独立して、C₃～₂₀脂環式環、C₆～₂₀アリール環、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリル環から選択される置換されていてもよい二価の基である。いくつかの実施形態では、-Cy-は、例えば、R及びCy^Lについて本開示に記載されるような置換されていてもよい環であるが、二価である。

【0401】

いくつかの実施形態では、-Cy-は単環式である。いくつかの実施形態では、-Cy-は二環式である。いくつかの実施形態では、-Cy-は多環式である。いくつかの実施形態では、-Cy-は飽和している。いくつかの実施形態では、-Cy-は、部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、-Cy-は芳香族である。いくつかの実施形態では、-Cy-は、飽和単環式部分を含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、部分不飽和単環式部分を含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、芳香族単環式部分を含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、飽和、部分不飽和、及び／又は芳香族環状部分の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、3員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、4員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、5員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、6員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、7員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、8員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、9員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、10員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、11員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、12員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、13員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、14員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、15員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、16員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、17員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、18員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、19員環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、20員環であるか、又はそれを含む。

【0402】

いくつかの実施形態では、-Cy-は、置換されていてもよい二価のC₃～₂₀脂環式環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、置換されていてもよい二価の飽和C₃～₂₀脂環式環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-は、置換されていてもよい二価の部分不飽和C₃～₂₀脂環式環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、-Cy-Hは、本開示に記載の置換されていてもよい脂環式であり、例えば、Rについての脂環式の実施形態である。

【0403】

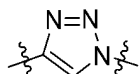
いくつかの実施形態では、-Cy-は、置換されていてもよいC₆～₂₀アリール環で

あるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよいフェニレンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい1,2-フェニレンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい1,3-フェニレンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい1,4-フェニレンであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい二価ナフタレン環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-H$ は、本開示に記載の置換されていてもよいアリール、例えば、Rについてのアリールの実施形態である。

【0404】

いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～20員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～20員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい二価の5～6員ヘテロアリール環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-H$ は、本開示に記載の置換されていてもよいヘテロアリール、例えば、Rについてのヘテロアリールの実施形態である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

【化361】



である。

【0405】

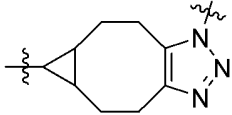
いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の3～20員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の3～20員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の3～6員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい2価の5～6員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、酸素、窒素、硫黄から独立して選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい二価の5～6員ヘテロシクリル環であるか、又はそれを含む。いくつか

の実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい飽和二価ヘテロシクリル基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は、置換されていてもよい部分不飽和二価ヘテロシクリル基であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、 $-Cy-H$ は、本開示に記載の置換されていてもよいヘテロシクリル、例えば、Rについてのヘテロシクリル実施形態である。

【0406】

いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

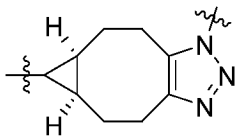
【化362】



10

である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

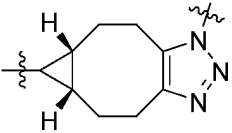
【化363】



20

である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

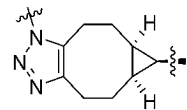
【化364】



30

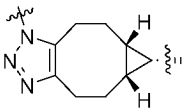
である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

【化365】



である。いくつかの実施形態では、 $-Cy-$ は

【化366】



40

である。

【0407】

いくつかの実施形態では、各 X a a は、独立して、アミノ酸残基である。いくつかの実施形態では、各 X a a は、独立して、式 A-I のアミノ酸のアミノ酸残基である。

【0408】

いくつかの実施形態では、t は 0 である。いくつかの実施形態では、t は 1 ~ 50 であ

50

る。いくつかの実施形態では、 t は、本開示に記載の z である。

【0409】

いくつかの実施形態では、 y は 1 である。いくつかの実施形態では、 y は 2 である。いくつかの実施形態では、 y は 3 である。いくつかの実施形態では、 y は 4 である。いくつかの実施形態では、 y は 5 である。いくつかの実施形態では、 y は 6 である。いくつかの実施形態では、 y は 7 である。いくつかの実施形態では、 y は 8 である。いくつかの実施形態では、 y は 9 である。いくつかの実施形態では、 y は 10 である。いくつかの実施形態では、 y は 11 である。いくつかの実施形態では、 y は 12 である。いくつかの実施形態では、 y は 13 である。いくつかの実施形態では、 y は 14 である。いくつかの実施形態では、 y は 15 である。いくつかの実施形態では、 y は 16 である。いくつかの実施形態では、 y は 17 である。いくつかの実施形態では、 y は 18 である。いくつかの実施形態では、 y は 19 である。いくつかの実施形態では、 y は 20 である。いくつかの実施形態では、 y は 20 より大きい。

10

【0410】

いくつかの実施形態では、 z は 1 である。いくつかの実施形態では、 z は 2 である。いくつかの実施形態では、 z は 3 である。いくつかの実施形態では、 z は 4 である。いくつかの実施形態では、 z は 5 である。いくつかの実施形態では、 z は 6 である。いくつかの実施形態では、 z は 7 である。いくつかの実施形態では、 z は 8 である。いくつかの実施形態では、 z は 9 である。いくつかの実施形態では、 z は 10 である。いくつかの実施形態では、 z は 11 である。いくつかの実施形態では、 z は 12 である。いくつかの実施形態では、 z は 13 である。いくつかの実施形態では、 z は 14 である。いくつかの実施形態では、 z は 15 である。いくつかの実施形態では、 z は 16 である。いくつかの実施形態では、 z は 17 である。いくつかの実施形態では、 z は 18 である。いくつかの実施形態では、 z は 19 である。いくつかの実施形態では、 z は 20 である。いくつかの実施形態では、 z は 20 より大きい。

20

【0411】

いくつかの実施形態では、 R^c は、本開示に記載される R' である。いくつかの実施形態では、 R^c は、本開示に記載される R である。いくつかの実施形態では、 R^c は $-N(R')$ であり、各 R' は独立して本開示に記載される通りである。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^c は $R-C(O)-$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R^c は $-H$ である。

30

【0412】

いくつかの実施形態では、 a は 1 である。いくつかの実施形態では、 a は 2 ~ 100 である。いくつかの実施形態では、 a は 5 である。いくつかの実施形態では、 a は 10 である。いくつかの実施形態では、 a は 20 である。いくつかの実施形態では、 a は 50 である。

【0413】

いくつかの実施形態では、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 b は 2 ~ 100 である。いくつかの実施形態では、 b は 5 である。いくつかの実施形態では、 b は 10 である。いくつかの実施形態では、 b は 20 である。いくつかの実施形態では、 b は 50 である。

40

【0414】

いくつかの実施形態では、 a_1 は 0 である。いくつかの実施形態では、 a_1 は 1 である。

【0415】

いくつかの実施形態では、 a_2 は 0 である。いくつかの実施形態では、 a_2 は 1 である。

【0416】

いくつかの実施形態では、 L^b は、本開示に記載の L^a である。いくつかの実施形態では、 L^b は $-Cy-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^b は二重結合を含む。いくつか

50

の実施形態では、 L^b は $-S-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^b は $-S-S-$ を含む。いくつかの実施形態では、 L^b は、 $-C(O)-N(R')-$ を含む。

【0417】

いくつかの実施形態では、 R' は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、又は $-S(O)_2R$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R' は $-C(O)R$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R' は $-C(O)OR$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R' は $-S(O)_2R$ であり、 R は本開示に記載の通りである。いくつかの実施形態では、 R' は水素である。いくつかの実施形態では、 R' は水素ではない。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載の置換されていてもよい $C_{1\sim 20}$ 脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載の置換されていてもよい $C_{1\sim 20}$ ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載の置換されていてもよい $C_{6\sim 20}$ アリールである。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載の置換されていてもよい $C_{6\sim 20}$ アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載の置換されていてもよい $C_{6\sim 20}$ アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載されるように、置換されていてもよい $5\sim 20$ 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R' は R であり、 R は、本開示に記載されるように、置換されていてもよい $3\sim 20$ 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、2つ以上の R' は R であり、本開示に記載されるように、任意に、独立して一緒になって、置換されていてもよい環を形成する。

【0418】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して $-H$ であるか、若しくは $C_{1\sim 30}$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6\sim 30}$ アリール、 $C_{6\sim 30}$ アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim 30}$ アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim 30$ 員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim 30$ 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $0\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい $3\sim 30$ 員の単環式、二環式又は多環式環を形成するか、又は

2つ以上の原子上の2つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $0\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい $3\sim 30$ 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0419】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して $-H$ であるか、若しくは $C_{1\sim 30}$ 脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{1\sim 30}$ ヘテロ脂肪族、 $C_{6\sim 30}$ アリール、 $C_{6\sim 30}$ アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $C_{6\sim 30}$ アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $5\sim 30$ 員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される $1\sim 10$ 個のヘテロ原子を有する $3\sim 30$ 員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つの R 基は、任意に、独立して、一緒になって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒にあって、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒にあって、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0420】

いくつかの実施形態では、各Rは独立して-Hであるか、若しくはC₁₋₂₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁₋₂₀ヘテロ脂肪族、C₆₋₂₀アリール、C₆₋₂₀アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆₋₂₀アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基であるか、又は

2つのR基は、任意に、独立して、一緒にあって共有結合を形成するか、又は

同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒にあって、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～20員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

2つ以上の原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒にあって、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～20員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

【0421】

いくつかの実施形態では、各Rは独立して-Hであるか、若しくはC₁₋₃₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁₋₃₀ヘテロ脂肪族、C₆₋₃₀アリール、C₆₋₃₀アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆₋₃₀アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0422】

いくつかの実施形態では、各Rは独立して-Hであるか、若しくはC₁₋₂₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁₋₂₀ヘテロ脂肪族、C₆₋₂₀アリール、C₆₋₂₀アリール脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₆₋₂₀アリールヘテロ脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～20員ヘテロアリール、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～20員ヘテロシクリルから選択される置換されていてもよい基である。

【0423】

いくつかの実施形態では、Rは水素である。いくつかの実施形態では、Rは水素ではない。いくつかの実施形態では、Rは、C₁₋₃₀脂肪族、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有するC₁₋₃₀脂肪族、C₆₋₃₀アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する5～30員ヘテロアリール環、並びに酸素、窒素、硫黄、リン及びケ

10

20

30

40

50

イ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環から選択される置換されていてもよい基である。

【0424】

いくつかの実施形態では、Rは、水素又はC₁～20脂肪族、フェニル、3～7員飽和若しくは部分不飽和炭素環、8～10員二環式飽和、部分不飽和若しくはアリール環、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する4～7員飽和若しくは部分不飽和複素環、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する7～10員二環式飽和若しくは部分不飽和複素環、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する8～10員二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基である。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₁～30脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₁～20脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₁～15脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₁～10脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₁～6脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₁～6アルキルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいヘキシル、ペンチル、ブチル、プロピル、エチル又はメチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいプロピルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいエチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいメチルである。いくつかの実施形態では、Rはヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、プロピルである。いくつかの実施形態では、Rは、エチルである。いくつかの実施形態では、R'はメチルである。いくつかの実施形態では、Rはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはn-プロピルである。いくつかの実施形態では、Rはtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、Rは、sec-ブチルである。いくつかの実施形態では、Rはn-ブチルである。いくつかの実施形態では、R'は-(CH₂)₂CNである。

20

30

【0426】

いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₃～30脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₃～20脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいC₃～10脂環式である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロプロピルである。

40

【0427】

いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい3～30員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい3～7員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい3員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい4員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい5員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい6員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい7員飽和又は部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されてい

50

てもよいシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘプチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロペンチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロブチルである。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、Rはシクロプロピルである。

【0428】

いくつかの実施形態では、Rが環構造、例えば、脂環式、脂環式、アリール、ヘテロアリール等であるか又はそれを含む場合、環構造は単環式、二環式又は多環式であり得る。いくつかの実施形態では、Rは単環式構造であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Rは二環式構造であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、Rは、多環式構造であるか、又はそれを含む。

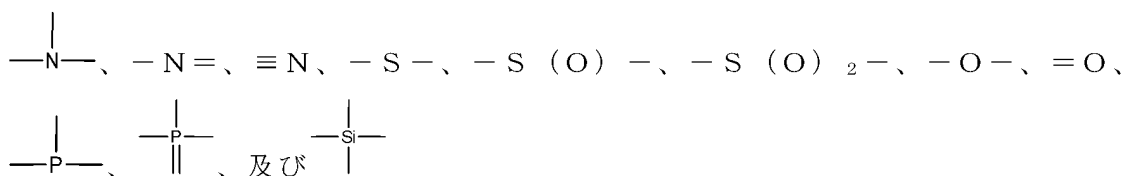
10

【0429】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₁～30アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₁～20ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン又はケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有し、窒素、硫黄、リン又はセレンの1つ以上の酸化形態を含んでいてもよい置換されていてもよいC₁～20ヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、

20

【化367】



から独立して選択される1～10個の基を含む置換されていてもよいC₁～30ヘテロ脂肪族である。

30

【0430】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₆～30アリールである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいフェニルである。いくつかの実施形態では、Rはフェニルである。いくつかの実施形態では、Rは置換フェニルである。

【0431】

いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい8～10員の二環式飽和、部分不飽和又はアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい8～10員の二環式飽和環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい8～10員の二環式部分不飽和環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよい8～10員の二環式アリール環である。いくつかの実施形態では、Rは置換されていてもよいナフチルである。

40

【0432】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～30員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、及び硫黄から独立して選択さ

50

れる 1～5 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～30 員ヘテロアリール環である。

【0433】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、硫黄及び酸素から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する非置換 5～6 員単環式ヘテロアリール環である。

10

【0434】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素又は硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6 員単環式ヘテロアリール環である。

20

【0435】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員単環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、置換されていてもよいピロリル、フラニル、又はチエニルである。

【0436】

いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 2 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、R は、1 個の窒素原子と、硫黄又は酸素から選択される追加のヘテロ原子とを有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員ヘテロアリール環である。

30

【0437】

いくつかの実施形態では、R は、1～4 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、1～3 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。他の実施形態では、R は、1～2 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、4 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、3 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、2 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、R は、1 個の窒素原子を有する置換されていてもよい 6 員ヘテロアリール環である。

40

【0438】

特定の実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8～10 員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5, 6-縮合ヘテロアリール環である。特定の実施形態では、R は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6, 6-縮合ヘテロアリール環である。

【0439】

50

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する3～30員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～30員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する3～30員複素環である。

【0440】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～7員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換3～7員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する非置換3～7員飽和又は部分不飽和複素環である。特定の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～7員部分不飽和単環である。特定の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員部分不飽和単環である。特定の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6員部分不飽和単環である。特定の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7員部分不飽和単環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素又は硫黄から選択される1個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6員複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7員複素環である。

10

20

30

【0441】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい4員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい6員飽和又は部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7員飽和又は部分不飽和複素環である。

40

【0442】

特定の実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～6員部分不飽和単環である。ある特定の実施形態では、Rは、置換されていてもよいテトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル又はオキサゾリニル基である。

【0443】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい7～10員の二環式飽和又は部分不飽和複素

50

環である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいインドリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいイソインドリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよい1, 2, 3, 4-イソテトラヒドロキノリニルである。いくつかの実施形態では、Rが置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである。

【0444】

いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい8～10員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Rは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5, 6-縮合ヘテロアリール環である。

10

【0445】

いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₆～30アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₆～20アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、置換されていてもよいC₆～10アリール脂肪族である。いくつかの実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、6個、10個又は14個のアリール炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、6個のアリール炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、10個のアリール炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、14個のアリール炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール脂肪族のアリール部分は、置換されていてもよいフェニルである。

20

【0446】

いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～30アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～30アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～20アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～20アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～10アリールヘテロ脂肪族である。いくつかの実施形態では、Rは、酸素、窒素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する置換されていてもよいC₆～10アリールヘテロ脂肪族である。

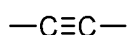
30

【0447】

いくつかの実施形態では、2つのR基は、任意に、独立して一緒になって共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、-C=Oが形成される。いくつかの実施形態では、-C=C-が形成される。いくつかの実施形態では、

【化368】

40



が形成される。

【0448】

いくつかの実施形態では、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される0～10個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい3～30員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の2つ以上のR基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄

50

、リン及びケイ素から独立して選択される 0～10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～20 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～10 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～6 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、同じ原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、前記原子と一緒に、前記原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～5 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

10

【0449】

いくつかの実施形態では、2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～30 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～10 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～20 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～5 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～10 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～6 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。いくつかの実施形態では、2 つ以上の原子上の 2 つ以上の R 基は、任意に、独立して、それらの介在原子と一緒に、前記介在原子に加えて、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される 0～3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 3～5 員の単環式、二環式又は多環式環を形成する。

20

30

【0450】

いくつかの実施形態では、R 基中の、又は 2 つ以上の R 基と一緒に形成する構造中のヘテロ原子は、酸素、窒素、及び硫黄から選択される。いくつかの実施形態では、形成された環は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 員である。いくつかの実施形態では、形成された環は飽和している。いくつかの実施形態では、形成された環は、部分飽和である。いくつかの実施形態では、形成された環は芳香族である。いくつかの実施形態では、形成された環は、飽和、部分飽和、又は芳香環部分を含む。いくつかの実施形態では、形成された環は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 個の芳香族環原子を含む。いくつかの実施形態では、形成された a は、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 個以下の芳香環原子を含む。いくつかの実施形態では、芳香族環原子は、炭素、窒素、酸素及び硫黄から選択される。

40

【0451】

いくつかの実施形態では、2 つ以上の R 基（又は R 及び R' であり得る変数から選択され

50

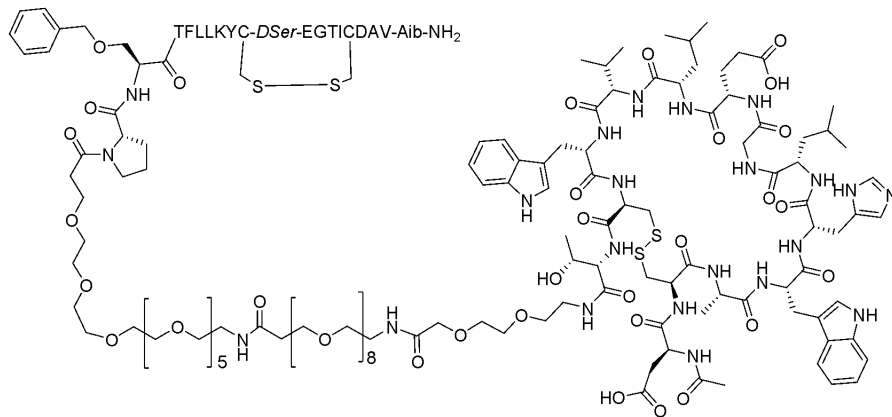
る２つ以上の基）が一緒になって形成される環は、 $C_3 \sim 30$ 脂環式、 $C_6 \sim 30$ アリール、酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する５～３０員ヘテロアリール、又は酸素、窒素、硫黄、リン及びケイ素から独立して選択される１～１０個のヘテロ原子を有する３～３０員ヘテロシクリルであるが、二価又は多価である。

【０４５２】

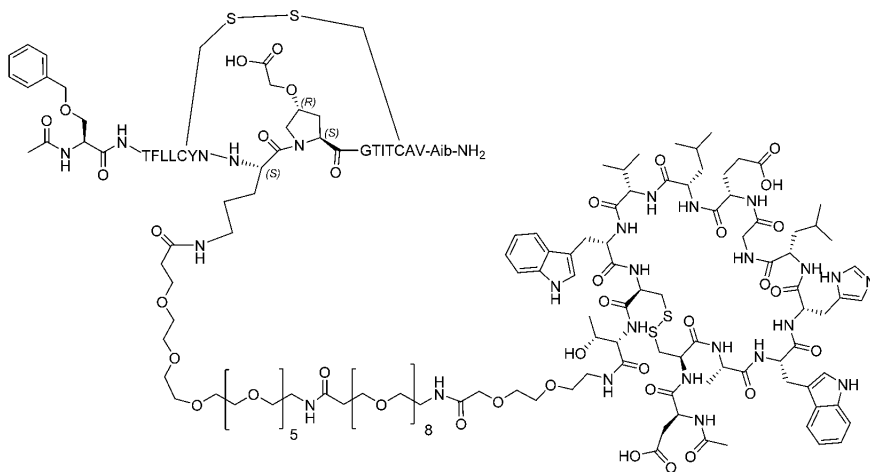
例示的な化合物を以下の表１に示す。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、表１から選択される化合物又はその塩、例えば薬学的に許容され得る塩であるか、又はそれを含む。

【表１】

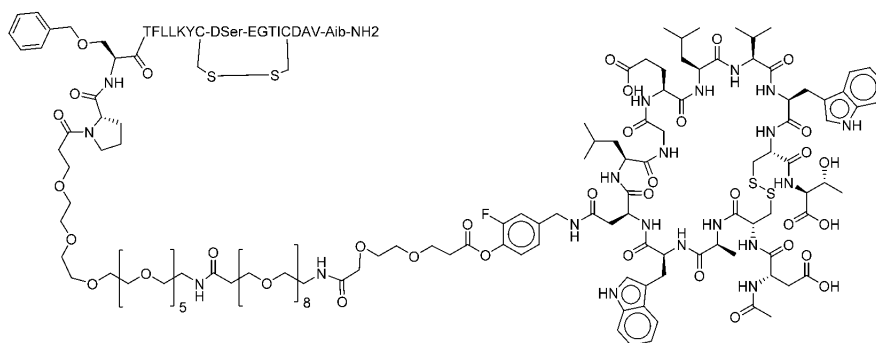
表１．例示的な化合物



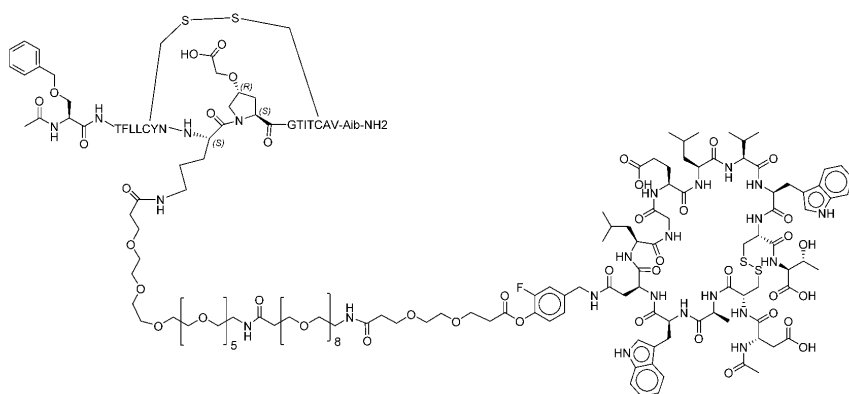
I - 1



I - 2

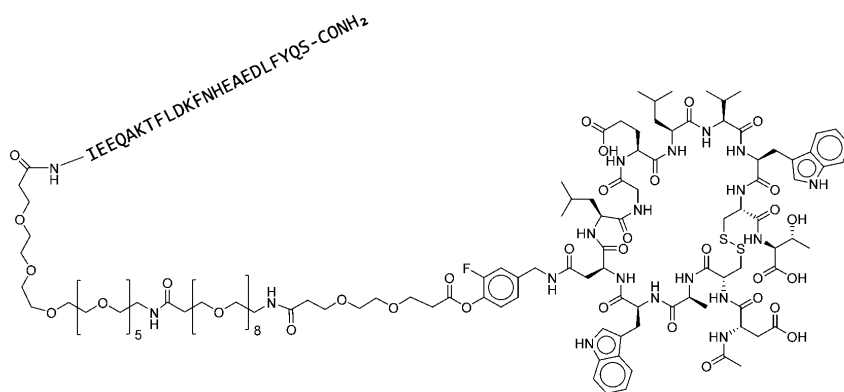


I - 3



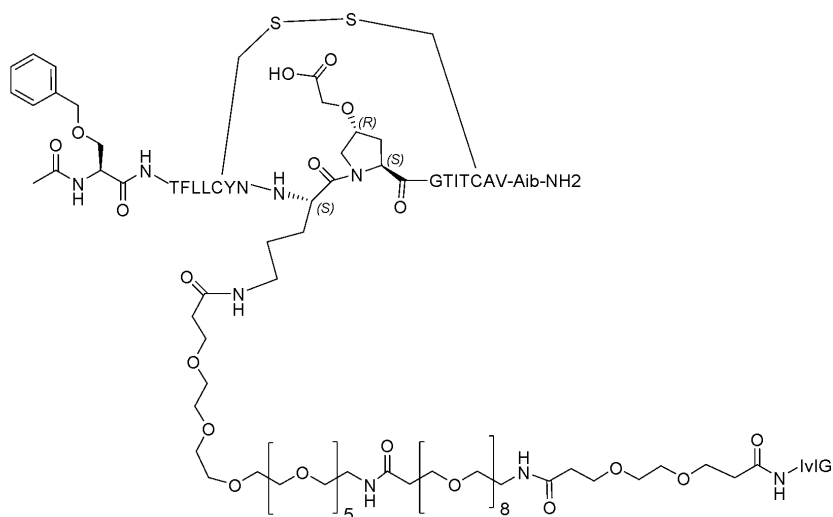
I - 4

10



I - 5

20

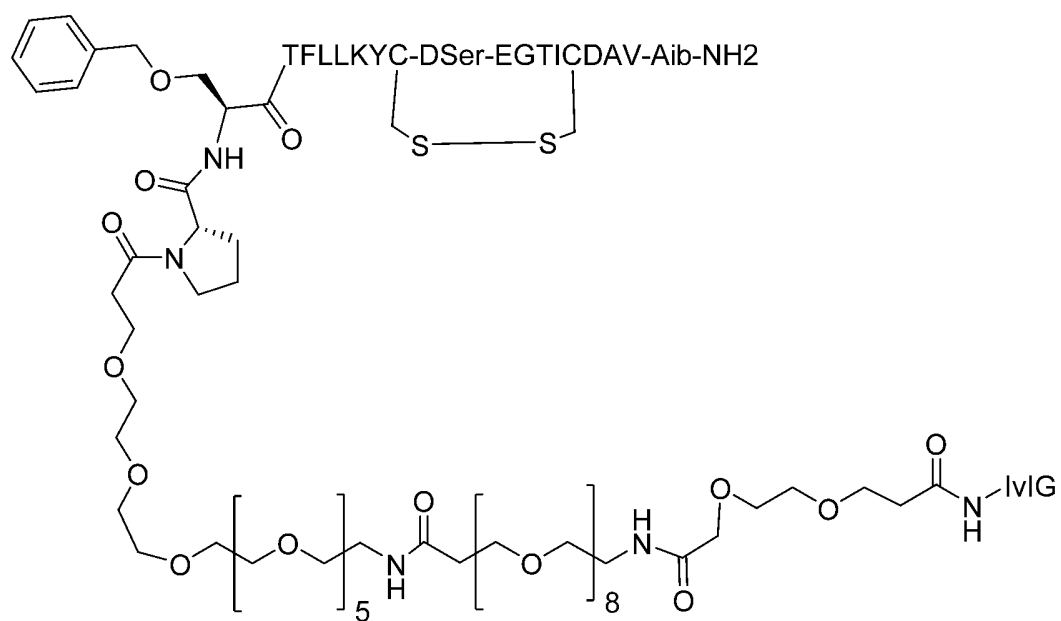


I - 6

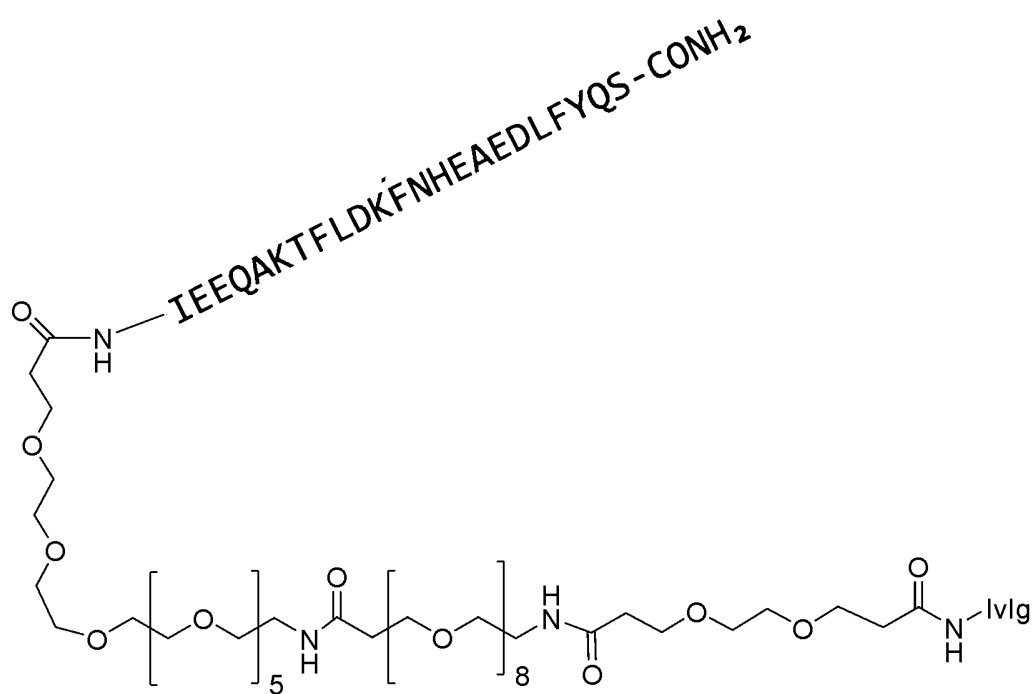
30

40

50



I - 7



I - 8

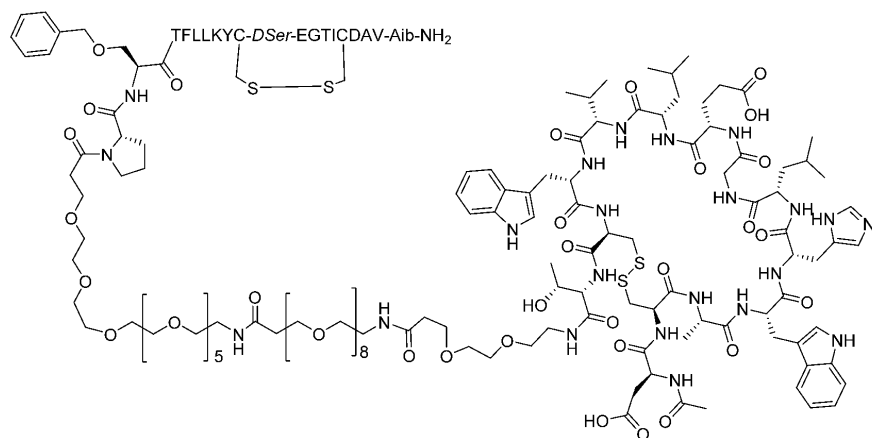
10

20

30

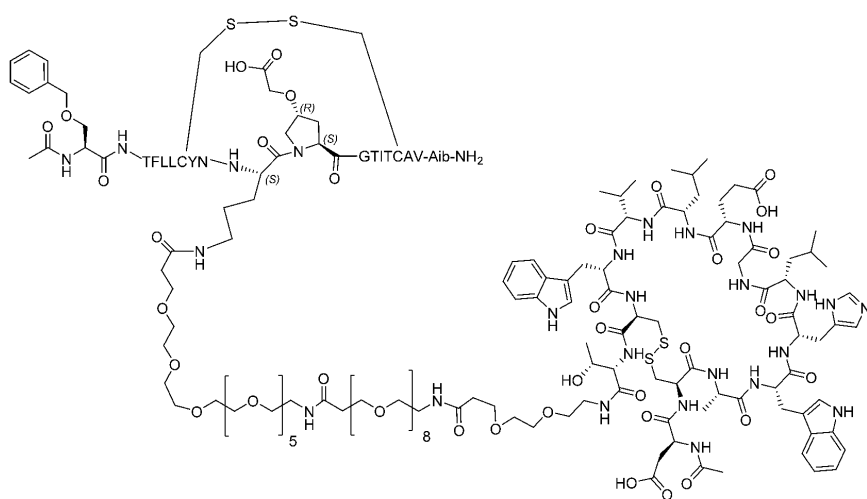
40

50



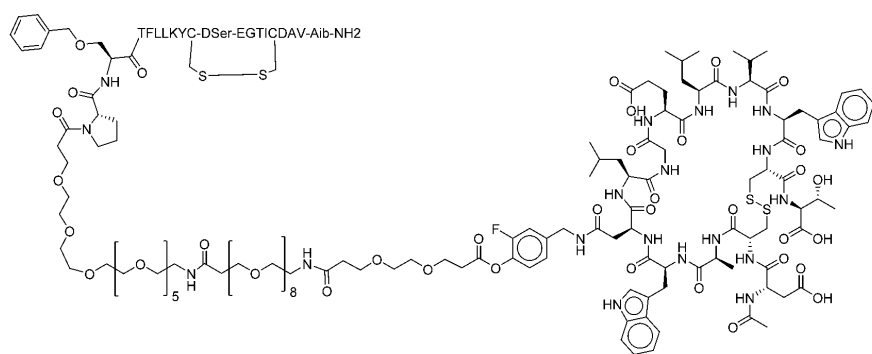
I - 9

10



I - 1 0

20

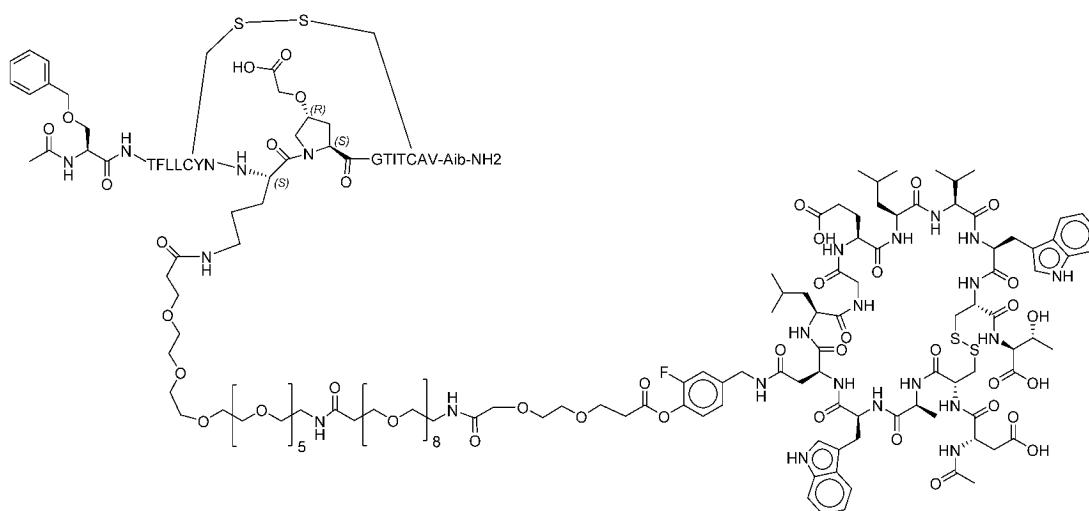


I - 1 1

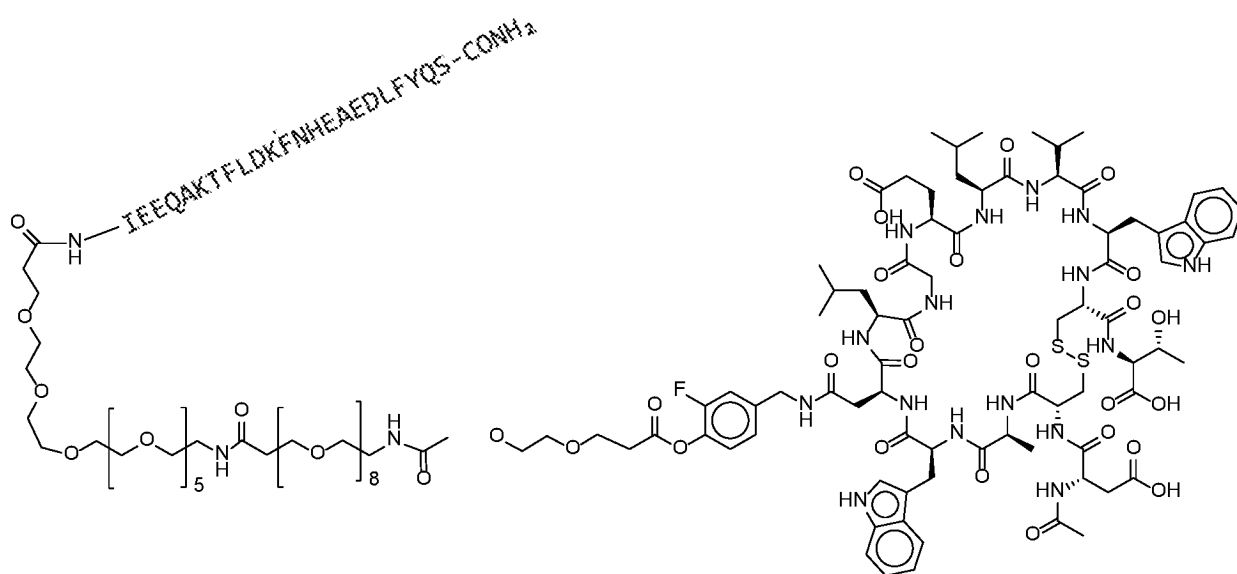
30

40

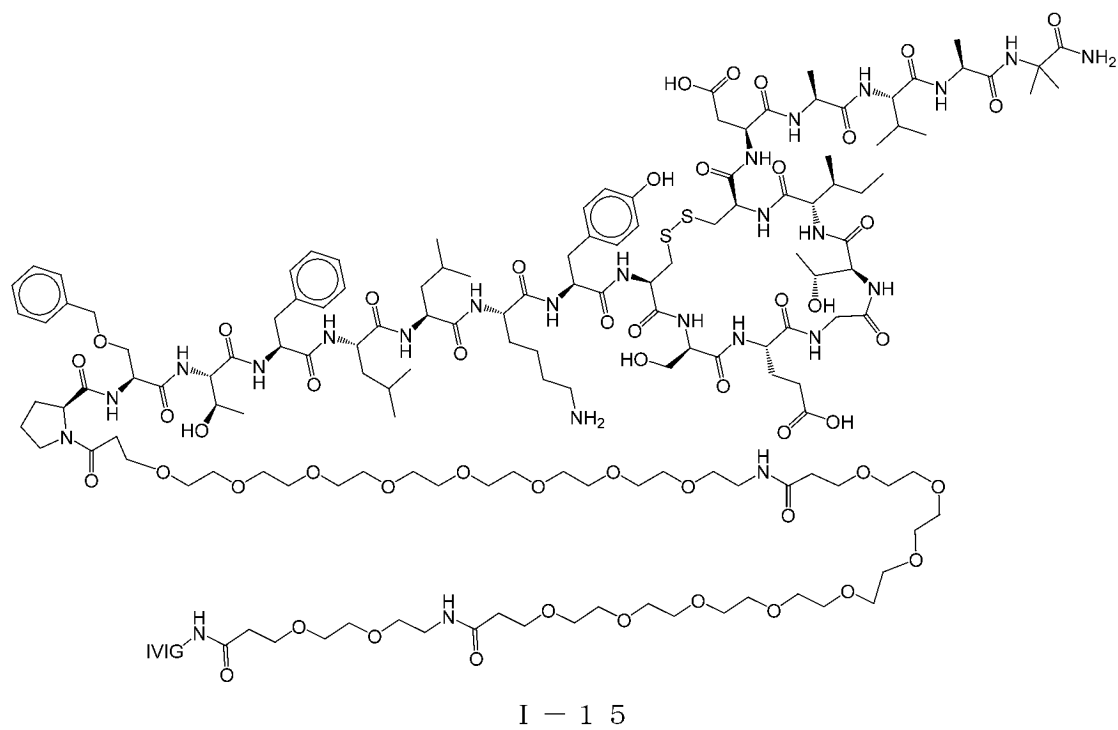
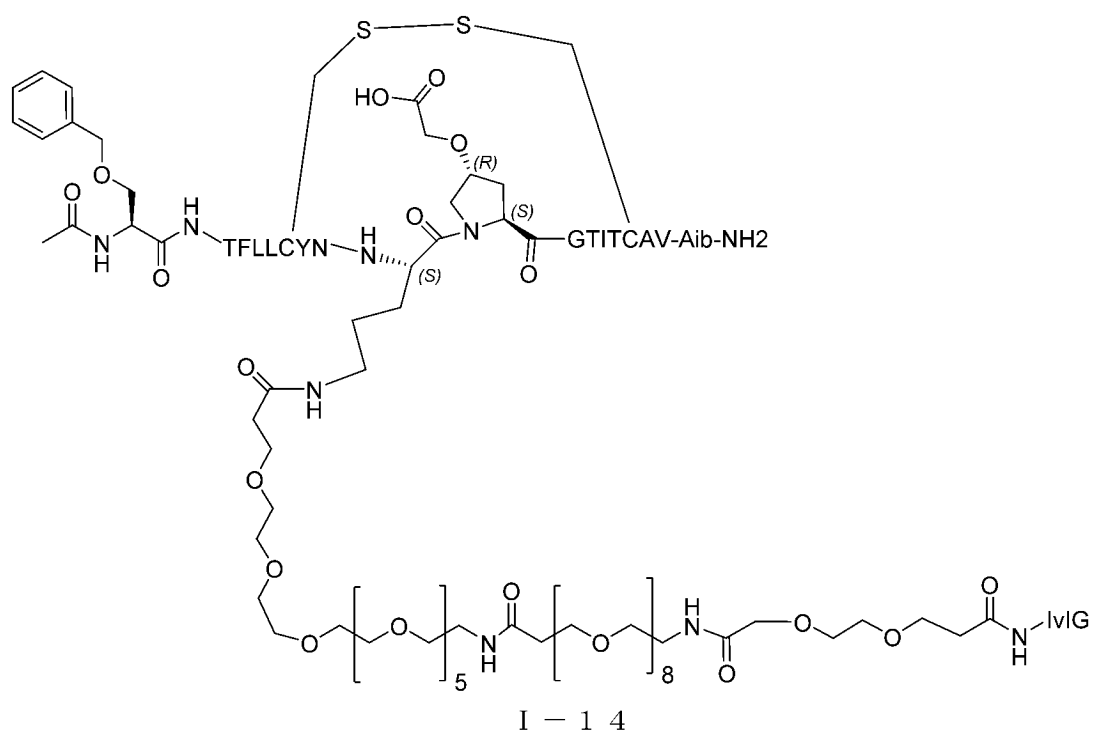
50

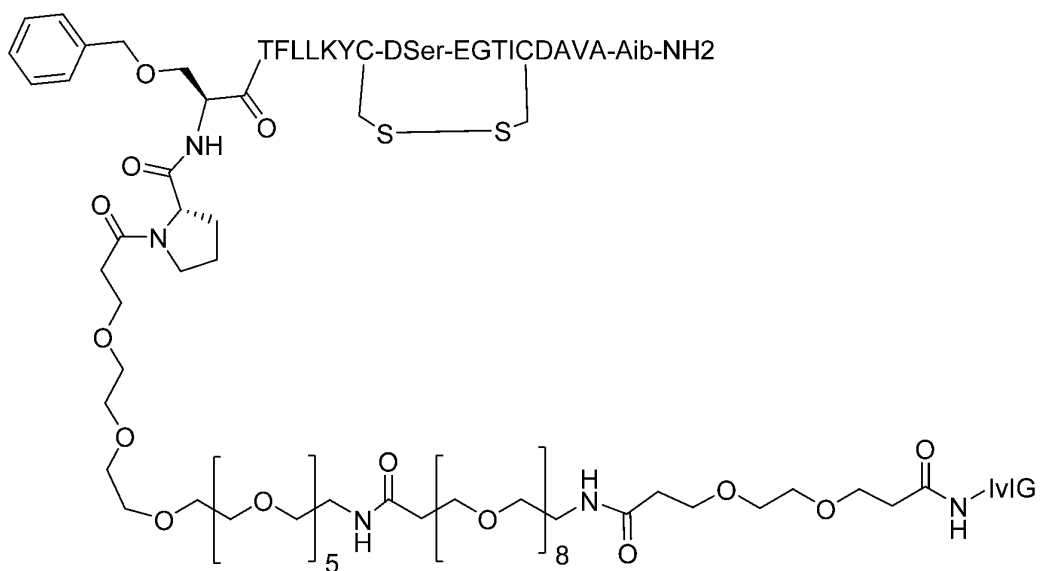


I - 1 2

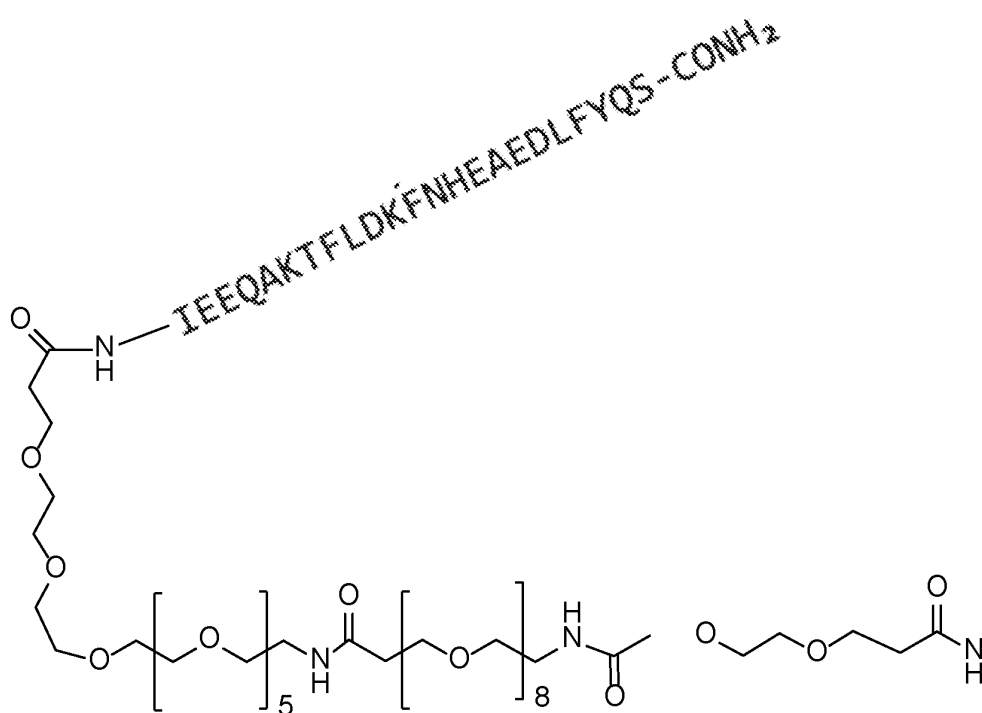


I - 1 3





I-15 (第2の図)



I-16

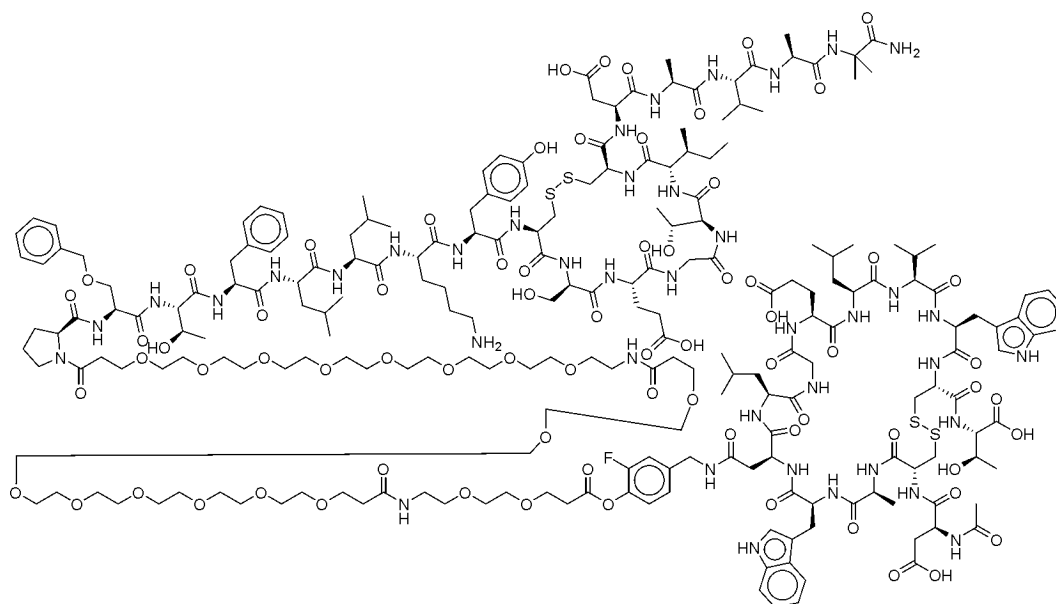


I - 1 7

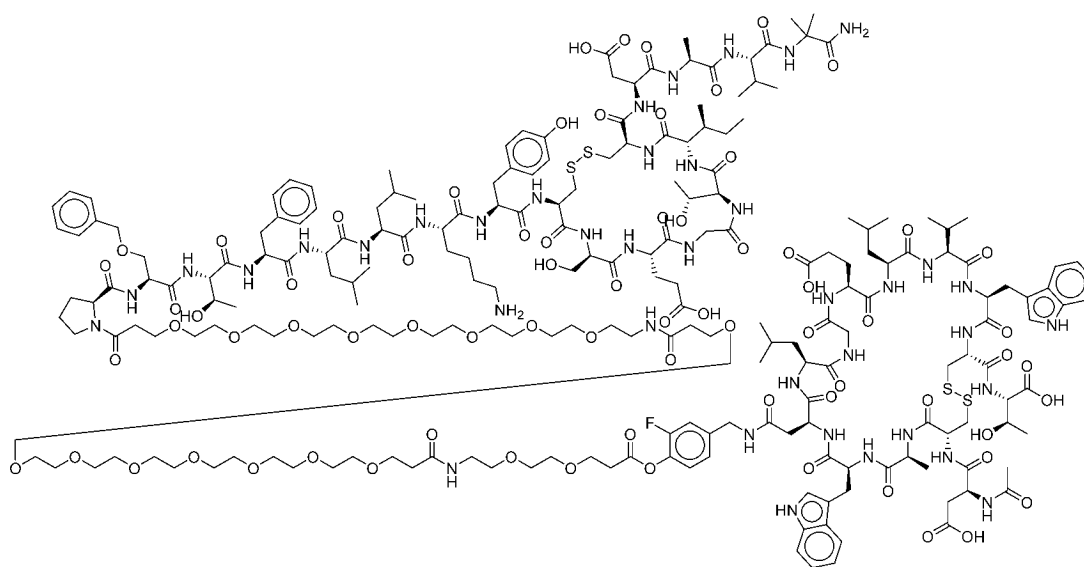


I - 18

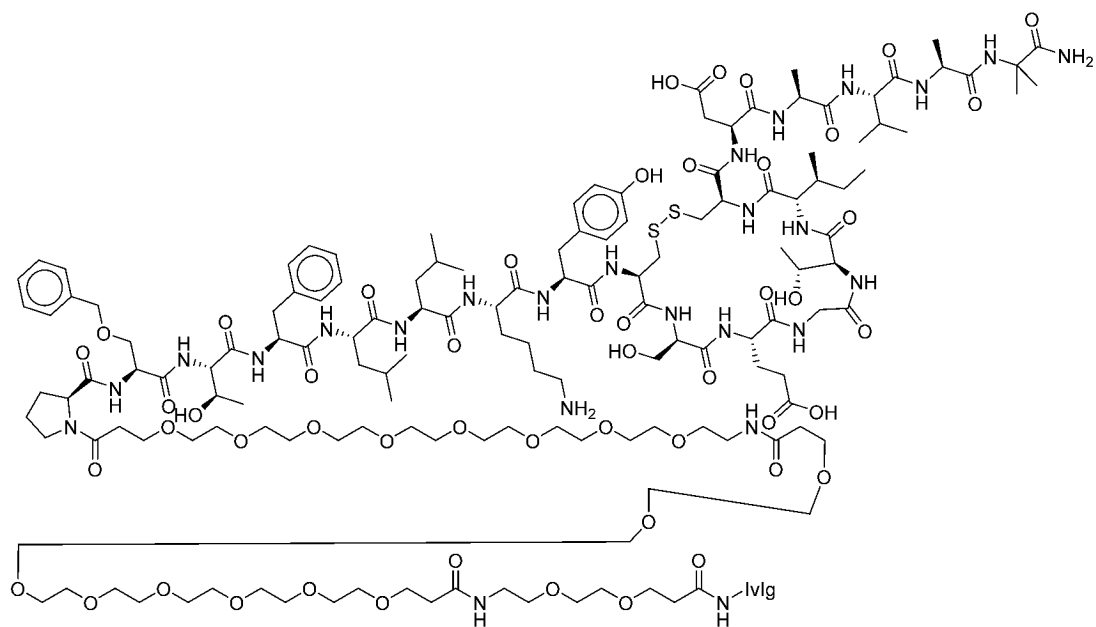
40



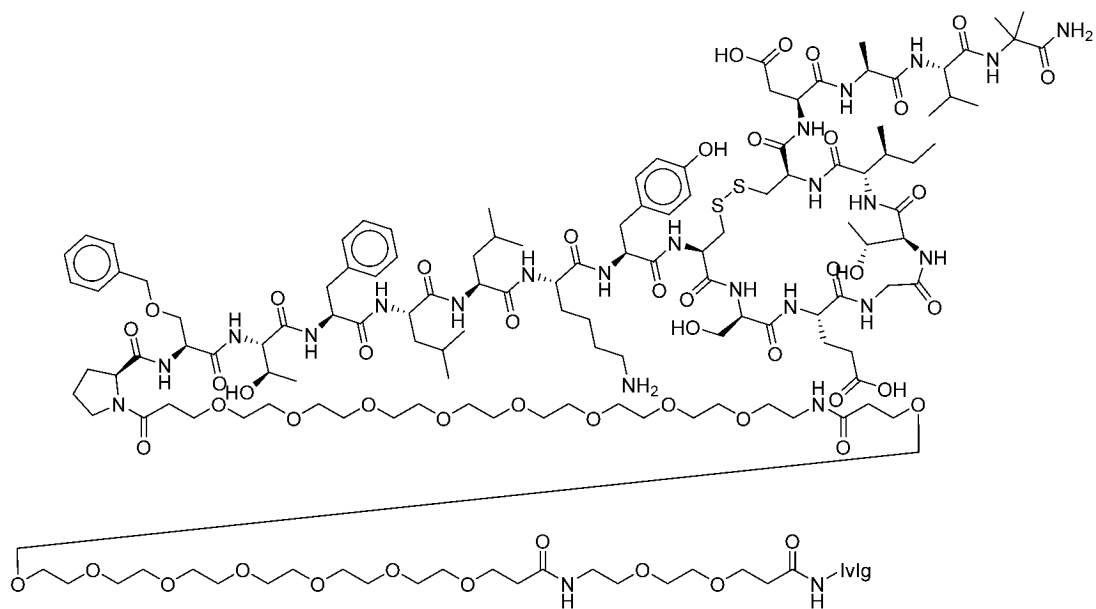
I - 1 9



I - 2 0



I - 2 1



I - 2 2



(1 - 2 3)



I - 2 3 (第 2 の図)

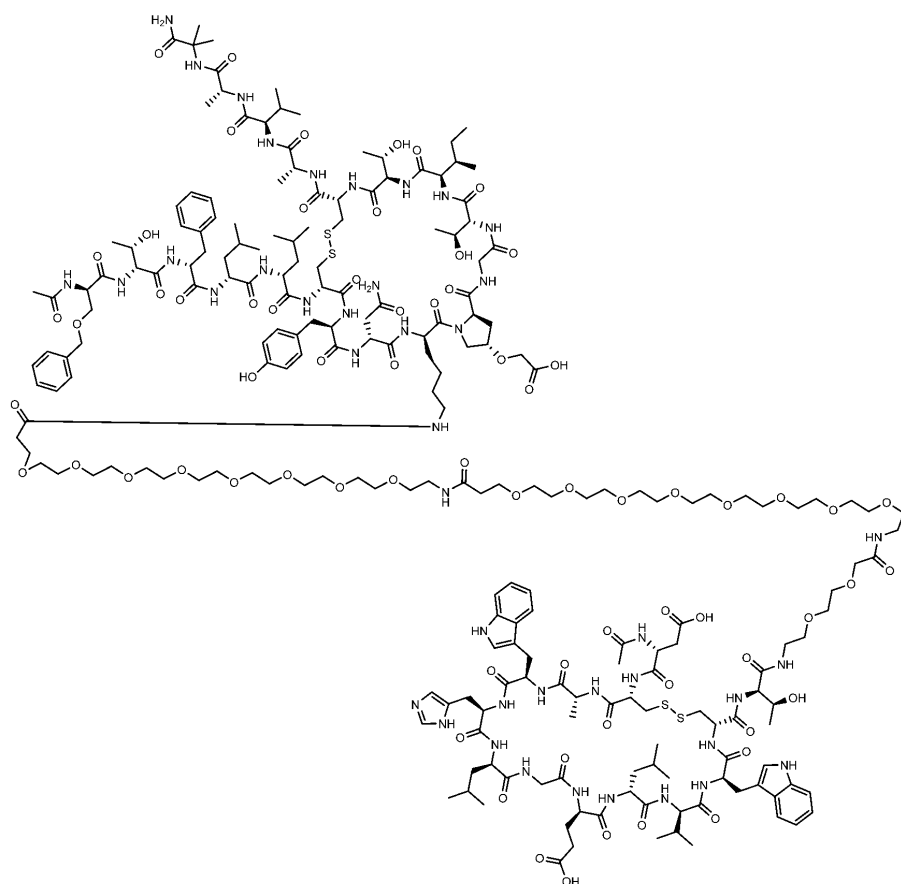
40



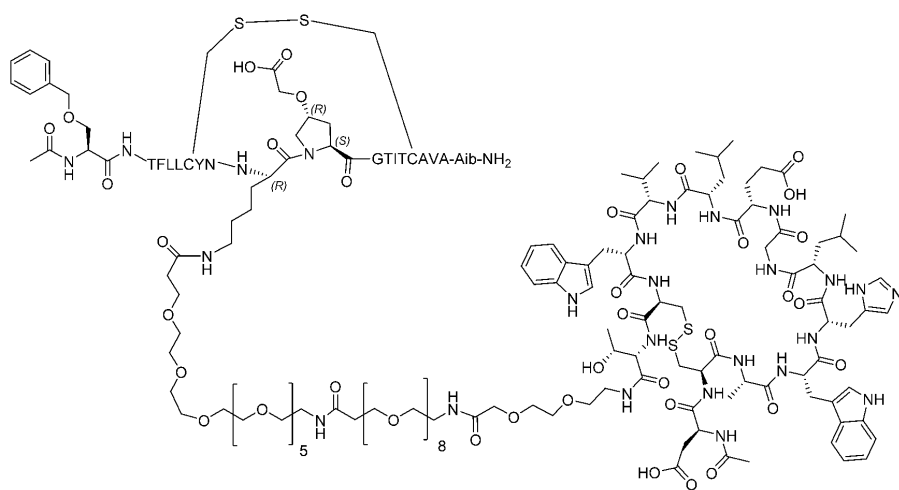
(I - 2 4)



I - 2 4 (第 2 の図)



I - 2 5



I - 2 5 (第 2 の図)

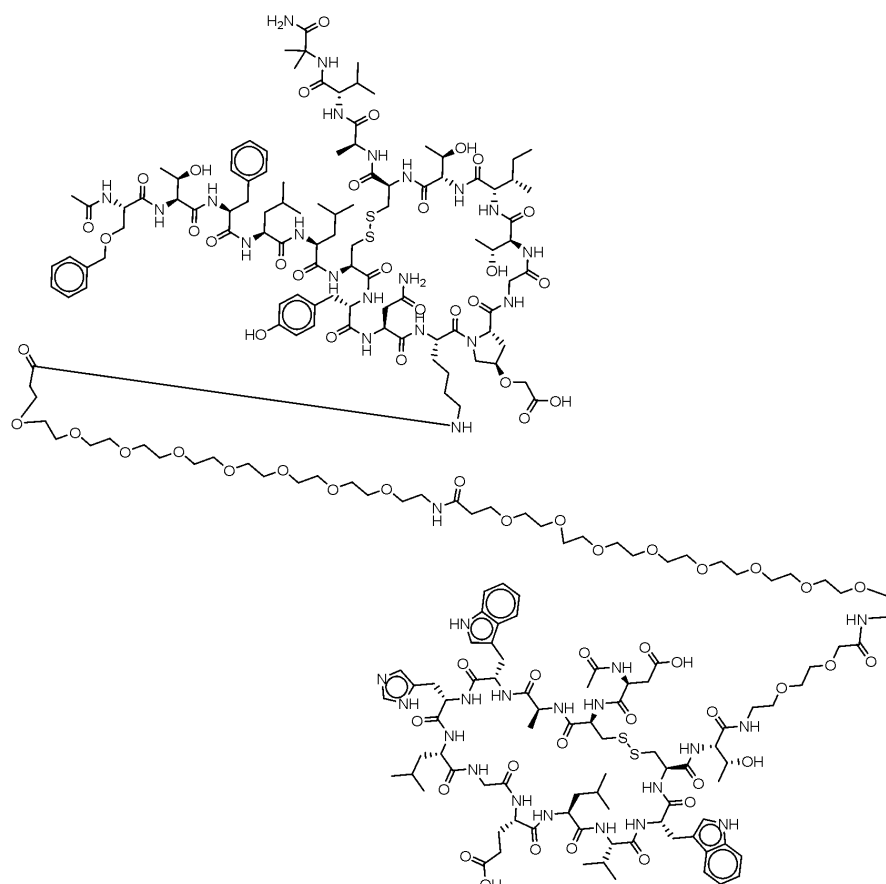
10

20

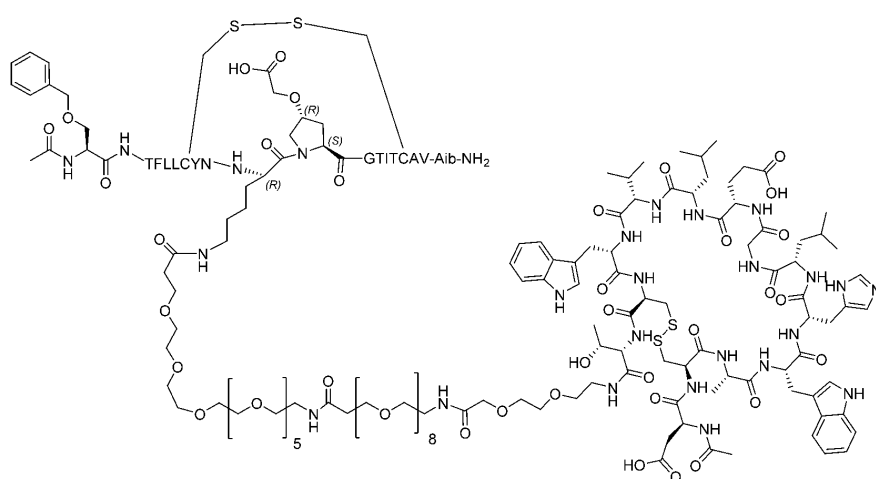
30

40

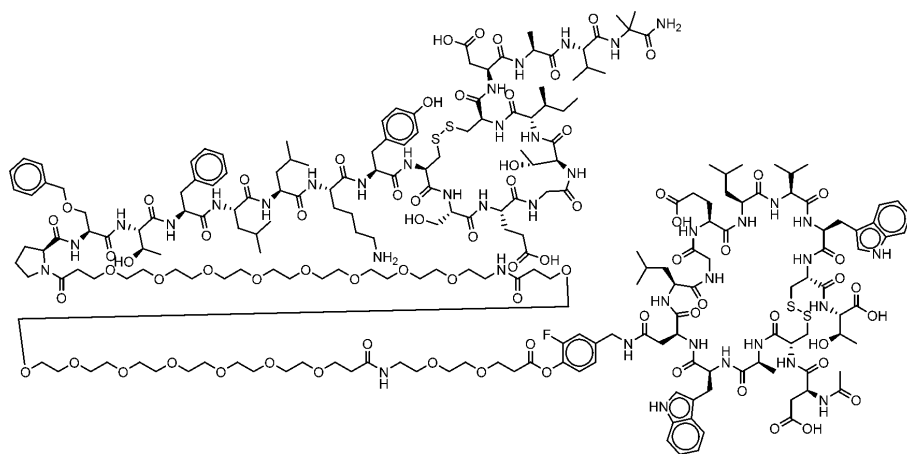
50



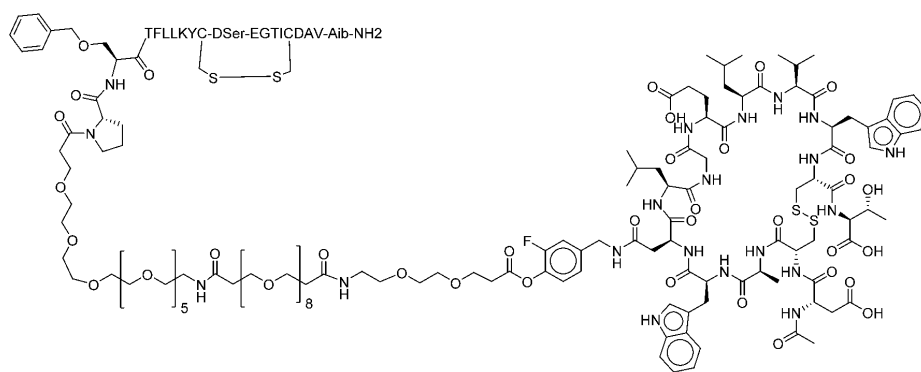
I - 2 6



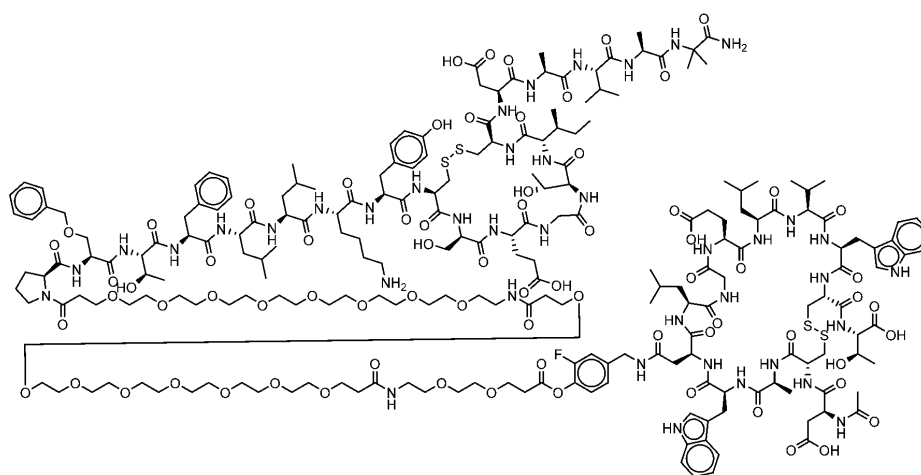
I - 2 6 (第 2 の図)



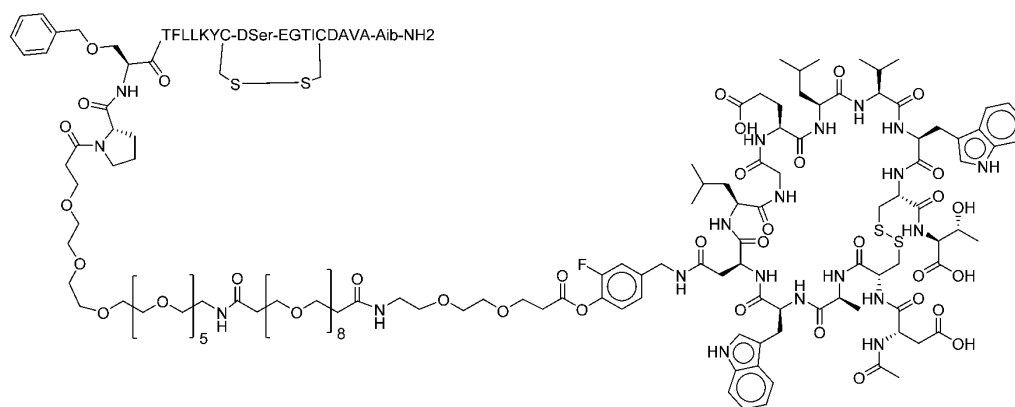
I - 2 7



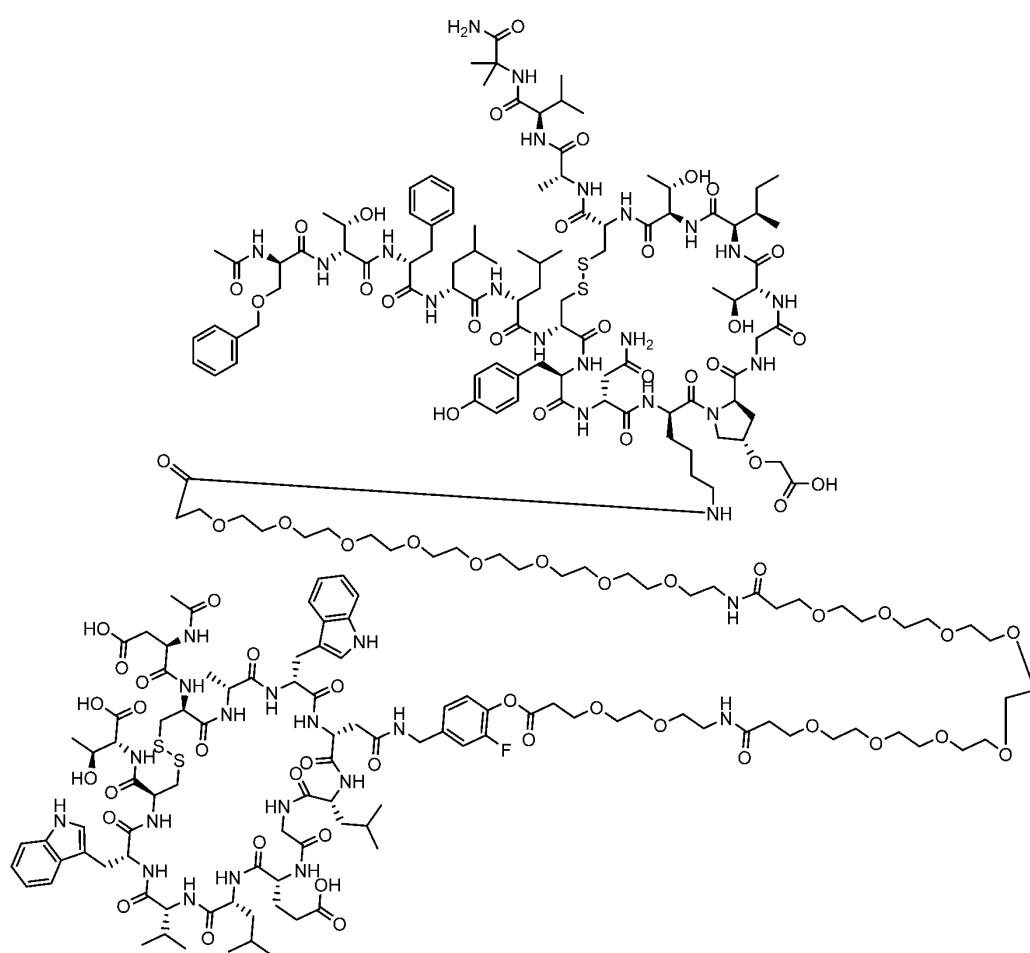
I - 2 7 (第 2 の図)



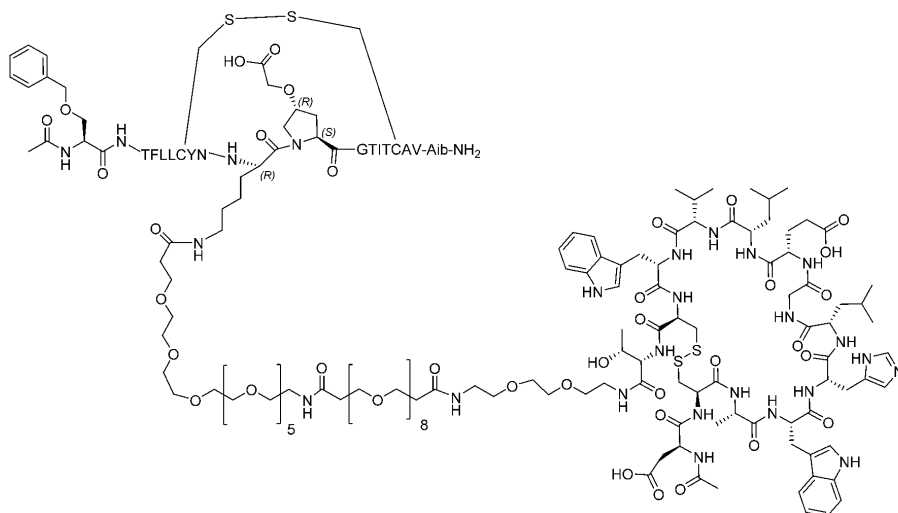
I - 2 8



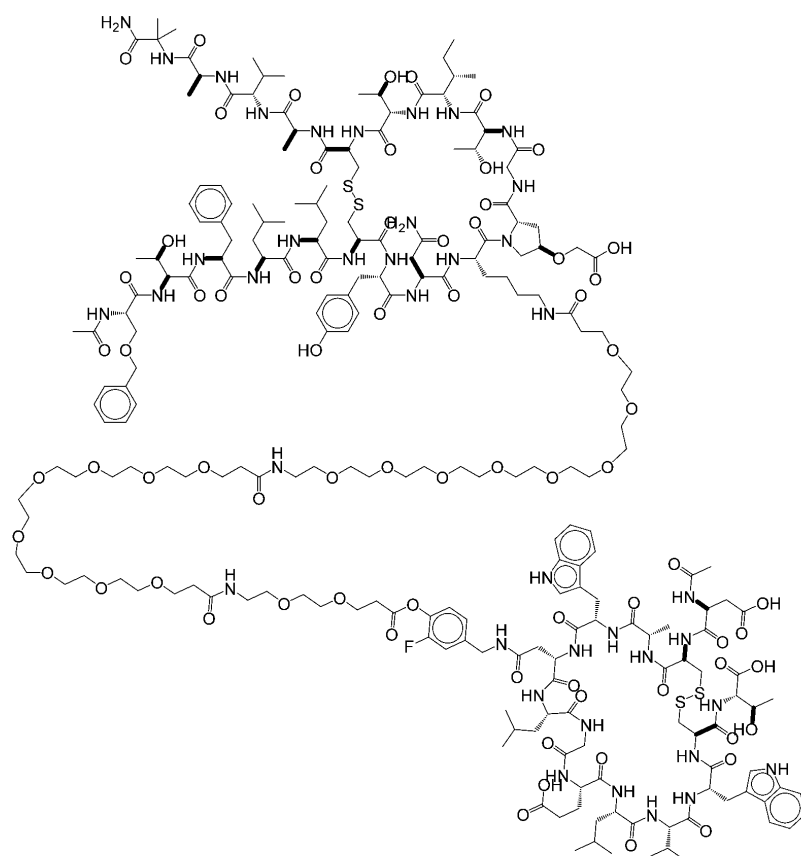
I - 2 8 (第 2 の 図)



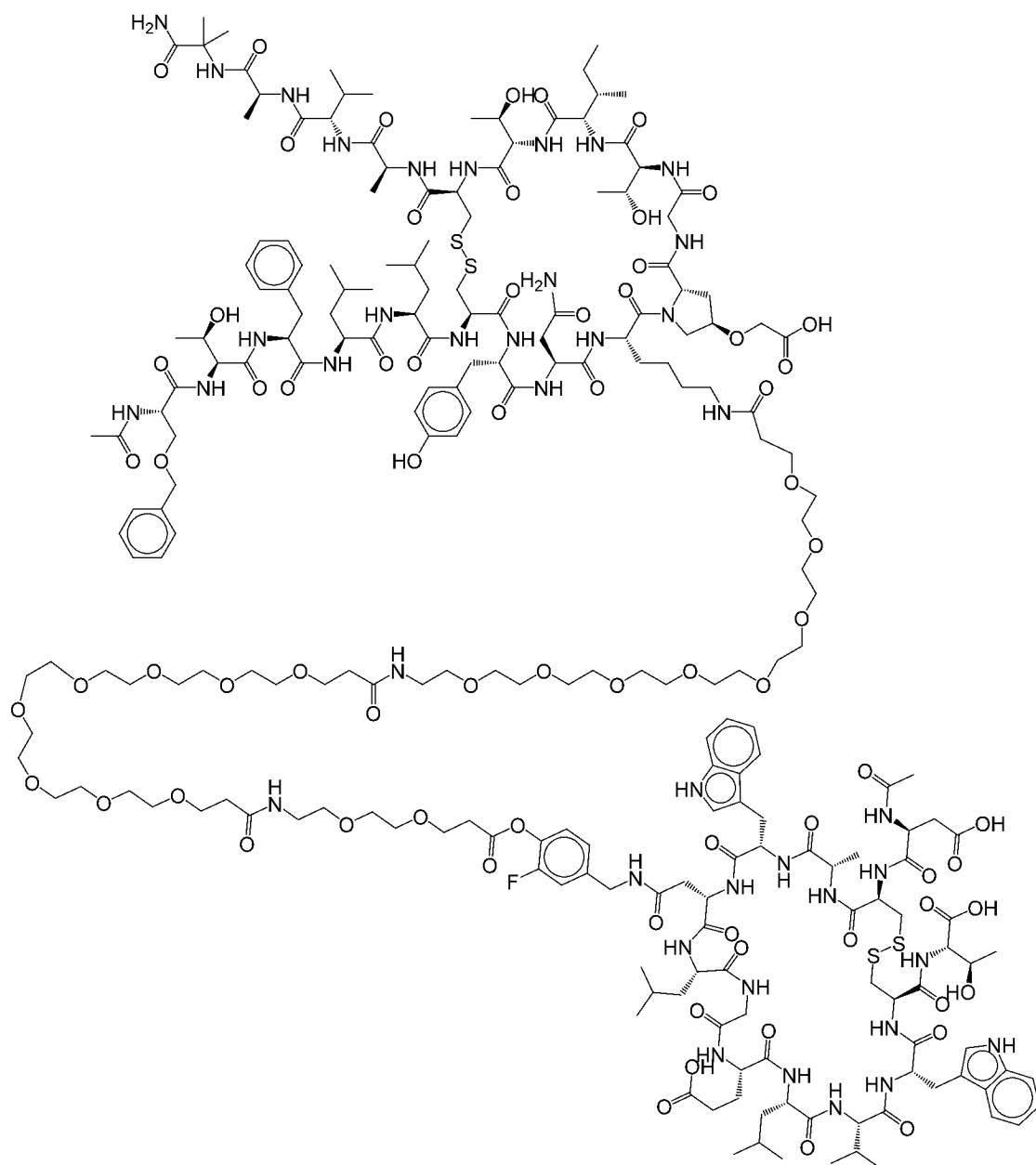
I - 2 9



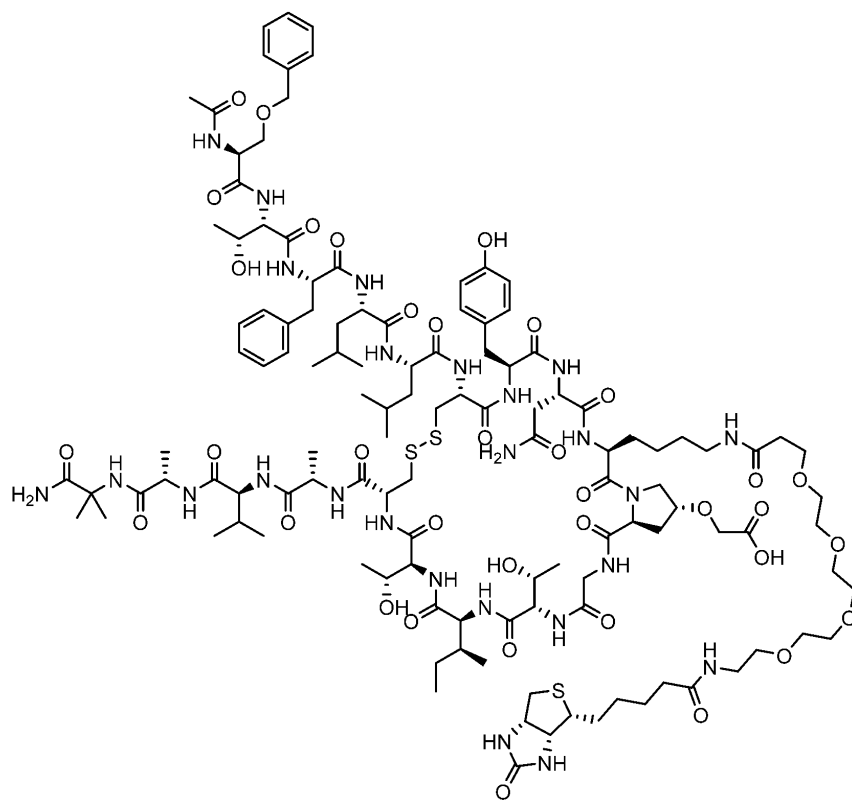
I - 2 9 (第 2 の図)



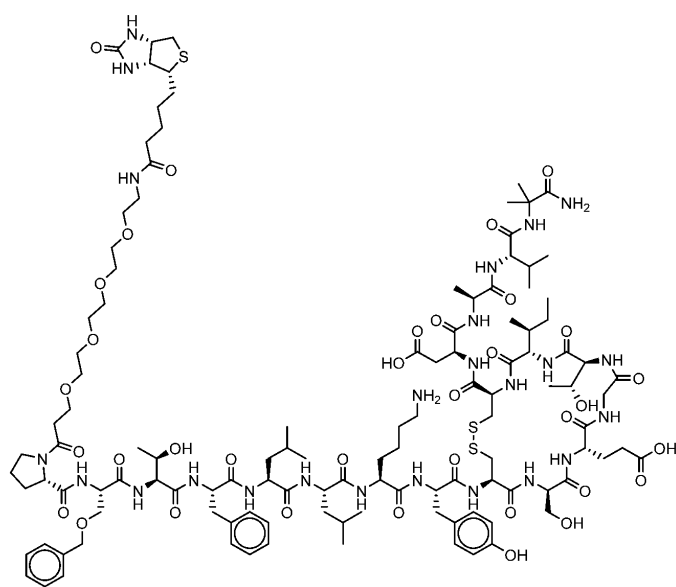
I - 3 0



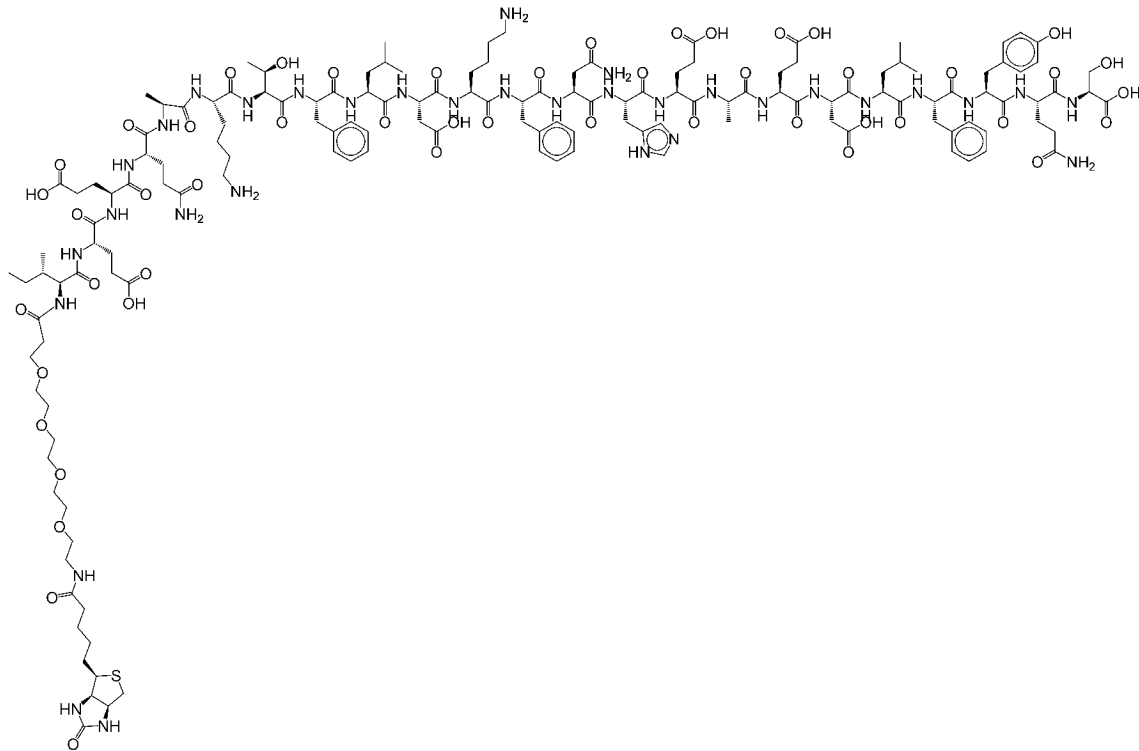
I - 3 1



I - 3 2



I - 3 3



10

20

I - 3 4

【 0 4 5 3 】

いくつかの実施形態では、本開示は、上記の表 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 4 5 4 】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、任意に、リンカー部分（例えば、L）を介した、-（X a a）y-（例えば、標的結合部分、式 T-1 の薬剤等）を含む部分との抗体（例えば、対象の I g G、プールされた I g G、I V I G 等）のコンジュゲートである。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、任意に、リンカー部分を介した標的結合部分を有する I V I G コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のそのような薬剤を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、そのような薬剤を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、複数のそのような薬剤を含む組成物を提供する。

30

【 0 4 5 5 】

いくつかの実施形態では、抗体部分は、I g G 部分（又はその断片）であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体部分は I V I G である。

【 0 4 5 6 】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数の薬剤を含む組成物を提供し、各薬剤は、独立して、以下を含む：

40

抗体結合部分と、

標的結合部分と

任意に、抗体結合部分と標的結合部分とを連結するリンカー部分。

【 0 4 5 7 】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数のそのような薬剤を含む組成物を提供する。

【 0 4 5 8 】

いくつかの実施形態では、複数の薬剤の各々は、独立して、本明細書に記載の薬剤である。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの 1 つ以上の薬剤は、同じ標的結合部分

50

を共有する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤は、同じ標的部分を共有する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤は、同じリンカー部分を共有する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤は、同じリンカー部分を共有する。

【0459】

いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立してIgG部分を含む。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立してIgG1部分を含む。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立してIgG2部分を含む。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立してhFcγRIIIAと相互作用することができる。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤は、マクロファージ上のhFcγRIIIAとそれぞれ独立して相互作用することができる。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立して、hFcγRIIIAと相互作用することができる抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立して、マクロファージ上のhFcγRIIIAと相互作用することができる抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立してhFcγRIIIAと相互作用することができる。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤は、樹状細胞上のhFcγRIIIAとそれぞれ独立して相互作用することができる。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立して、hFcγRIIIAと相互作用することができる抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立して、樹状細胞上のhFcγRIIIAと相互作用することができる抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、複数の薬剤は免疫細胞を動員することができる。いくつかの実施形態では、複数の薬剤のうちの1つ以上の薬剤の各々は、独立して、免疫細胞を動員することができる抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤は、標的（例えば、小分子、脂質、糖、核酸、微生物、細菌、ウイルス、異物、疾患細胞等）を阻害し、死滅させ、又は除去する免疫細胞を動員することができる。いくつかの実施形態では、標的は微生物である。いくつかの実施形態では、標的はウイルスである。いくつかの実施形態では、標的はSARS-CoV-2ウイルスである。いくつかの実施形態では、複数の薬剤は免疫細胞を動員する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤はNK細胞を動員する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤はマクロファージを動員する。いくつかの実施形態では、複数の薬剤は樹状細胞を動員する。

【0460】

いくつかの実施形態では、薬剤は、ADCC及び／又はADCPを誘導し、促進し、助長し、増強し、誘発し、又は生成する。いくつかの実施形態では、薬剤は、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスに対してADCC及び／又はADCPを誘導し、促進し、助長し、増強し、誘発し、又は生成するいくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤は、ADCC及び／又はADCPを誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する、又は生成することができる。当業者は、本開示の技術が、ウイルス及びそれに感染した細胞（場合によっては、ADCC及び／又はADCPの代わりに、又はそれに加えて、）の阻害、死滅及び／又は除去に関与するものを含む、様々な種類の免疫活性及び／又は応答を提供し得ることを理解する。いくつかの実施形態では、薬剤は、長期免疫（例えば、1つ以上のワクチン接種効果）を誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する、又は生成する。いくつかの実施形態では、薬剤は、SARS-CoV-2に対する長期免疫（例えば、1つ以上のワクチン接種効果）を誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する、又は生成する。いくつかの実施形態では、本開示の技術は、長期免疫を提供する。いくつかの実施形態では、長期免疫はメモリーT細胞を含む。いくつかの実施形態では、長期免疫はメモリーB細胞を含む。いくつかの実施形態では、長期免疫はメモリーT細胞又はメモリーB細胞を含む。いくつかの実施形態では、本開示の技術は、標的に対するメモリーT細胞及び／又はメモリーB細胞を提供する。いくつかの実施形態では、本開示の技術は、SARS-CoV-2に対するメモリーT細胞及び／又はB細胞

10

20

30

40

50

胞を提供する。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤は、例えばSARS-CoV-2に対して、ADCC及び／又はADCPを誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する、又は生成することができる。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤が、例えばSARS-CoV-2に対する長期免疫を誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する、又は生成することができる。いくつかの実施形態では、複数のうちの1つ以上の薬剤は、1つ以上の免疫学的プロセスによって対象に投与されたとき、SARS-CoV-2に対するメモリーT細胞及び／又はB細胞を提供することができる。

【0461】

いくつかの実施形態では、複数の薬剤は、濃縮されたレベルの1つ以上のタイプの抗体部分を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のIgGアイソタイプが組成物中に濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG1が濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG2が濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG3が濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG4が濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG1、IgG2、IgG3及びIgG4のうちの2つ又は3つが濃縮される。いくつかの実施形態では、IgG1及びIgG2が濃縮される。いくつかの実施形態では、濃縮度は、適切な基準に対するものである。いくつかの実施形態では、参照は、対象（例えば、薬剤又は組成物が投与される対象）の血清である。いくつかの実施形態では、参照は、集団、例えばヒト集団における関連レベルである。いくつかの実施形態では、参照はIVIgである。

10

【0462】

いくつかの実施形態では、薬剤及び／又は組成物中の抗体部分は、抗体結合部分による動員された抗体の構造的特徴であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、薬剤及び／又は組成物中の抗体部分は、抗体結合部分によって動員された抗体の特性及び／又は活性を有する。

20

【0463】

いくつかの実施形態では、組成物中に抗体部分及び標的結合部分を含む全ての薬剤又は実質的に全ての薬剤の少なくとも約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、若しくは99%が複数の薬剤である。

【0464】

いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、SARS-CoV-2に感染した対象、例えばCOVID-19から回復した又は回復しつつある対象から得られる血清由来抗体と比較して、同等又はより良好な安全性プロファイル及び／又は治療効果を提供することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、容易に入手可能な抗体、例えば「既製の」IVIg及び標的結合部分から調製することができ、はるかに大規模及び／又ははるかに低コストで製造することができる。

30

【0465】

4. 本化合物を提供する一般的方法

本開示の化合物は、一般に、類似化合物について当業者に公知の合成及び／又は半合成方法によって、並びに本明細書の実施例に詳細に記載される方法によって調製又は単離され得る。

40

【0466】

特定の保護基（「PG」）、脱離基（「LG」）、又は変換条件が示されているいくつかの実施形態では、当業者は、他の保護基、脱離基、及び変換条件も適切であり、企図されることを理解するであろう。そのような基及び変換は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, and Pro

50

protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 (それぞれの全体が参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載される。

【0467】

いくつかの実施形態では、脱離基としては、ハロゲン（例えば、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物）、スルホネート（例えば、メシラート、トシラート、ベンゼンスルホネート、プロシラート、ノシラート、トリフラート）、ジアゾニウム等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0468】

いくつかの実施形態では、酸素保護基としては、例えば、カルボニル保護基、ヒドロキシル保護基等が挙げられる。ヒドロキシル保護基は当技術分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものが挙げられ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。適切なヒドロキシル保護基の例としては、エステル、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリールアルキルエーテル、及びアルコキシアルキルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。そのようなエステルの例としては、ギ酸塩、酢酸塩、炭酸塩、及びスルホン酸塩が挙げられる。具体的には、ギ酸塩、ギ酸ベンゾイル、クロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メトキシ酢酸塩、トリフェニルメトキシ酢酸塩、p-クロロフェノキシ酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、4-オキソペンタノエート、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノエート、ピバロエート(トリメチルアセチル)、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、p-ベニルベンゾエート、2,4,6-トリメチルベンゾエート、カーボネート、例えばメチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、ビニル、アリル、p-ニトロベンジル等が挙げられる。そのようなシリルエーテルの例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、及び他のトリアルキルシリルエーテルが挙げられる。アルキルエーテルとしては、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、アリル、及びアリルオキシカルボニルエーテル又は誘導体が挙げられる。アルコキシアルキルエーテルとしては、アセタール、例えばメトキシメチル、メチルチオメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、ベンジルオキシメチル、ベター(トリメチルシリル)エトキシメチル及びテトラヒドロピラニルエーテルが挙げられる。アリールアルキルエーテルの例としては、ベンジル、p-メトキシベンジル(MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、並びに2-及び4-ピコリルが挙げられる。

【0469】

アミノ保護基は当技術分野で周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものが挙げられ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。適切なアミノ保護基には、アラキルアミン、カルバメート、環状イミド、アリルアミン、アミド等が含まれるが、これらに限定されない。このような基としては、例えば、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニル、トリクロロエチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、アリル、フタルイミド、ベンジル(Bn)、フルオレニルメチルカルボニル(Fmoc)、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フェニルアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル等が挙げら

れる。

【0470】

当業者は、提供される薬剤が1つ以上の立体中心を含有し得、ラセミ混合物又はジアステレオマー混合物として存在し得ることを理解するであろう。当業者はまた、HPLC、キラルHPLC、ジアステレオマー塩の分別結晶、速度論的酵素分割（例えば、真菌由来、細菌由来又は動物由来のリパーゼ又はエステラーゼによって）、及びエナンチオ濃縮試薬を使用した共有結合ジアステレオマー誘導体の形成を含むがこれらに限定されない、これらの化合物の立体濃縮又は立体純粋な異性体を得るための異性体の分離のための当技術分野で公知の多くの方法があることを理解するであろう。

【0471】

当業者は、脂肪族基、アルコール、カルボン酸、エステル、アミド、アルデヒド、ハロゲン及びニトリル等の本開示の化合物中に存在する様々な官能基が、還元、酸化、エステル化、加水分解、部分酸化、部分還元、ハロゲン化、脱水、部分水和及び水和を含むがこれらに限定されない当技術分野で周知の技術によって相互変換され得ることを理解するであろう。' ' March ' s Advanced Organic Chemistry ' ' , 5th Ed. , Ed. : Smith, M. B. and March, J. , John Wiley & Sons, New York : 2001（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。そのような相互変換は、上述の技術の1つ以上を必要とする場合があり、本開示の化合物を合成するための特定の方法は、以下の実施例に記載されている。

【0472】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数の薬剤を含む組成物を調製するための方法を提供し、各薬剤は、独立して、

抗体結合部分と、

標的結合部分と

任意に、抗体結合部分と標的結合部分とを連結するリンカー部分とを含み

方法は、

各々が独立して反応性基を含む複数の薬剤を複数の抗体分子と接触させることを含む。

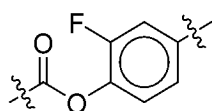
【0473】

いくつかの実施形態では、反応性基を含む薬剤は、抗体結合部分と、標的結合部分と、任意にリンカーとを含む。いくつかの実施形態では、反応性基を含む薬剤は、同じ標的結合部分を共有する。いくつかの実施形態では、反応性基を含む薬剤は、同じ構造を共有する。いくつかの実施形態では、抗体分子は、本明細書に記載の薬剤中に抗体部分を提供するような構造、特性及び／又は活性のものである。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子は、2つ以上のIgGサブクラスを含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG1を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG2を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG4を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG1及びIgG2を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG1、IgG2及びIgG4を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIgG1、IgG2、IgG3及びIgG4を含む。いくつかの実施形態では、複数の抗体分子はIVIg抗体分子である。

【0474】

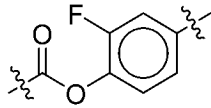
いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、反応性基、例えば

【化369】



を含む。いくつかの実施形態では、-C(O)-は、任意に、リンカーを介して、標的結合部分、又は-(Xaa)y-を含む部分に接続しており、他端は抗体結合部分に接続し

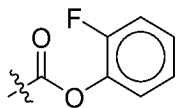
ている。いくつかの実施形態では、
【化 3 7 0】



は、別の部分、例えば抗体部分のアミノ基と反応し、その部分とアミド基を形成し、抗体結合部分であるか又はそれを含む部分を放出する。いくつかの実施形態では、アミノ基は、リジン側鎖の $-\text{NH}_2$ である。いくつかの実施形態では、 $-\text{C}(\text{O})-$ は、任意に、リンカーを介して、標的結合部分、又は $-(\text{Xaa})_y-$ を含む部分に接続されており、他端は R' 又は任意の置換基に接続されている。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、置換されていてもよい

10

【化 3 7 1】



を含む。そのような反応性基は、検出剤、診断剤又は治療薬とのコンジュゲーションに有用であり得る。当業者は、本開示による抱合のために、様々な薬剤及び多くの技術（例えば、クリックケミストリー、アミノ基（例えば、アミド形成）、ヒドロキシル基、カルボキシル基等の官能基に基づく反応）を利用することができることを理解するであろう。

20

【0 4 7 5】

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、抗体の Fc 領域に結合する。いくつかの実施形態では、反応は Fc 領域の残基で起こる。いくつかの実施形態では、標的結合部分は、任意にリンカー部分を介して、 Fc 領域の残基にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、残基は Lys 残基である。いくつかの実施形態では、抗体は $\text{IgG}1$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体は $\text{IgG}2$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体は $\text{IgG}4$ であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、方法において利用される抗体組成物は $\text{IgG}1$ 及び $\text{IgG}2$ を含む。いくつかの実施形態では、方法において利用される抗体組成物は $\text{IgG}1$ 、 $\text{IgG}2$ 及び $\text{IgG}4$ を含む。いくつかの実施形態では、方法において利用される抗体組成物は $\text{IgG}1$ 、 $\text{IgG}2$ 、 $\text{IgG}3$ 及び $\text{IgG}4$ を含む。

30

【0 4 7 6】

いくつかの実施形態では、産物は $\text{IgG}1$ であり、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、産物は $\text{IgG}2$ であり、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、産物は $\text{IgG}4$ であり、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、生成物組成物は $\text{IgG}1$ 及び $\text{IgG}2$ を含む。いくつかの実施形態では、生成物組成物は、 $\text{IgG}1$ 、 $\text{IgG}2$ 及び $\text{IgG}4$ を含む。いくつかの実施形態では、生成物組成物は、 $\text{IgG}1$ 、 $\text{IgG}2$ 、 $\text{IgG}3$ 及び $\text{IgG}4$ を含む。

40

【0 4 7 7】

いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、例えば 1 つ以上の種類の免疫細胞を動員するための、1 つ以上又は実質的に全ての抗体免疫活性を提供し、及び／又は短期及び長期の免疫活性を提供する。いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、1 つ以上又は実質的に全ての関連する抗体免疫活性を有意に低下させない。いくつかの実施形態では、抗体部分を含む提供される薬剤は、1 つ以上又は実質的に全ての関連する抗体免疫活性（例えば、抗体部分自体と比較して）を改善する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤は、それ自体の抗体部分（例えば、血液中での滞留時間）と比較して同等又はより良好な安定性を提供する。いくつかの実施形態では、提供される

50

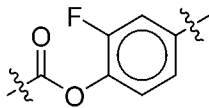
薬剤中の抗体部分は、免疫細胞（例えば、典型的には同等又はより良好なレベルで、所望の免疫活性のための免疫エフェクター細胞の様々なFcRγ）のFcRγに結合することができる。いくつかの実施形態では、提供される薬剤中の抗体部分は、同等のFab／抗原結合能を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤中の抗体部分は、同等のFab／抗原結合能を有する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤中の抗体部分は、FcRn結合を提供する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤中の抗体部分は、例えば抗体リサイクル及び／又は半減期延長のためのFcRn結合を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、提供される技術が全てのIgGサブクラスに適しており、それらを利用することができることから、血液由来IgG産物を改変するのに特に有用である。

10

【0478】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、以下に記載される工程のうちの1つを含む。いくつかの実施形態では、

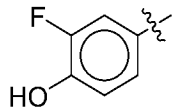
【化372】



は、リジン側鎖のアミノ基と反応して、抗体分子とアミド結合を形成し、

20

【化373】



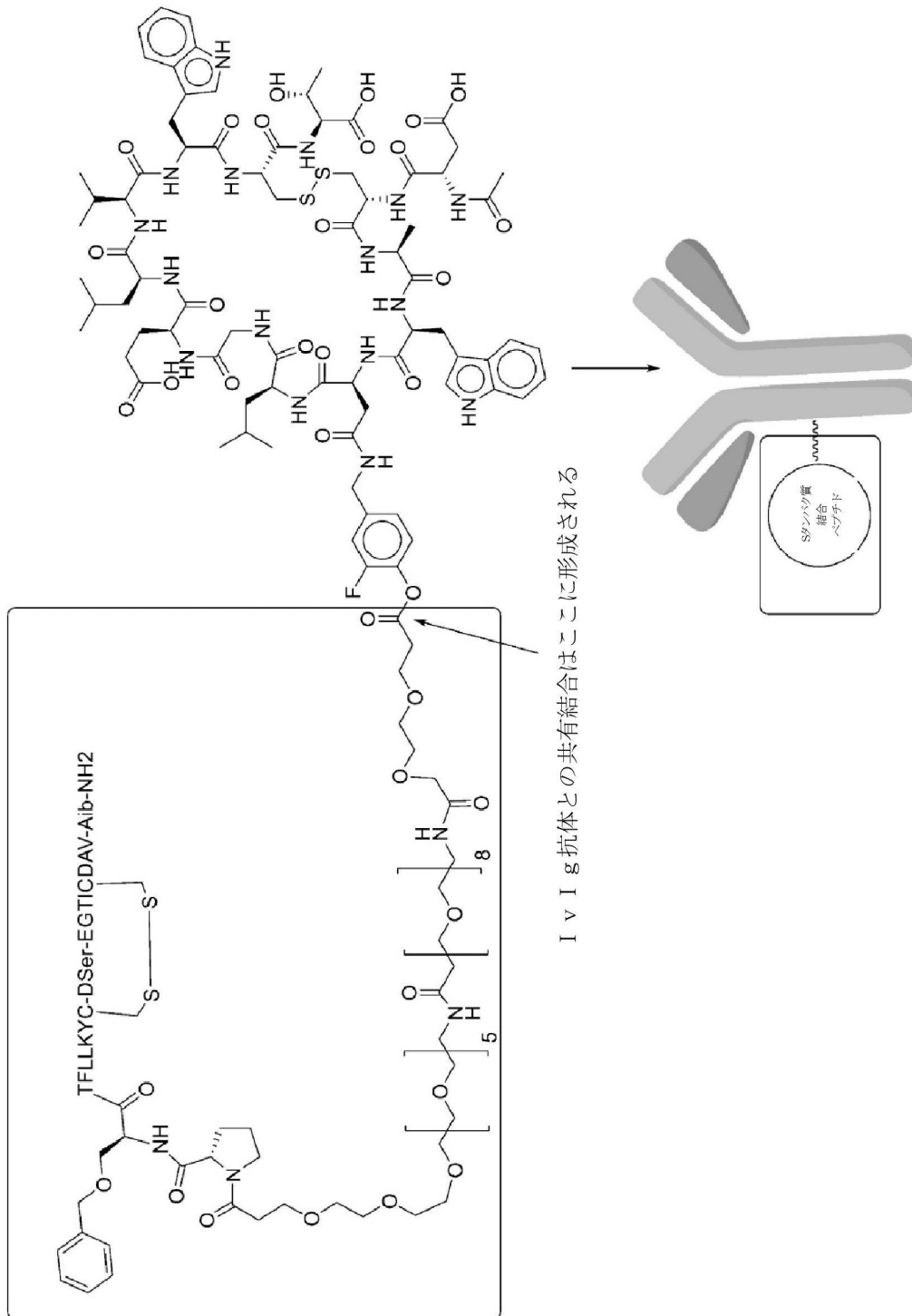
又はその塩形態を放出する。

30

40

50

【化 3 7 4】



抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

10

20

30

40

50

[illegible]

I v I g 抗体とこの形成される

抗体、例えばIVIgに共有結合したペプチド

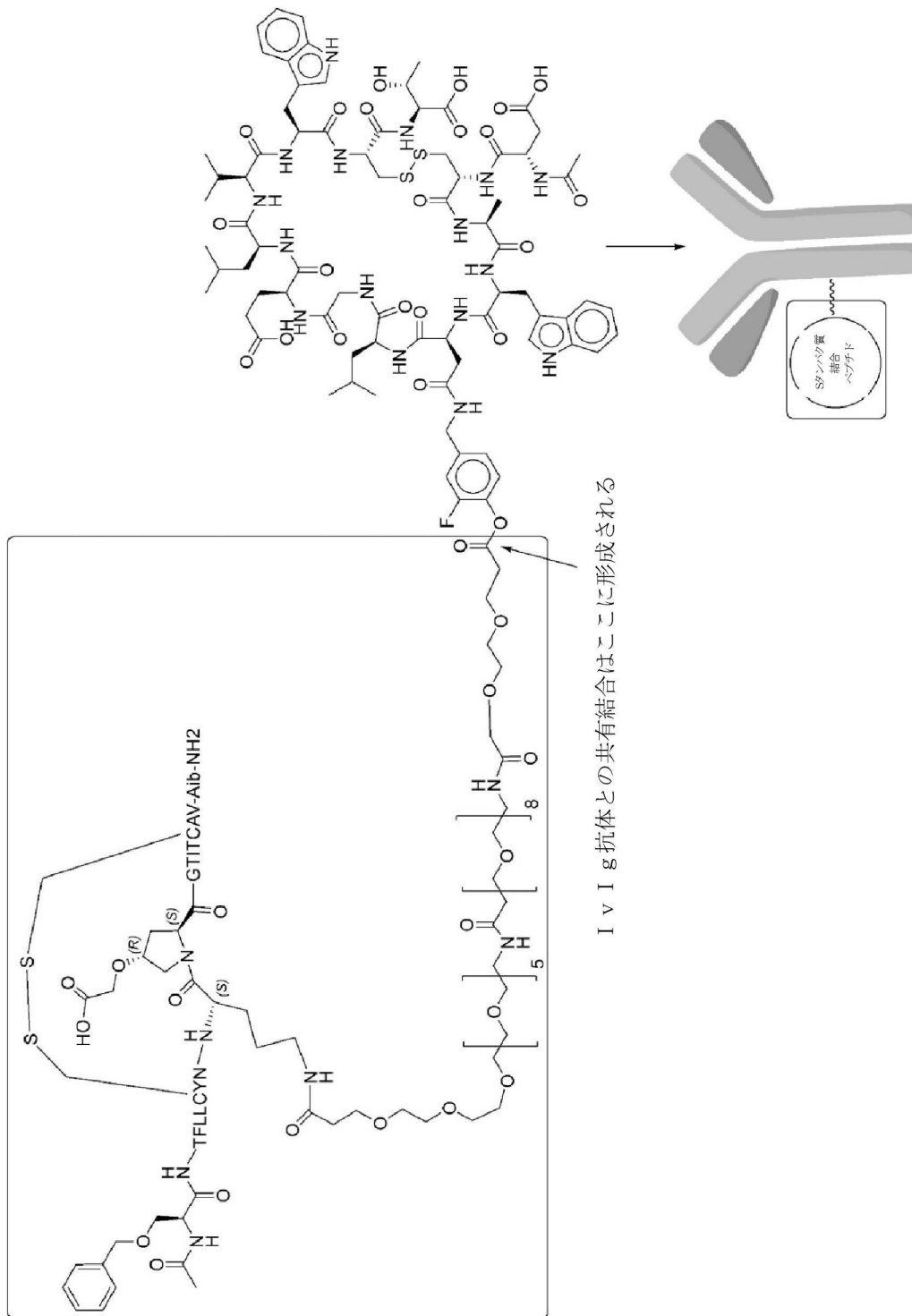
10

20

30

40

【化 3 7 6】



抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

10

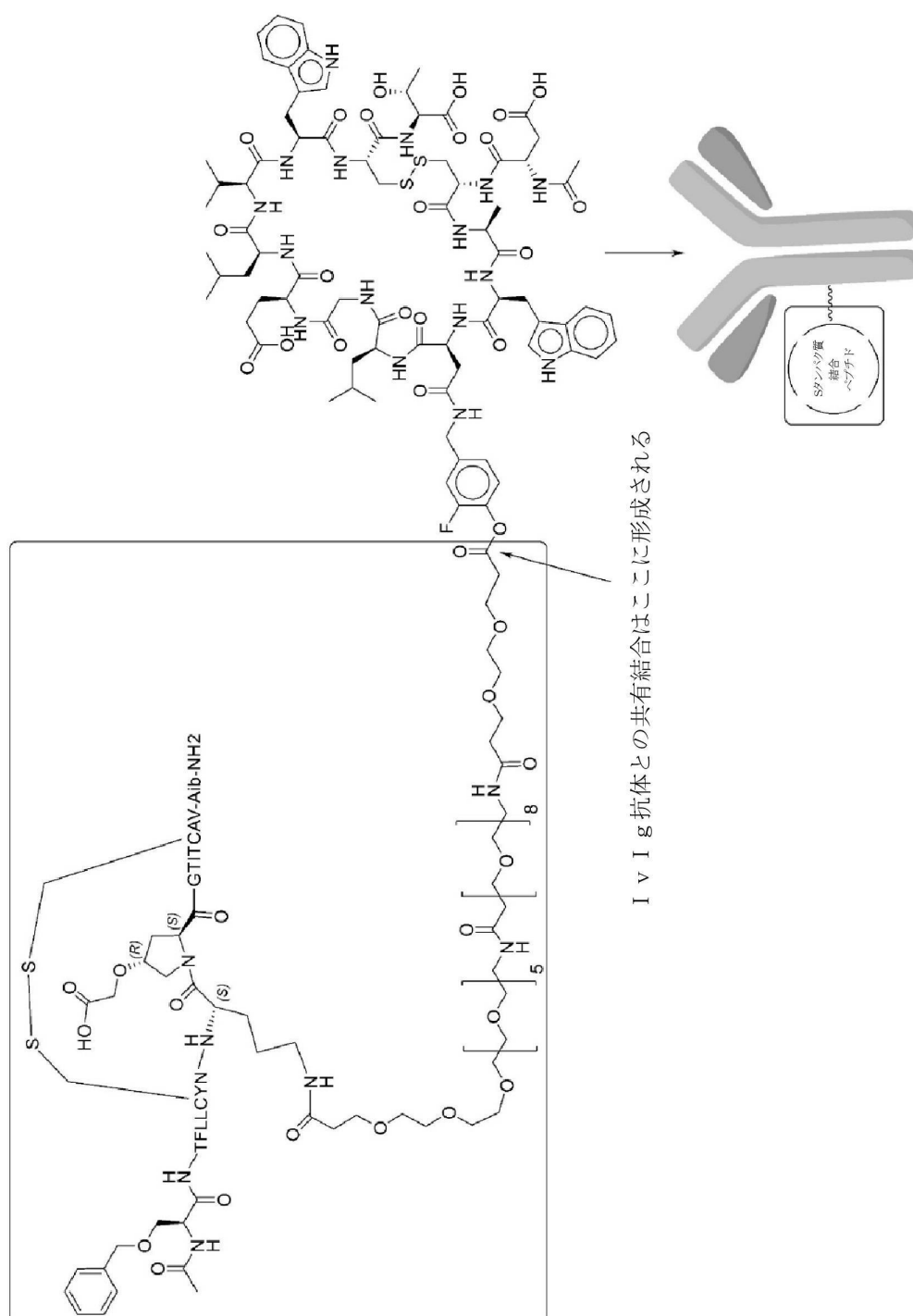
20

30

40

50

抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド



I v Ig 抗体はここに形成される

抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

10

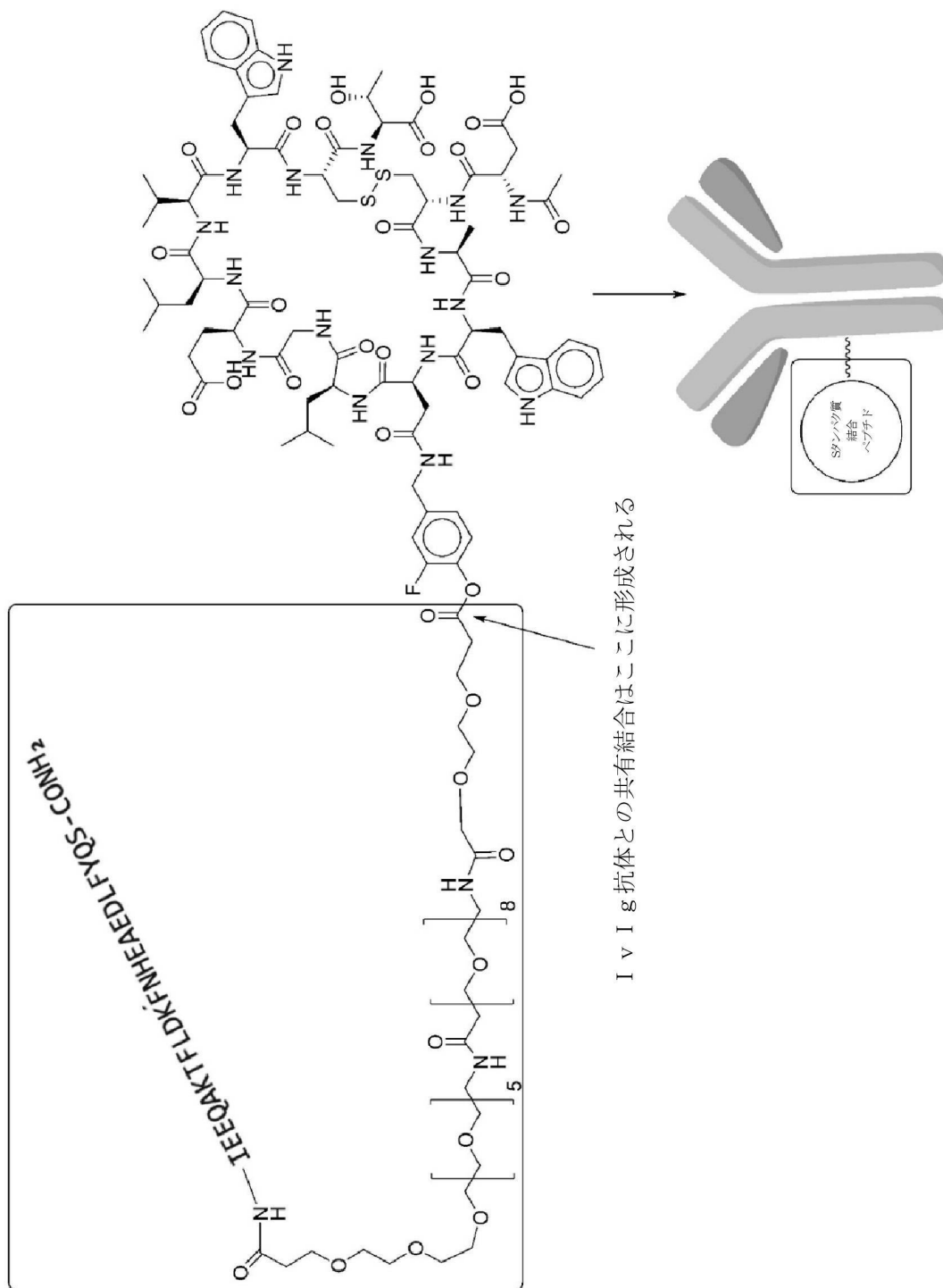
20

30

40

50

【化 3 7 8】



抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

10

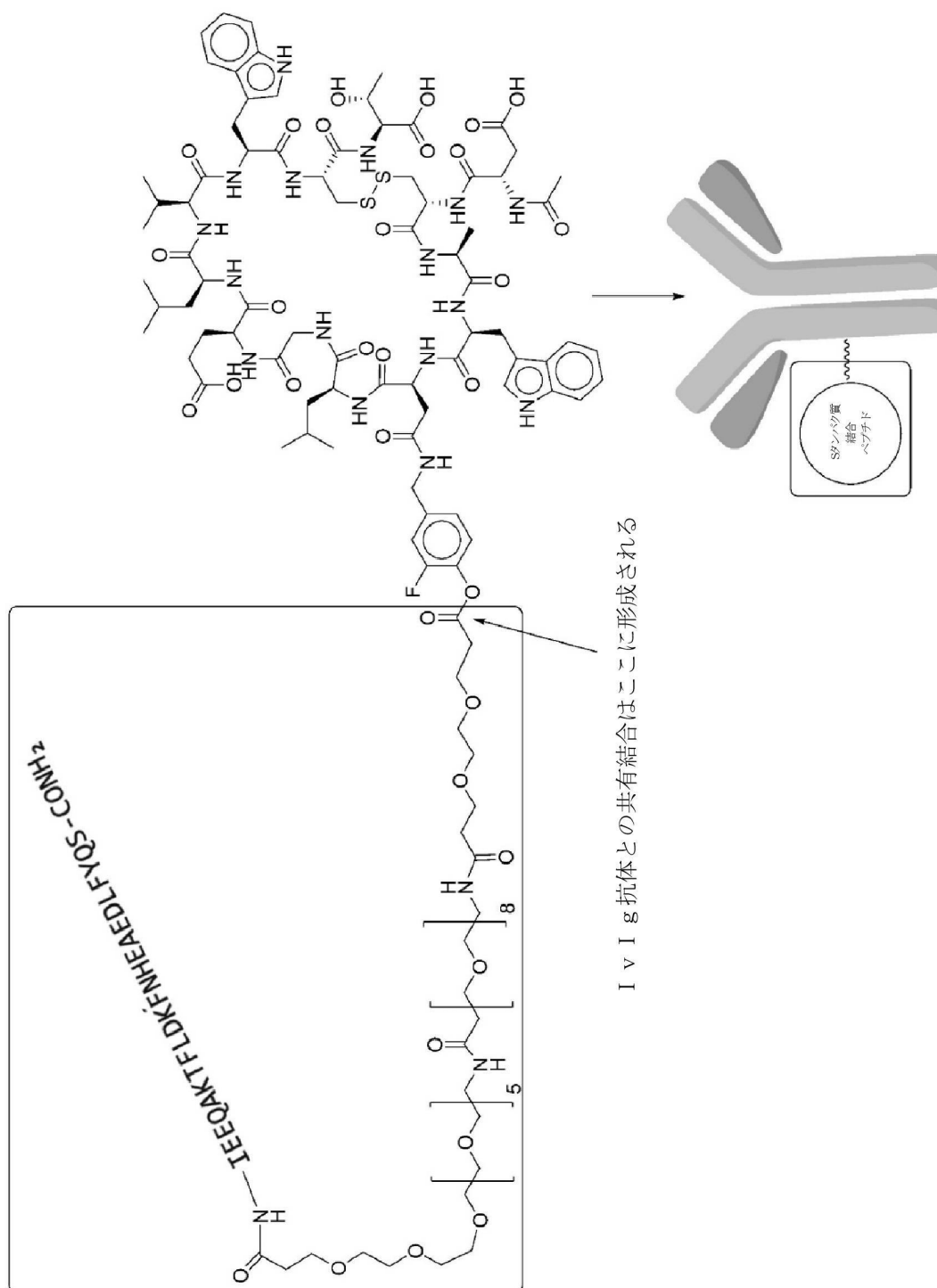
20

30

40

50

【化 3 7 9】



抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

10

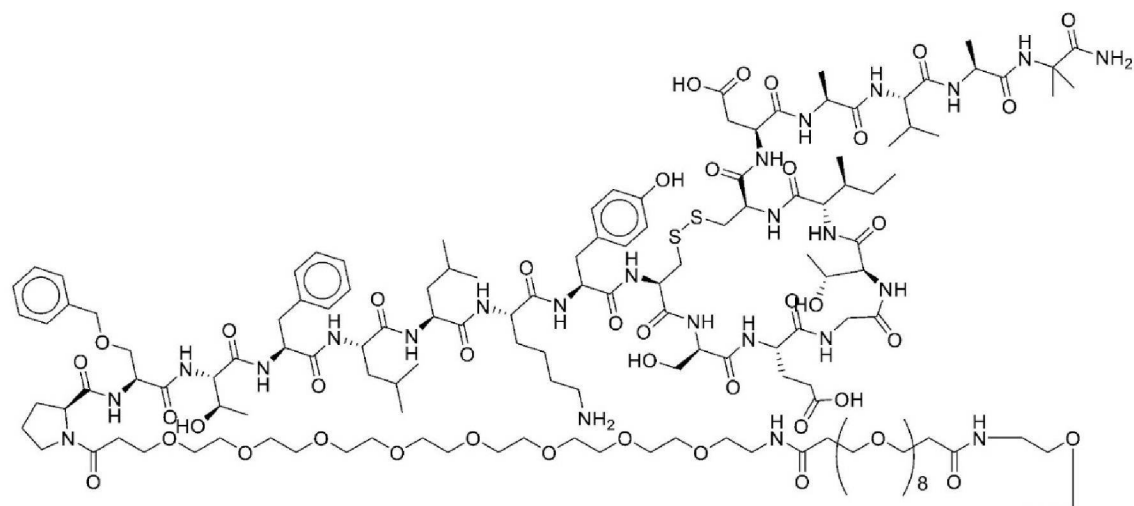
20

30

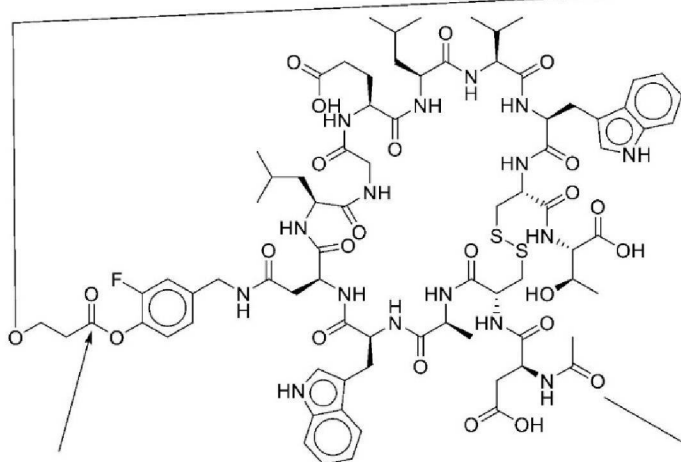
40

50

【化 3 8 0】

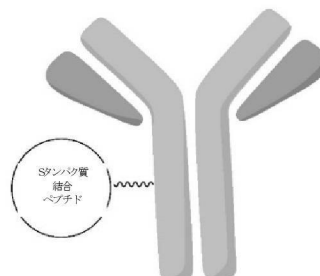


10



20

I v I g 抗体との共有結合はここに形成される



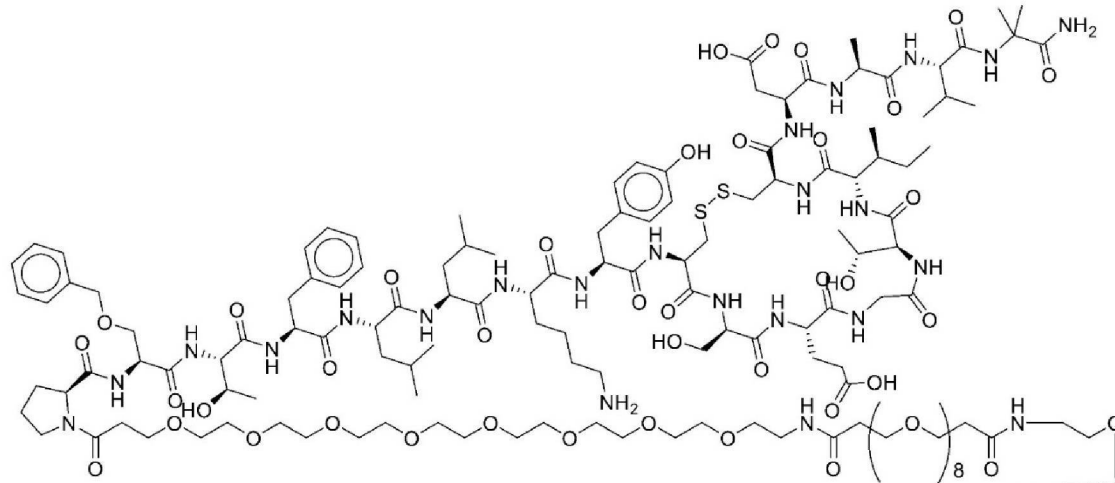
30

抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

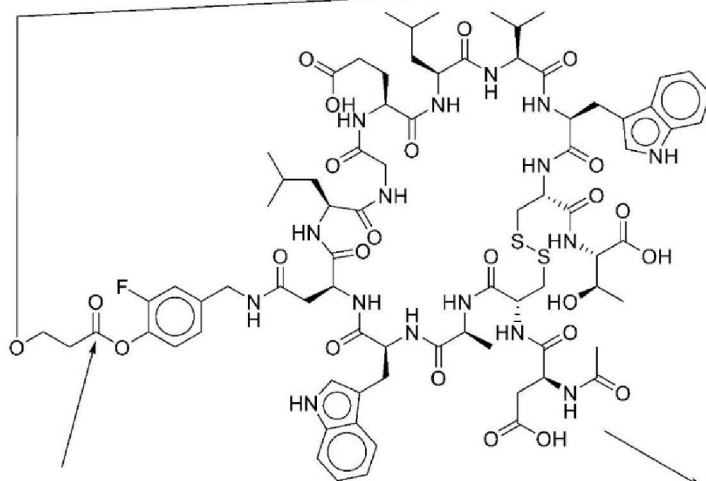
40

50

【化 3 8 1】

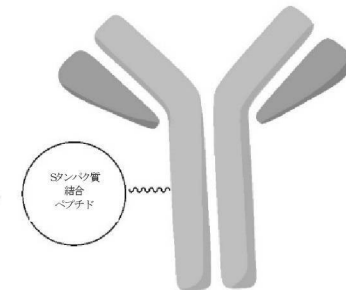


10



20

I v I g 抗体との共有結合はここに形成される



30

抗体、例えば I V I G に共有結合したペプチド

【0 4 7 9】

5. 使用、製剤及び投与

薬学的に許容され得る組成物

別の実施形態によれば、本開示は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容され得る誘導体と、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、又はビヒクルとを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、本開示の化合物、例えば A R M と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物、例えば A R M と、薬学的に許容され得る担体とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物中の化合物の量は、抗体を標的、例えば疾患細胞（例えば、S A R S - C o V - 2 感染細胞）に選択的に指向させること、及び／又は抗体指向活性、例えば細胞傷害性等の細胞媒介性免疫を誘導することが有効であるような量である。一定の実施形態では、組成物中の化合物の量は、抗体を S A R S - C o V - 2 スパイクタンパク質又はその断片を発現する細胞に選択的に指向させ、生物学的試料又は対象（例えば、S A R S - C o V - 2 感染患者）において抗体指向活性、例えば細胞媒介性細胞傷害活性を誘導するのに有効な量である。特定の実施形態では、組成物は、そのような組成物を必要とする患者に投与するために製剤化される。いくつかの

40

50

実施形態では、組成物は、患者への経口投与のために製剤化される。

【0480】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る担体、アジュバント又はビヒクルは、それが製剤化される化合物の薬理的活性を破壊しない非毒性担体、アジュバント又はビヒクルである。本明細書に記載の組成物で使用され得る薬学的に許容され得る担体、アジュバント、又はビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム等の緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂等の電解質が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0481】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る誘導体は、レシipientに投与すると、化合物又はその活性代謝産物若しくは残基を直接的又は間接的に提供することができる化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩又は他の誘導体である。

【0482】

組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経膈的に、又は埋め込まれたリザーバーを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、非経口投与は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は注入技術を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、経口、腹腔内又は静脈内投与される。無菌の注射可能な形態の組成物は、水性又は油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液、例えば1，3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として用いられる。

20

【0483】

いくつかの実施形態では、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む無刺激性固定油を使用することができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンのように、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロース又はエマルジョン及び懸濁液を含む薬学的に許容され得る剤形の製剤に一般的に使用される同様の分散剤等の長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含有し得る。薬学的に許容され得る固体、液体、又は他の剤形の製造に一般的に使用される Tween、Span s 及び他の乳化剤又はバイオアベイラビリティ増強剤等の他の一般的に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的のために使用され得る。

30

【0484】

薬学的に許容され得る組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容され得る剤形で経口投与され得る。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトース及びコーンスターチが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤には、ラクトース及び乾燥コーンスターチが含まれる。水性懸濁液が経口使用に必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望される場合、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤もまた添加され得る。

40

【0485】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る組成物は、直腸投与のための坐剤の形

50

態で投与され得る。いくつかの実施形態では、これらは、薬剤を、室温で固体であるが直腸温度で液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0486】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る組成物は、特に治療の標的が、眼、皮膚又は下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易にアクセス可能な領域又は器官を含む場合、局所投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々のために容易に調製される。

【0487】

下部腸管への局所適用は、直腸座薬製剤（上記を参照）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチも使用され得る。

【0488】

局所適用のために、薬学的に許容され得る組成物は、1つ以上の担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適切な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に許容され得る組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する適切なローション又はクリームに製剤化され得る。適切な担体としては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0489】

眼科的使用のために、薬学的に許容され得る組成物は、保存剤（塩化ベンザルコニウム等）の有無にかかわらず、等張pH調整滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、又は好ましくは等張pH調整滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化され得る。あるいは、眼科的使用のために、薬学的に許容され得る組成物は、ワセリン等の軟膏に製剤化され得る。

【0490】

薬学的に許容され得る組成物はまた、経鼻エアロゾル又は吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0491】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る組成物は、経口投与のために製剤化される。そのような製剤は、食物の有無にかかわらず投与され得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態では、薬学的に許容され得る組成物は、食物と共に投与される。

【0492】

単一剤形の組成物を製造するために担体材料と組み合わせることができる化合物の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間の投与量の阻害剤を、これらの組成物を受けている患者に投与することができるように製剤化される。

【0493】

また、任意の特定の患者のための特定の投薬量及び治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに治療する医師の判断及び治療される特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存することも理解されるべきである。組成物中の本開示の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

提供される薬剤及び組成物の使用

10

20

30

40

50

【0494】

いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び化合物は、その標的と接触すると、抗体及びFc受容体、例えば様々な免疫細胞のものと複合体を形成する。いくつかの実施形態では、本開示は、

薬剤であって、
抗体結合部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分を含む薬剤と、
Fc領域と
Fc受容体と、を含む複合体を提供する。

10

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、ユニバーサル抗体結合部分である。

【0495】

いくつかの実施形態では、本開示は、
薬剤であって、
抗体部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分と、
Fc受容体と、を含む複合体を提供する。

いくつかの実施形態では、抗体結合部分は、Fc領域であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体部分はIgG1であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体部分はIgG2であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体部分はIgG3であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、抗体部分はIgG4であるか、又はそれを含む。

20

【0496】

いくつかの実施形態では、複合体は、標的、例えばウイルス又はそれに感染した細胞を更に含む。いくつかの実施形態では、複合体はSARS-CoV-2ウイルスを含む。いくつかの実施形態では、複合体は、SARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞を含む。いくつかの実施形態では、複合体は、SARS-CoV-2スパイクタンパク質又はその断片を発現する細胞を含む。

【0497】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数の複合体を提供し、各複合体は独立して、
薬剤であって、
抗体結合部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分を含む薬剤と、
Fc領域と
Fc受容体と、を含み、
複体のFc領域は、異なる抗原又はタンパク質に向けた抗体及び／又はその断片のものである。

30

【0498】

いくつかの実施形態では、本開示は、複数の複合体を提供し、各複合体は独立して、
薬剤であって、
抗体部分と、
標的結合部分と
任意に、リンカー部分と、
Fc受容体と、を含み、
複体のFc領域は、異なる抗原又はタンパク質に向けた抗体及び／又はその断片のものである。

40

【0499】

いくつかの実施形態では、Fc領域は、抗体のFc領域（例えば、抗体結合部分、提供

50

される薬剤中の抗体部分等を含む薬剤によって動員された抗体)のものである。いくつかの実施形態では、複合体のFc領域は、異なるタンパク質に向けた抗体及び／又はその断片である。いくつかの実施形態では、1つ以上のFc領域は、内因性抗体及び／又はその断片のものである。いくつかの実施形態では、Fc領域はIgG1のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc領域はIgG2のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc領域はIgG3のFc領域である。いくつかの実施形態では、Fc領域はIgG4のFc領域である。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の複合体がIgG1のFc領域を独立して含む複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の複合体がIgG2のFc領域を独立して含む複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の複合体がIgG3のFc領域を独立して含む複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の複合体がIgG4のFc領域を独立して含む複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上の複合体がIgG1のFc領域を独立して含み、1つ以上の複合体がIgG2のFc領域を独立して含む、複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、1つ以上複合体がIgG1のFc領域を独立して含み、1つ以上複合体がIgG2のFc領域を独立して含み、1つ以上の複合体がIgG3のFc領域を独立して含み、1つ以上の複合体がIgG4のFc領域を独立して含む、複数の複合体を提供する。いくつかの実施形態では、1つ以上の複合体が独立してSARS-CoV-2ウイルスを含む、及び／又は1つ以上の複合体が独立してSARS-CoV-2に感染した細胞を含む。

10

20

【0500】

いかなる理論にも拘束される意図はないが、いくつかの実施形態では、提供される技術は、抗体(例えば、動員(例えば、抗体結合部分)によって、又は抗体部分を含めることによって)を、SARS-CoV-2スパイクタンパク質(別段示されない限り、その突然変異体(例えば、ウイルス及び／又は感染細胞中のもの)を含む)又はその断片(例えば、SARS-CoV-2ウイルス、SARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞等)を発現する実体へ送達することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、いくつかの実施形態では、SARS-CoV-2スパイクタンパク質と細胞タンパク質、例えばACE2等の受容体との間の相互作用を破壊、阻害又は防止することによって、SARS-CoV-2ウイルスと他の細胞(例えば、感染し得る哺乳動物細胞)との相互作用を減少、阻害又は防止する。いくつかの実施形態では、抗体は、SARS-CoV-2ウイルス及び／又はそれに感染した細胞を阻害、抑制、死滅又は除去するために、1つ以上の免疫活性を誘導、動員、促進、助長する、又は増強することができる。いくつかの実施形態では、抗体は樹状細胞を動員することができる。いくつかの実施形態では、複合体、例えばウイルス(例えば、SARS-CoV-2ウイルス)、薬剤(例えば、本明細書に記載の抗体結合部分、標的結合部分及びリンカーを含むARM剤)、及び抗体部分(Arm剤によって動員された抗体又は薬剤中の抗体部分のいずれか；いくつかの実施形態では、そのような抗体部分は、いくつかの例ではhFcγRIIAに対するより強い結合を有し得るIgG2であるか、又はIgG2を含む)を含む複合体は、樹状細胞上のhFcγRIIAに結合し、内在化される。ウイルスの断片、例えばタンパク質及び／又はその断片は、長期免疫を提供するために免疫細胞(例えば、T細胞)に提示される。いくつかの実施形態では、ウイルスの代わりにウイルス感染細胞を含む複合体も同様に長期免疫を提供し得る。いくつかの実施形態では、提供される技術は、長期免疫(例えば、1つ以上のワクチン接種効果)を提供することができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2に対してメモリーT細胞及び／又はB細胞を提供する。

30

40

【0501】

いくつかの実施形態では、本開示は、感染性実体(例えば、SARS-CoV-2等のウイルス)に向けて免疫応答を誘導する、促進する、促す、増強する、誘発する又は生成する方法であって、それに感染した対象に本明細書に記載の薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、免疫応答はADCであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫応答はADCPであるか、又はそれを含む。

50

いくつかの実施形態では、免疫応答は、A D C C 及び A D C P を含む。いくつかの実施形態では、免疫応答は、長期免疫であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫応答はメモリー T 細胞及び／又は B 細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、単回用量が投与される。いくつかの実施形態では、複数回用量が投与される。いくつかの実施形態では、投与間隔は、約 1、2 若しくは 3 週間以上、又は約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、11 若しくは 12 ヶ月以上、又は約 1、2、3、4 若しくは 5 年以上である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの投与間隔は、1、2 若しくは 3 週間以上、又は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、11 若しくは 12 ヶ月以上、又は 1、2、3、4 若しくは 5 年以上である。いくつかの実施形態では、各投与間隔は、独立して、1、2 若しくは 3 週間以上、又は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、11 若しくは 12 ヶ月以上、又は 1、2、3、4 若しくは 5 年以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 1 週間以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 2 週間以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 3 週間以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 4 週間以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 1 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 2 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 3 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 6 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、投与間隔は、少なくとも又は約 1 年である。いくつかの実施形態では、投与間隔は、2 年以上又は約 2 年である。いくつかの実施形態では、投与間隔は、3 年以上又は約 3 年である。いくつかの実施形態では、投与間隔は、4 年以上又は約 4 年である。いくつかの実施形態では、投与間隔は 5 年以上又は約 5 年である。

10

20

【0502】

いくつかの実施形態では、動員された抗体又は抗体部分は、（例えば、感染後の最初の A D C C 及び／又は A D C P 後、又は 1、2、3、4 若しくは週間後、又は薬剤若しくは組成物の最後の投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 ヶ月後又はそれ以上後に）長期免疫を誘導する、促進する、助長する、増強する、誘発する又は生成することができる。いくつかの実施形態では、本開示の技術は、例えば S A R S - C o V - 2 に向けた長期免疫を提供する。いくつかの実施形態では、本開示の薬剤（いくつかの実施形態では、複数回用量がレジメンとして投与される場合、最初の用量、最初の数回の用量、又は最後の用量（複数可）の後に）又は組成物の投与後の期間（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 ヶ月以上）において免疫を提供する。いくつかの実施形態では、期間は 6 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、7 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、8 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、9 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、10 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、11 ヶ月以上である。いくつかの実施形態では、1 年以上である。いくつかの実施形態では、2 年以上である。いくつかの実施形態では、3 年以上である。いくつかの実施形態では、4 年以上である。いくつかの実施形態では、5 年以上である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、標的、例えば S A R S - C o V - 2 に対するメモリー T 細胞又は B 細胞を提供することができる。

30

【0503】

いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス、例えば S A R S - C o V - 2 ウイルスを阻害、死滅又は除去する方法であって、それに感染した対象に有効量の薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。当業者には理解されるように、いくつかの実施形態では、感染した対象は、感染が検出されたときに症状を示さない（無症候性）ことがある。いくつかの実施形態では、薬剤又は組成物は、感染した対象が関連する症状を示す前に、及び／又は症状が軽度であるとみなされるとき（例えば、ウイルスの拡散を防止するために、症状の発症を防止するために、並びに／又は対象の感染及び／若しくは全体的な状態の悪化を防止するために）に投与される。いくつかの実施形態では、対象は、医学的に「軽度」と考えられる 1 つ以上の症状を示す。S A R S - C o V - 2 感染／C O V I D - 19 の一般的な症状は、発熱、疲労、呼吸困難、及び／又は乾性咳であり得ることが報告されている。一部の対象は、痛み及び疼痛、鼻詰まり、鼻水、喉の痛み、味覚喪失、嗅

40

50

覚喪失、及び／又は下痢を有し得ることも報告されている。いくつかの実施形態では、症状は軽度であり、徐々に始まる。いくつかの実施形態では、一部の対象は感染するが、症状を発症せず、体調がよくないと感じない。いくつかの実施形態では、対象は重篤な病気であり、呼吸困難を発症する。いくつかの実施形態では、対象は入院している。いくつかの実施形態では、提供される薬剤及び／又は組成物は、症状がなく、軽度の症状があり、入院及び／又は入院していない対象に投与される。

【0504】

いくつかの実施形態では、本開示は、感染症、例えばSARS-CoV-2感染に関連する状態、障害又は疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それに罹患している対象に提供される薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、COVID-19を治療する方法であって、それに罹患している対象に提供される薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスを阻害、死滅又は除去する方法であって、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスを提供された薬剤又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞とウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスとの間の相互作用を破壊又は低減する方法であって、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスを提供された薬剤又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、細胞のウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスの感染を破壊又は減少させる方法であって、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスを提供される薬剤又は組成物と接触させることを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスに感染した細胞を阻害、死滅又は除去する方法であって、細胞を提供される薬剤又は組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、提供される薬剤又は組成物は、所望の効果を提供するのに有効な量で利用される。本明細書に記載されるように、いくつかの実施形態では、様々なNK細胞等の免疫細胞は、提供された薬剤及び／又は組成物と共に利用され得、提供された薬剤及び／又は組成物の前に、それと同時に、又はそれに続いて投与され得る。いくつかの実施形態では、提供される方法は、感染又は関連する状態、障害若しくは疾患（例えば、COVID-19）の初期段階中に実施／開始される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、対象が強い免疫活性を生成する前に実施／開始される。いくつかの実施形態では、提供される方法は、対象が急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を有する前に実施／開始される。いくつかの実施形態では、薬剤は、感染又は関連する状態、障害若しくは疾患（例えば、COVID-19）の初期段階中に投与される。いくつかの実施形態では、薬剤は、対象が強い免疫活性を生じる前に投与される。いくつかの実施形態では、薬剤は、対象がARDSを有する前に投与される。

【0505】

いくつかの実施形態では、本開示は、感染症を破壊、軽減又は予防するための予防的方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス、例えばSARS-CoV-2ウイルスを有効量の本開示の薬剤又は組成物と接触させることを含む、ウイルス感染、例えばSARS-CoV-2感染を破壊、低減又は予防する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、曝露前に感染を破壊、低減又は予防するための予防方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象が感染性実体に曝露されるか又は接触する前、例えば対象がSARS-CoV-2ウイルスのようなウイルスに曝露される前に、薬剤又は組成物を対象に投与する。いくつかの実施形態では、薬剤又は組成物は、対象が感染する前に対象に投与される。当業者には理解されるように、ウイルス感染症、例えばSARS-CoV-2感染症、及び／又はそれに関連する状態、障害若しくは疾患（例えば、核酸及び／又はタンパク質の検出、撮像（例えば、X線、CT等）に基づくもの、様々な政府及び／又は民間組織（例えば、米国CDC、WHO等）のガイドラインによるもの等）を評定するための様々な技術が利用可能である。いくつかの実施形態では、本開示は、集団中のウイルス感染症、例えばSARS-CoV-2感染症を破壊、減少又は予防する方法

であって、有効量の本開示の薬剤又は組成物を集団中の個々の対象に投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス感染症、例えばSARS-CoV-2感染症を破壊、低減又は予防する方法であって、それに感受性のある対象に有効量の本開示の薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、ウイルス感染症、例えばSARS-CoV-2感染症を破壊、低減又は予防する方法であって、それに感受性のある対象に有効量の本開示の薬剤又は組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、感染は再感染である。いくつかの実施形態では、対象、例えば集団中の対象は、感染しやすい、感染のリスクが高い、又は感染した場合に重篤な疾患を発症する可能性が高い（例えば、高齢者（例えば、60歳、70歳、80歳以上）、又は基礎疾患を有する者（例えば、高血圧、心臓の問題、糖尿病等）である。いくつかの実施形態では、対象は医療提供者である。いくつかの実施形態では、対象は、第一線の医療従事者である。いくつかの実施形態では、対象は、感染した対象と接触しているか、又は感染した対象に近接している。いくつかの実施形態では、対象は、感染した患者を治療する医療従事者である。いくつかの実施形態では、対象は、50、55、60、65、70、75、80、85、90歳又はそれを超える年齢である。いくつかの実施形態では、対象は、介護施設又は長期介護施設に住む人である。いくつかの実施形態では、対象は、1つ以上の基礎医学的状态、例えば、喘息、糖尿病、高血圧、心疾患等を有する。いくつかの実施形態では、状態は慢性肺疾患である。いくつかの実施形態では、状態は中等度～重度の喘息である。いくつかの実施形態では、状態は心臓の状態である。いくつかの実施形態では、対象は免疫無防備状態（当業者には理解されるように、多くの状態／因子、例えば、医学的処置（癌処置）、喫煙、骨髄又は臓器移植、免疫不全、HIV又はAIDS（特に制御が不十分な場合）、特定の薬物の長期使用（例えば、コルチコステロイド及び他の免疫弱化学薬）等によって引き起こされ得る）である。いくつかの実施形態では、対象は、癌患者（例えば、免疫無防備状態）である。いくつかの実施形態では、状態は肥満である。いくつかの実施形態では、状態は重度の肥満（BMI $\geq$ 40）である。いくつかの実施形態では、状態は腎不全である。いくつかの実施形態では、状態は肝疾患である。いくつかの実施形態では、予防的使用は、1、2又はそれを超える用量を含み得る。いくつかの実施形態では、複数回用量が投与される。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与間隔は、投与された薬剤（これは、当業者によって理解されるように、いくつかの技術を使用して評価することができる）の半減期の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10倍以下である。いくつかの実施形態では、1つ以上の投与間隔は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、若しくは24時間、又は約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10日以下である。いくつかの実施形態では、各投与間隔は、独立して、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、若しくは24時間、又は約1、2、3、4、5、6、7、8、9、若しくは10日以下である。いくつかの実施形態では、薬剤又は組成物は、1日に1回、2回、若しくは3回、又は2、3、4、5、6、若しくは7日に1回投与される。

【0506】

いくつかの実施形態では、本開示は、様々なウイルスに対して、例えば本明細書に記載の免疫を提供する、ウイルス及び／又はそれに感染した細胞を阻害する、死滅させる又は除去する、ウイルス感染に関連する状態、障害又は疾患を予防及び／又は治療する、感染症を破壊する、減少させる又は予防する等のために有用な技術を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、2つ以上のウイルスを標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、本明細書に記載のヒトに感染する2つ以上又は全てのコロナウイルス、例えば、SAR-CoV、SARS-CoV-2及び／又はMER-CoVを標的とすることができる。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SAR-CoVに対して有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、SARS-CoV-2に対して有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、ME

10

20

30

40

50

R S - C o V に対して有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、S A R - C o V 及び S A R S - C o V - 2 に対して有用である。いくつかの実施形態では、提供される技術は、S A R - C o V、S A R S - C o V - 2 及び M E R S - C o V に対して有用である。

【0507】

いくつかの実施形態では、細胞は哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞はヒト細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は呼吸器系のものである。

【0508】

いくつかの実施形態では、本開示は、提供される薬剤又はその薬学的に許容され得る塩及び薬学的に許容され得る担体を含むか又は送達する医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、医薬組成物中で対象に投与される。

【0509】

併用療法

いくつかの実施形態では、提供される技術は、1つ以上の追加の治療薬及び／又は技術と共に投与される。いくつかの実施形態では、組み合わせのための有用な追加の治療薬及び／又は技術は、ウイルス感染、特に S A R S - C o V - 2 による感染に関連する状態、障害又は疾患を治療するために利用されているものである。

【0510】

いくつかの実施形態では、更なる治療薬は免疫細胞であり、又は免疫細胞を含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞はマクロファージであるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞はNK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は操作された細胞である。いくつかの実施形態では、免疫細胞は *i n v i t r o* で調製される。例えば、いくつかの実施形態では、NK細胞は、操作された細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、同種異系NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、末梢血由来NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、臍帯血由来NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は M G 4 1 0 1 細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、免疫細胞は C B - N K 細胞であるか、又はそれを含む。

【0511】

いくつかの実施形態では、免疫細胞は、提供された薬剤と同時に、特定の実施形態では、同じ組成物中で、投与される。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、提供された薬剤の前に投与される。いくつかの実施形態では、免疫細胞は、提供された薬剤に続いて投与される。

【0512】

様々な免疫細胞、特にNK細胞は、癌を含む様々な状態、障害又は疾患を治療するために本明細書に記載の薬剤と共に利用することができる。そのような細胞は、本明細書中に記載される薬剤（例えば、A R M）の前に、それと同時に、及び／又はそれに続いて投与され得る。いくつかの実施形態では、そのような細胞、例えばNK細胞は、NK細胞とA R M の両方を含む同じ組成物中の薬剤、例えばA R M と同時に投与される。いくつかの実施形態では、そのような細胞、例えばNK細胞は、別々の組成物、例えばNK細胞を含むがA R M を含まない1つの組成物、及びA R M を含むがNK細胞を含まない1つの組成物で、薬剤、例えばA R M と同時に投与される。

【0513】

当業者に認識されるように、NK細胞等の有用な免疫細胞は、様々な供給源からのものであり得、及び／又はいくつかの方法で操作され得る。例えば、いくつかの実施形態では、NK細胞は幹細胞に由来する。いくつかの実施形態では、NK細胞は、i P S C 株に由来する。いくつかの実施形態では、NK細胞は、クローナルマスター i P S C 株に由来する。いくつかの実施形態では、NK細胞は、特定の受容体、例えば高親和性、任意に切断不可能な C D 1 6 受容体を発現するように操作される。いくつかの実施形態では、NK細胞

胞は、キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作される。いくつかの実施形態では、NK細胞はCAR-NK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、サイトカイン受容体を発現するように操作される。いくつかの実施形態では、NK細胞は、サイトカイン支持体の同時投与を必要とせずに持続性及び増殖能力を増強するIL-15受容体融合物を含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、特定の細胞タンパク質、例えば特定の細胞表面タンパク質の発現を防止するように操作される。いくつかの実施形態では、NK細胞は、メモリー様NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、CD56が濃縮され、CD3発現細胞から枯渇した、予め活性化されたメモリー様NK細胞であるか、又はそれを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は胎盤に由来する。いくつかの実施形態では、NK細胞はドナーNK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞はハプロタイプ一致ドナーNK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、ミスマッチドナーNK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、関連ドナーNK細胞、例えばミスマッチ関連ドナーNK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、無関係のドナーNK細胞である。いくつかの実施形態では、NK細胞は、対象、例えば患者に由来する。いくつかの実施形態では、提供される技術は、自然細胞エンゲージャー、例えば、自然細胞（例えば、NK細胞及びマクロファージ）に結合する一方で、特定のウイルス感染細胞に同時に結合する自然細胞エンゲージャーを含む。いくつかの実施形態では、NK細胞は、臍帯血幹細胞及び始原細胞に由来する。いくつかの実施形態では、NK細胞は、シグナル伝達経路、例えばNotchシグナル伝達経路の調節によって誘導される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、NK細胞の増殖を改善及び／又は維持するために利用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるように、NK細胞はex vivoで生成される。いくつかの実施形態では、NK細胞を凍結保存し、既製の細胞療法として複数回用量で保存することができる。特定の免疫細胞技術（例えば、NK細胞技術）の例としては、Fate Therapeutics、NantKwest Inc.、Celularity, Inc.、GC Pharma、Sorrento Therapeutics, Inc.、Affimed GmbH / MD Anderson Cancer Center、Gamida Cell Ltd.、Nohla Therapeutics、Kiadis Pharma N.V.、NKMax、Glycostem Therapeutics BV、GC Lab Cell等によって利用されるものが挙げられる。当業者であれば、任意に利用することができるが、特定のそのような技術において利用される特異的抗原に向けた抗体及び／又はCARは、本明細書中に記載されるようなARMを含む提供される技術において必要とされない場合があることを理解するであろう。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0514】

様々な薬剤が、本開示に従って利用可能な化学を利用して調製される。薬剤は、利用可能なアッセイ、例えば、SARS-CoV-2スパイクタンパク質への結合、細胞の結合及び／又は感染の阻害、低減及び予防、SARS-CoV-2ウイルス及び／又はそれに感染した細胞の阻害、死滅及び除去等を含む、それらの特性及び活性について、Zhang et al., <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.999318>; Xia, S., Zhu, Y., Liu, M. et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell Mol Immunol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>等に記載されるものを使用して評定される。提供される薬剤は、様々な有用な特性及び／又は活性を提供することができる。

【0515】

例えば、多数の薬剤及びその組成物を調製し、それらは様々なアッセイにおいて有用な結合を示した。とりわけ、様々な結果から、提供された技術がSARS-CoV-2スパ

イクタンパク質に結合し得ることが確認される。特定のデータを例として以下に示す。出願人は、B 2 が E 又は Z 異性体として存在し得、H P L C 精製中に 2 つの主要なピークを生成したことを指摘しており、2 つのピークに対応する組成物は、特定のアッセイ、例えば以下に記載されるアッセイにおいて同等のデータを提供した。当業者は、本開示に従って提供される技術の特性及び活動を評価するために、多くの他の技術が利用可能であるか、又は開発され得ることを理解する。

【0516】

一般的な合成方法

特に明記しない限り、全ての試薬は、追加の精製なしに使用される標準試薬グレードの材料である。以下の略語は、以下の合成手順で使用される。

A c O H アセチル

A i b アミノイソ酪酸

D C M ジクロロメタン

D I C N , N ' - ジイソプロピルカルボジイミド

D I E A N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A P 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F ジメチルフラン

D M S O ジメチルスルホキシド

E D C I 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

F m o c フルオレニルメチルオキシカルボニル保護基

H A T U ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム

H F I P ヘキサフルオロ - 2 - プロパノール

H O B t 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

H B T U ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム

H F I P ヘキサフルオロイソプロパノール

H O A c 酢酸

M B H A 4 - メチルベンズヒドリルアミン

N M M N - メチルモルホリン

S P P S 固相ペプチド合成

T F A トリフルオロ酢酸

【0517】

H P L C の一般的な方法

以下の条件は、少なくとも薬剤 I - 23 ~ I - 31 を精製するために使用される一般的な H P L C 方法に関するものである。以下の方法は、T F A 精製条件に関する。特定の塩精製のための方法の変更を以下に記す。

【数2】

10

20

30

40

50

サンプル調製	MeCN/H ₂ O に溶解
機器	Gilson GX-281-A
移動相	A:H ₂ O (H ₂ O 中の 0.075%TFA)
	B MeCN
勾配	35～55%-60 分
カラム	Luna25*200mm、C18 10um、110 Å+Gemin 150*30mm、C18 5um、110 Å
流速	2.0 mL/分
波長	220/254nm
オープン温度	室温

10

【0518】

実施例 1. 薬剤 I-23 の合成

本開示の薬剤の合成は、当業者によく知られている固相ペプチド合成法を用いて行われる。以下の実施例は、非限定的なものである。当業者は、本開示の様々な薬剤を製造するために必要な出発物質及び反応条件の変化を認識するであろう。ペプチドは、標準的な Fmoc 化学を用いて合成される。サンプル調製：Rink Amide MBHA (3.00 mmol、1.56 g、0.32 mmol/g) 及び DMF (50 mL) を容器中で 2 時間、15 °C で N₂ バブリングしながら合わせる。次いで、DMF (100 mL) 中 20 % ピペリジンを添加し、混合物を N₂ で 30 分間、15 °C でバブリングする。混合物を濾過して樹脂を得る。次の工程に進む前に、樹脂を DMF (100 mL) で洗浄する。

20

【0519】

カップリングは、DMF (40 mL) 中の Fmoc-Aib-OH (3.00 当量) の溶液を用いて行い、HBTU (2.85 当量) を N₂ バブリングしながら樹脂に添加する。次いで、DIEA (6.00 当量) を混合物に滴下し、15 °C にて 30 分間、N₂ バブリングする。カップリング反応をニンヒドリン試験によってモニターする。ニンヒドリン試験が無色を示す場合、カップリングは完了する。次いで、樹脂を DMF (100 mL) で洗浄する。

30

【0520】

20 % ピペリジンを含む DMF (100 mL) を用いて脱保護を行い、これを樹脂に添加し、混合物を N₂ で 15 °C にて 30 分間バブリングする。次いで、樹脂を DMF (100 mL) で洗浄する。脱保護反応をニンヒドリン試験によって監視し、試験が青色又は褐色がかった赤色を示す場合、反応は完了する。

【0521】

以下の各アミノ酸の添加のために、カップリング工程及び脱保護工程を繰り返す。最後のアミノ酸を添加した後、樹脂を DMF (100 mL) 及び MeOH (100 mL) で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させる。

40

【0522】

SPPS 樹脂からの切断後、ペプチドを炭酸ナトリウム緩衝アセトニトリル中で環化する。薬剤 I-23 のこの合成の概略図を図 1 に示す。

【0523】

表 2 は、薬剤 I-23 の作製のための固相カップリング工程の順序を提供する。

50

【表 2】

表 2-I-23 合成のための固相カップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Ile-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
9	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
10	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
11	Fmoc-D-Ser(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
12	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
13	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
14	Fmoc-Lys(Boc)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
15	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
16	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
17	Fmoc-Phe-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
18	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
19	Fmoc-Ser(Bzl)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
20	Fmoc-Pro-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(1.50 当量)	HATU(1.42 当量) 及び DIEA(3.00 当量)
22	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(1.50 当量)	HATU(1.42 当量) 及び DIEA(3.00 当量)
23	Fmoc-AEEA-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
24	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
25	Fmoc-Cys(Acm)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量) 及び DIEA(4.00 当量)
26	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
27	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
28	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
29	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
30	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
31	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
32	Fmoc-His(Trt)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
33	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
34	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
35	Fmoc-Cys(Acm)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量) 及び DIEA(4.00 当量)
36	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
37	アセチル化	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF(100mL)

【0524】

ペプチドの切断及び精製

側鎖保護ペプチドを含むフラスコに切断緩衝液（92.5%TFA／2.5%TIS／2.5%H₂O／2.5%3-メルカプトプロパン酸）を室温で添加し、2時間攪拌する。ペプチドを濾過し、濾液を回収する。ペプチドを冷イソプロピルエーテル（1.5L）で沈殿させ、遠心分離する（3000rpmで3分間）。粗ペプチドをイソプロピルエーテルを用いて更に2回洗浄し、真空下で2時間乾燥させて、粗ペプチドを得る（化合物1（図1））。MeCN／H₂O（1：1、3.5L）中の粗ペプチド（化合物1）の混合物を、1M NaHCO₃を用いてpH＝8に調整する。次いで、混合物を空気酸化のた

めに15℃で48時間攪拌する。反応物を1M HClでクエンチしてpH=6に調整し、続いて凍結乾燥して溶媒を除去する。残渣を分取HPLC（酸条件、TFA）によって精製した。凍結乾燥後、化合物2（図1）（3.27g、純度77.1%、収率17.2%）を白色固体として得た。

【0525】

薬剤I-23の形成

H₂O（300mL）及びMeCN（300mL）中の化合物2（3.27g、670μmol）の混合物に、HOAc（30mL）、1M HCl（10mL）を添加して、pH=1に調整した。次いで、ジスルフィド形成のために0.1M I₂/AcOH（15mL）を加えた。混合物を15℃で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この溶液を分取HPLC（酸条件、TFA）により精製して、40分の保持時間で、白色固体として薬剤I-23（783mg、収率23.3%、純度94.7%、TFA塩）を得た。

【0526】

薬剤I-23もAcOH塩として調製し、（150mg、純度94.7%、TFA塩）を（85.6mg、純度95.9%、AcOH塩）に変換した。HPLC条件：相A：H₂O（H₂O中0.5%AcOH）、相B：MeCN保持時間21分。

【0527】

薬剤I-23も調製し、HCl塩（150mg、純度94.7%、TFA塩）を（113.7mg、純度97.1%、HCl塩）に変換した。相A：H₂O（H₂O中0.05% HCl）、相B：MeCN勾配30～50%－60分。保持時間26分。

【0528】

実施例2．薬剤I-24の合成

薬剤I-24は、薬剤I-23の調製のための上記の方法を用いて調製され、固体ペプチド合成のための出発物質の量及び固体ペプチドカップリング試薬の配列のみが変更される。薬剤I-24は、I-23に見られる2位アラニンに欠いているため、I-24ペプチド合成の最初の2つの工程は以下の通りである：

【数3】

番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及びDIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及びDIEA(6.00 当量)

【0529】

2位バリンへのカップリング（I-23位の3位で起こる）後、固体ペプチド合成工程は同じである。ペプチド合成及び精製の後、得られたペプチドを、I-23について示される手順を使用して環化して、粗I-24を生成する。この溶液を分取HPLC（酸条件、TFA）により精製して、薬剤I-24（1.5g、収率14.6%、純度97.5%、AcOH塩）を白色固体として得た、保持時間35分。AcOH塩をHPLCにより精製する、相A：H₂O（H₂O中0.5%AcOH）、相B：MeCN、保持時間30分。

【0530】

実施例3．薬剤I-25の形成

薬剤I-25は、2つの固体ペプチド合成生成物（1）リンカーに共有結合したCOVIDスパイクタンパク質結合部分、及び（2）テトラフルオロフェニル基を含有する抗体結合部分を反応させて、最終的な薬剤I-25生成物を形成することによって調製される。薬剤I-25を形成するCOVIDスパイクタンパク質結合部分／リンカー及び抗体結合部分の調製及び処理を図2A及び2Bに示す。

【0531】

スパイクタンパク質結合部分の固相ペプチド合成は、I-23について示される手順に従って行われる。薬剤I-23のスパイク結合ドメインと薬剤I-25のスパイク結合ドメインとの間にはいくつかのアミノ酸配列の相違があるため、固相ペプチドカップリング反応の全順序を表3に列挙する。

【表3】

表 3-I-25 スパイクタンパク質結合部分及びリンカーに対するカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Ile -OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
9	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
10	(2S,4R)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(2.00 当量)	HATU(1.9 当量)及び DIEA(4.00 当量)
11	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 当量)	HATU(1.9 当量)及び DIEA(4.00 当量)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
13	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
14	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
15	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
16	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
17	Fmoc-Phe-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
18	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
19	Fmoc-Ser(Bzl)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
20	アセチル化	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF(20.0mL)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
22	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)

【0532】

サイクル20の後、3%N₂H₄・H₂OをLys(Dde)からのDde脱保護のために使用し、次いで樹脂をDMFで洗浄し、Fmoc-PEG₈-CH₂CH₂COOHを開裂Lys側鎖にカップリングさせたサイクル番号21により続けた。サイクル22の後、FmocをDMF(20mL)中20%ピペリジンによって除去した。

【0533】

ペプチドの切断及び精製

側鎖保護ペプチドを含むフラスコに切断緩衝液(92.5%TFA/2.5%TIS/2.5%H₂O/2.5%3-メルカプトプロパン酸)を室温で添加し、2時間攪拌した。ペプチドを濾過し、濾液を回収した。ペプチドを冷イソプロピルエーテル(200mL)で沈殿させ、遠心分離した(3000rpmで3分間)。ペプチドをイソプロピルエーテルで更に2回洗浄し、粗ペプチド(図2Aの化合物1)を真空下で2時間乾燥させた。粗ペプチド(化合物1)を含むMeCN/H₂O(500mL)の混合物に、淡黄色が持続するまで0.1M I₂/AcOHを滴下し、次いで、混合物を、淡黄色が消失するまで0.1M Na₂S₂O₃で滴下してクエンチした。混合物を凍結乾燥によって乾燥さ

せた。反応混合物を C 1 8 カラムに直接装填し、分取 H P L C（酸条件、T F A）によって精製して、化合物 2（図 2 A）（2 0 8 m g）を得た。

【0 5 3 4】

I - 2 5 抗体結合部分の合成

薬剤 I - 2 5 剤に対する抗体結合部分は、薬剤 I - 2 5 について与えられた固相ペプチド合成手順を用いて合成される。カップリング試薬の順序を表 4 に示す。

【表 4】

表 4-I-25 抗体結合部分の合成のためのカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-AEEA-OH(3.00 当量)	DIEA(4.00 当量)
2	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
9	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 0	Fmoc-His(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 1	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 2	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 3	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
1 5	Ac ₂ O(4.00 当量)	NMM(8.00 当量)

10

20

【0 5 3 5】

ペプチド切断

側鎖保護ペプチドを含むフラスコに室温で切断緩衝液（2 0 % H F I P / D C M、2 0 0 m L）を添加し、1 時間 2 回攪拌した。ペプチドを濾過し、濾液を回収した。濾液を濃縮し、残渣を凍結乾燥下で乾燥させて、5 つの化合物 4 図 2 B（1 0 g、粗製）を白色固体として得た。

30

【0 5 3 6】

化合物 2 及び 4 からの薬剤 I - 2 5 の合成

化合物 4（図 2 B）（5 . 0 0 g、1 . 9 1 m m o l、1 . 0 0 当量）、2，3，5，6 - テトラフルオロフェノール（1 . 9 1 g、1 1 . 4 7 m m o l、6 . 0 0 当量）、D M F（5 0 m L）中の E D C I（1 . 1 0 g、5 . 7 4 m m o l、3 . 0 0 当量）、D M S O（5 0 m L）の混合物を 1 5 ° C で 1 6 時間攪拌した。D M F を減圧下で除去した。混合物を 0 . 1 M H C l（冷、1 L）に添加して白色固体を沈殿させ、濾過後、粗化合物 5（5 . 3 g、粗製）を白色固体として得た。

40

【0 5 3 7】

9 5 % T F A / 2 . 5 % T i s / 2 . 5 % H ₂ O（1 0 0 m L）中の化合物 5（5 . 3 g、3 6 1 μ m o l）の混合物を 1 5 ° C で 1 時間攪拌した。その混合物を冷イソプロピルエーテル（1 L）で沈殿させ、濾過後、固体を減圧下で乾燥させることにより、化合物 6（3 . 5 g、粗製）を白色固体として得た。

【0 5 3 8】

T F A（2 0 m L）中の化合物 6（3 . 5 g、粗製）の溶液を M e C N（1 . 5 L）及び H ₂ O（1 . 5 L）に添加した。混合物を、色が淡黄色に変わるまで I ₂ / A c O H（0 . 1 M）を 1 5 ° C で滴下し、1 0 分間攪拌した。色が無色になるまで 0 . 1 M N a ₂

50

SO₃を滴下して混合物をクエンチし、凍結乾燥下で乾燥させた。残渣を分取HPLC（酸条件、TFA）により精製して、化合物7（250mg、134μmol、収率7.1%、純度90%）を白色固体として得た。

【0539】

DMF（0.5mL）中の化合物2（50mg、16.46μmol、1.00当量）と化合物549（36.86mg、19.75μmol、1.20当量）の混合物に、DIEA（8.51mg、65.84μmol、11.47μL、4.00当量）を15℃で一度に添加した。混合物を15℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。この溶液を分取HPLC（TFA条件）によって直接精製して、薬剤I-25-Lys（20.1mg、収率24.51%、純度95.1%、TFA塩）を白色固体として得た。相A：H₂O（H₂O中0.075%TFA）、相B：MeCN勾配25～55%－60分。保持時間48分。

10

【0540】

実施例4．薬剤I-26の合成

薬剤I-26は、薬剤I-23の調製のための上記の方法を用いて調製され、固体ペプチド合成のための出発物質の量及び固体ペプチドカップリング試薬の配列のみが変更される。固体ペプチドカップリング試薬の順序を表5に示す。

20

30

40

50

【表 5】

表 5-I-26 合成のためのペプチドカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Ile-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
9	(2S,4R)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(1.50 当量)	HATU(1.42 当量)及び DIEA(3.00 当量)
10	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
11	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
12	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
14	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
15	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
16	Fmoc-Phe-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
17	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(3.00 当量)
19	アセチル化	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF(20mL)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
22	Fmoc-AEEA-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
23	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
24	Fmoc-Cys(Acm)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
25	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
26	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
27	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
28	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
29	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
30	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
31	Fmoc-His(Trt)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
32	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
33	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
34	Fmoc-Cys(Acm)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
35	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3.00 当量)	HATU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
36	アセチル化	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF(20mL)

【0541】

サイクル20の後、3%N₂H₄・H₂OをLys(Dde)からのDde脱保護のために使用し、次いで樹脂をDMF*5で洗浄し、Fmoc-PEG₈-CH₂CH₂COOHをLys側鎖にカップリングさせたサイクル番号21により続けた。ペプチドの切断及び環化は、I-23剤について記載される手順に従う。粗ペプチドを分取HPLC(酸条件、TFA)によって直接精製して、薬剤I-26(12.6mg、純度93.8%、収率5.4%、TFA塩)を白色固体として得た。移動相A:H₂O(H₂O中0.075%TFA)、相B:MeCN25~55%勾配、-60分、保持時間52分。

【0542】

10

20

30

40

50

実施例 5. 薬剤 I-27 の合成

I-27 の合成を図 3 A、図 3 B 及び図 3 C に示す。4-(アミノメチル)-2-フルオロ-3-メトキシ(1、図 3 A)(50 g、322.5 mmol)を含む HBr/H₂O(40% HBr、合計 500 mL)の混合物を 140 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下 70 °C で除去し、残渣を MeCN(200 mL)中で 10 分間トリチュレートした。濾過後、固体を凍結乾燥下で乾燥させて、化合物 2(65.0 g、292.5 mmol、収率 90.8%、HBr)を褐色固体として得た。¹H NMR:(400 MHz DMSO-d₆) δ ppm 10.04(s, 1 H) 8.18(s, 3 H) 7.32(dd, J=12.17, 1.88 Hz, 1 H) 7.11(dd, J=8.28, 1.51 Hz, 1 H) 6.96-7.03(m, 1 H) 3.93(q, J=5.52 Hz, 2 H)。

10

【0543】

DMF(1000 mL)中の化合物 2(65.0 g、292.5 mmol、1.00 当量、HBr)、化合物 2a(120.45 g、292.5 mmol、1.00 当量)、DIEA(18.90 g、146 mmol、25.50 mL、0.5 当量)、HOBt(59.35 g、439.1 mmol、1.50 当量)の混合物に、EDCI(61.75 g、322.0 mmol、1.10 当量)を 15 °C で添加し、混合物を 15 °C で 3 時間攪拌した。混合物を 0.5 M HCl(冷、1 L)に添加して粗生成物を沈殿させた。濾過後、固体を DCM(3.00 L)に溶解し、ブライン(1.00 L)で洗浄し、無水 Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=10:1)により化合物 3(120.0 g、純度 90%)を白色固体として得た。

20

【0544】

TFA(800 mL)及び DCM(800 mL)中の化合物 3(120.0 g、224.71 mmol)の混合物を 15 °C で 0.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を冷イソプロピルエーテル(1.50 L)で沈殿させた。濾過後、固体をシリカゲルカラム(DCM:MeOH=20:1)により精製して、化合物 4(90.0 g、188.28 mmol、収率 83.7%)を白色固体として得た。

【0545】

標準的な Fmoc 化学を用いてペプチドを合成した。樹脂は以下のようにして調製した。DCM(150 mL)中の CTC 樹脂(30.0 mmol、30.0 g、1.00 mmol/g)及び Fmoc-Thr(tBu)-OH(11.91 g、30.0 mmol、1.00 当量)を含む容器に、DIEA(4.00 当量)を滴下し、15 °C で N₂ バブリングしながら 2 時間混合した。次いで、MeOH(30.0 mL)を添加し、N₂ で更に 30 分間バブリングした。樹脂を DMF(600 mL)で洗浄した。次いで、DMF(600 mL)中 20% ピペリジンを追加し、混合物を N₂ で 15 °C で 30 分間バブリングした。混合物を濾過して樹脂を得た。樹脂を DMF(600 mL)で洗浄した後、次の工程に進んだ。

30

【0546】

カップリングは、Fmoc-Cys(Trt)-OH(52.50 g、3.00 当量)、HBTU(30.24 g、2.85 当量)を含む DMF(300 mL)の溶液を、N₂ バブリングを用いて樹脂に添加することによって行う。次いで、DIEA(6.00 当量)を混合物に滴下し、15 °C にて 30 分間、N₂ バブリングした。カップリング反応をニンヒドリン試験によって監視し、無色試験はカップリングが完了したことを示した。次いで、樹脂を DMF(600 mL)で洗浄した。

40

【0547】

20% ピペリジンを含む DMF(600 mL)を樹脂に添加することによってペプチドを脱保護し、混合物を N₂ で 15 °C で 30 分間バブリングした。次いで、樹脂を DMF(600 mL)で洗浄した。脱保護反応をニンヒドリン試験によって監視し、それが青色又は他の褐色がかった赤色を示した場合、反応を完了させた。カップリング及び脱保護工程を繰り返して、表 6 に列挙した残りのアミノ酸を追加した。

50

【0548】

アミノ酸13のカップリング及び脱保護の後、ペプチドはアセチル化される。10% Ac_2O / 5% NMM / 85% DMF (500 mL) の溶液を樹脂に添加し、混合物を N_2 で20分間バブリングした。カップリング反応をニンヒドリン試験によって監視し、無色を示した場合、カップリングを完了した。樹脂をDMF (600 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。

【表6】

表 6-I-27 合成のためのペプチドカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Thr(tBu)-OH(1.00 当量)	DIEA(4.00 当量)
2	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Glu(OtBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
9	化合物 4 (2.00 当量)	DIC(2.00 当量) 及び HOBt(2.00 当量)
10	Fmoc-Trp-OH(3.00 当量)	DIC(3.00 当量) 及び HOBt(3.00 当量)
11	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	DIC(3.00 当量) 及び HOBt(3.00 当量)
12	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	DIC(3.00 当量) 及び HOBt(3.00 当量)
13	Fmoc-Asp(OtBu)-OH(3.00 当量)	DIC(3.00 当量) 及び HOBt(3.00 当量)
14	Ac_2O	Ac_2O /NMM/DMF(10/5/85, 500 mL)
15	Boc-NH-PEG ₂ -CH ₂ CH ₂ COOH(3.00 当量)	DIC(3.00 当量)、HOBt(3.00 当量) 及び DMAP(3.00 当量)

10

20

【0549】

側鎖保護ペプチドを含むフラスコに切断緩衝液 (95% TFA / 2.5% Tis / 2.5% H_2O 、1.50 L) を添加して、室温でペプチドを固体樹脂から切断し、1時間攪拌する。ペプチドを濾過し、濾液を回収する。ペプチドを冷イソプロピルエーテル (10.0 L) で沈殿させた。濾過後、固体をイソプロピルエーテル (500 mL) で洗浄し、真空下で2時間乾燥させて、化合物5 (46.2 g、粗製) を白色固体として得た。

30

【0550】

MeCN / H_2O (5.0 L) 中の化合物5 (図3A) (9.0 g、粗製) の混合物に、黄色が持続するまで0.1M I_2 / HOAc を滴下し、次いで混合物を15°Cで5分間攪拌した。黄色が消失するまで、混合物を0.1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で滴下してクエンチした。混合物を凍結乾燥させて粗粉末を得た。粗ペプチドを分取HPLC (酸条件、TFA) によって精製して、化合物6 (6.20 g、純度99.0%、収率11.2%、5バッチ) を白色固体として得た。

40

【0551】

DMF (200 mL) 中の化合物7 (図3B) (10.00 g、21.30 mmol、1.00 当量) 及び2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェノール (21.20 g、127.5 mmol、6.00 当量)、DMAP (519.3 mg、4.25 mmol、0.20 当量) の混合物に、EDCI (16.30 g、85.0 mmol、4.00 当量) を15°Cで添加した。混合物を15°Cで3時間攪拌した。その混合物をC18 Flash (酸条件、TFA) により精製して、化合物8 (12.0 g、純度97.7%、収率71.9%) を無色油状物として得た。

【0552】

50

スパイクタンパク質結合部分の合成を図 3 C 及び 3 D に示す。ペプチド合成は、表 7 に
 列挙したペプチドカップリング試薬の順序を用いて、化合物 5 の上記の固体ペプチド合成
 に従って行う。

【表 7】

表 7-I-27 剤のスパイク結合部分の合成のためのペプチドカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
2	Fmoc-Val-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
3	Fmoc-Ala-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
5	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
6	Fmoc-Ile-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
7	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
8	Fmoc-Gly-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
9	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
10	Fmoc-D-Ser(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
11	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
12	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
13	Fmoc-Lys(Alloc)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
14	Fmoc-Leu-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
15	Fmoc-Leu-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
16	Fmoc-Phe-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
17	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
19	Fmoc-Pro-OH (3.00 当量)	HBTU (2.85 当量) 及び DIEA (6.00 当量)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2.00 当量)	HATU (1.90 当量) 及び DIEA (4.00 当量)

【0553】

側鎖保護ペプチドを含有するフラスコに切断緩衝液（92.5% TFA / 2.5% TIS / 2.5% H₂O / 2.5% 3-メルカプトプロパン酸）を添加して室温で固体状態の樹脂から新生ペプチドを切断し、2時間攪拌する。ペプチドを濾過し、濾液を回収する。ペプチドを冷イソプロピルエーテル（5 L）で沈殿させ、遠心分離した（3000 rpm で3分間）。イソプロピルエーテルを使用してペプチドを更に2回洗浄し、粗ペプチドを真空下で2時間乾燥させて、化合物 9（図 3 C）（10 mmol、粗）を白色固体として得る。粗生成物を含む MeCN / H₂O（1 / 1、10 L）の混合物に、淡黄色が持続するまで 0.1 M I₂ / HOAc を滴下し、次いで、混合物を、淡黄色が消失するまで 0.1 M Na₂S₂O₃ を滴下してクエンチした。混合物を凍結乾燥下で乾燥させた。その残渣を Flash（酸条件、TFA）により直接精製して、化合物 10（5.8 g、純度 95.9%、収率 21.0%）を白色固体として得た。

【0554】

スパイク結合部分 / リンカー 10 は、以下のようにリンカー / 反応性基に結合している。DMF（50.0 mL）中の化合物 8（図 3 B）（5.28 g、6.88 mmol、5.00 当量）の混合物に、化合物 10（3.62 g、1.38 mmol、1.00 当量）の混合物を添加した。DMF（10.0 mL）中の DIEA（712 mg、5.51 mmol、959.0 μ L、4.00 当量）の溶液を 0 °C で1分間かけて滴下する。次いで、混合物を 0 °C で5分間攪拌した。混合物を分取 HPLC（酸条件、TFA）によって直接精製して、化合物 11（図 3 C）（2.6 g、純度 90.4%、収率 58.7%）を白色固体として得た。

【0555】

DMF (80.0 mL) 中の化合物 11 (2.40 g、718 μmol 、1.00 当量)、化合物 6 (1.58 g、811 μmol 、1.13 当量)、DIEA (186 mg、1.44 mmol、250 μL 、2.00 当量) の混合物を 15°C で 30 分間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。この溶液を分取 HPLC (酸条件、TFA) で精製して、化合物 12 (2.40 g、純度 89.8%、収率 60.8%) を白色固体として得た。

【0556】

化合物 12 (2.40 g、490.8 μmol 、1.00 当量)、Pd(PPh₃)₄ (113.3 mg、98.1 μmol 、0.20 当量)、フェニルシラン (529.5 mg、4.90 mmol、603 μL 、10.00 当量) を含む DMF (20.0 mL) の混合物を、N₂ 雰囲気下、15°C で 1 時間攪拌した。混合物をイソプロピルエーテル (冷、200 mL) で沈殿させ、遠心分離し (3000 rpm で 3 分間)、固体を減圧下で乾燥させ、分取 HPLC (酸条件、TFA) により精製して、薬剤 I-27 (1.10 g、213 μmol 、収率 48.6%、純度 93.6%、TFA 塩) を白色固体として得た。移動相 A: H₂O (H₂O 中 0.075% TFA)、相 B: MeCN、25~55% 勾配、-60。最小、保持時間 50 分。

【0557】

実施例 6. 薬剤 I-28 の合成

薬剤 I-28 を、I-27 の合成によって調製する。I-28 に対するスパイク結合部分は、N 末端に I-27 には存在しないアラニンを含む。スパイクタンパク質結合部分の最初の 2 つのアミノ酸のペプチドカップリング試薬の順序は、以下の通りである。

【数 4】

番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量) 及び DIEA(6.00 当量)

【0558】

I-28 合成における残りの工程は、I-27 を調製するために使用される手順によって行われる。粗 I-28 ペプチド混合物をイソプロピルエーテル (冷、200 mL) で沈殿させ、遠心分離し (3000 rpm で 3 分間)、固体を減圧下で乾燥させ、分取 HPLC (酸条件、TFA) により精製して、薬剤 I-28 (751.0 mg、純度 95.4%、収率 33.0%、TFA 塩) を得た。移動相 A: H₂O (H₂O 中 0.075% TFA)、相 B: MeCN、勾配 25~55% -60 分、保持時間: 50 分

【0559】

実施例 7. 薬剤 I-29 の合成

薬剤 I-29 を、I-27 の合成について述べた方法によって調製する。I-29 のスパイク結合部分は異なる。I-29 スパイクタンパク質部分に対するペプチドカップリング試薬の順序を表 8 に示す。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8-I-29 のスパイクタンパク質結合部分のペプチドカップリング試薬の順序		
番号	材料	カップリング剤
1	Fmoc-Aib-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
2	Fmoc-Val-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
3	Fmoc-Ala-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
5	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
6	Fmoc-Ile-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
7	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
8	Fmoc-Gly-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
9	(2S,4R)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
10	Fmoc-Lys(Dde)-OH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)
11	Fmoc-Lys(Dde)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
12	Fmoc-Tyr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
14	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
15	Fmoc-Leu-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
16	Fmoc-Phe-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
17	Fmoc-Thr(tBu)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH(3.00 当量)	HBTU(2.85 当量)及び DIEA(6.00 当量)
19	アセチル化	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF(20mL)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH(2.00 当量)	HATU(1.90 当量)及び DIEA(4.00 当量)

10

20

【0560】

サイクル#19の後、3%N₂H₄・H₂O/DMFをLys(Dde)のDde脱保護に使用し、次いで樹脂をDMFで洗浄し、20サイクルまで継続してLys側鎖に結合させた。DMF中20%ピペリジンによってFmocを除去した。ペプチドは、I-27及びI-28についてのスパイクタンパク質結合部分についての手順と同様の手順によって固体樹脂から切断される。I-29合成のための残りの工程は、I-27の合成において与えられる。粗I-29をprep_HPLC(酸条件、TFA)で精製して、(27.8mg、純度96.9%、収率33.0%)を白色固体として得た。移動相A:H₂O(H₂O中0.075%TFA)、相B:MeCN、勾配30~60%、-60分。保持時間:50分

30

【0561】

実施例8. 薬剤I-30の合成

薬剤I-30を、I-27の合成について述べた方法によって調製する。スパイク結合タンパク質部分は、差異を含む。I-30スパイクのペプチドカップリング試薬の順序は、2番目の位置にアラニンを含む。I-30スパイクのペプチドカップリング試薬の順序は、2番目の位置にアラニンを有するが、それ以外は、I-27のスパイクタンパク質結合部分において同じである。I-30を分取HPLC(酸条件、TFA)によって粗ペプチドから精製して、I-30(6.7mg、1.20μmol、純度86.3%、収率17.5%)を白色固体として得る。移動相A:H₂O(H₂O中0.075%TFA)、相B:MeCN、勾配25~55%-60分、保持時間:48分。

40

【0562】

実施例9. I-31の合成

50

薬剤 I-31 を、I-25 の合成について述べた方法によって調製する。I-31 (Orn) は、粗ペプチドから分取 HPLC (1 番目の TFA、2 番目の CH₃COONH₄) によって所望の化合物 (15.2 mg、収率 17.81%、純度 91.5%、CH₃COONH₄ 塩) に直接白色固体として得られる。移動相 A: H₂O (H₂O 中 0.075% TFA)、相 B: MeCN、勾配 25~55%、60 分、保持時間 48 分。

【0563】

実施例 10. 生物学的データ

B LI 結合アッセイからの一定のデータ：及び ELISA 結合アッセイ

【数 5】

化合物 番号	Octet Spike 三量体 K _D	Octet Spike RBD K _D	Elisa Spike Trimer IC ₅₀	Elisa Spike RBD IC ₅₀	SARS-CoV-2(生) 中和(ブランク) アッセイ IC ₅₀
B-1	109 nM				2.42 μM
B-2, B2', B-2''		349 nM			10 μM
B-2, B2', B-2''		457 nM			
B-3	42 nM(n=2)	156 nM(n=2)			2.79 μM
B4	208 nM				
I-15			147 nM, 152 nM		
I-17	3635 nM		118 nM(n=2)		1.25 μM
I-18			6.9, 10.6, 499	743 nM, 1265 nM	1.63 μM
I-24	高濃度で 検出された 特異的結合。				
I-27	n.a.		n.a.		n.a.
I-28	n.a.		n.a.		n.a.
I-29	n.a.		n.a.		n.a.
I-30	n.a.		n.a.		n.a.
I-31	n.a.		n.a.		n.a.
I-33	38 nM				
I-34	373 nM	278 nM			1.1 μM

【0564】

提供される技術にアクセスするのに有用な特定のアッセイ条件を以下に記載する。当業者は、様々な工程及び／又は条件が本開示に従って適切に調整され得ることを理解する。

【0565】

BLI 結合アッセイ。ForteBio Octet (登録商標) RED96e Bio-layer Interferometry (BLI) システム (Octet RED96e、ForteBio、カリフォルニア州) を使用して、スパイクタンパク質を標的とするペプチドバインダーの親和性を決定した。ストレプトアビジンの先端を 50 nm の薬剤 (例えば、B-1、B-3 等) (PBS pH7.4、0.05% Tween 20、0.1% BSA) に浸漬した。装填工程が完了した後、薬剤を装填した先端部を様々な濃度のタンパク質、例えばスパイクタンパク質三量体 (Acro Biosystems SPN-C52H) で処理した。会合後、解離のためにチップを緩衝液 (PBS pH7.4、0.05% Tween 20、0.1% BSA) に浸漬した。得られたアッセイ曲線を ForteBio Biosystems (1:1 結合モデル) でフィッティングして K_D (例えば、 k_{on} 及び k_{off} に基づく) を導出した。

10

【0566】

ELISA 結合アッセイ。様々な薬剤に対するスパイクタンパク質結合分析を ELISA によって測定した。簡潔には、高結合 96 ウェルプレート (Perkin Elmer 6005580) を薬剤 (例えば、I-17、I-18 等) でコーティングし、0.05% Tween 20 を含有する PBS 緩衝液で洗浄し、BSA でブロックした。固定化化合物を、異なる濃度のタンパク質、例えば、様々な濃度のスパイクタンパク質 (三量体 Acro Biosystems SPN-C52H 又は RBD Sino Biologicals 40592-V08B) で処理した。結合したスパイクタンパク質を、HRP とコンジュゲート化された抗 6×His 抗体 (Abcam ab178563) を使用して PBS (pH7.4、0.05% Tween 20) 中で検出した。検出試薬は、SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo fisher、37069) であり、続いて Biotek Synergy H1 マイクロプレートリーダーで発光を読み取った。

20

【0567】

いくつかの実施形態を説明してきたが、本開示の技術 (例えば、化合物、薬剤、組成物、方法等) を他の実施形態に提供するために、本発明者らの基本的な例を変更することができることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表された特定の実施形態ではなく、特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

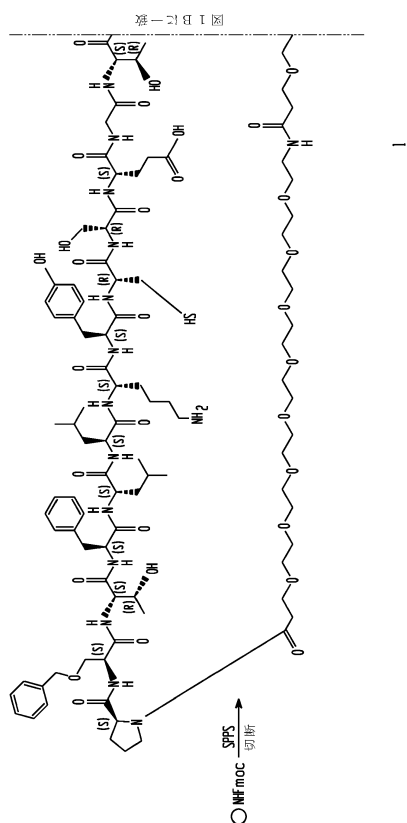
30

40

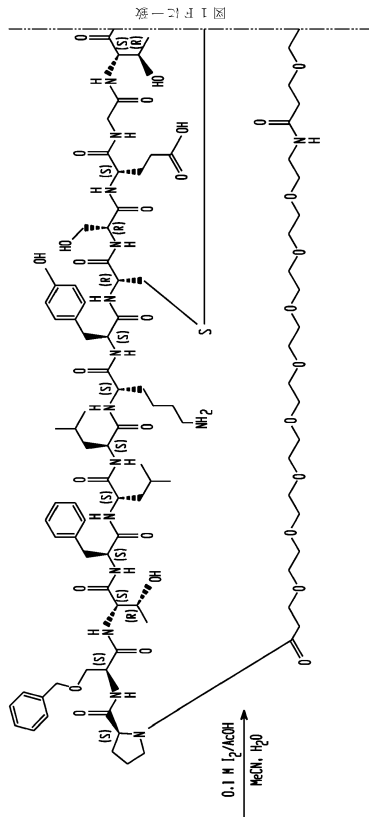
50

【図面】

【図 1 A】

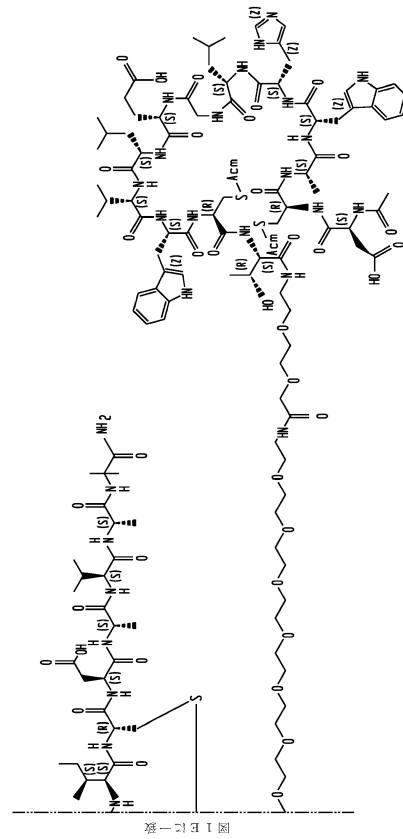


【図 1 E】



1-23

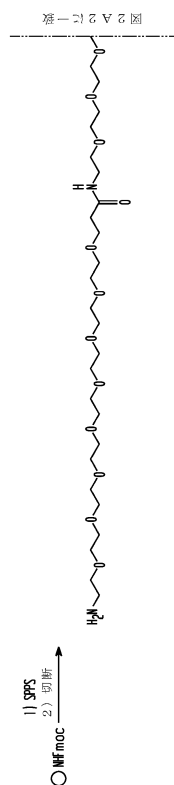
【図 1 F】



10

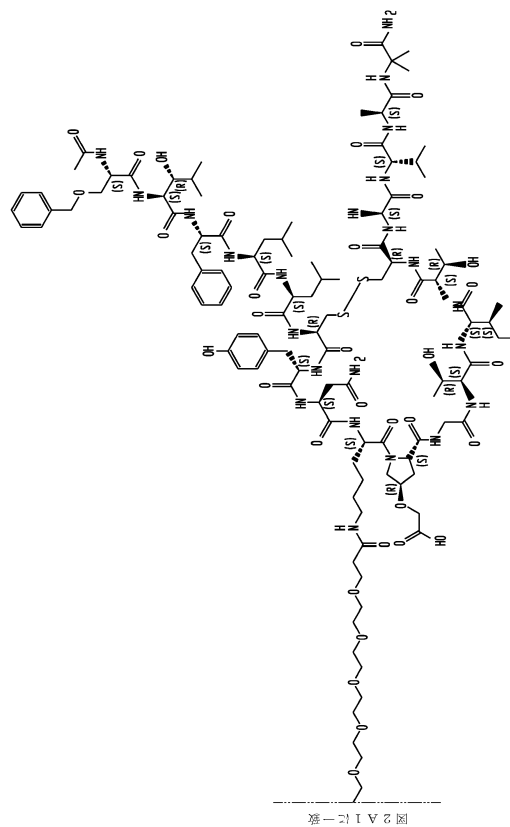
20

【図 2 A 1】



1

【図 2 A 2】

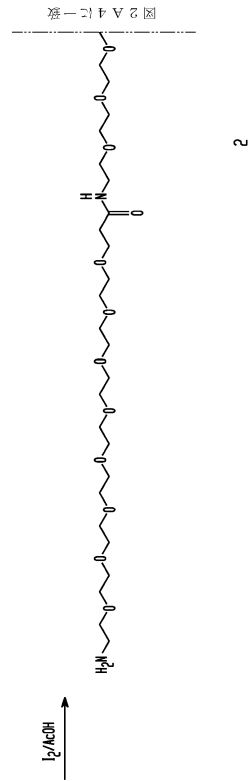


30

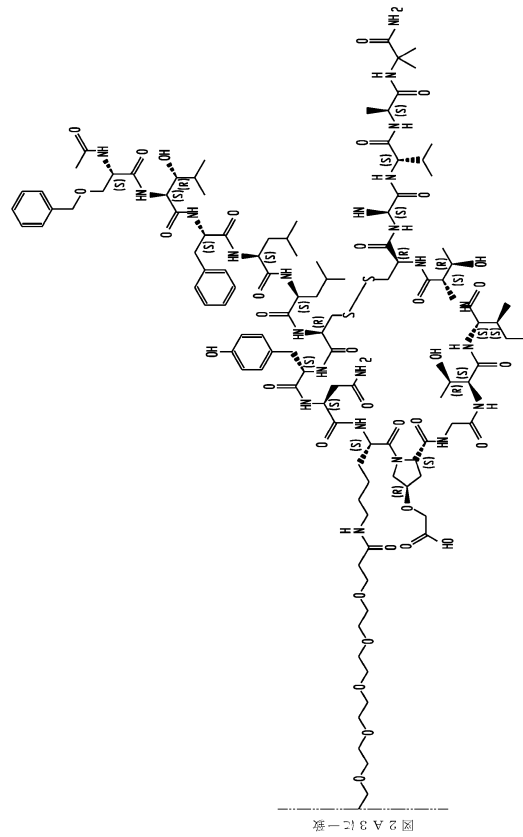
40

50

【図 2 A 3】



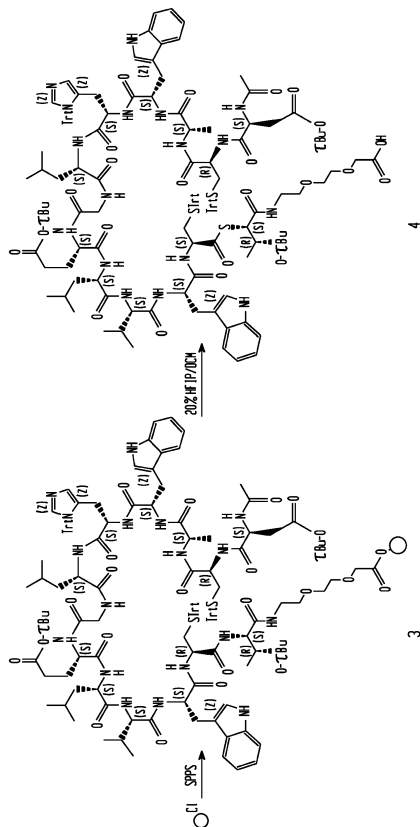
【図 2 A 4】



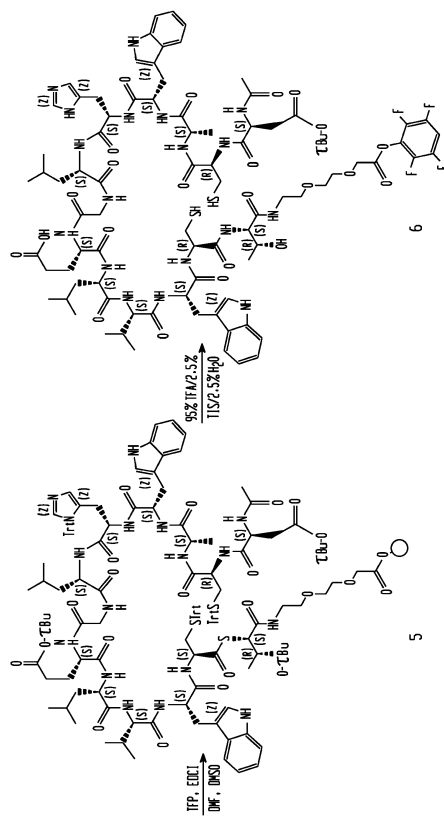
10

20

【図 2 B 1】



【図 2 B 2】

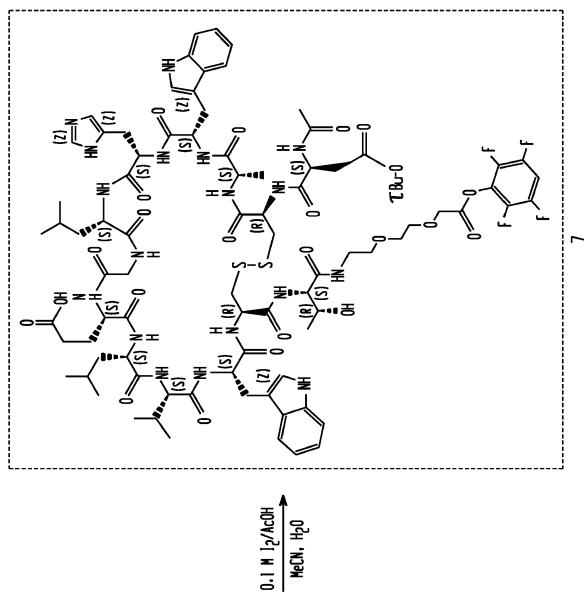


30

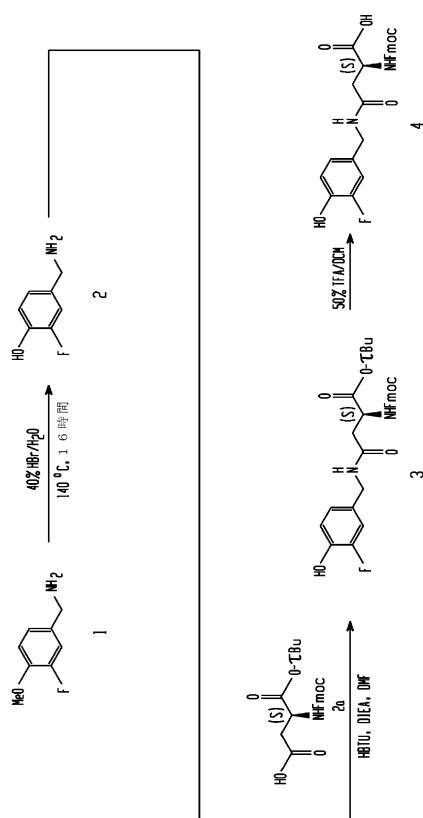
40

50

【図 2 B 3】



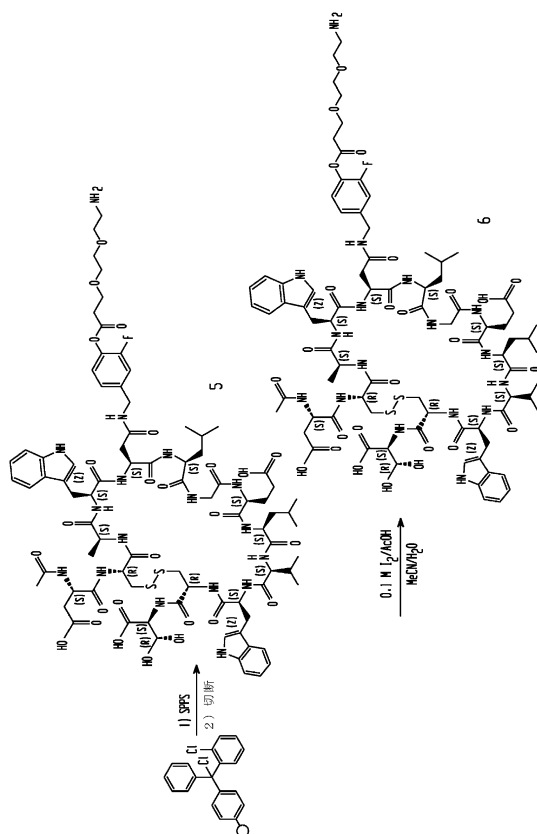
【図 3 A 1】



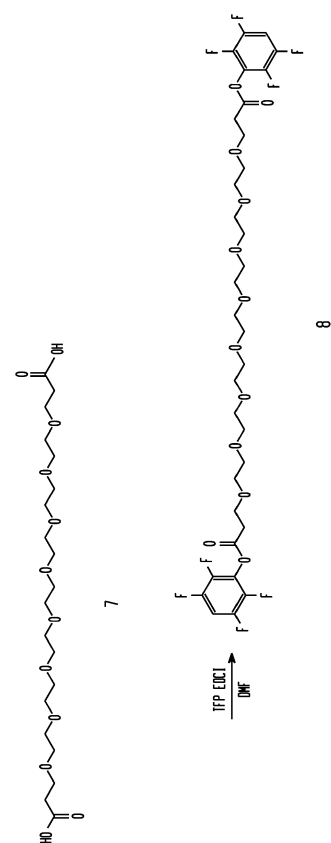
10

20

【図 3 A 2】



【図 3 B】

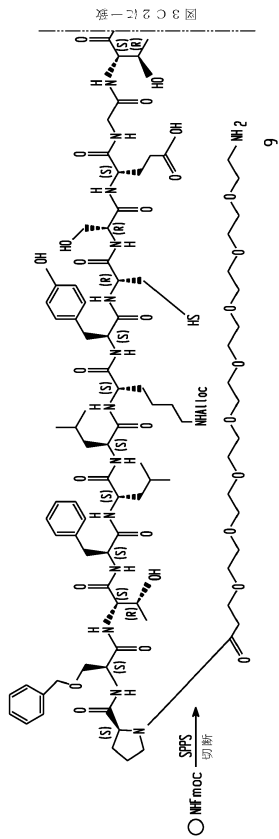


30

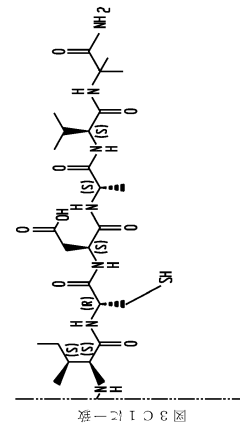
40

50

【図 3 C 1】



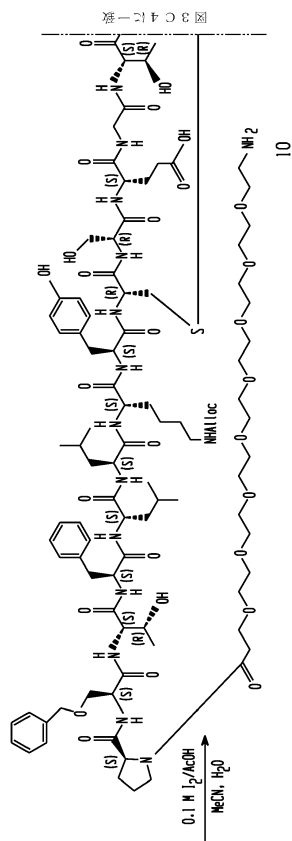
【図 3 C 2】



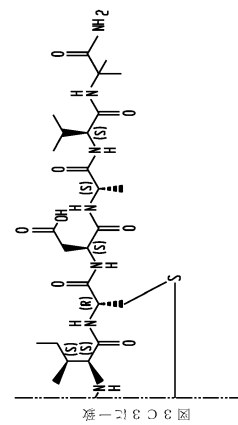
10

20

【図 3 C 3】



【図 3 C 4】

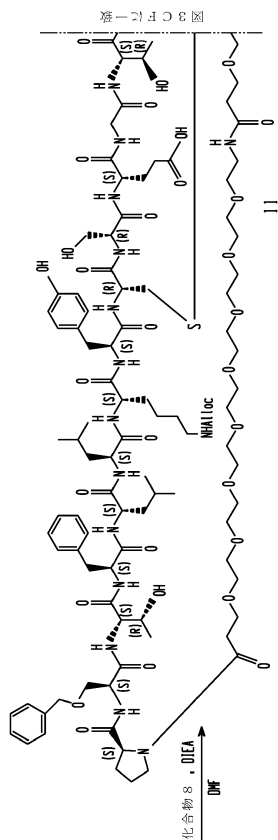


30

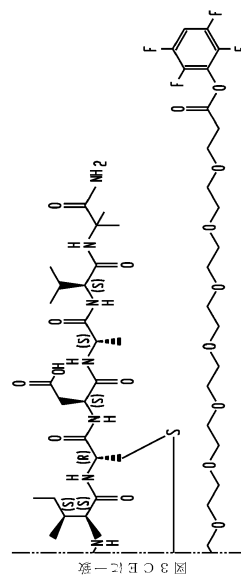
40

50

【図 3 C E】



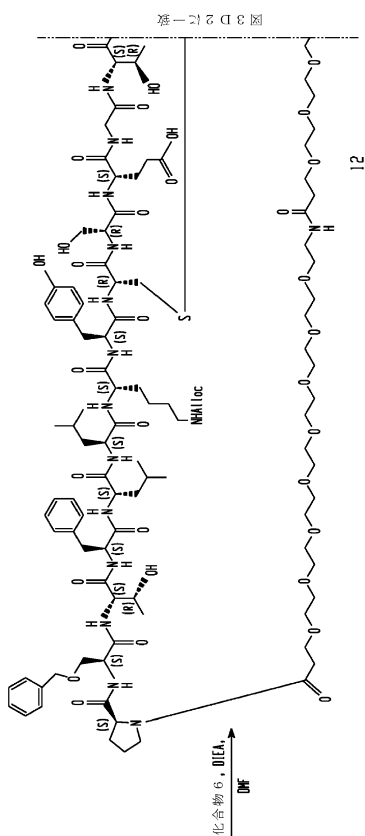
【図 3 C F】



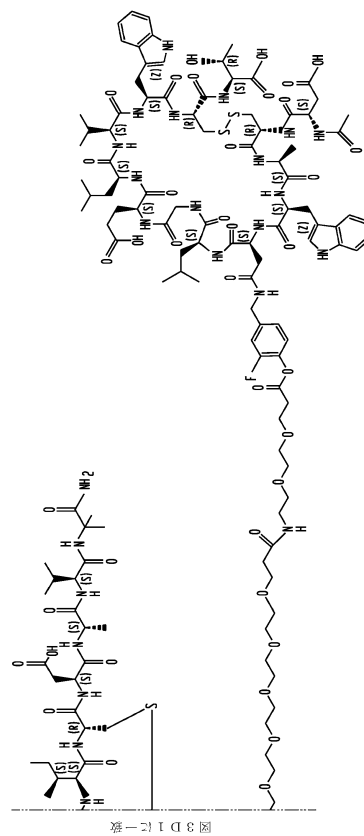
10

20

【図 3 D 1】



【図 3 D 2】

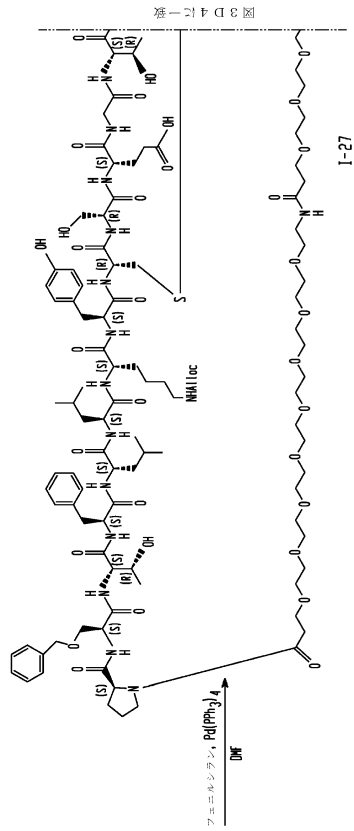


30

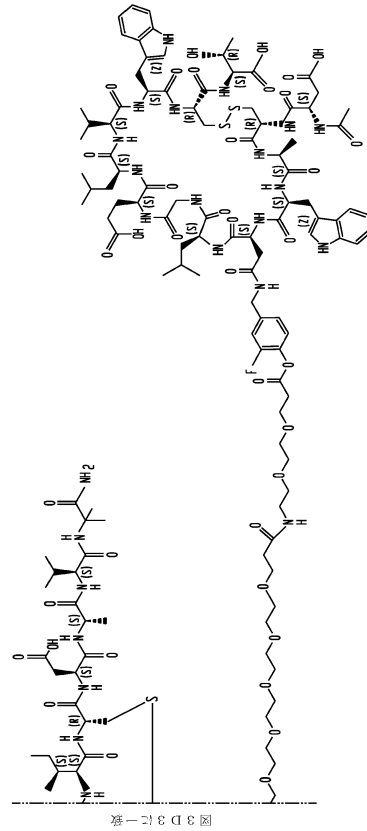
40

50

【図 3 D 3】



【図 3 D 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/24186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/445; A61K 47/34; A61K 9/00 (2021.01)

CPC - A61K 31/445; A61K 47/34; A61K9/0024

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG et al. "Engineering a Novel Antibody-Peptide Bispecific Fusion Protein Against MERS-CoV", Antibodies. 2019. 8, 53, 11 pages, especially: abstract; pg 1, para 1 to pg 2, para 1; pg 2, para 4; pg2, para 3.	1
A	YAN et al. "Design and Study of Novel Peptide Inhibitors against the SARS-Coronavirus Spike Protein", Understanding Biology Using Peptides. 2006. 9: pp 335-337, especially: pg 335, para 1; pg 335, para 2; pg 336, Fig. 2.	1
A	SCHLEIFER et al. "The Immunochimistry of Peptidoglycan Antibodies against a Synthetic Immunogen Cross-Reacting with Peptidoglycan", Eur. J. Biochem. 1974. 43, pp 509-519, especially: pg 513, Fig. 2, scheme, product; pg 518, col 1, para 2.	1
A	JACKSON "Processes for Constructing Homogeneous Antibody Drug Conjugates", Org. Process Res. Dev. 2016. 20, pp 852-866, entire document.	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 June 2021 (04.06.2021)

Date of mailing of the international search report

AUG 06 2021

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/24186

-BOX III - LACK OF UNITY-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 34-38 and 46-74 directed to a compound of formula indicated in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the agent inhibits, kills or removes a cell infected by SARS-CoV-2. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein a is 1; b is 1; A is ABT; where each ABT is independently an antibody binding moiety; L is a linker moiety; each Xaa is independently a residue of an amino acid; y is 5; R CN and Rcc are independently RC; each Rc is independently -La-R'; each La is independently a covalent bond; R' for RCN is R; R is C1 aliphatic; R' for RCC is R; R is H. It is believed that claim 1 encompasses this first named invention, and thus this claim will be searched without fee to the extent that it encompasses the first species of claim 1. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein a is 1; b is 1; A is AT; where each AT is independently an antibody moiety; L is a linker moiety; each Xaa is independently a residue of an amino acid; y is 5; R CN and Rcc are independently RC; each Rc is independently -La-R'; each La is independently a covalent bond; R' for RCN is R; R is C1 aliphatic; R' for RCC is R; R is H (i.e. claim 1).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of claim 1.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over the article entitled "Engineering a Novel Antibody-Peptide Bispecific Fusion Protein Against MERS-CoV" by Wang et al. (hereinafter "WANG") in view of the article entitled "Design and Study of Novel Peptide Inhibitors against the SARS-Coronavirus Spike Protein" by Yan et al. (hereinafter "YAN").

Wang teaches an agent wherein the agent kills a cell infected by HIV (pg 1, para 1 to pg 2, para 1, we previously engineered a bispecific and multivalent anti-HIV-1 fusion protein, by incorporating the HIV-1 neutralizing antibody and the engineered single-domain CD4 into a single antibody-like molecule and found that it was able to neutralize all tested HIV-1 isolates, mediate potent antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against HIV-1-infected cells, and effectively suppress HIV-1 or SHIV infection in humanized mice and chronically infected macaques) and Wang further teaches an agent having the structure indicated in claim 1 wherein each of a and b is 1; A is AT; L is a linker moiety; each Xaa is independently a residue of an amino acid; and y is 35 (pg 2, para 4, Fusion protein m336 scFv-pep was prepared by linking m336 scFv with MERS-CoV-derived HR2P peptide (LTQINTTLDLTYYEMLSLQVVKALNESYIDLKEL) using another (G4S)3 linker as the spacer); RCN and RCC are each RC; RC for RCN is -La-R'; La is a bond; R' is -C(O)R (carbonyl group of C terminal peptide of linker moiety); RC for RCC is -La-R'; La is a bond; R' is H (terminal hydrogen atom for C terminal L residue of HR2P peptide; see also pg, para 3, we have identified a panel of human neutralizing monoclonal antibodies (mAbs) targeting the receptor binding domain (RBD) of the MERS-CoV S protein S1 subunit. Among these antibodies, the mAbs m336 showed the most potent virus neutralization activity at low nanomolar concentrations), but Wang does not specifically teach wherein the agent kills a cell infected by SARS-CoV-2. However, Yan teaches peptide inhibitors for treating SARS-CoV (pg 335, para 1, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is an acute respiratory illness caused by infection with a novel coronavirus (SARS-CoV). Infection by SARS coronavirus requires fusion of the viral and cellular membranes, which is mediated by the viral envelope Spike (S) glycoprotein and receptors on the target cell. The S protein contains two hydrophobic repeat regions, denoted HRN and HRC; see also pg 335, para 2, As successfully used in fusion inhibitor design for HIV [5], peptides derived from HRC can bind to the transiently exposed HRN coiled-coil trimer and block the formation of the six-helical bundle (Fig. 1), which ultimately leads to a loss of membrane-fusion activity) and Yan further teaches -(Xaa)- (pg 336, Fig. 2, HRC Ac-DISGINASVYVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL-amide; see also instant specification para [00188] In some embodiments, an agent, a target binding moiety, or -(Xaa)- is or comprises, or is or comprises a sequence designed based on, DISGINASVYVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL, or a fragment thereof), and it would have been obvious to a person having ordinary skill in the art to test the compound of Yan for activity against SARS-CoV-2 by routine experimentation because this virus is new and there are not many treatments. It would have been further obvious to combine Yan with Wang because Yan teaches a peptide inhibitor of viral cell fusion for SARS-CoV (pg 335, para 1, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) is an acute respiratory illness caused by infection with a novel coronavirus (SARS-CoV). Infection by SARS coronavirus requires fusion of the viral and cellular membranes, which is mediated by the viral envelope Spike (S) glycoprotein and receptors on the target cell. The S protein contains two hydrophobic repeat regions, denoted HRN and HRC; see also pg 335, para 2, As successfully used in fusion inhibitor design for HIV [5], peptides derived from HRC can bind to the transiently exposed HRN coiled-coil trimer and block the formation of the six-helical bundle (Fig. 1), which ultimately leads to a loss of membrane-fusion activity) and Wang teaches a bispecific antibody linked peptide is more effective than either peptide or antibody alone (abstract, Here, we describe the generation of antibody-peptide bispecific fusion proteins, each of which contains an anti-MERS-CoV single-chain antibody m336 (or normal human IgG1 CH3 domain as a control) linked with, or without, a MERS-CoV fusion inhibitor peptide HR2P. We found that one of these fusion proteins, designated as m336 diabody-pep, exhibited more potent inhibitory activity than the antibody or the peptide alone against pseudotyped MERS-CoV infection and MERS-CoV S protein-mediated cell-cell fusion, suggesting its potential to be developed as an effective bispecific immunotherapeutic for clinical use) and this could increase the effectiveness of the peptide of Yan for treating SARS-CoV-2.

-continued in on next page--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/24186

--from previous page--

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 4-33, 39-45 and 75-82 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/24186

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

a. ☒ forming part of the international application as filed:

☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

☐ on paper or in the form of an image file.

b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/24186

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-33, 39-45 and 75-82
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/12 (2006.01)	A 6 1 K 38/12	4 H 0 4 5
A 6 1 K 35/17 (2015.01)	A 6 1 K 35/17	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
C 1 2 N 5/0783(2010.01)	C 1 2 N 5/0783	

(32)優先日 令和2年7月23日(2020.7.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S P A N

リート 2 1 5, バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 ベルバソヴァ, タチアナ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 フィッシャー, ローレンス エマーソン
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 カズミエルスキー, ヴィスラフ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 ラステリ, ルカ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 ソーヤー, トミ ケイ.
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 スピーゲル, デヴィッド アダム
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

(72)発明者 ウィディソン, ウェイン チャールズ
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 5 1 0, ニュー ハイブン, チャーチ ストリート 2 1 5,
バイオハイブン・セラピューティクス・リミテッド内

F ターム (参考) 4B065 AA90X AC20 CA44
4C076 AA11 AA22 AA24 AA36 AA53 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16
BB21 BB29 BB31 EE41 EE59
4C084 AA01 AA02 AA03 AA06 AA07 BA01 BA26 BA41 MA13 MA17
MA23 MA31 MA32 MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59
MA60 MA63 MA66 NA14 ZB091 ZB092 ZB331 ZB332
4C085 AA13 AA14 BB11 BB36 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04

F ターム (参考)

4 GG08

4C087 AA01 AA02 BB59 BB63 BB64 MA13 MA17 MA23 MA31 MA32
MA35 MA37 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66
NA14 ZB09 ZB33

4H045 AA11 AA30 BA10 BA41 BA72 DA76 EA20