

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7520816号
(P7520816)

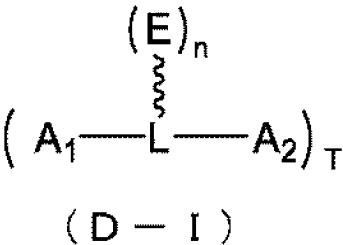
(45)発行日 令和6年7月23日(2024.7.23)

(24)登録日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 K	16/00 (2006.01)	C 0 7 K	16/00	Z N A
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	
A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351	
請求項の数 20 (全762頁)				
(21)出願番号	特願2021-512856(P2021-512856)	(73)特許権者	514235916	
(86)(22)出願日	令和1年9月6日(2019.9.6)		シダラ セラピューティクス インコーポ	
(65)公表番号	特表2021-536483(P2021-536483		レーテッド	
	A)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル	
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)		ニア州, サンディエゴ, スイート 1 0	
(86)国際出願番号	PCT/US2019/050018		1, ナンシー リッジ ドライブ 6 3 1 0	
(87)国際公開番号	WO2020/051498	(74)代理人	110002572	
(87)国際公開日	令和2年3月12日(2020.3.12)		弁理士法人平木国際特許事務所	
審査請求日	令和4年9月5日(2022.9.5)	(72)発明者	バルコベック, ジェームズ, エム.	
(31)優先権主張番号	62/727,821		アメリカ合衆国 0 8 8 3 6 ニュージャ	
(32)優先日	平成30年9月6日(2018.9.6)		ージー州, マーティンズヴィル, ギルブ	
(33)優先権主張国・地域又は機関			ライド ロード 2 1 4 4	
	米国(US)	(72)発明者	ベンセン, ダニエル, シー.	
(31)優先権主張番号	62/782,119		アメリカ合衆国 9 2 0 0 8 カリフォル	
(32)優先日	平成30年12月19日(2018.12.19)		ニア州, カールズバッド, バスウッド	
	最終頁に続く		最終頁に続く	

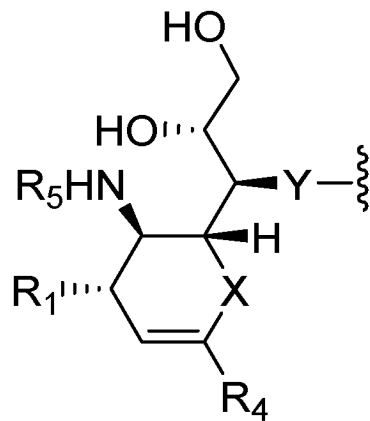
(54)【発明の名称】 ウイルス感染症の治療のための組成物及び方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】
式 (D - I) で表される複合体：
【化1】



〔式中、A₁ 及び A₂ は式 (A - I) により表される：

【化 2】



10

(A-I)

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

20

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、及び、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ から選択され、

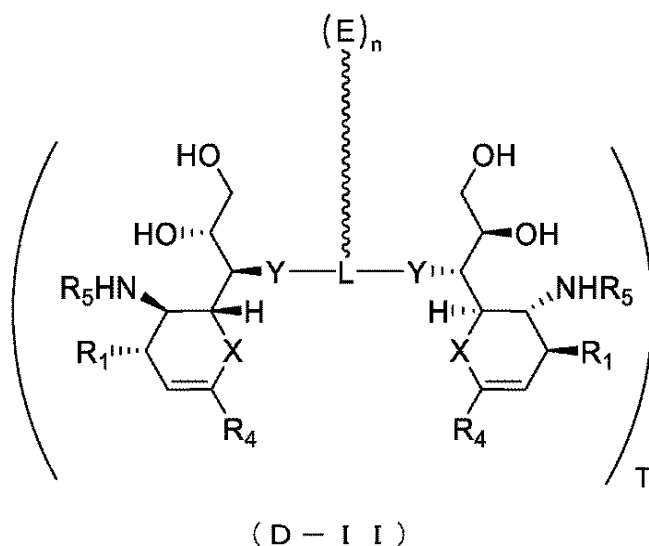
R_6 は、

30

40

50

【化 4】



10

で表される、請求項 1 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

L が、1 つ以上の、任意選択的に置換された C 1 - C 20 アルキレン、任意選択的に置換された C 1 - C 20 ヘテロアルキレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルキニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換された C 3 - C 20 シクロアルキレン、任意選択的に置換された C 3 - C 20 ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換された C 4 - C 20 シクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 4 - C 20 ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 20 シクロアルキニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 20 ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換された C 5 - C 15 アリーレン、任意選択的に置換された C 2 - C 15 ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み、

20

30

Rⁱ が、H、任意選択的に置換された C 1 - C 20 アルキル、任意選択的に置換された C 1 - C 20 ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルキニル、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C 3 - C 20 シクロアルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 20 ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換された C 4 - C 20 シクロアルケニル、任意選択的に置換された C 4 - C 20 ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換された C 8 - C 20 シクロアルキニル、任意選択的に置換された C 8 - C 20 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換された C 5 - C 15 アリール、または任意選択的に置換された C 2 - C 15 ヘテロアリールである、

40

請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 4】

L の主鎖が、1 つ以上の、任意選択的に置換された C 1 - C 20 アルキレン、任意選択的に置換された C 1 - C 20 ヘテロアルキレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 アルキニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 20 ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換された C 3 - C 20 シクロアルキレン、任意選択的に置換された C 3 - C 20 ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換された C 4 - C 20 シクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 4 - C 20 ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 20 シクロアルキニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 20

50

ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 5－C 1 5 アリーレン、任意選択的に置換されたC 2－C 1 5 ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノからなり、Rⁱが、H、任意選択的に置換されたC 1－C 2 0 アルキル、任意選択的に置換されたC 1－C 2 0 ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC 2－C 2 0 アルケニル、任意選択的に置換されたC 2－C 2 0 ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC 2－C 2 0 アルキニル、任意選択的に置換されたC 2－C 2 0 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC 3－C 2 0 シクロアルキル、任意選択的に置換されたC 3－C 2 0 ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC 4－C 2 0 シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 4－C 2 0 ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 8－C 2 0 シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 8－C 2 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 5－C 1 5 アリール、または任意選択的に置換されたC 2－C 1 5 ヘテロアリールである、

10

請求項 3 に記載の複合体。

【請求項 5】

L がオキソで置換されている、請求項 3 に記載の複合体。

【請求項 6】

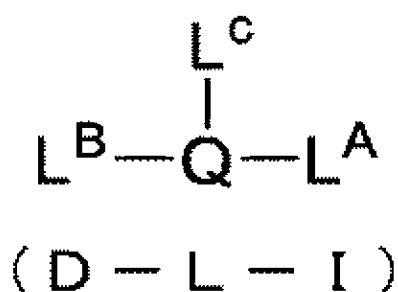
L の主鎖が 2 5 0 個以下の原子を含む、請求項 1 に記載の複合体。

【請求項 7】

各 L が式 (D－L－I)：

20

【化 5】



30

〔式中、L^Aは、式G^{A 1}－(Z^{A 1})_{g 1}－(Y^{A 1})_{h 1}－(Z^{A 2})_{i 1}－(Y^{A 2})_{j 1}－(Z^{A 3})_{k 1}－(Y^{A 3})_{l 1}－(Z^{A 4})_{m 1}－(Y^{A 4})_{n 1}－(Z^{A 5})_{o 1}－G^{A 2}で表され、

L^Bは、式G^{B 1}－(Z^{B 1})_{g 2}－(Y^{B 1})_{h 2}－(Z^{B 2})_{i 2}－(Y^{B 2})_{j 2}－(Z^{B 3})_{k 2}－(Y^{B 3})_{l 2}－(Z^{B 4})_{m 2}－(Y^{B 4})_{n 2}－(Z^{B 5})_{o 2}－G^{B 2}で表され、

L^Cは、式G^{C 1}－(Z^{C 1})_{g 3}－(Y^{C 1})_{h 3}－(Z^{C 2})_{i 3}－(Y^{C 2})_{j 3}－(Z^{C 3})_{k 3}－(Y^{C 3})_{l 3}－(Z^{C 4})_{m 3}－(Y^{C 4})_{n 3}－(Z^{C 5})_{o 3}－G^{C 2}で表され、

40

G^{A 1}はQとの結合であり、

G^{A 2}はA 1との結合であり、

G^{B 1}はQとの結合であり、

G^{B 2}はA 2との結合であり、

G^{C 1}はQとの結合であり、

G^{C 2}は、Eとの結合であり、またはEに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、

Z^{A 1}、Z^{A 2}、Z^{A 3}、Z^{A 4}、Z^{A 5}、Z^{B 1}、Z^{B 2}、Z^{B 3}、Z^{B 4}、Z^{B 5}、Z^C

50

1、 Z^{C2} 、 Z^{C3} 、 Z^{C4} 及び Z^{C5} の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、
 Y^{A1} 、 Y^{A2} 、 Y^{A3} 、 Y^{A4} 、 Y^{B1} 、 Y^{B2} 、 Y^{B3} 、 Y^{B4} 、 Y^{C1} 、 Y^{C2} 、 Y^{C3} 及び Y^{C4} の各々は独立して、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、

10

Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリアル、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリアルであり、

20

g_1 、 h_1 、 i_1 、 j_1 、 k_1 、 l_1 、 m_1 、 n_1 、 o_1 、 g_2 、 h_2 、 i_2 、 j_2 、 k_2 、 l_2 、 m_2 、 n_2 、 o_2 、 g_3 、 h_3 、 i_3 、 j_3 、 k_3 、 l_3 、 m_3 、 n_3 及び o_3 の各々は独立して0または1であり、

Qは、窒素原子、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンである}

30

で表される、請求項1に記載の複合体。

【請求項8】

各Eが、配列番号1～68のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか1項に記載の複合体。

40

【請求項9】

各Eが、配列番号63、64、67及び68のいずれか1つのアミノ酸配列を含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の複合体。

【請求項10】

各EがFcドメイン単量体である、請求項1に記載の複合体。

【請求項11】

nが2であり、各Eが二量体化してFcドメインを形成する、請求項10に記載の複合体。

【請求項12】

Tが、1、2、3、4または5である、請求項10に記載の複合体。

50

【請求項 13】

T の平均値が 1 ～ 5 である、請求項 10 に記載の複合体の集団。

【請求項 14】

請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の複合体またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 15】

ウイルス感染症を有するまたはウイルス感染症を有すると推定される対象の治療に使用するための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記ウイルス感染症が、インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスによって引き起こされるものである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 17】

前記ウイルス感染症が、A 型、B 型もしくは C 型インフルエンザウイルスである、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

ウイルス感染症の予防的治療を、それを必要とする対象において行うための、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記ウイルス感染症が、インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスによって引き起こされるものである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 20】

前記ウイルス感染症が、A 型、B 型もしくは C 型インフルエンザウイルスである、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景

医療分野において、インフルエンザに対する新規な抗ウイルス治療の必要性はかなり大きく、かつ著しく喫緊である。インフルエンザウイルスは、インフルエンザすなわちインフルの原因物質であるが、世界全体で毎年 300 万～500 万症例の重度の病及びおよそ 500,000 人の死亡の原因となっている。ほとんどの人々は約 1～2 週間でインフルエンザから完全に回復するが、他の人々は、生命を脅かす合併症、例えば肺炎を発症する。このため、インフルエンザは、特に若年者、高齢者または慢性疾患有病者にとっては、命取りになり得る。免疫系が弱いまたは低下している人々、例えば、進行 HIV 感染症の人々、または移植臓器拒絶反応を防止するために免疫系が医学的に抑制されている移植患者は、インフルエンザに関係する合併症のリスクがより高い。妊婦及び幼い子供も合併症のリスクが高い。

30

【0002】

インフルエンザに対する抗ウイルス治療の開発は難題であり続けている。いくつかのインフルエンザ抗ウイルス剤は診療所での使用が承認されており、これらの薬剤はワクチンを準備する間、疾患重症度を調節し世界的流行病に歯止めを掛けるのに重要な役割を果たす。しかしながら、最も一般的に使用されている阻害剤に対する薬剤耐性株が出現した。

40

【0003】

インフルエンザ抗ウイルス剤は大抵、インフルエンザウイルス粒子の表面に提示されるタンパク質を標的とする。インフルエンザウイルスのエンベロープは、ウイルス感染及び拡散において肝要な役割を果たす 2 つの免疫優勢糖タンパク質であるヘマグルチニン及びノイラミニダーゼを含有する。ヘマグルチニンはそれと表面シアル酸との相互作用によってウイルスと宿主細胞との結合を引き起こし、それによって侵入が開始される。ノイラミニダーゼは、感染宿主細胞の表面上のグリカン構造からシアル酸（末端ノイラミン酸残基）を切り離して子孫ウイルスを遊離させて宿主細胞から周囲の未感染細胞へのウイルスの

50

拡散を可能にするエキソグリコシダーゼ酵素である。したがって、ノイラミニダーゼの阻害は抗ウイルス薬の薬理標的として役立つ。ウイルス拡散を減らすために使用されるウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤は同定されており、これにはオセルタミビル（タミフル（商標））、ザナミビル（リレンザ（商標））及びペラミビル（ラピバブ（商標））が含まれる。

【0004】

しかしながら、移植レシピエントにおけるインフルエンザは依然、長期のウイルス排出を特徴としており、薬物耐性株を生む可能性を高めている。インフルエンザを治療するための新たなより効果的な療法が必要とされている。

【発明の概要】

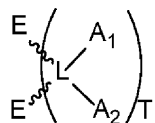
【0005】

本開示は、ウイルス成長を阻害するための複合体、組成物及び方法、ならびにウイルス感染症を治療する方法に関する。詳しくは、そのような複合体は、Fc単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに複合した、インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼを阻害する部分（例えば、ザナミビル、ペラミビルまたはその類縁体）の単量体または二量体を含有する。複合体中のノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル、ペラミビルまたはその類縁体）はウイルス粒子の表面上のノイラミニダーゼを指向する。複合体中のFc単量体またはFcドメインは免疫細胞上、例えば好中球上のFcγR（例えば、FcRn、FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIc、FcγRIIIa及びFcγRIIIb）に結合して食作用及びエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害（ADCC）を活性化させ、かくして、免疫細胞によるウイルス粒子の貪食及び破壊が引き起こされ、複合体の抗ウイルス活性がさらに増強される。アルブミンまたはアルブミン結合ペプチドは、例えばアルブミンとリサイクリング胎児性Fc受容体との結合によって、複合体の半減期を延ばし得る。そのような組成物は、ウイルス成長を阻害する方法、ならびにウイルス感染症、例えば、A型インフルエンザウイルス、B型インフルエンザウイルス及びC型インフルエンザウイルスに起因するものを治療する方法において有用である。

【0006】

一態様において本開示は、式（1）で表される複合体：

【化1】



(1)

〔式中、各A₁及び各A₂は独立して式（A-I）～（A-XII）：

10

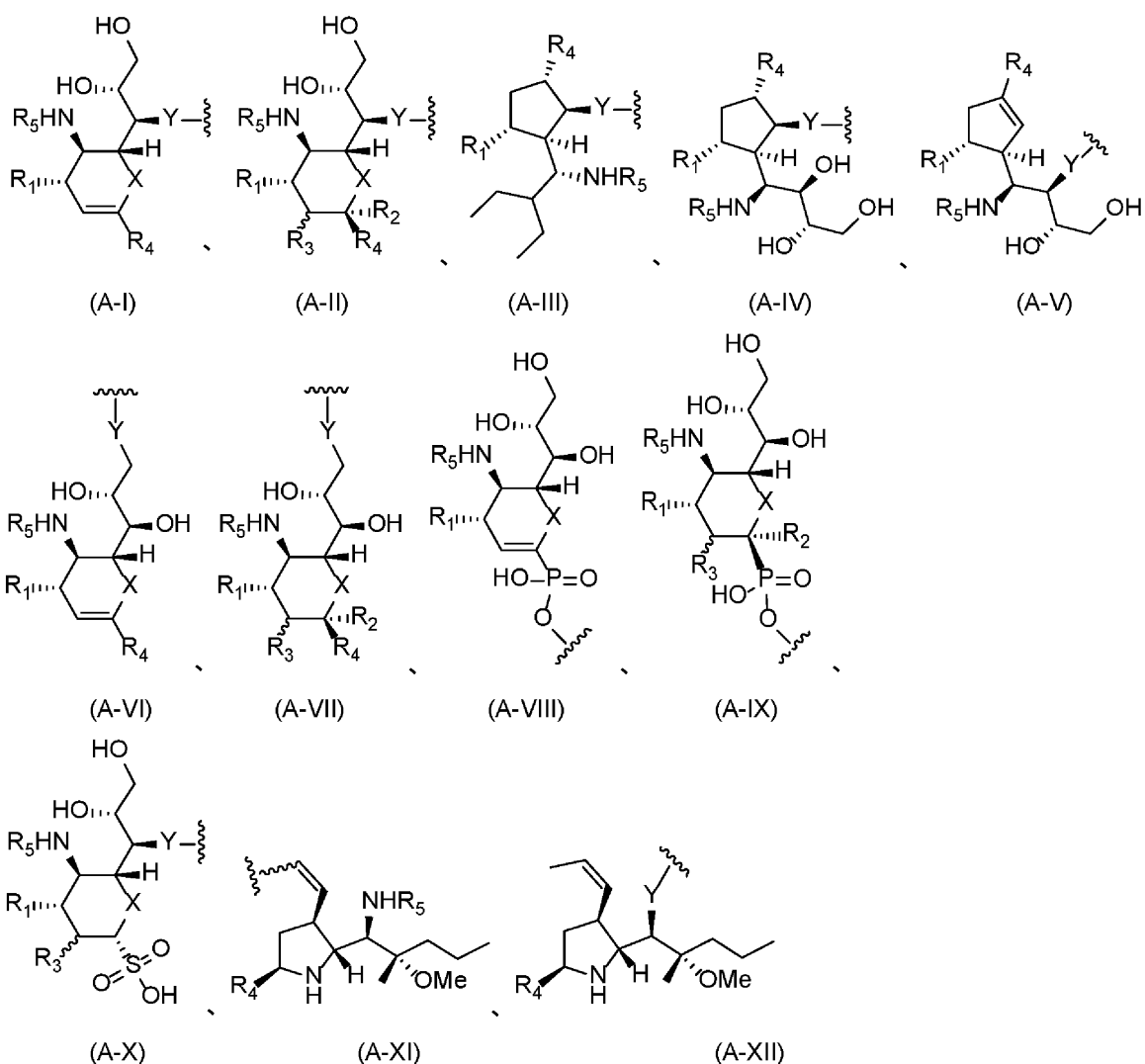
20

30

40

50

【化 2】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

10

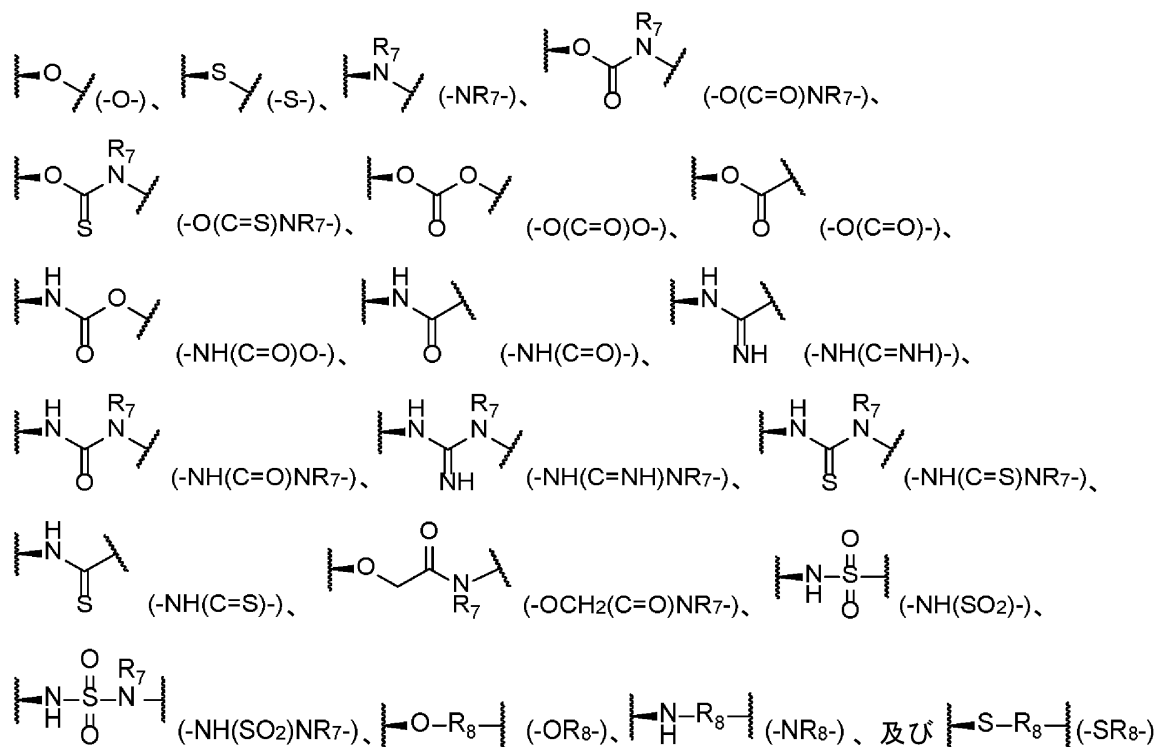
20

30

40

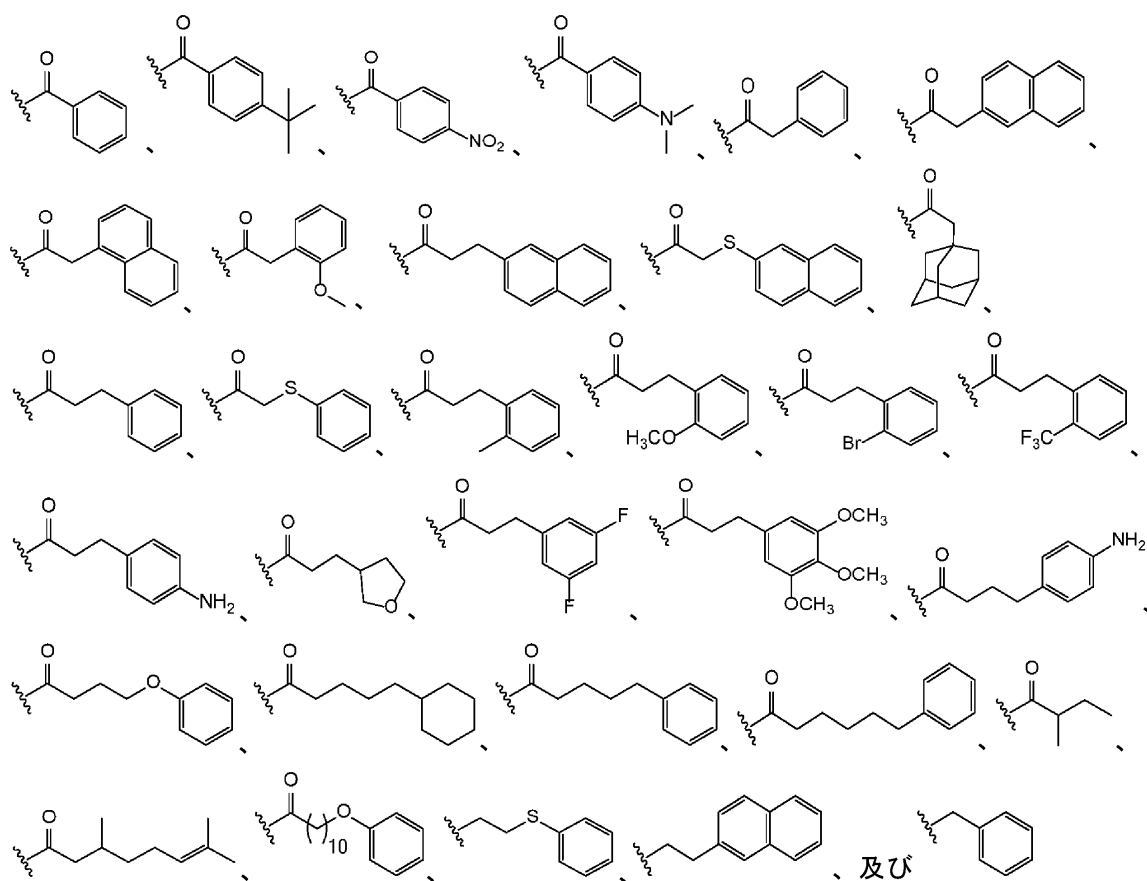
50

【化 3】



から選択され、 R_6 は、

【化 4】



から選択され、R₇は、H、C₁ - C₂₀アルキル、C₃ - C₂₀シクロアルキル、C₃

—C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅—C₁₅アリール、及びC₂—C₁₅ヘテロアリールから選択され、R₈は、C₃—C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅—C₁₅アリール、及びC₂—C₁₅ヘテロアリールから選択され、各EはFcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）を含み、各A₁—L—A₂中のLは、各E中のヒンジシステインの硫黄原子と、A₁及びA₂の各々とに共有結合しているリンカーであり、Tは1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、2つのEに連結されている2本の波線は、各A₁—L—A₂が（例えば共有結合またはリンカーによって）2つのEの中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す）、

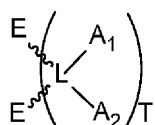
10

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁—L—A₂は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載のA₁—L—A₂構造のいずれかから独立して選択され得る）。

【0007】

別の態様において本開示は、式（1）で表される複合体：

【化5】

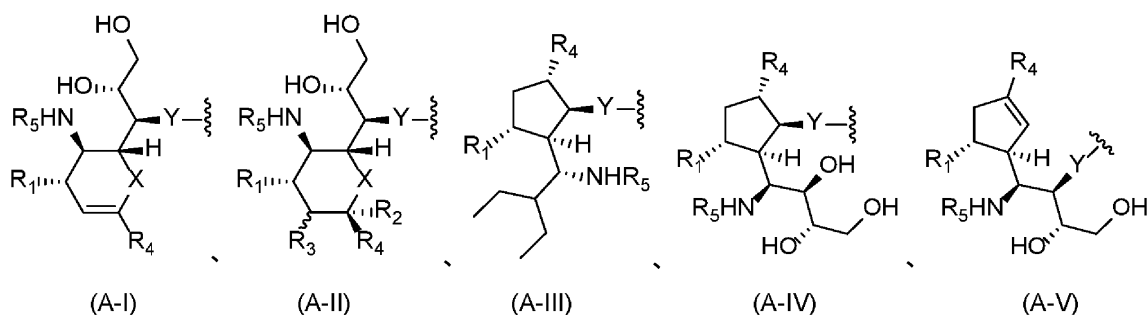


20

(1)

〔式中、各A₁及び各A₂は独立して式（A-I）～（A-V）：

【化6】



30

のいずれか1つから選択され、

R₁は、—OH、—NH₂、—NHC(=NH)NH₂、及び—NHC(=NH)NHR₆から選択され、R₂及びR₃は各々独立して、—H、—OH、—F、—Cl及び—Brから選択され、R₄は、—CO₂H、—P(=O)(OH)₂、—SO₃Hから選択され、R₅は、—COCH₃、—COCF₃、—SO₂CH₃から選択され、Xは、—O—、及び—S—から選択され、Yは、

40

50

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E はFcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、各 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、2つの E に連結されている2本の波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって）2つの E の中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す）、

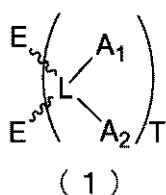
10

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

【0008】

別の態様において本開示は、式（1）で表される複合体：

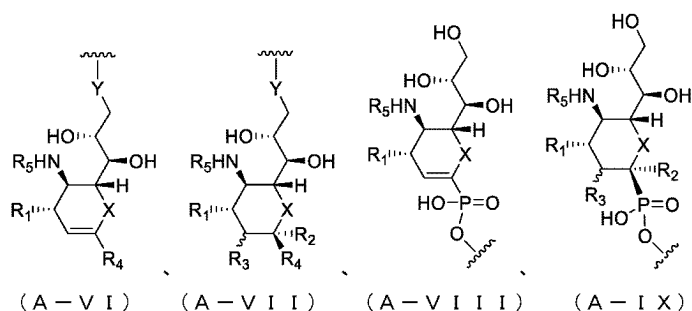
【化9】



20

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（A-VI）～（A-IX）：

【化10】



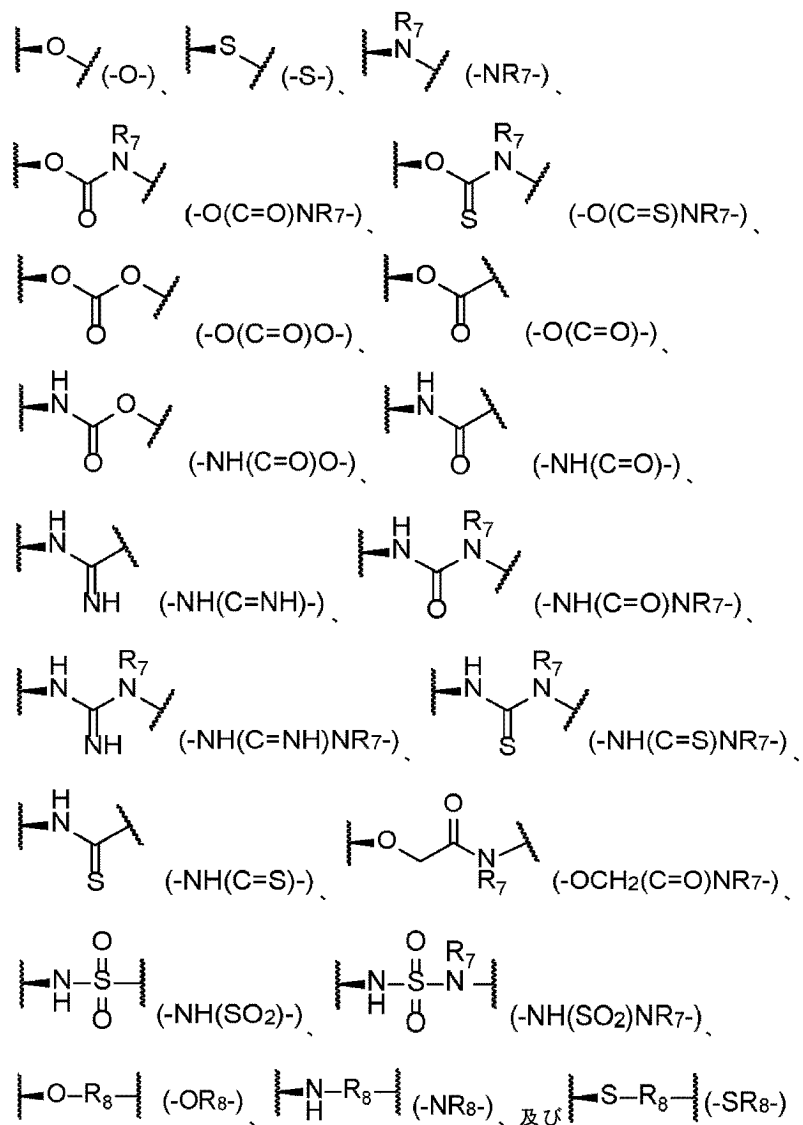
30

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

40

【化 1 1】



から選択され、R₆は、

10

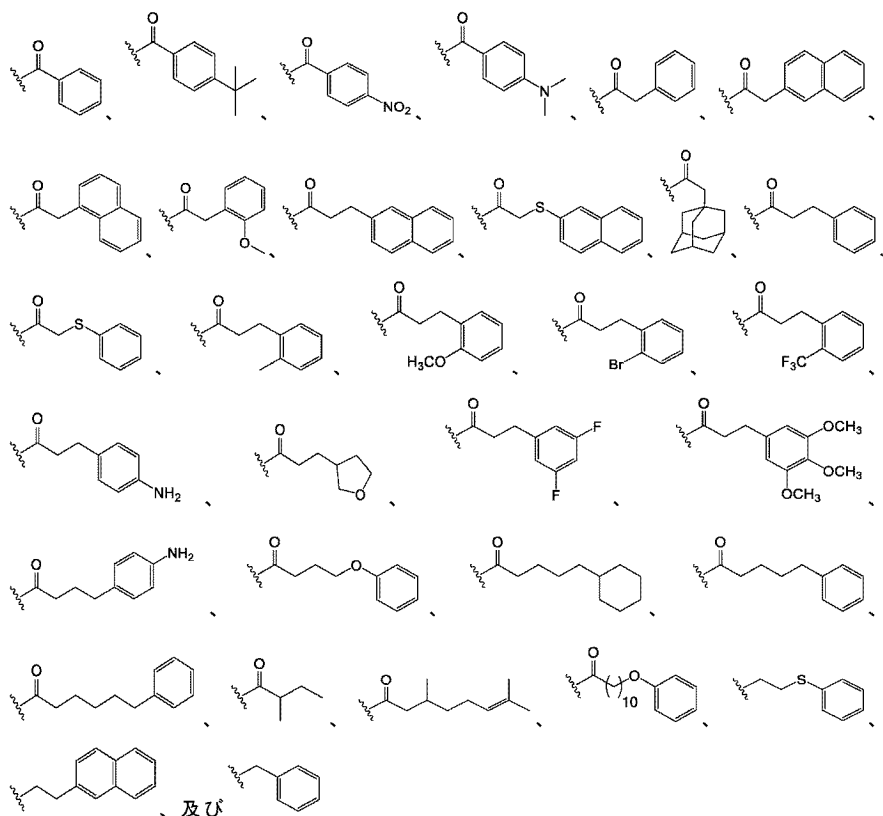
20

30

40

50

【化 1 2】



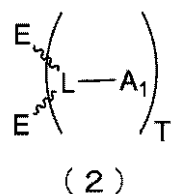
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E は Fc ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、各 E 中のヒンジシステムの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、2つの E に連結されている2本の波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって）2つの E の中の2つのヒンジシステムの硫黄原子の対に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

【0009】

別の態様において本発明は、式（2）で表される複合体：

【化 1 3】



〔式中、各 A_1 は独立して式（A-I）～（A-XII）：

10

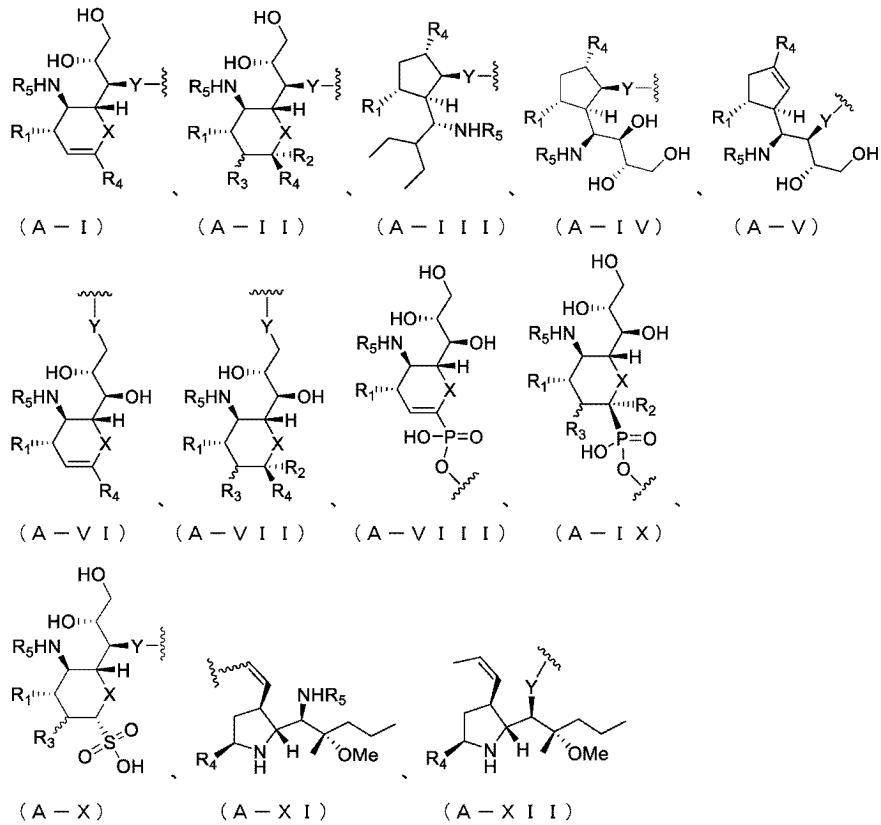
20

30

40

50

【化 14】



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

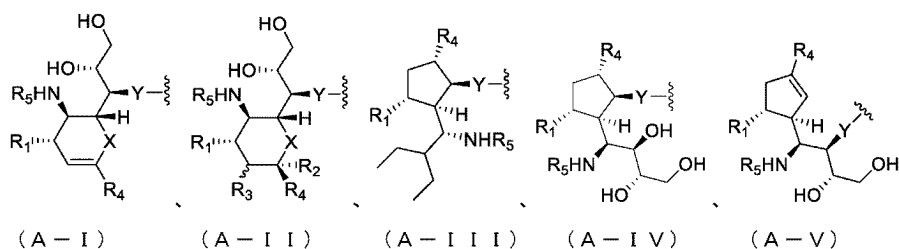
50

—O— (—O—), —S— (—S—), $\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=O)NR}_7\text{—}$), $\text{—O—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —O—C(=O)—O— (—O(C=O)O—), —O—C(=O)— (—O(C=O)—),
 —NH—C(=O)—O— (—NH(C=O)O—), —NH—C(=O)— (—NH(C=O)—),
 —NH—C(=NH)— (—NH(C=NH)—), $\text{—NH—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—C(=NH)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=NH)NR}_7\text{—}$), $\text{—NH—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —NH—C(=S)— (—NH(C=S)—), $\text{—O—CH}_2\text{—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—OCH}_2\text{(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)—}$), $\text{—NH—SO}_2\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—R}_8\text{—}$ ($\text{—OR}_8\text{—}$), $\text{—NH—R}_8\text{—}$ ($\text{—NR}_8\text{—}$), $\text{—S—R}_8\text{—}$ ($\text{—SR}_8\text{—}$)

から選択され、 R_6 は、

50

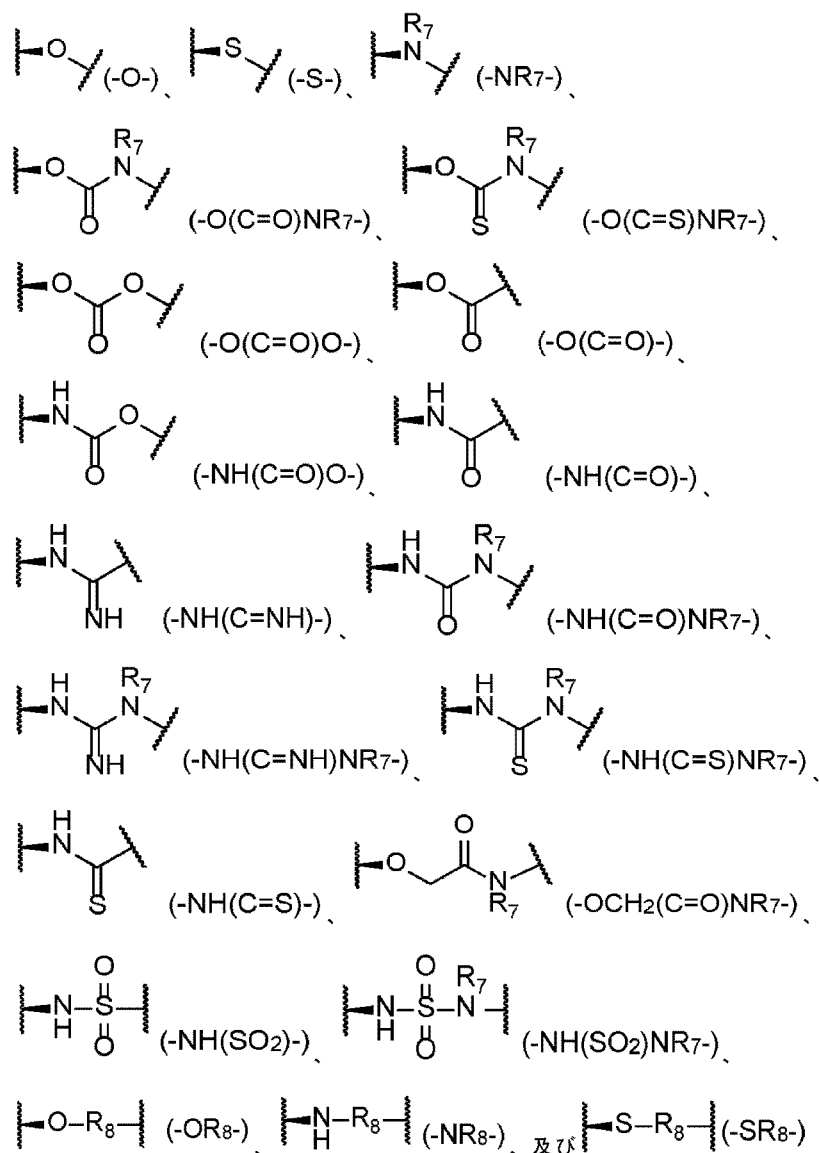
【化 18】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 19】



から選択され、 R_6 は、

10

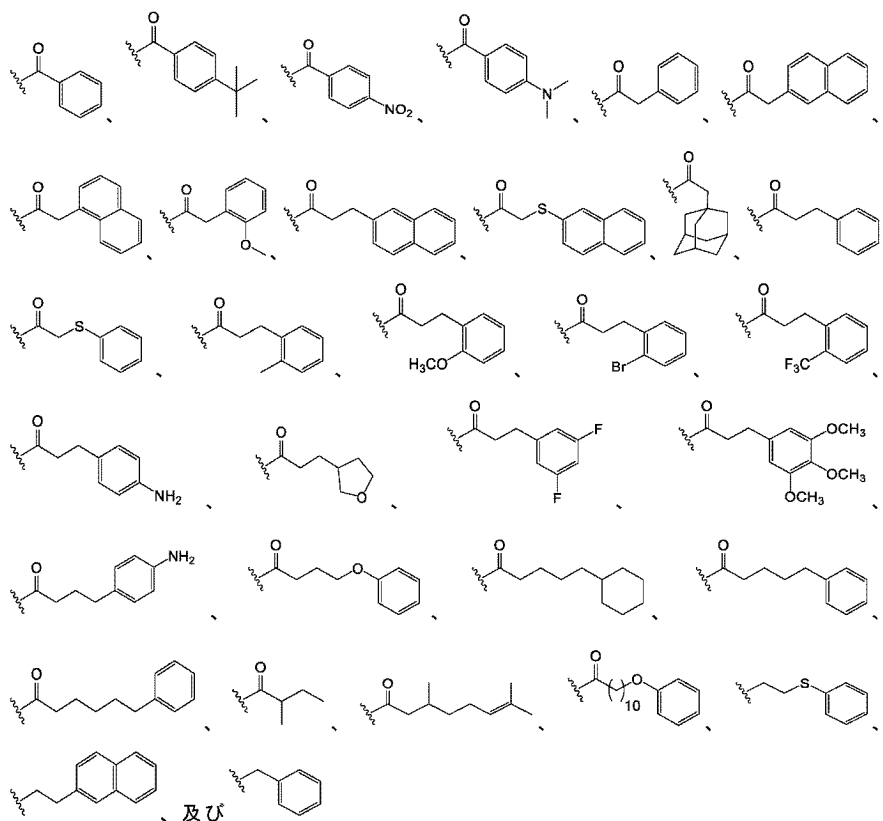
20

30

40

50

【化 20】



10

20

から選択され、R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、各EはFcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）を含み、各L－A₁中のLは、E中のヒンジシステインの中の硫黄原子とA₁とに共有結合しているリンカーであり、Tは1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、2つの硫黄原子に連結されている2本の波線は、各L－A₁が（例えば共有結合またはリンカーによって）2つのEの中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す）、

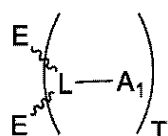
30

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁は独立して式（A－I）～（A－V）のいずれか1つから選択され得る。

【0011】

別の態様において、本発明は、式（2）で表される複合体：

【化 21】

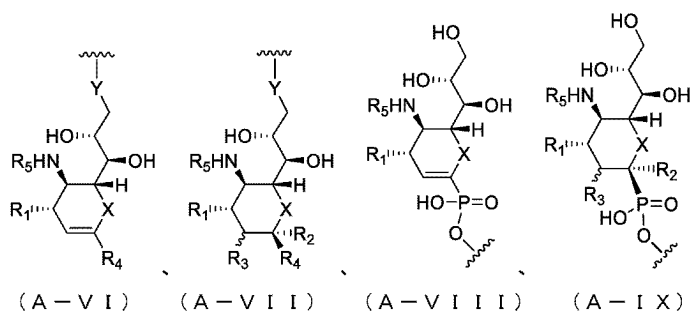


(2)

〔式中、各A₁は独立して式（A－VI）～（A－IX）：

50

【化 2 2】

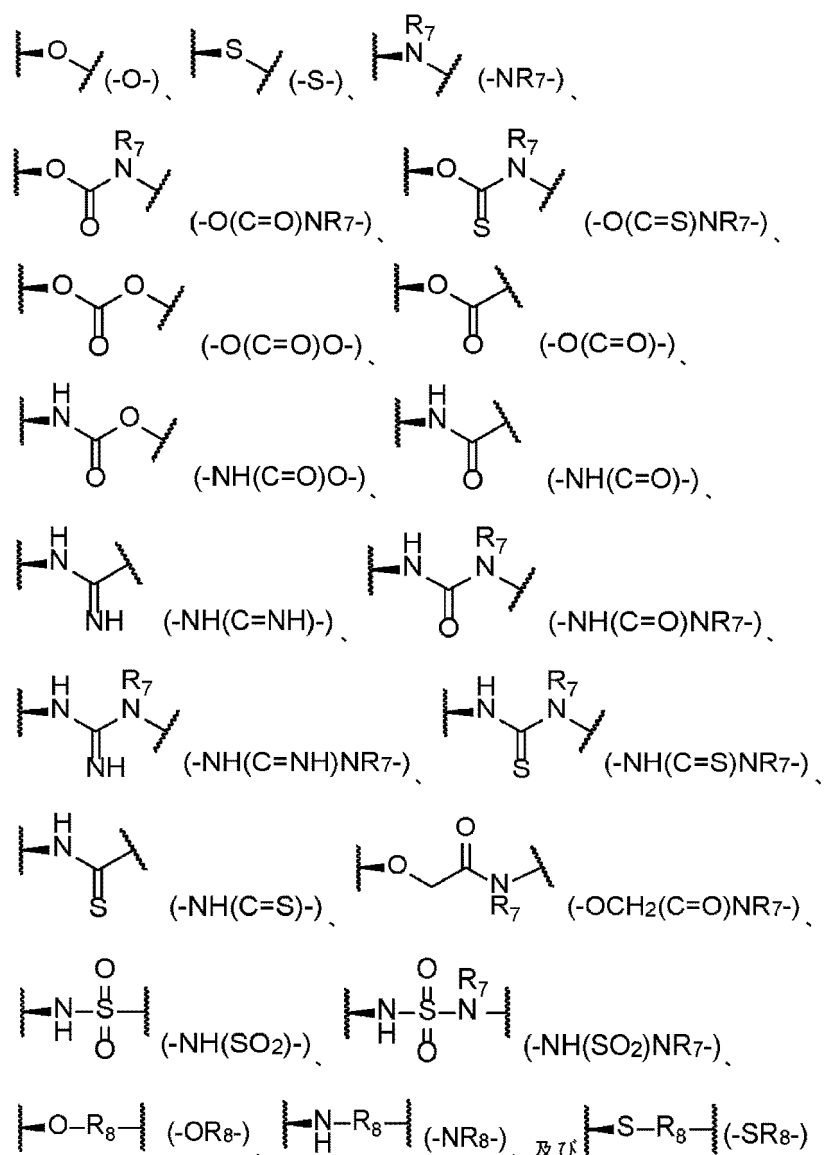


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 2 3】



20

30

40

から選択され、 R_6 は、

50

を含む。

【0014】

いくつかの実施形態では、各 E は、配列

MVRSDKHTCPCPCPC*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号11)

を含む。

【0015】

いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも1つは、配列番号10または配列番号11のヒンジシステイン、すなわち配列番号10または配列番号11のCys10、Cys13、Cys16またはCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子は、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys10とCys13、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys10とCys16、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys30とCys18、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys13とCys36、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys13及びCys38、及び／または配列番号10もしくは配列番号11の中のCys36とCys38に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0016】

いくつかの実施形態では、Tが2である場合、対になっている硫黄原子は、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys10とCys13、または配列番号10もしくは配列番号11の中のCys36とCys38（例えばそれに対応する硫黄原子）である。

【0017】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から1つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L-Aはそれに結合している硫黄原子と一緒に2つのFcドメイン（例えば、配列番号10または配列番号11の配列を含む2つのFcドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys16に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys16に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0018】

いくつかの実施形態では、Tが2である場合、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、Tが2である場合、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番

10

20

30

40

50

10

20

30

40

からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 3 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

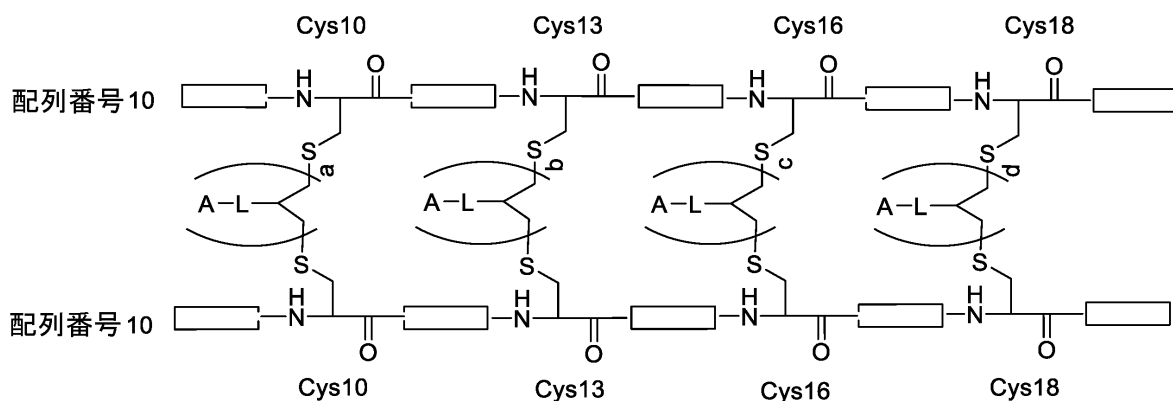
【0022】

いくつかの実施形態では、T が 3 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0023】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化 25】



〔式中、a、b、c 及び d の各々は独立して 0 または 1 であり、a、b、c または d が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕を有する。

【0024】

いくつかの実施形態では、a は 1 であり、b、c 及び d は 0 である。いくつかの実施形

態では、a 及び b は 1 であり、c 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、a 及び c は 1 であり、b 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、a 及び d は 1 であり、b 及び c は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b 及び c は 1 であり、d は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b 及び d は 1 であり、c は 0 である。いくつかの実施形態では、a、c 及び d は 1 であり、b は 0 である。いくつかの実施形態では、b 及び c は 1 であり、a 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、b 及び d は 1 であり、a 及び c は 0 である。いくつかの実施形態では、b、c 及び d は 1 であり、a は 0 である。いくつかの実施形態では、c 及び d は 1 であり、a 及び b は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b、c 及び d は 1 である。

【0025】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 4)

10

を含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 33)

20

を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも 1 つは、配列番号 4 または配列番号 33 のヒンジシステイン、すなわち Cys10 及び／または Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、配列番号 4 または配列番号 33 の中の Cys10 及び Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

30

【0028】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から 1 つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L-A はそれに結合している硫黄原子と一緒に 2 つの Fc ドメイン（例えば、配列番号 4 または配列番号 33 の配列を含む 2 つの Fc ドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 2 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

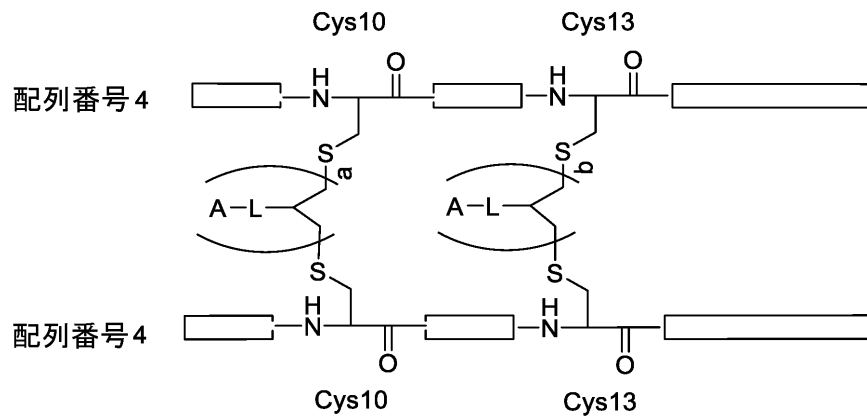
40

50

【0029】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化26】



10

〔式中、 a 及び b の各々は独立して 0 または 1 であり、 a または b が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕

を有する。いくつかの実施形態では、 a は 1 であり、 b は 0 である。いくつかの実施形態では、 a は 0 であり、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 a 及び b は 1 である。

【0030】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH (配列番号 8)

20

を含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも 1 つは、配列番号 8 のヒンジシステイン、すなわち Cys10 及び／または Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、配列番号 8 の中の Cys10 及び Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

30

【0032】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から 1 つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L-A はそれに結合している硫黄原子と一緒に 2 つの Fc ドメイン（例えば、配列番号 8 の配列を含む 2 つの Fc ドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 2 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び 1 つの E からの配列番号 8 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

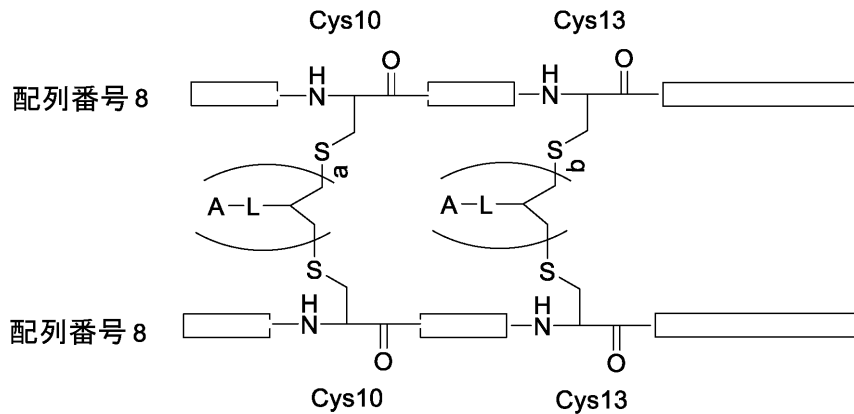
40

【0033】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

50

【化 2 7】



10

〔式中、 a 及び b の各々は独立して 0 または 1 であり、 a または b が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕

を有する。いくつかの実施形態では、 a は 1 であり、 b は 0 である。いくつかの実施形態では、 a は 0 であり、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 a 及び b は 1 である。

【0034】

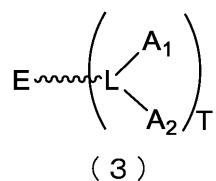
別の態様において本発明はまた、先の態様のいずれかに記載の複合体の集団を特徴とし、ここで、 T の平均値は 1～20 である（例えば、 T の平均値は、1～2、1～3、1～4、1～5、5～10、10～15、または 15～20 である）。いくつかの実施形態では、 T の平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である。

20

【0035】

別の態様において本発明は、式 (3) で表される複合体：

【化 2 8】



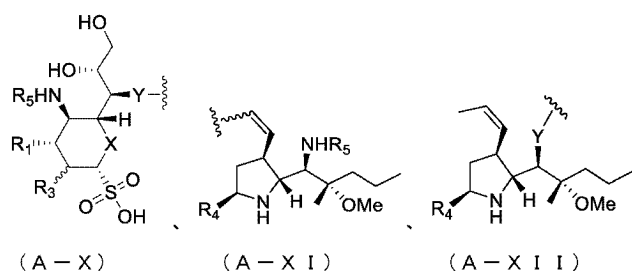
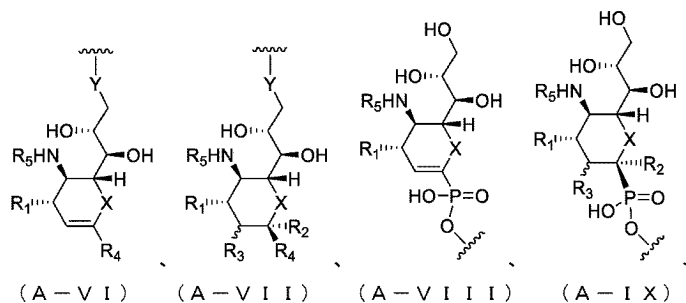
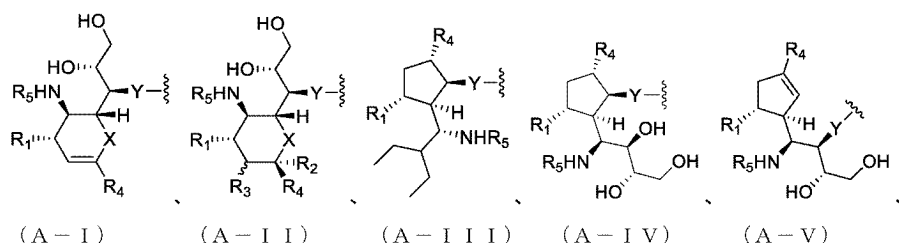
30

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ～ (A-VII) 〕：

40

50

【化 29】



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、及び $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択され、 R_4 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、 R_5 は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、 X は、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択され、 Y は、

10

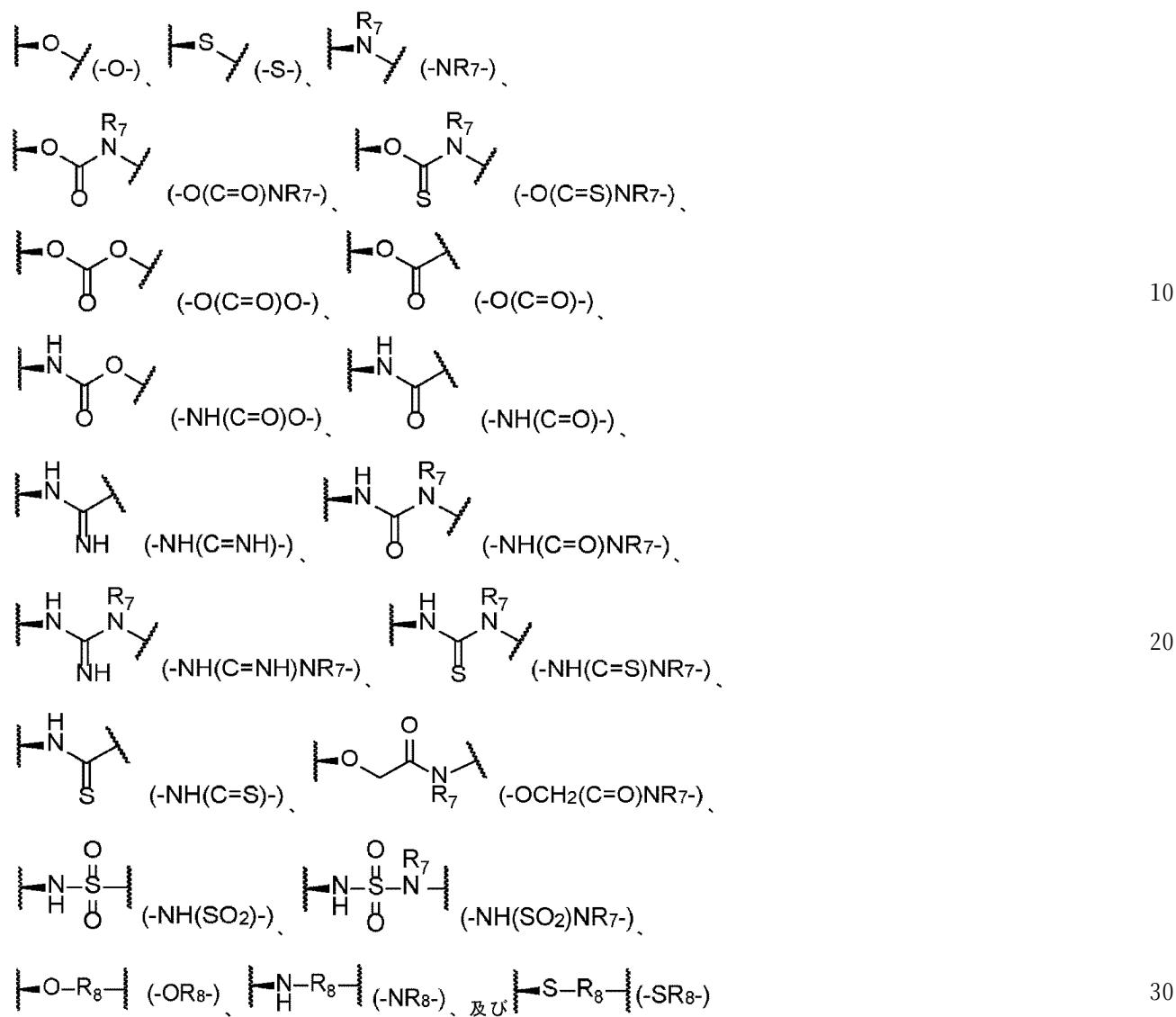
20

30

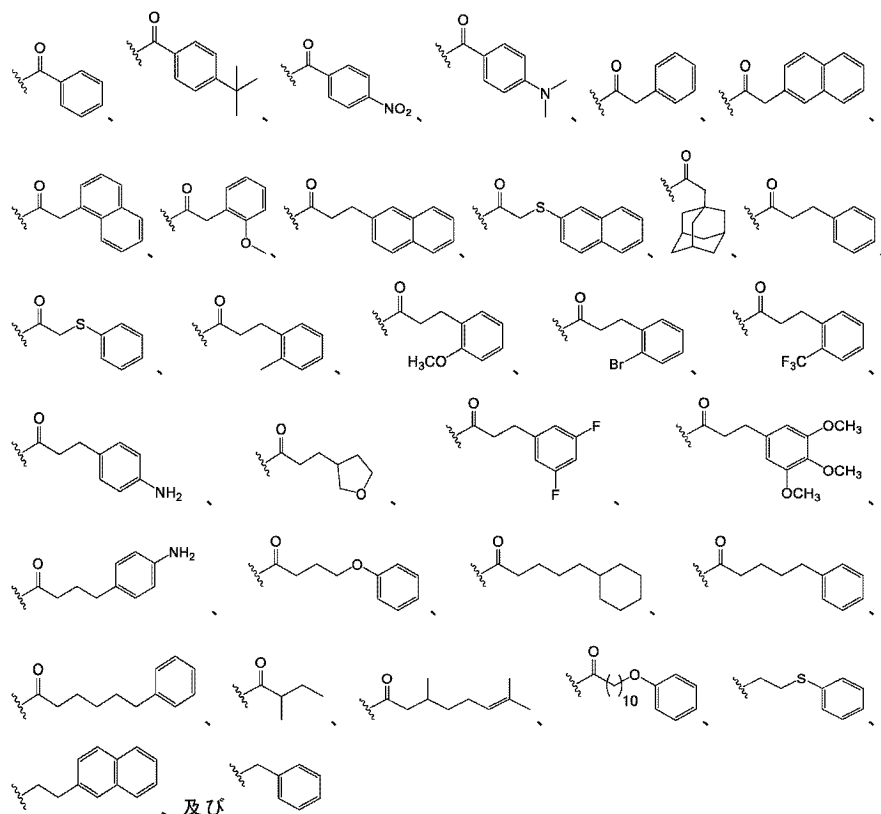
40

50

【化 3 0】

から選択され、 R_6 は、

【化 3 1】



10

20

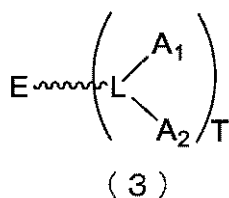
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中のヒンジステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジステインの硫黄原子に共有結合していることを表す）、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

30

【0036】

別の態様において本発明は、式（3）で表される複合体：

【化 3 2】



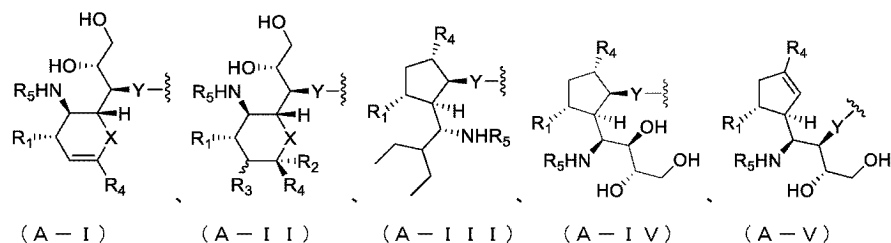
(3)

40

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（A-I）～（A-V）：

50

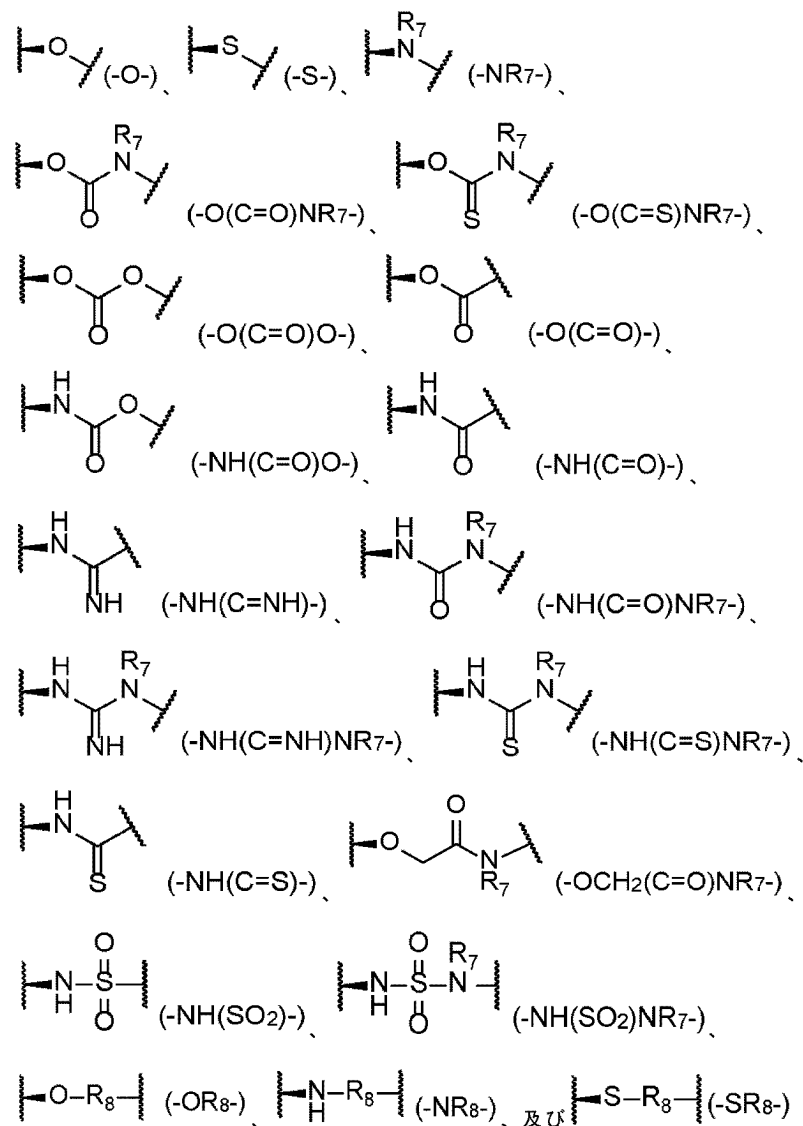
【化 3 3】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 3 4】



から選択され、 R_6 は、

10

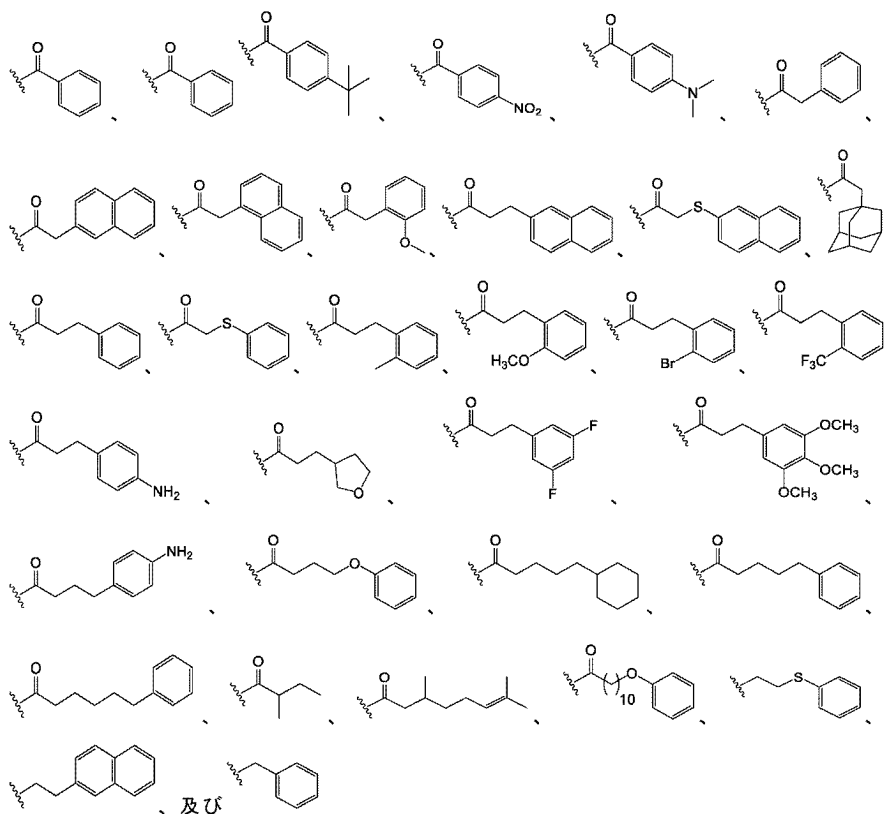
20

30

40

50

【化 3 5】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジシステインの硫黄原子に共有結合していることを表す）、
 またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

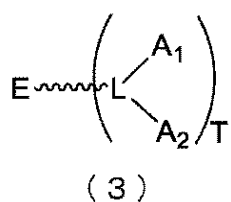
30

【0037】

別の態様において本発明は、式（3）で表される複合体：

40

【化 3 6】

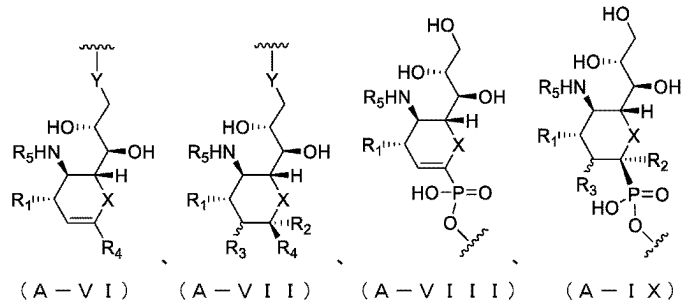


(3)

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（A-VI）～（A-IX）：

50

【化 3 7】

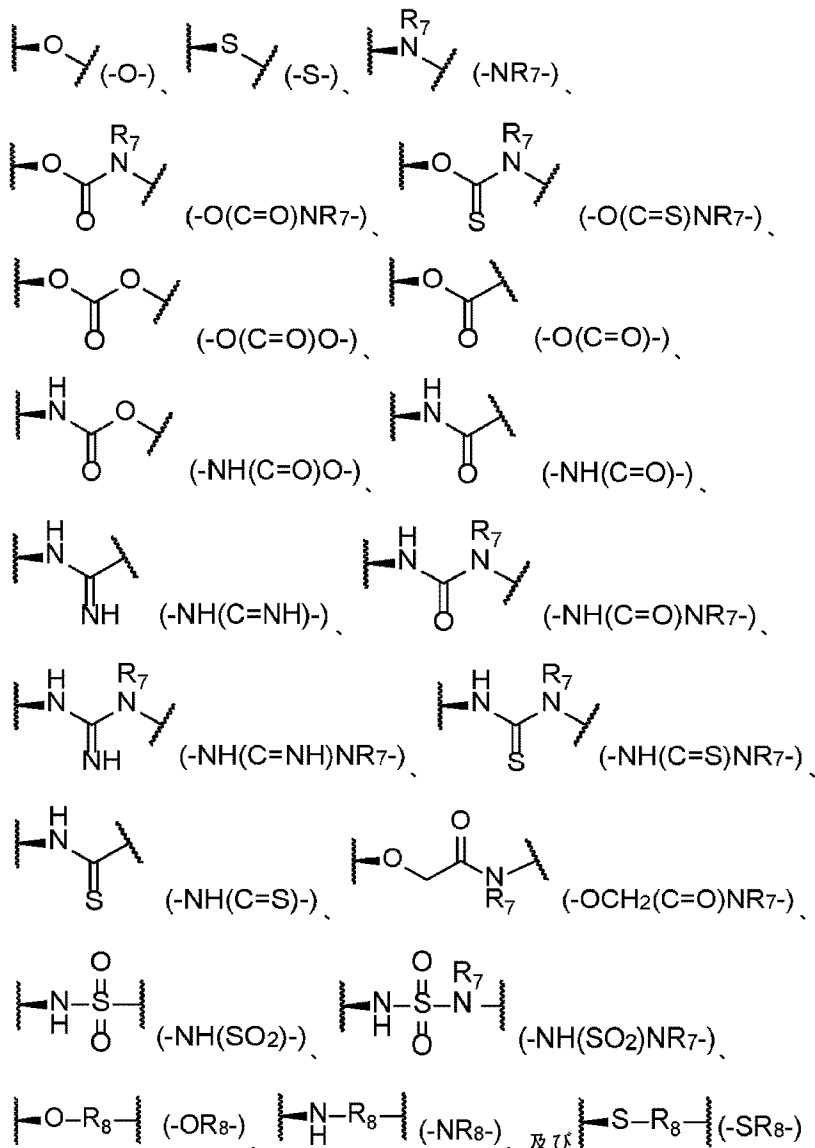


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 3 8】



20

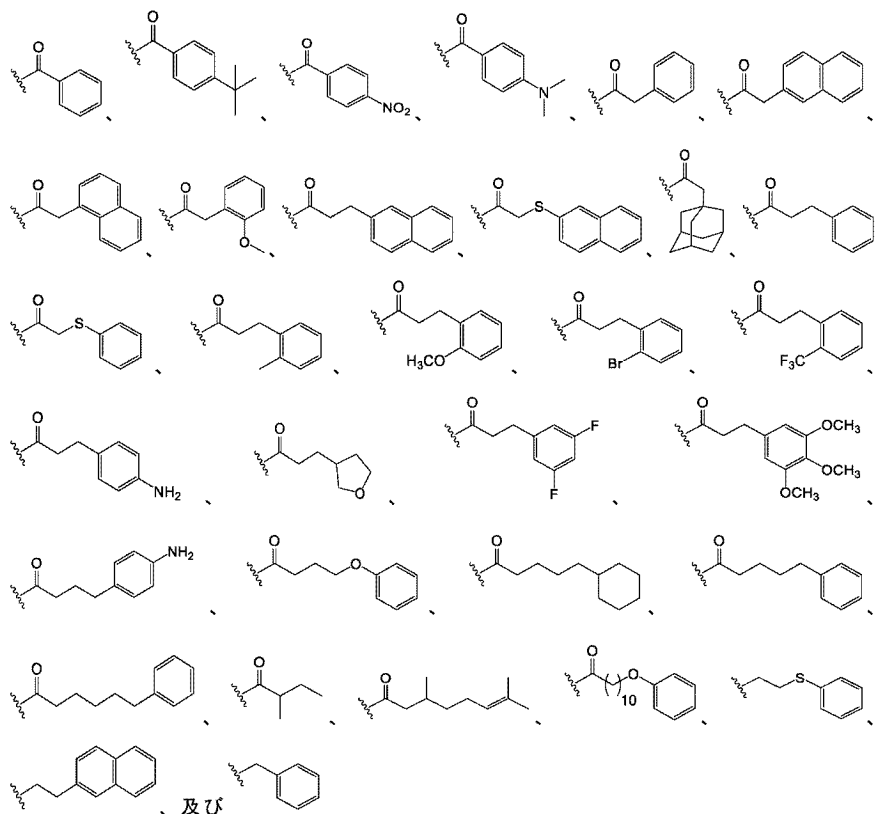
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 3 9】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジシステインの硫黄原子に共有結合していることを表す）、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

30

【0038】

いくつかの実施形態では、各 E は、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体を含む。

【0039】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPPC*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
 DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
 YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
 QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH (配列番号10)

40

50

を含む。

【0040】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPPC*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVWVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号11)

を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも1つは、配列番号10または配列番号11のヒンジシステイン、すなわち配列番号10または配列番号11のCys10、Cys13、Cys16またはCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子は、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys10とCys13、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys10とCys16、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys30とCys18、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys13とCys36、配列番号10もしくは配列番号11の中のCys13及びCys38、及び／または配列番号10もしくは配列番号11の中のCys36とCys38に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0042】

いくつかの実施形態では、Tが2である場合、対になっている硫黄原子は、配列番号10または配列番号11の中のCys10とCys13、及び配列番号10または配列番号11の中のCys36とCys38に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0043】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から1つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L-Aはそれに結合している硫黄原子と一緒に2つのFcドメイン（例えば、配列番号10または配列番号11の配列を含む2つのFcドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys16に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys16に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys18に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0044】

いくつかの実施形態では、Tが2である場合、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys10に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう1つのEからの配列番号10または配列番号11のCys13に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、Tが2である場合、硫黄原子の対は、1つのEからの配列番

10

20

30

40

50

10

20

30

40

からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 3 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

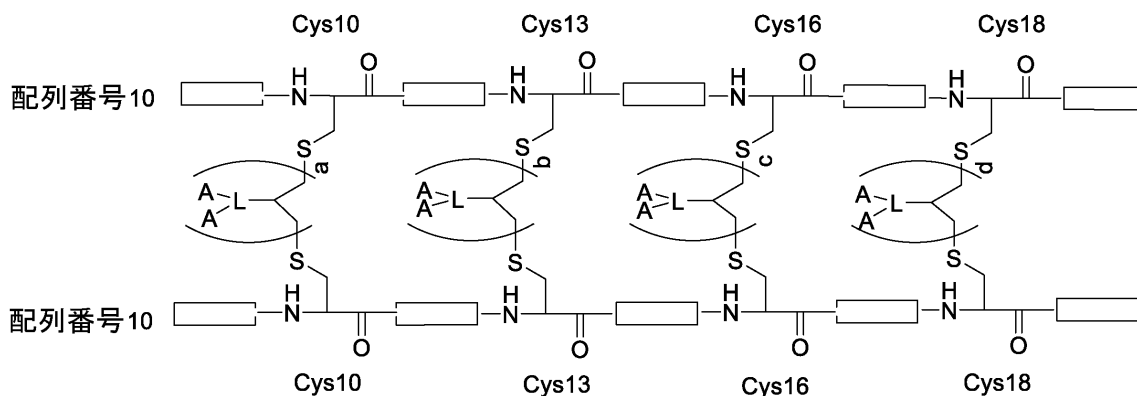
【0048】

いくつかの実施形態では、T が 3 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 16 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）； 及び 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 10 または配列番号 11 の C y s 18 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0049】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化 40】



〔式中、a、b、c 及び d の各々は独立して 0 または 1 であり、a、b、c または d が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕を有する。

【0050】

いくつかの実施形態では、a は 1 であり、b、c 及び d は 0 である。いくつかの実施形

態では、a 及び b は 1 であり、c 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、a 及び c は 1 であり、b 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、a 及び d は 1 であり、b 及び c は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b 及び c は 1 であり、d は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b 及び d は 1 であり、c は 0 である。いくつかの実施形態では、a、c 及び d は 1 であり、b は 0 である。いくつかの実施形態では、b 及び c は 1 であり、a 及び d は 0 である。いくつかの実施形態では、b 及び d は 1 であり、a 及び c は 0 である。いくつかの実施形態では、b、c 及び d は 1 であり、a は 0 である。いくつかの実施形態では、c 及び d は 1 であり、a 及び b は 0 である。いくつかの実施形態では、a、b、c 及び d は 1 である。

【0051】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 4)

10

を含む。

【0052】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 33)

20

を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも 1 つは、配列番号 4 または配列番号 33 のヒンジシステイン、すなわち C y s 10 及び／または C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、配列番号 4 または配列番号 33 の中の C y s 10 及び C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

30

【0054】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から 1 つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L - A はそれに結合している硫黄原子と一緒に 2 つの F c ドメイン（例えば、配列番号 4 または配列番号 33 の配列を含む 2 つの F c ドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 2 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 4 または配列番号 33 の C y s 13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

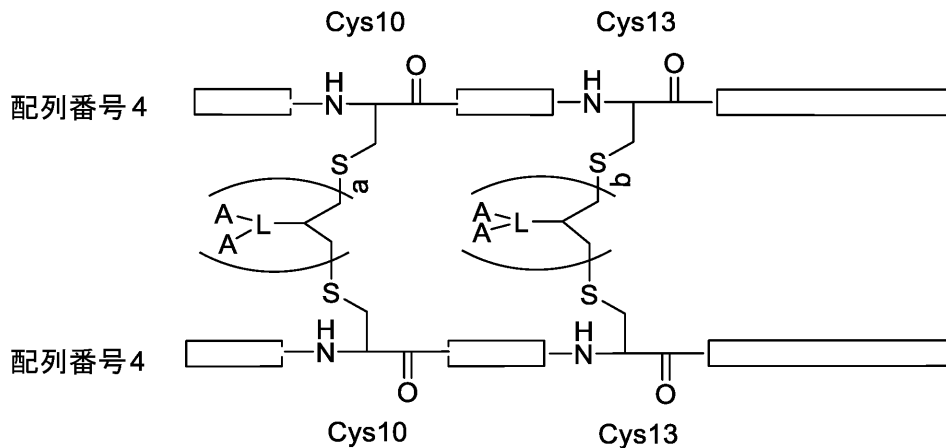
40

50

【0055】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化41】



〔式中、 a 及び b の各々は独立して 0 または 1 であり、 a または b が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕

を有する。いくつかの実施形態では、 a は 1 であり、 b は 0 である。いくつかの実施形態では、 a は 0 であり、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 a 及び b は 1 である。

【0056】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHHH (配列番号 8)

を含む。

【0057】

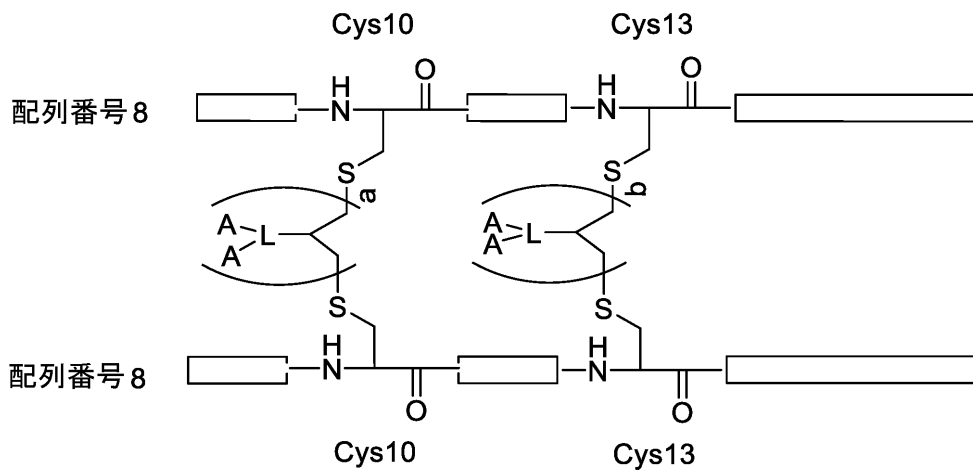
いくつかの実施形態では、対になっている硫黄原子の少なくとも 1 つは、配列番号 8 のヒンジシステイン、すなわち C y s 1 0 及び／または C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、配列番号 8 の中の C y s 1 0 及び C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0058】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、各 E から 1 つずつの、システインの硫黄原子を含み、つまり、L - A はそれに結合している硫黄原子と一緒に 2 つの F c ドメイン（例えば、配列番号 8 の配列を含む 2 つの F c ドメイン）の間の架橋を形成している。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 0 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 0 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、T が 2 である場合、硫黄原子の対は、1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 0 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 0 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）、及び 1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）と、もう 1 つの E からの配列番号 8 の C y s 1 3 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。

【0059】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：
【化 4 2】



10

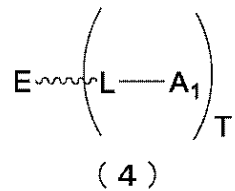
〔式中、 a 及び b の各々は独立して 0 または 1 であり、 a または b が 0 であるとき 2 つの硫黄原子はジスルフィド結合を形成している〕
を有する。いくつかの実施形態では、 a は 1 であり、 b は 0 である。いくつかの実施形態では、 a は 0 であり、 b は 1 である。いくつかの実施形態では、 a 及び b は 1 である。

20

【0060】

別の態様において本発明は、式 (4) で表される複合体：

【化 4 3】



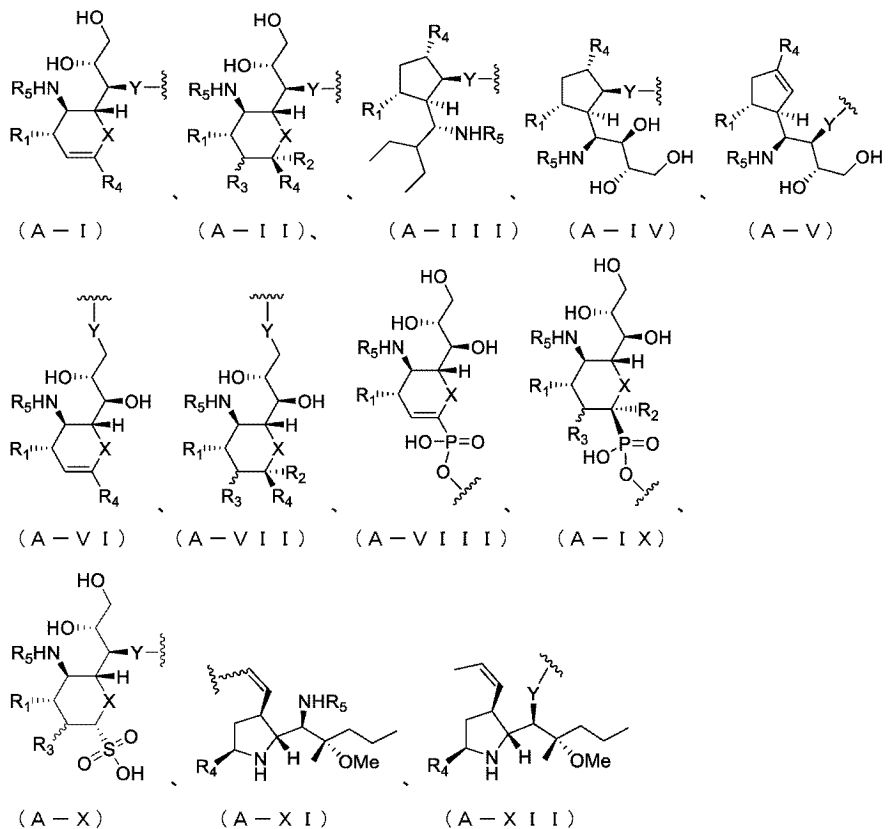
30

〔式中、各 A_1 は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

40

50

【化 4 4】



10

20

のいずれか1つから選択され、

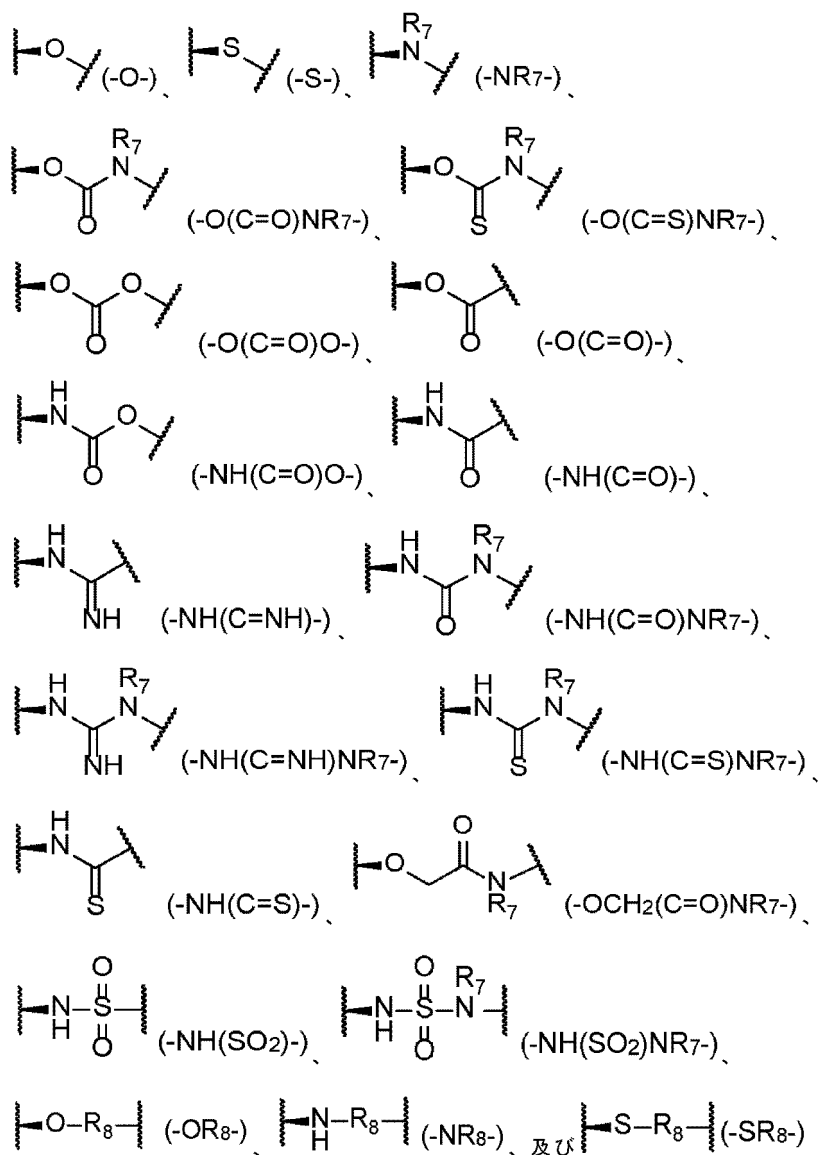
R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

50

【化 4 5】



から選択され、R₆は、

10

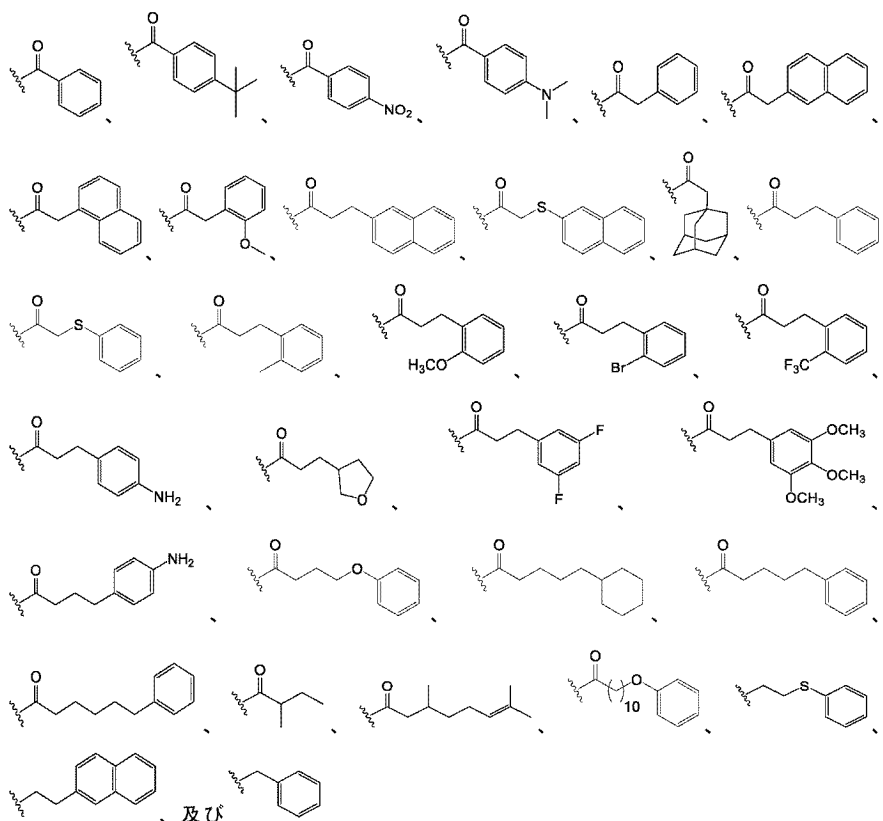
20

30

40

50

【化 4 6】



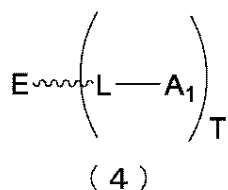
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C_{1-C_{20}}$ アルキル、 $C_{3-C_{20}}$ シクロアルキル、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 E はFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、各 $L-A_1$ 中の L は、 E 中のヒンジシステムの硫黄原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジシステムの硫黄原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は式 $(A-I) \sim (A-XII)$ のいずれか1つから独立して選択され得る。

【 0 0 6 1 】

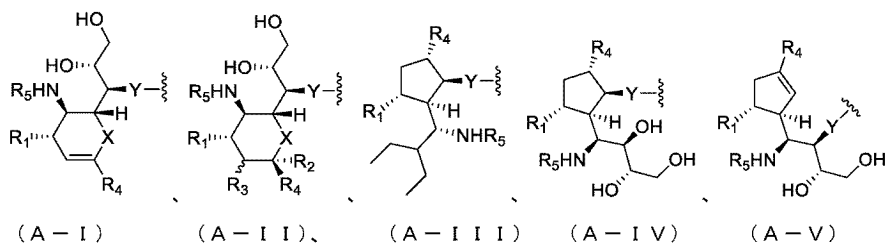
別の態様において本発明は、式（４）で表される複合体：

【化 4 7】



〔式中、各 A_1 は独立して式 $(A-I) \sim (A-V)$:

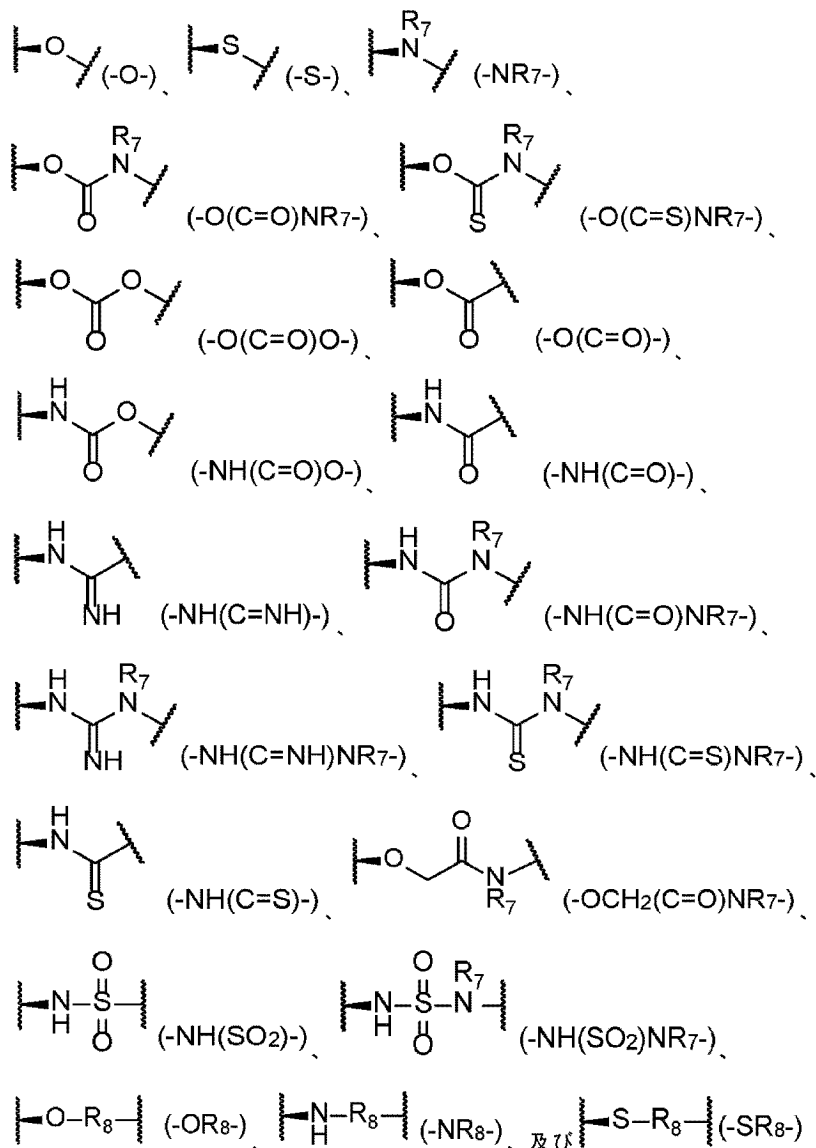
【化 4 8】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 4 9】



から選択され、 R_6 は、

10

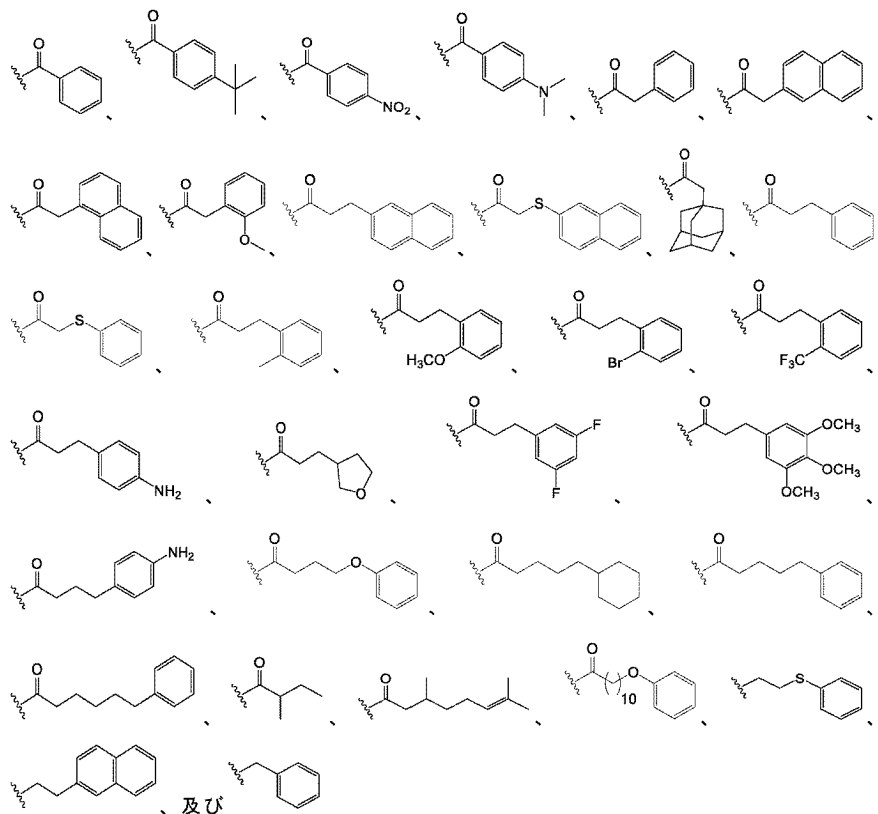
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 $L-A_1$ 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジシステインの硫黄原子に共有結合していることを表す）、

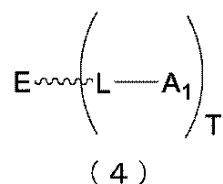
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は式（ $A-I$ ）～（ $A-V$ ）のいずれか1つから独立して選択され得る。

30

【0062】

別の態様において本発明は、式（4）で表される複合体：

【化 5 1】

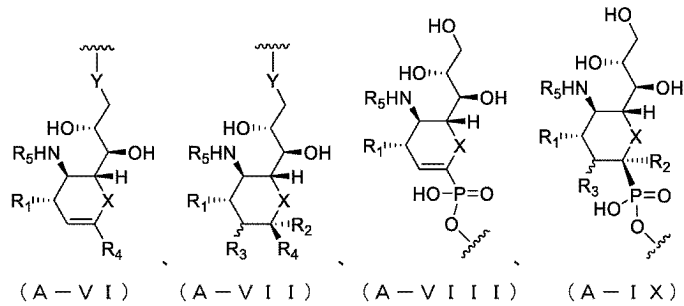


(4)

〔式中、各 A_1 は独立して式（ $A-VI$ ）～（ $A-IX$ ）：

50

【化 5 2】

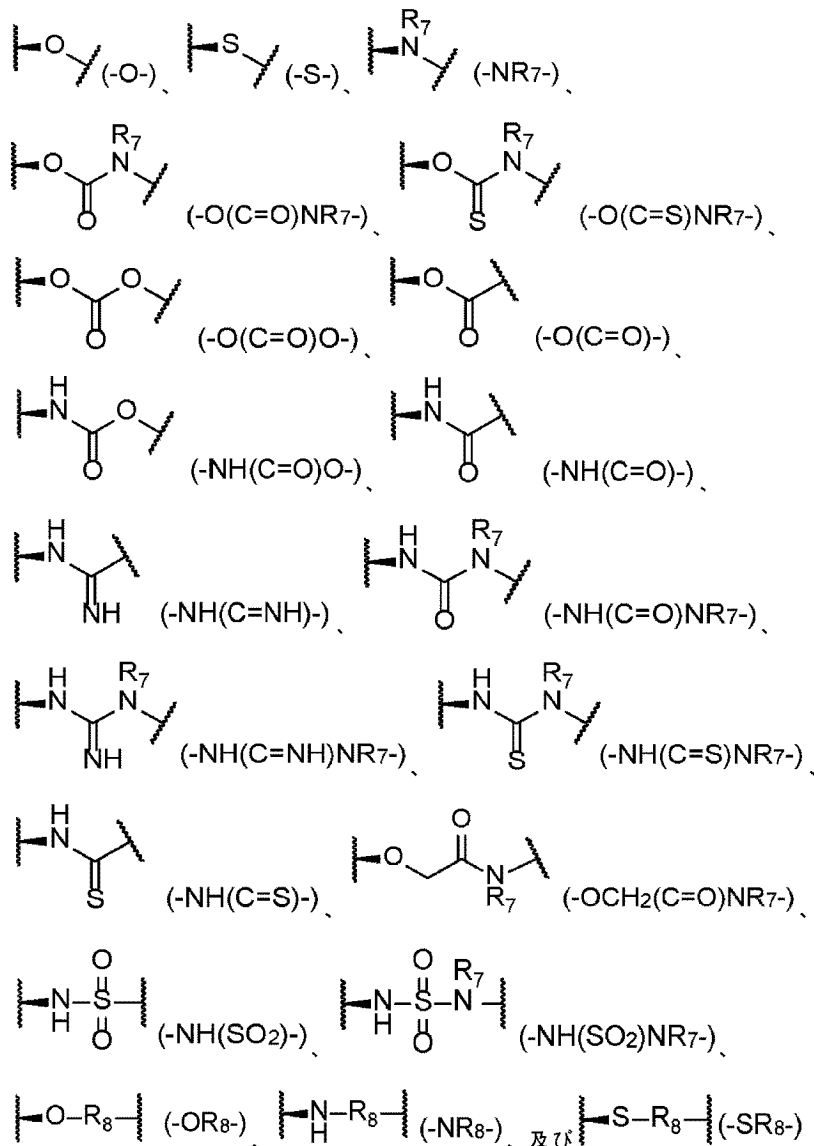


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 5 3】



20

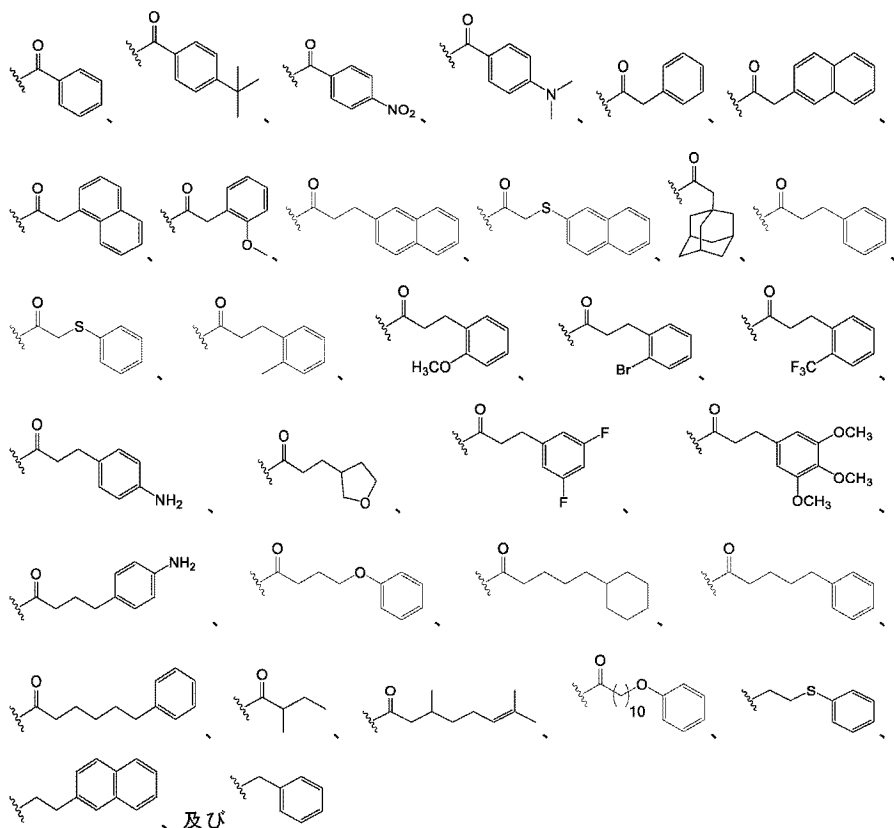
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 5 4】



から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 $L-A_1$ 中の L は、 E 中のヒンジシステムの硫黄原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中のヒンジシステムの硫黄原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は式（ $A-VI$ ）～（ $A-IX$ ）のいずれか1つから独立して選択され得る。

【0063】

いくつかの実施形態では、各 E は、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体を表す。

【0064】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号4)

を含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、各 E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 33)

を含む。

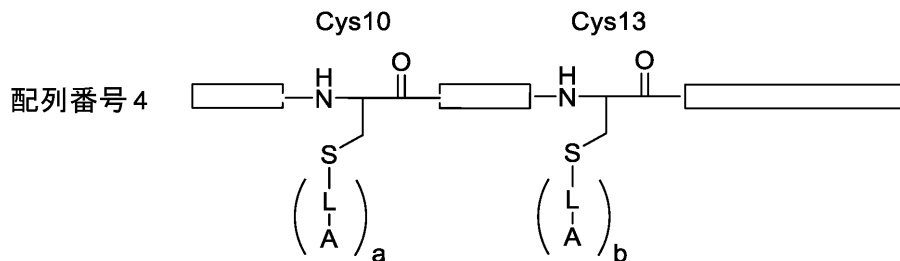
【0066】

いくつかの実施形態では、硫黄原子の少なくとも 1 つは、配列番号 4 または配列番号 33 のヒンジシステイン、すなわち Cys10 及び／または Cys13 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、硫黄原子は、配列番号 4 または配列番号 33 の中の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）である。いくつかの実施形態では、配列番号 4 または配列番号 33 の中の Cys10 に対応する硫黄原子（例えばその硫黄原子）。

【0067】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化 55】



〔式中、a 及び b の各々は独立して 0 または 1 であり、a または b が 0 であるとき硫黄原子はチオールである〕

を有する。いくつかの実施形態では、a は 1 であり、b は 0 である。いくつかの実施形態では、a は 0 であり、b は 1 である。いくつかの実施形態では、a 及び b は 1 である。

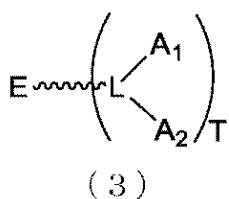
【0068】

別の態様において本発明は複合体の集団を特徴とし、ここで、T の平均値は 1～20 である（例えば、T の平均値は、1～2、1～3、1～4、1～5、5～10、10～15、または 15～20 である）。いくつかの実施形態では、T の平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である。

【0069】

別の態様において本発明は、式 (3) で表される複合体：

【化 56】



〔式中、各 A₁ 及び各 A₂ は独立して式 (A-I) ～ (A-XII) 〕：

10

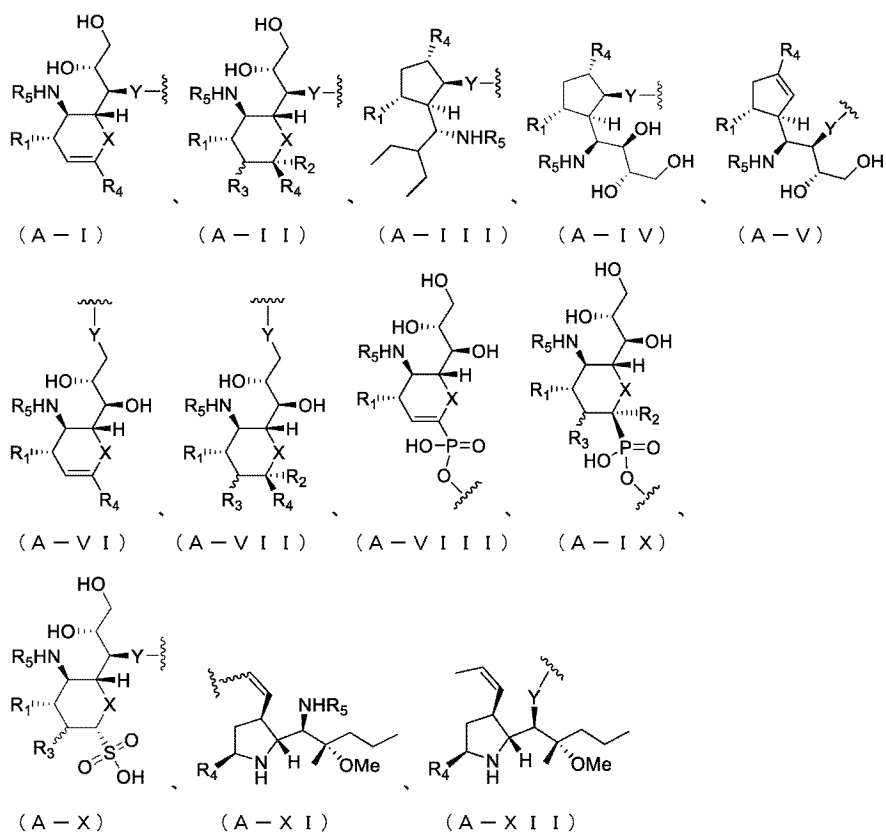
20

30

40

50

【化 57】



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

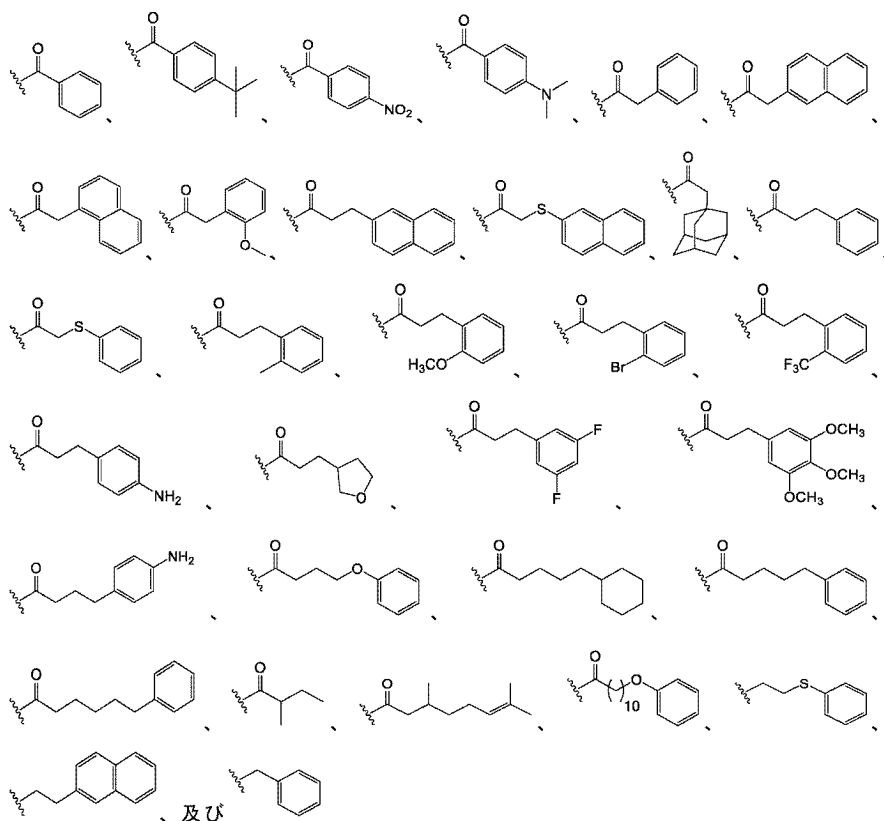
50

—O— (—O—), —S— (—S—), $\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=O)NR}_7\text{—}$), $\text{—O—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —O—C(=O)—O— (—O(C=O)O—), —O—C(=O)— (—O(C=O)—),
 —NH—C(=O)—O— (—NH(C=O)O—), —NH—C(=O)— (—NH(C=O)—),
 —NH—C(=NH)— (—NH(C=NH)—), $\text{—NH—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—C(=NH)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=NH)NR}_7\text{—}$), $\text{—NH—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —NH—C(=S)— (—NH(C=S)—), $\text{—O—CH}_2\text{—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—OCH}_2\text{(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)—}$), $\text{—NH—SO}_2\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—R}_8\text{—}$ ($\text{—OR}_8\text{—}$), $\text{—NH—R}_8\text{—}$ ($\text{—NR}_8\text{—}$), 及 $\text{—S—R}_8\text{—}$ ($\text{—SR}_8\text{—}$)

から選択され、 R_6 は、

50

【化 5 9】



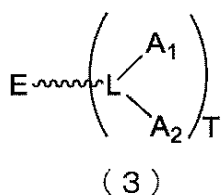
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C_{1-C_{20}}$ アルキル、 $C_{3-C_{20}}$ シクロアルキル、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 E はFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

【0 0 7 0】

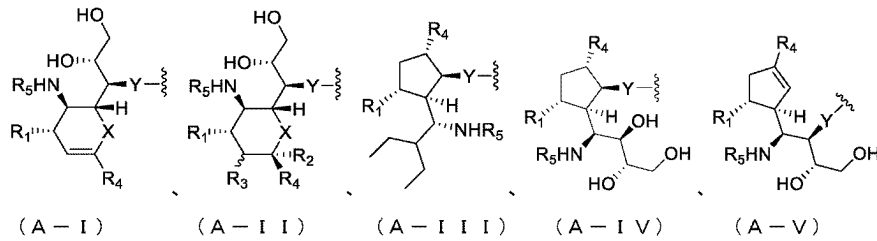
別の態様において本発明は、式（３）で表される複合体：

【化 6 0】



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-V) :

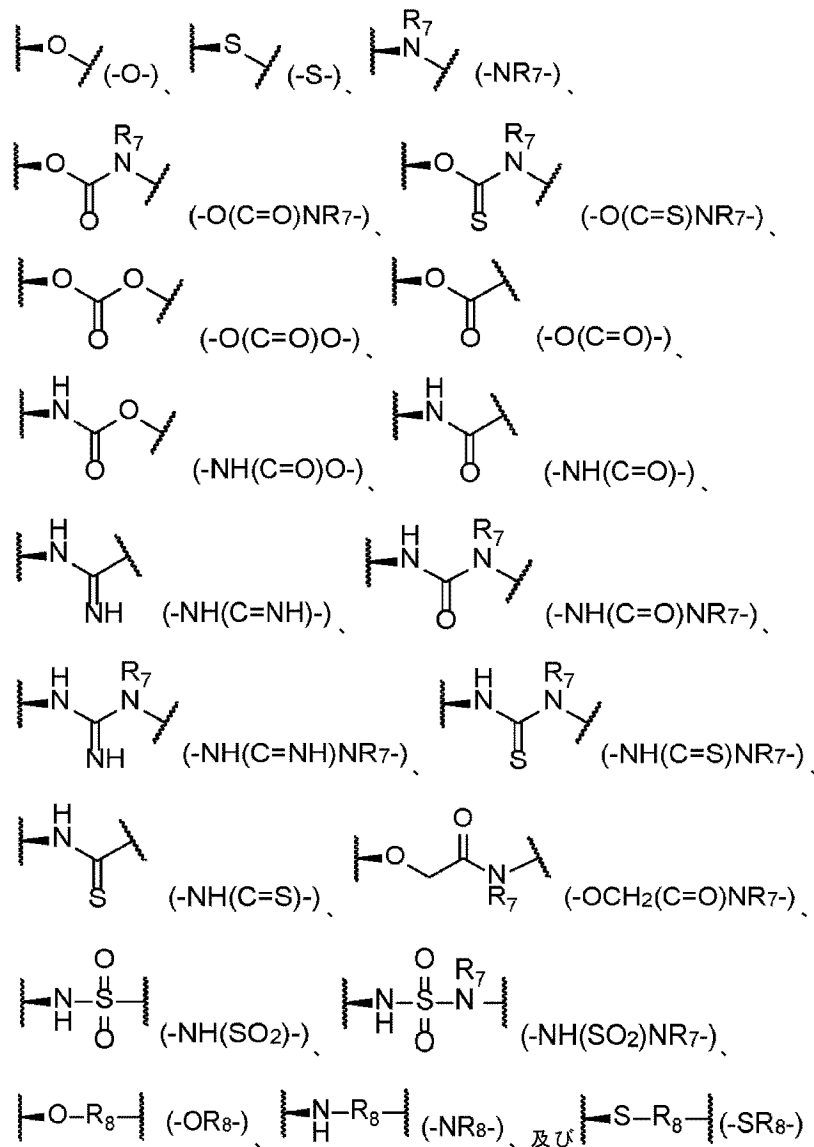
【化 6 1】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 6 2】



から選択され、 R_6 は、

10

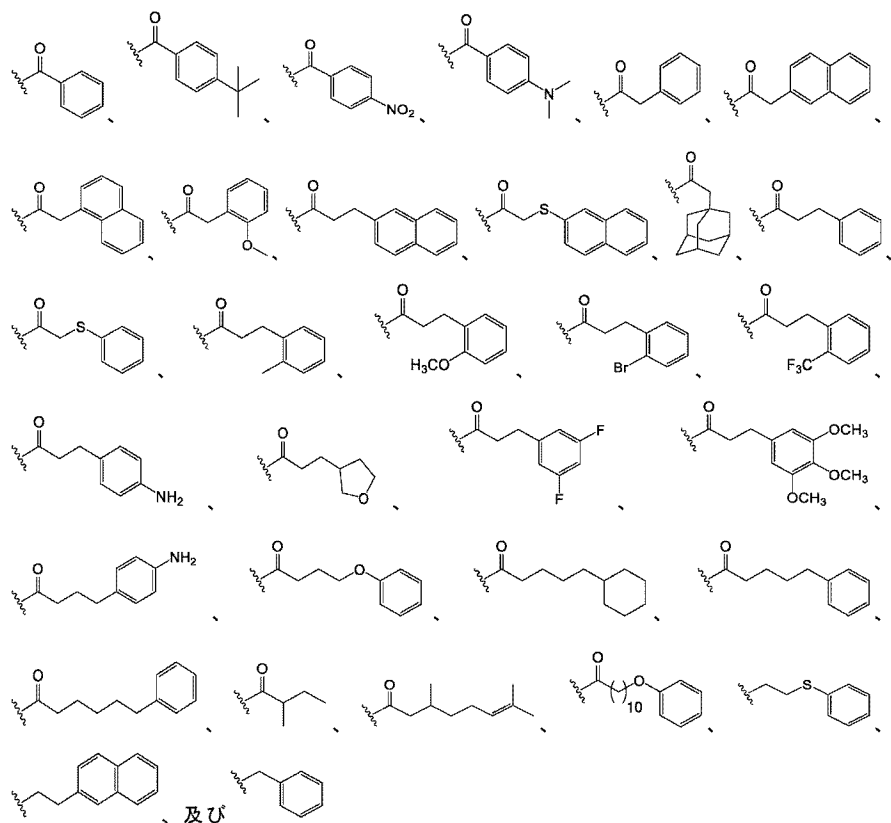
20

30

40

50

【化 6 3】



10

20

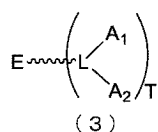
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

30

【0071】

別の態様において本発明は、式（3）で表される複合体：

【化 6 4】

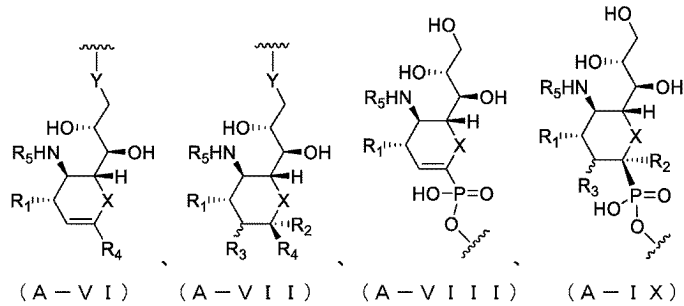


40

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（ $A-VI$ ）～（ $A-IX$ ）：

50

【化 6 5】

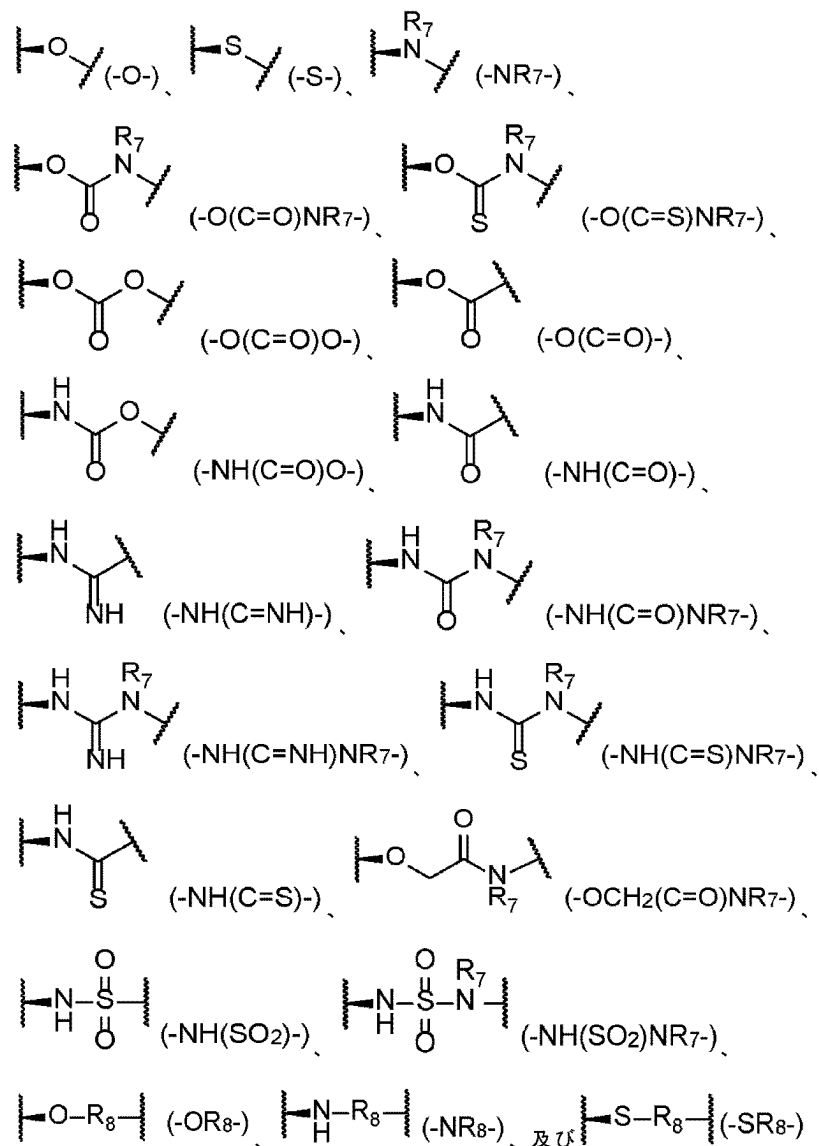


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 6 6】



20

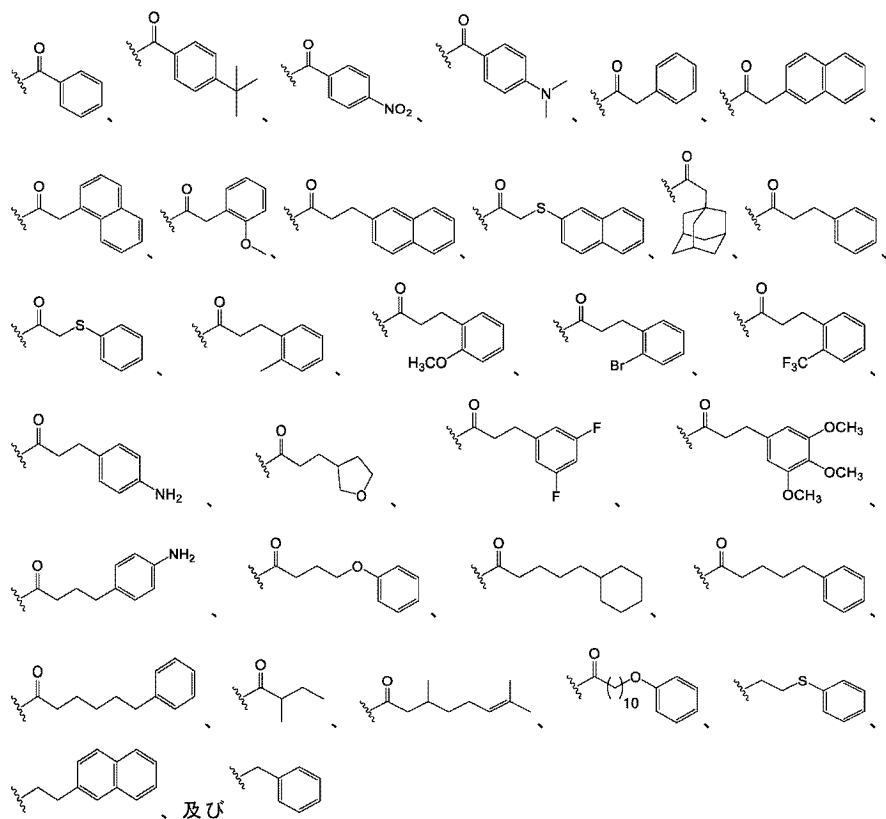
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 6 7】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E はFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

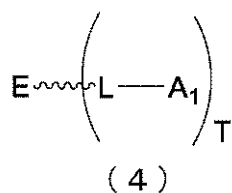
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

30

【0072】

別の態様において本発明は、式（4）で表される複合体：

【化 6 8】

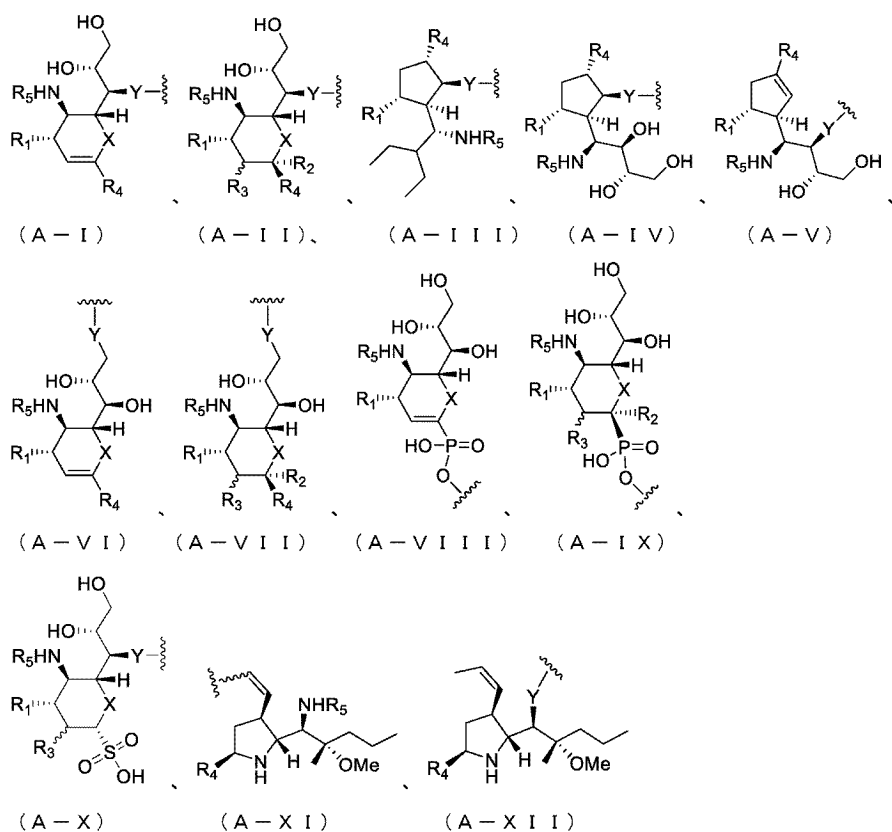


〔式中、各 A_1 は独立して式（A-I）～（A-XII）：

40

50

【化 6 9】



10

20

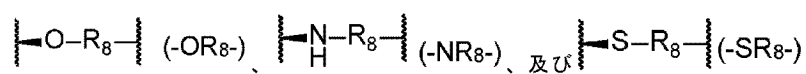
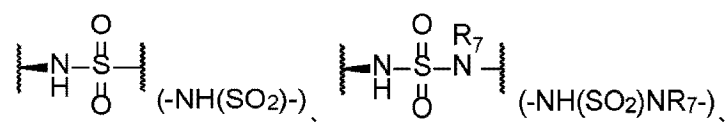
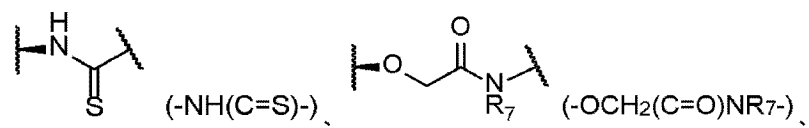
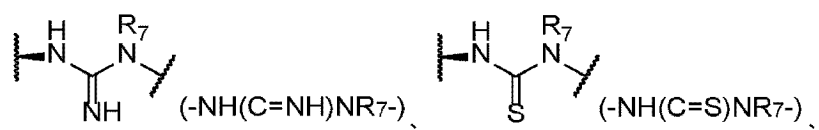
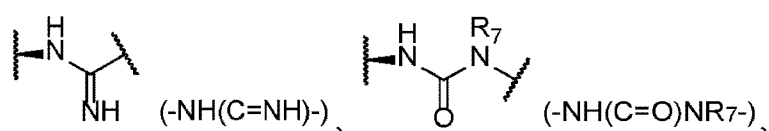
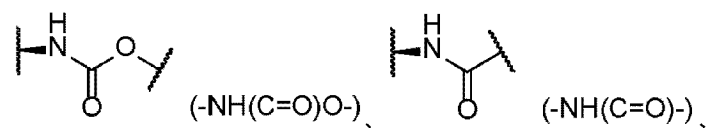
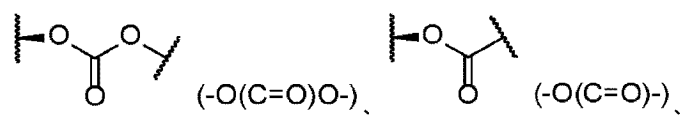
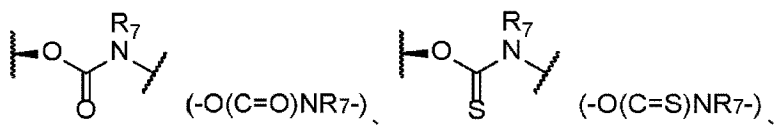
のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

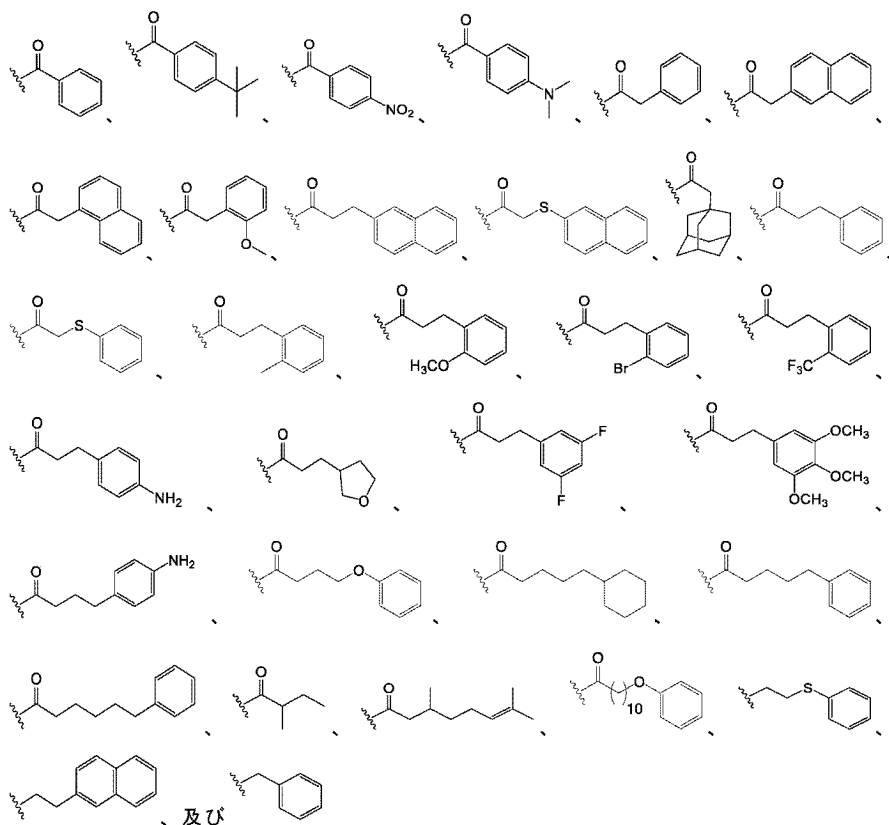
40

50

$$\text{---O---}, \text{---S---}, \text{---N}^{\text{R}_7}\text{---} \quad (-\text{NR}_7-),$$


から選択され、 R_6 は、

【化 7 1】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）を含み、各 $L-A_1$ 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

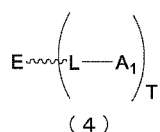
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A は式（ $A-I$ ）～（ $A-XII$ ）のいずれか1つから独立して選択され得る。

30

【0073】

別の態様において本発明は、式（4）で表される複合体：

【化 7 2】

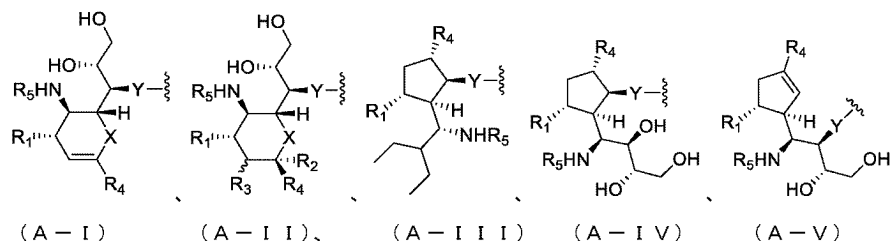


40

〔式中、各 A_1 は独立して式（ $A-I$ ）～（ $A-V$ ）：

50

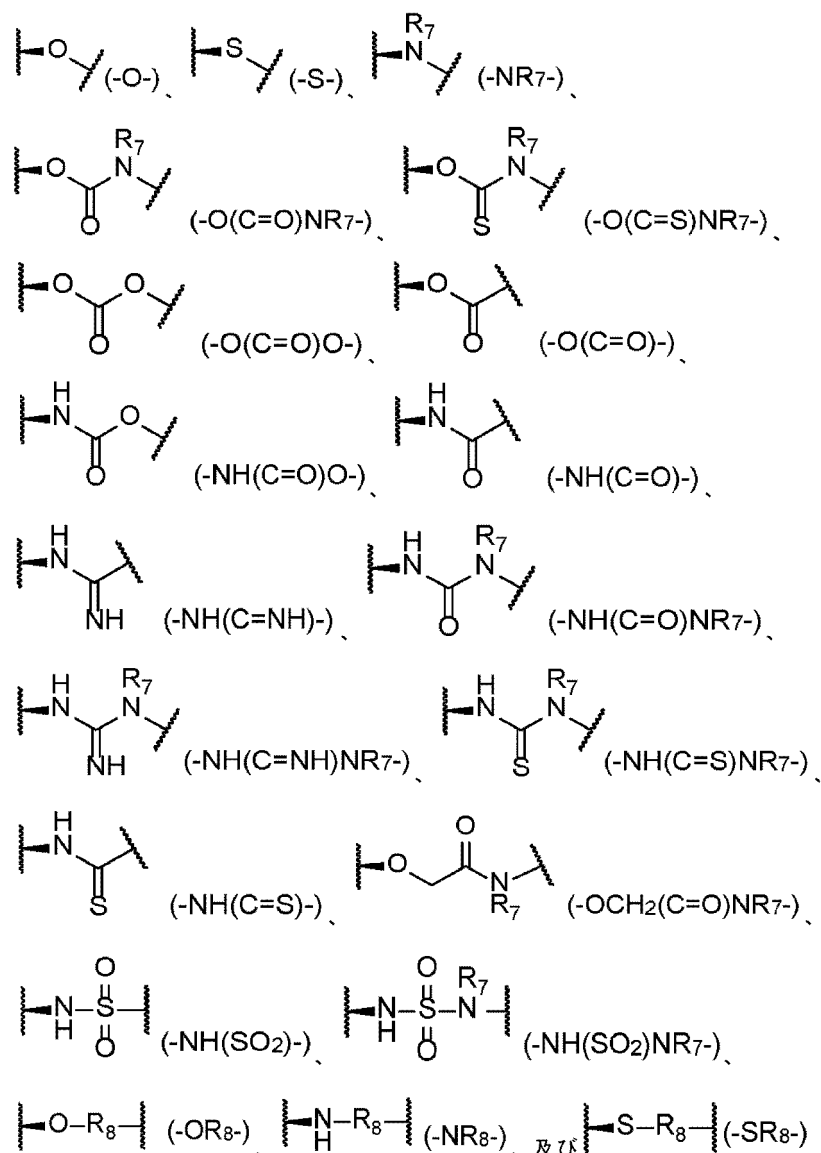
【化 7 3】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 7 4】



から選択され、 R_6 は、

10

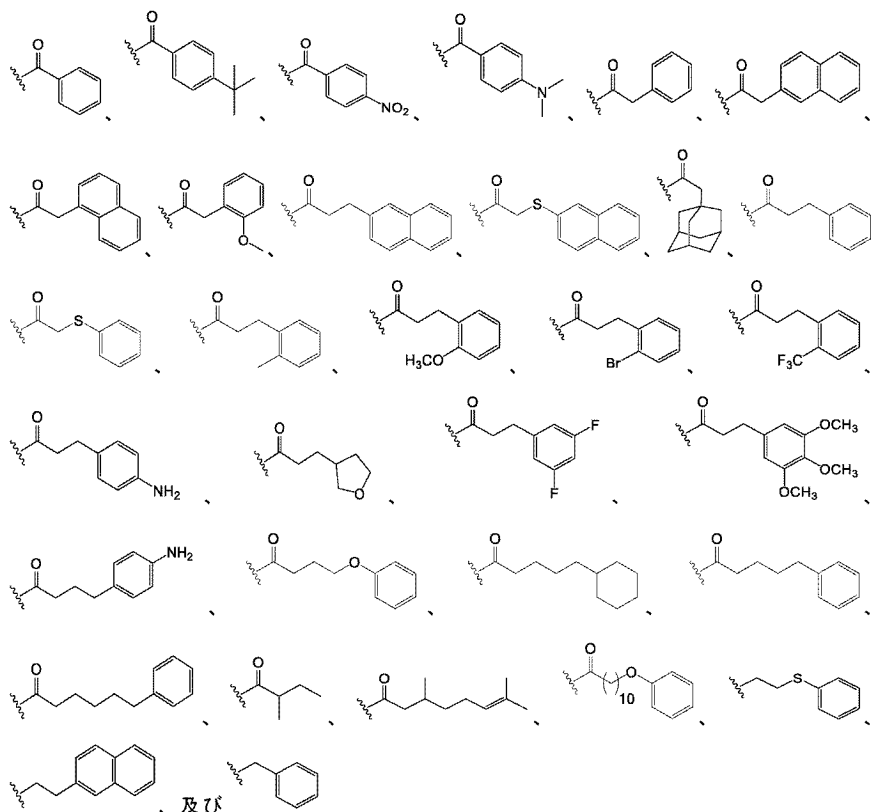
20

30

40

50

【化 7 5】



10

20

から選択され、 R_7 は、H、C1-C20アルキル、C3-C20シクロアルキル、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択され、EはFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、各L-A₁中のLは、E中の表面露出リジンの窒素原子とA₁とに共有結合しているリンカーであり、Tは1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、Eに連結されている波線は、各L-A₁が（例えば共有結合またはリンカーによって）E中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

30

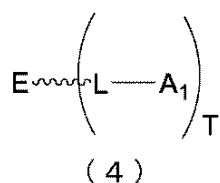
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁は式（A-I）～（A-V）のいずれか1つから独立して選択され得る。

【0074】

別の態様において本発明は、式（4）で表される複合体：

40

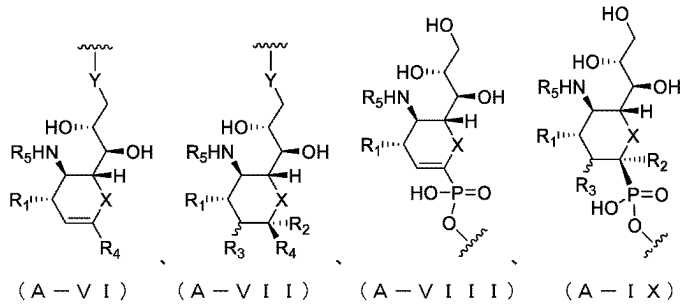
【化 7 6】



〔式中、各A₁は独立して式（A-VI）～（A-IX）：

50

【化 7 7】

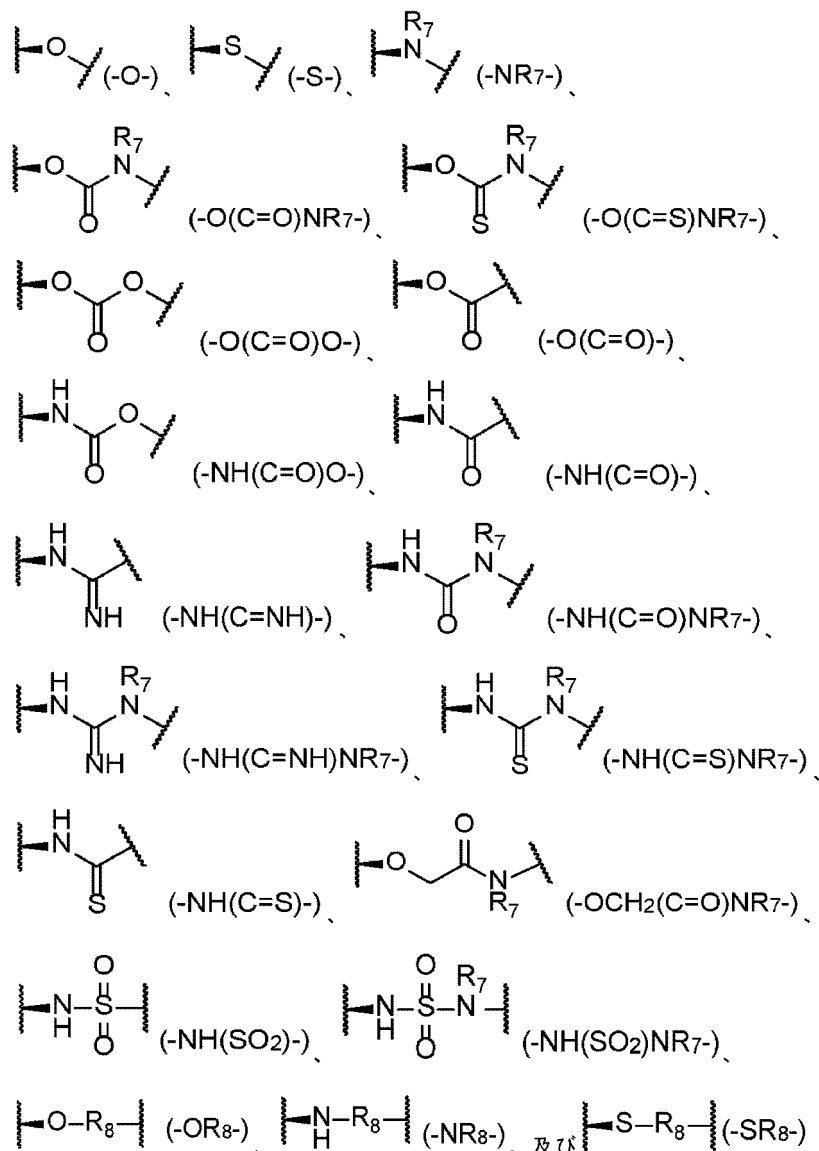


10

のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NH}_2$ 、及び $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NHR}_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択され、 R_4 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P} (= \text{O}) (\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、 R_5 は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、 X は、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択され、 Y は、

【化 7 8】



20

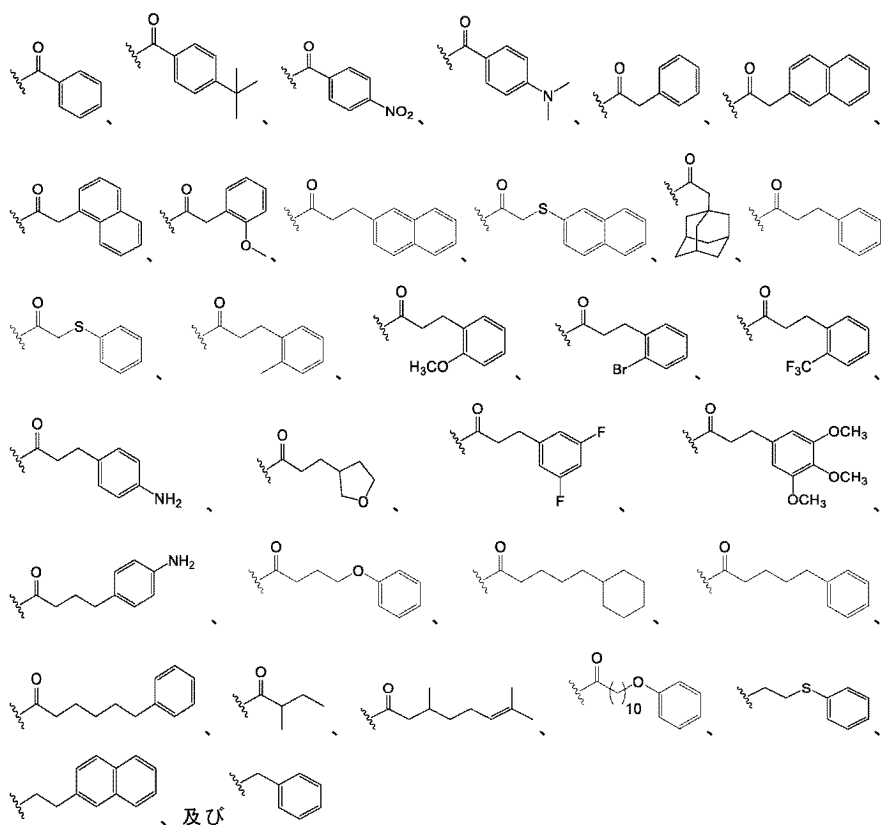
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 7 9】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E はFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、各 $L-A_1$ 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と A とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

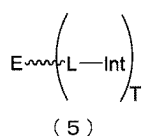
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は式（ $A-VI$ ）～（ $A-IX$ ）のいずれか1つから独立して選択され得る。

30

【0075】

別の態様において本発明は、式（5）で表される複合体：

【化 8 0】



40

〔式中、各 Int は独立して表1の中間体のいずれか1つから選択され、 E はFcドメイン単量体またはFcドメイン（例えば、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有しているFcドメイン単量体またはFcドメイン）を含み、

50

各 $L-Int$ 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と Int とに共有結合しているリンカーであり、 T は $1 \sim 20$ の整数（例えば、 $1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ または 20 ）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-Int$ が（例えば共有結合またはリンカーによって） E 中の表面露出リジンの窒素原子または表面露出システインの硫黄原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が 1 より大きい（例えば T が、 $2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ または 20 である）場合、各 Int は表 1 の中間体のいずれか 1 つから独立して選択され得る。

【0076】

表 1 の中間体は、本明細書に記載または例示されている方法のいずれかを含めた当業者に知られている任意の好適な方法によって Fc ドメインまたは Fc ドメイン単量体に（例えばリンカーによって）複合され得る。いくつかの実施形態では、複合体（例えば式（5）で表される複合体）は E を含み、 E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン（例えば、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号 $1 \sim 68$ のいずれか 1 つの配列を有している Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン）である。好ましい実施形態では、 E の 1 つ以上の表面露出リジン残基の 1 つ以上の窒素原子、または E 中の 1 つ以上の表面露出システインの 1 つ以上の硫黄原子は、共有結合によってリンカー（例えば、 $PEG_2 \sim PEG_{20}$ リンカー）と複合している。 E に複合しているリンカーは、反応して本明細書に記載の Int のいずれか（例えば表 1 の Int ）との共有結合を形成し得るように官能化されたものであり得る。好ましい実施形態では、 E は、アジド基で官能化されたリンカーと複合しており、 Int （例えば表 1 の Int ）はアルキン基で官能化されている。 E のリンカー—アジドと、 Int のリンカー—アルキンとの（例えばクリックケミストリーによる）複合によって本発明の複合体、例えば、式（5）で表される複合体が形成される。さらに他の実施形態では、 E は、アルキン基で官能化されたリンカーと複合しており、 Int （例えば表 1 の Int ）はアジド基で官能化されている。 E のリンカー—アルキンと、 Int のリンカー—アジドとの（例えばクリックケミストリーによる）複合によって本発明の複合体、例えば、式（5）で表される複合体が形成される。

10

20

30

40

50

【表 1】
表 1：中間体

中間体	構造
Int-1	
Int-2	
Int-3	
Int-4	
Int-5	
Int-6	

10

20

30

40

50

Int-7	
Int-9	
Int-12	
Int-13	
Int-14	

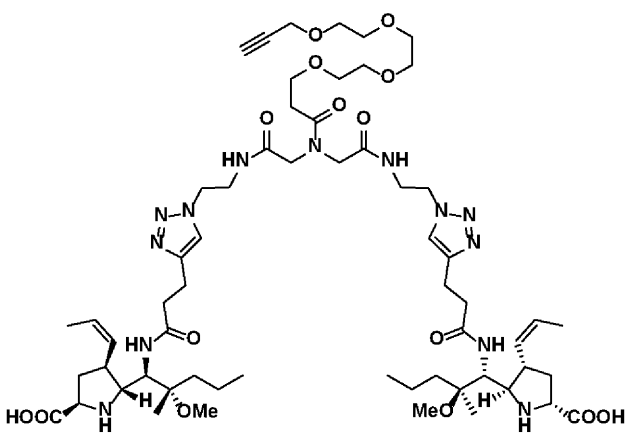
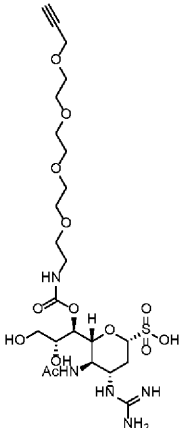
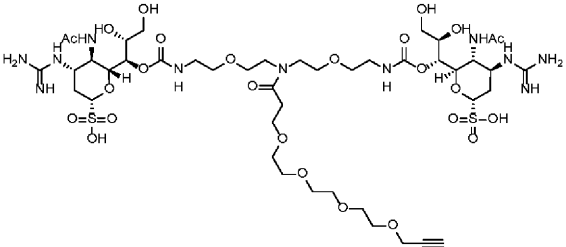
10

20

30

40

50

Int-15	 Chemical structure of Int-15, a complex molecule featuring two chiral centers (sugar derivatives) linked by a central chain containing a triazole ring and a long alkyne chain. The structure includes a central triazole ring connected to two chiral centers, each substituted with a carboxylic acid group and a methoxy group. The central chain also contains a long alkyne group and a triazole ring.
Int-16	 Chemical structure of Int-16, a complex molecule featuring a central sugar derivative linked by a long alkyne chain. The structure includes a central sugar derivative substituted with a carboxylic acid group and a methoxy group, connected to a long alkyne chain.
Int-17	 Chemical structure of Int-17, a complex molecule featuring two chiral centers (sugar derivatives) linked by a central chain containing a triazole ring and a long alkyne chain. The structure includes a central triazole ring connected to two chiral centers, each substituted with a carboxylic acid group and a methoxy group. The central chain also contains a long alkyne group and a triazole ring.

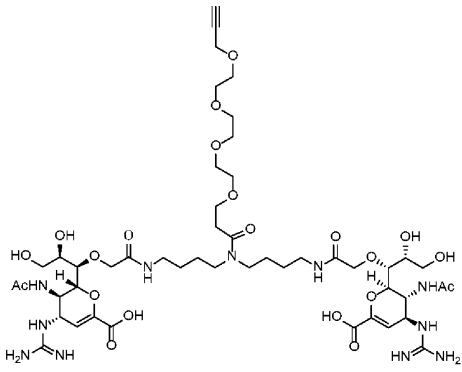
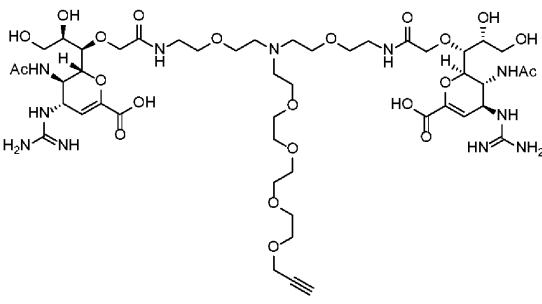
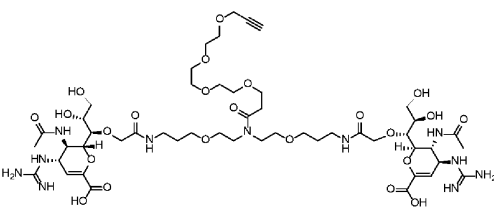
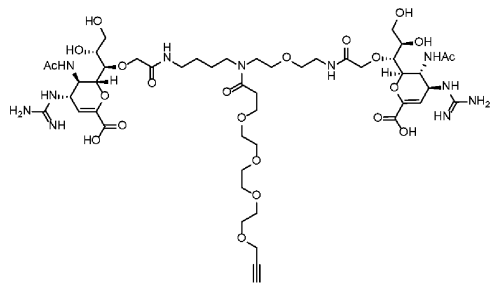
10

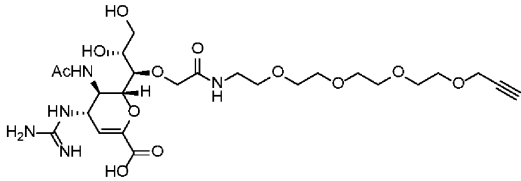
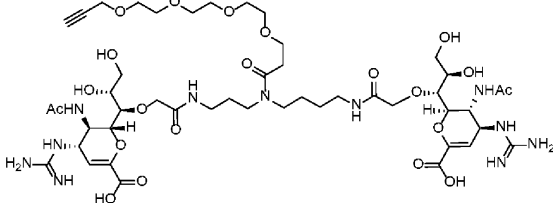
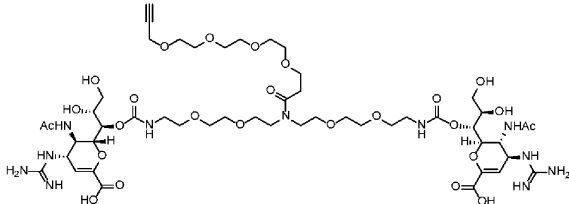
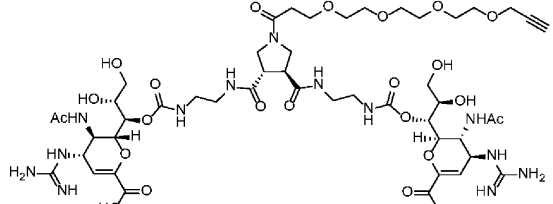
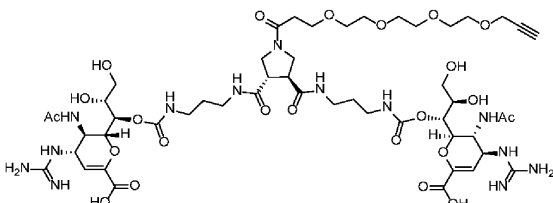
20

30

40

50

Int-18		10
Int-19		20
Int-20		30
Int-21		40

Int-22	
Int-23	
Int-24	
Int-25	
Int-26	

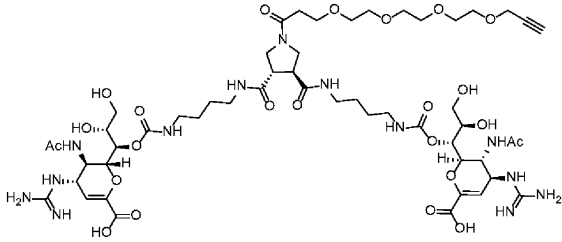
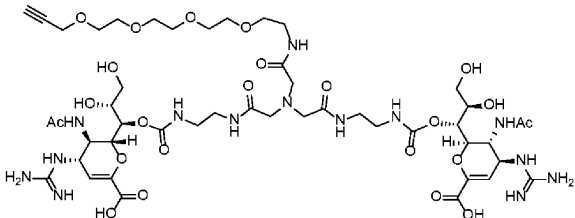
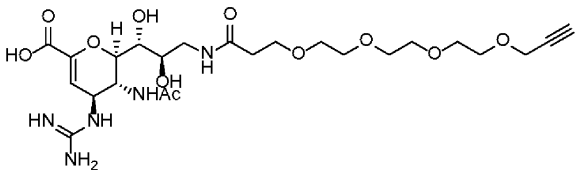
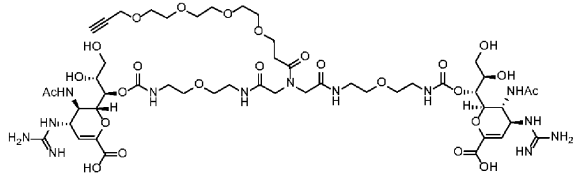
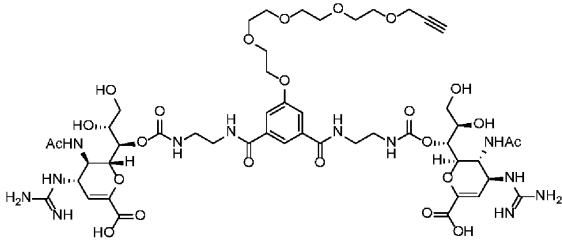
10

20

30

40

50

Int-27	
Int-28	
Int-30	
Int-31	
Int-34	

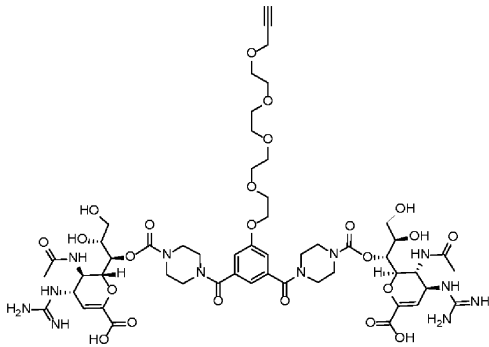
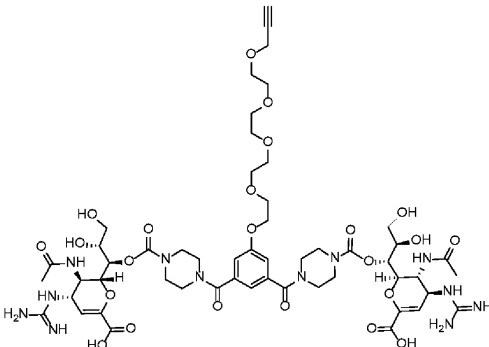
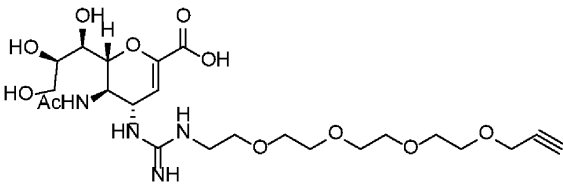
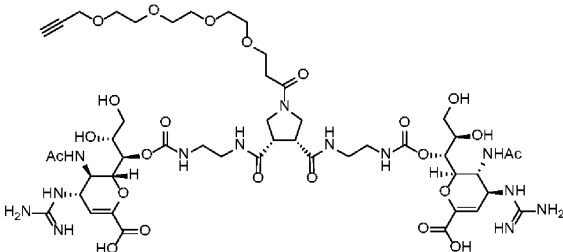
10

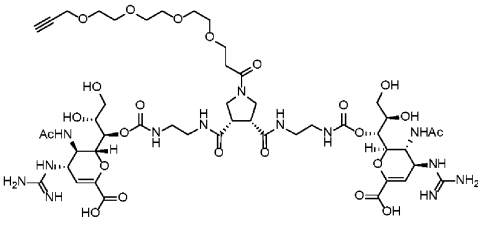
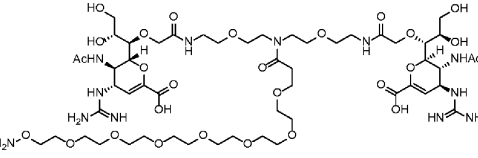
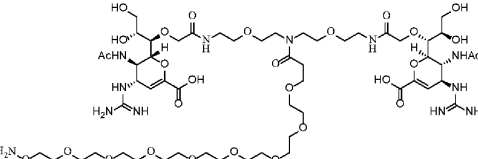
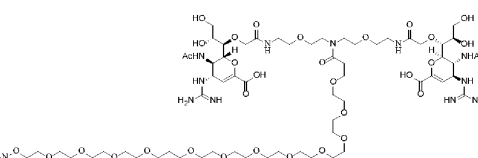
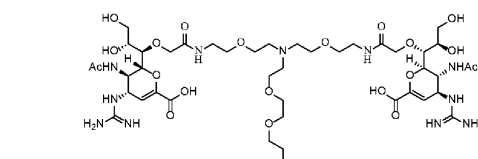
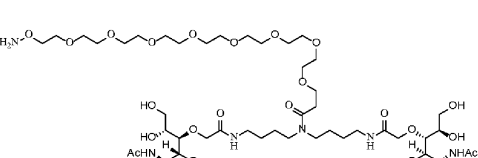
20

30

40

50

Int-38		10
Int-39		20
Int-40		30
Int-42		40

Int-43	
Int-44	
Int-45	
Int-46	
Int-47	
Int-48	

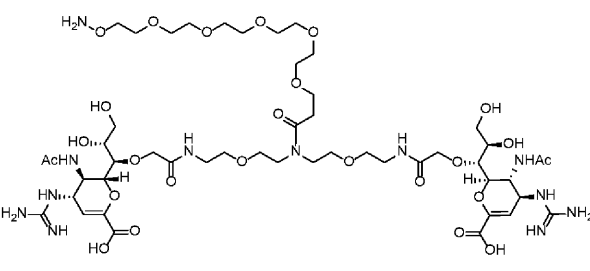
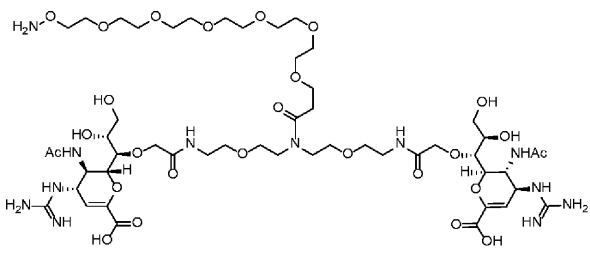
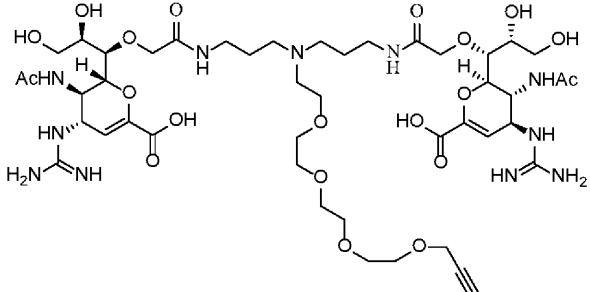
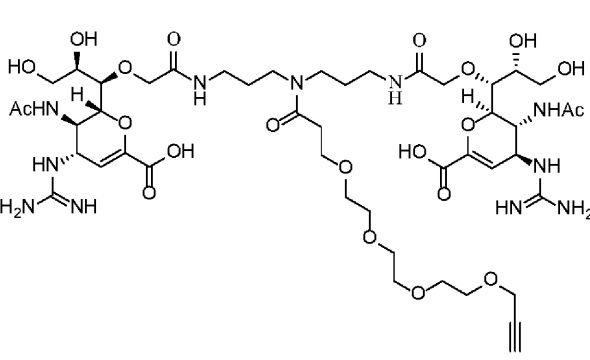
10

20

30

40

50

Int-49	
Int-50	
Int-52	
Int-53	

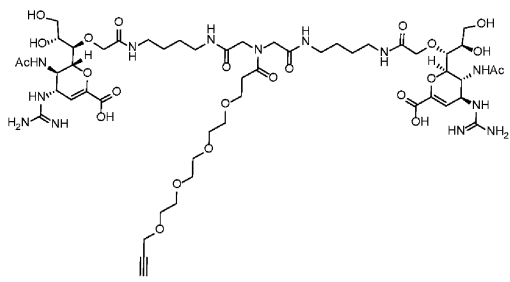
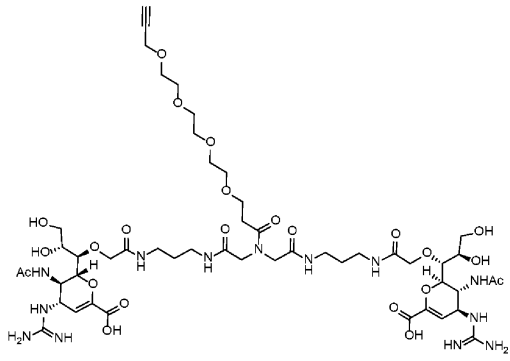
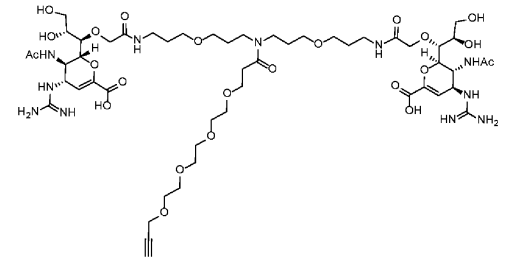
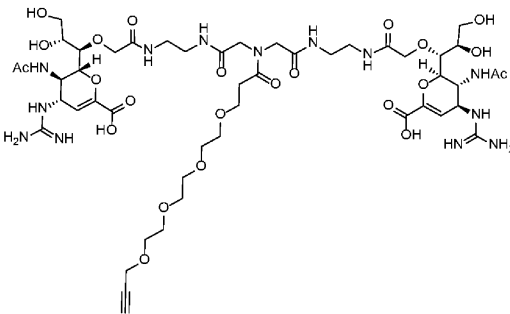
10

20

30

40

50

Int-54	
Int-55	
Int-57	
Int-58	

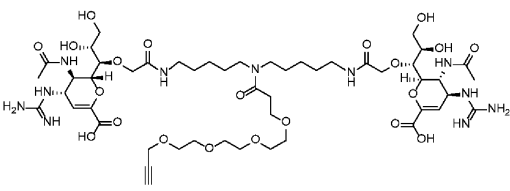
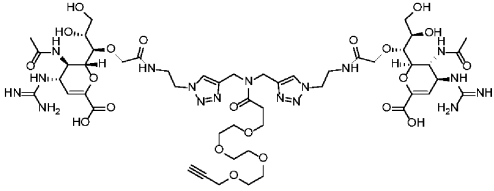
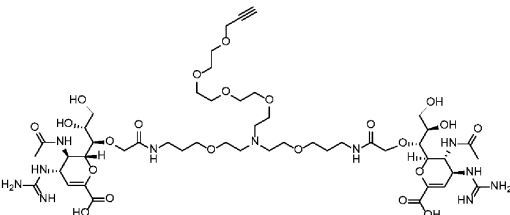
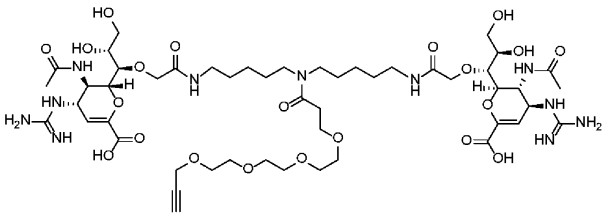
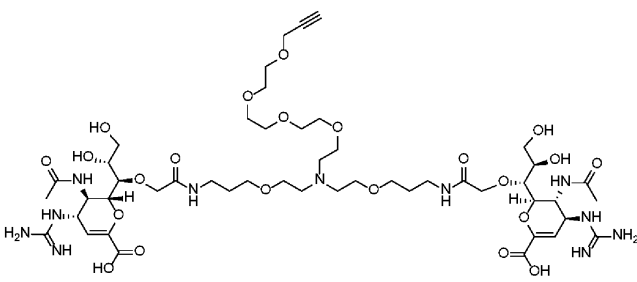
10

20

30

40

50

Int-59	
Int-60	
Int-61	
Int-62	
Int-63	

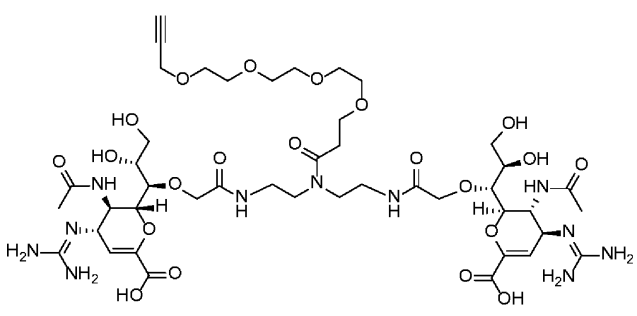
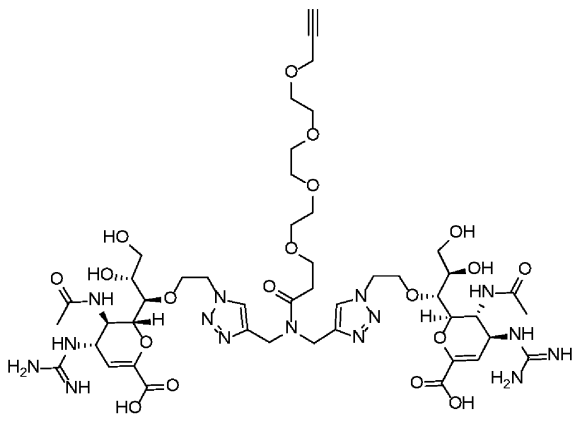
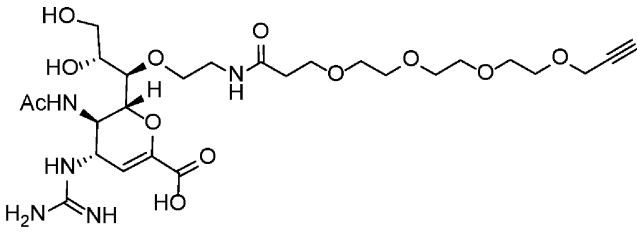
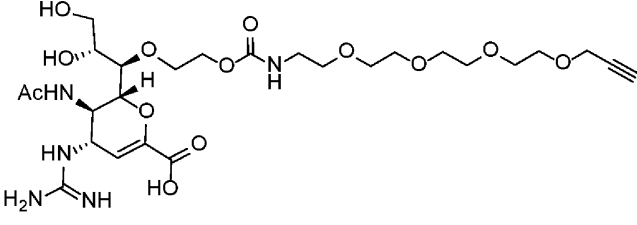
10

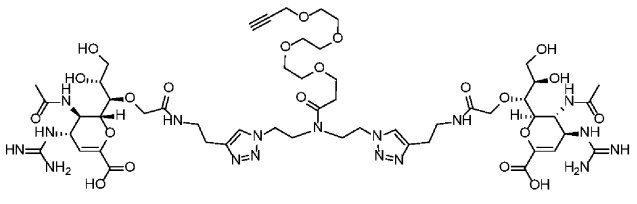
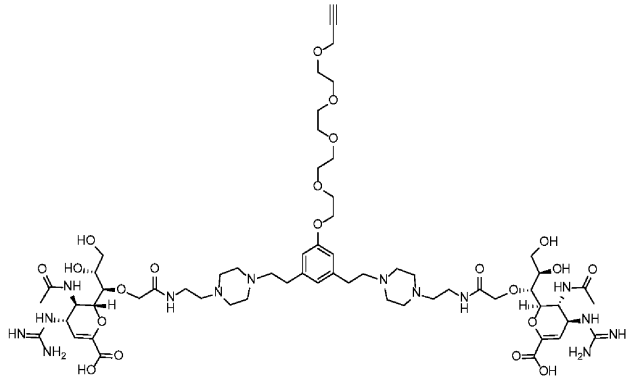
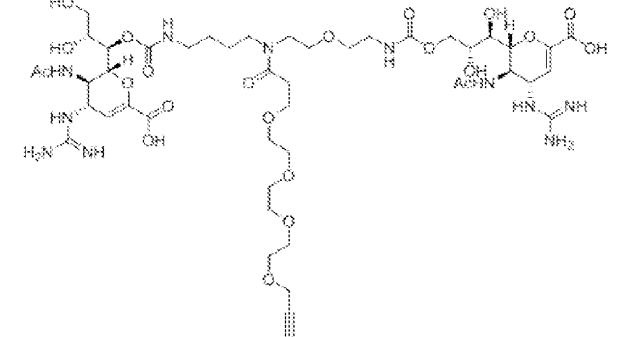
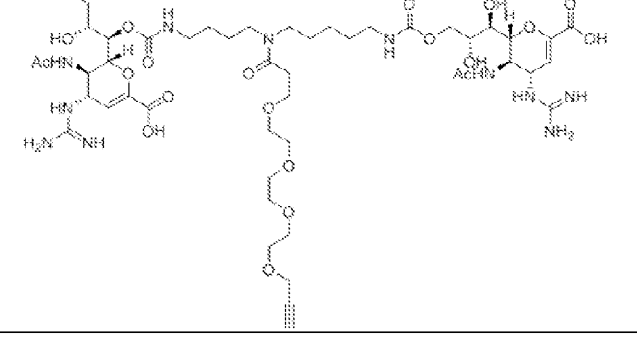
20

30

40

50

Int-64		10
Int-65		20
Int-67		30
Int-68		40

Int-69	
Int-70	
Int-71	
Int-72	

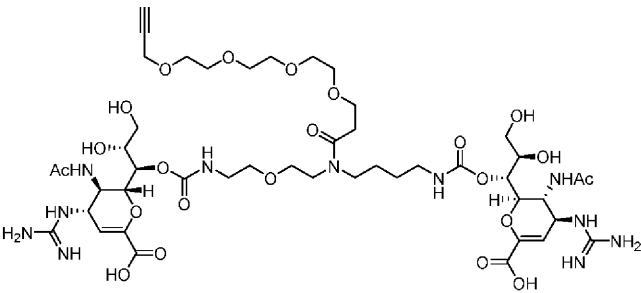
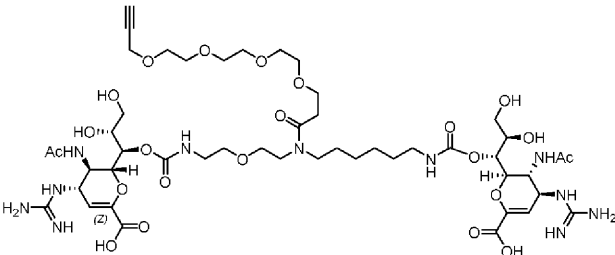
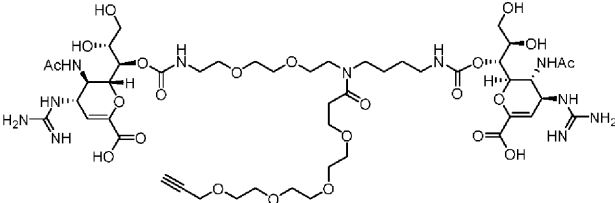
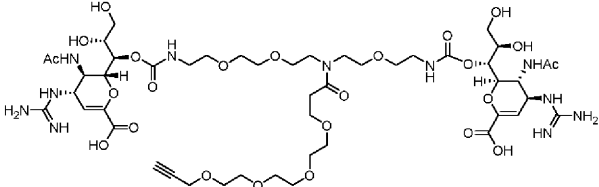
10

20

30

40

50

Int-73	
Int-74	
Int-75	
Int-76	

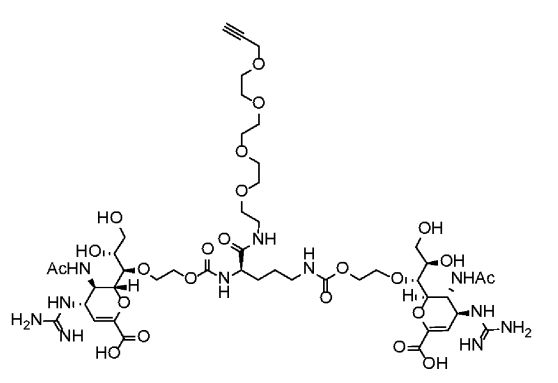
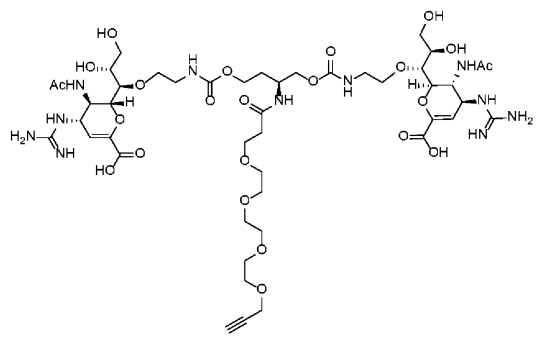
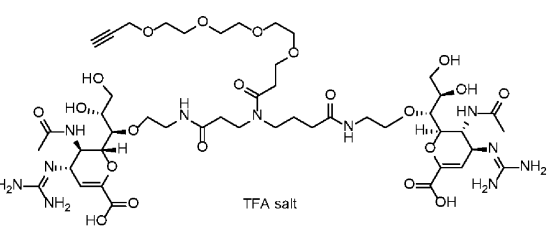
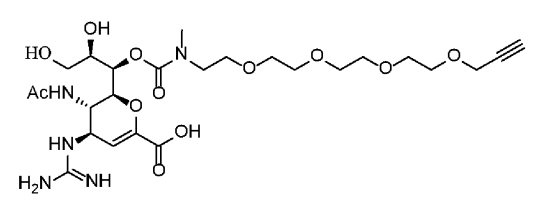
10

20

30

40

50

Int-77		10
Int-78		20
Int-79	 TFA salt	30
Int-80		40

Int-81	
Int-82	
Int-83	
Int-84	

10

20

30

40

50

Int-85	
Int-86	
Int-87	
Int-88	
Int-89	
Int-90	

10

20

30

40

【0077】

いくつかの実施形態では、各 E は、配列番号 1～68 のいずれか 1 つの配列を有する Fc ドメイン単量体を含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 4)

を含む。

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、E は配列

MVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 33)

10

を含む。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、E は配列

MVRSDKTHTCPPCP***KC***PAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH (配列番号 10)

20

を含む。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、E は配列

MVRSDKTHTCPPCP***KC***PAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 11)

30

を含む。

【 0 0 8 2 】

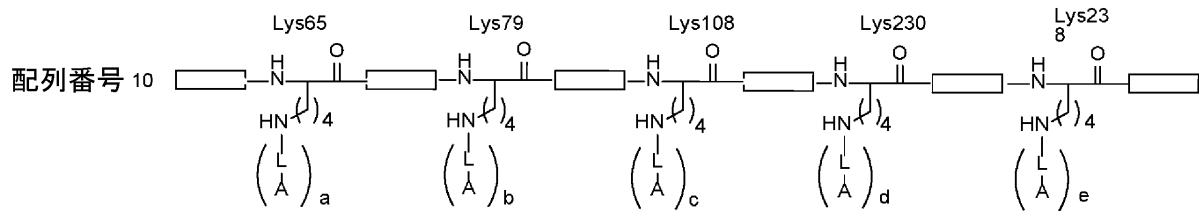
先の 3 つの態様のいくつかの実施形態では、窒素原子は、表面露出リジンの窒素、例え
ば、配列番号 10 または配列番号 11 の **L y s 3 5**、**L y s 6 3**、**L y s 7 7**、**L y s 7**
9、**L y s 1 0 6**、**L y s 1 2 3**、**L y s 1 2 9**、**L y s 1 8 1**、**L y s 2 0 3**、**L y s**
2 2 8 または **L y s 2 3 6** に対応する窒素原子（例えばその窒素原子）である。いくつ
かの実施形態では、窒素原子は、配列番号 10 または配列番号 11 の **L y s 6 5**、**L y s**
7 9、**L y s 1 0 8**、**L y s 2 3 0** 及び／または **L y s 2 3 8** に対応する窒素原子（例え
ばその窒素原子）である。

40

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、複合体は構造：

【化 8 1】



〔式中、a、b、c、d及びeの各々は独立して0または1であり、a、b、c、dまたはeが0であるとき2つの窒素原子はNH₂である〕を有する。いくつかの実施形態では、aは1であり、b、c、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、bは1であり、a、c、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、cは1であり、a、b、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、dは1であり、a、b、c及びeは0である。いくつかの実施形態では、eは1であり、a、b、c及びdは0である。いくつかの実施形態では、a及びbは1であり、c、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、a及びcは1であり、b、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、a及びdは1であり、b、c及びeは0である。いくつかの実施形態では、a及びeは1であり、b、c及びdは0である。いくつかの実施形態では、b及びcは1であり、a、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、b及びdは1であり、a、c及びeは0である。いくつかの実施形態では、b及びeは1であり、a、c及びdは0である。いくつかの実施形態では、c及びdは1であり、a、b及びeは0である。いくつかの実施形態では、c及びeは1であり、a、b及びdは0である。いくつかの実施形態では、d及びeは1であり、a、b及びcは0である。いくつかの実施形態では、a、b及びcは1であり、d及びeは0である。いくつかの実施形態では、a、b及びdは1であり、c及びeは0である。いくつかの実施形態では、a、b及びeは1であり、c及びdは0である。いくつかの実施形態では、a、c及びdは1であり、b及びeは0である。いくつかの実施形態では、a、c及びeは1であり、b及びdは0である。いくつかの実施形態では、a、d及びeは1であり、b及びcは0である。いくつかの実施形態では、b、c及びdは1であり、a及びeは0である。いくつかの実施形態では、b、d及びeは1であり、a及びcは0である。いくつかの実施形態では、c、d及びeは1であり、a及びbは0である。

【0084】

別の態様において本発明は、先の態様のいずれかに記載の複合体の集団を特徴とし、ここで、Tの平均値は1～20である（例えば、Tの平均値は、1～2、1～3、1～4、1～5、5～10、10～15、または15～20である）。いくつかの実施形態では、Tの平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である。

【0085】

本明細書に記載の複合体のいくつかの実施形態では、複合体は、Fcドメインを含むホモ二量体を形成する。

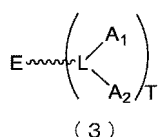
【0086】

本明細書に記載の複合体のいくつかの実施形態では、Eは別のEとホモ二量体化してFcドメインを形成する。

【0087】

別の態様において本発明は、式（3）で表される複合体：

【化 8 2】



10

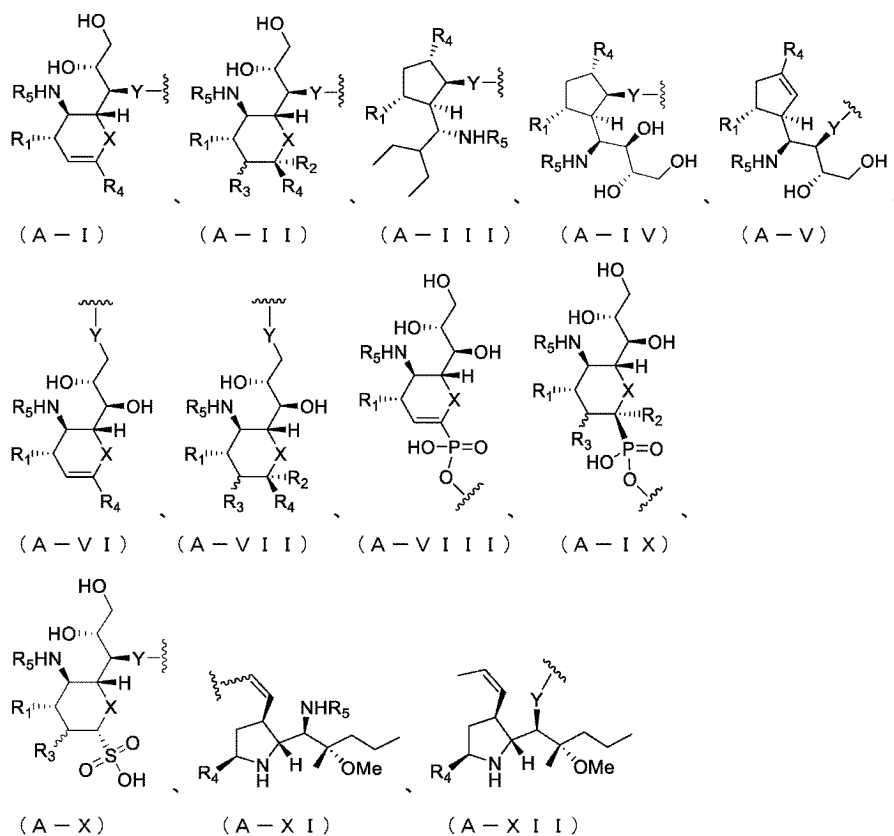
20

30

40

50

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :
【化 83】



10

20

のいずれか 1 つから選択され、

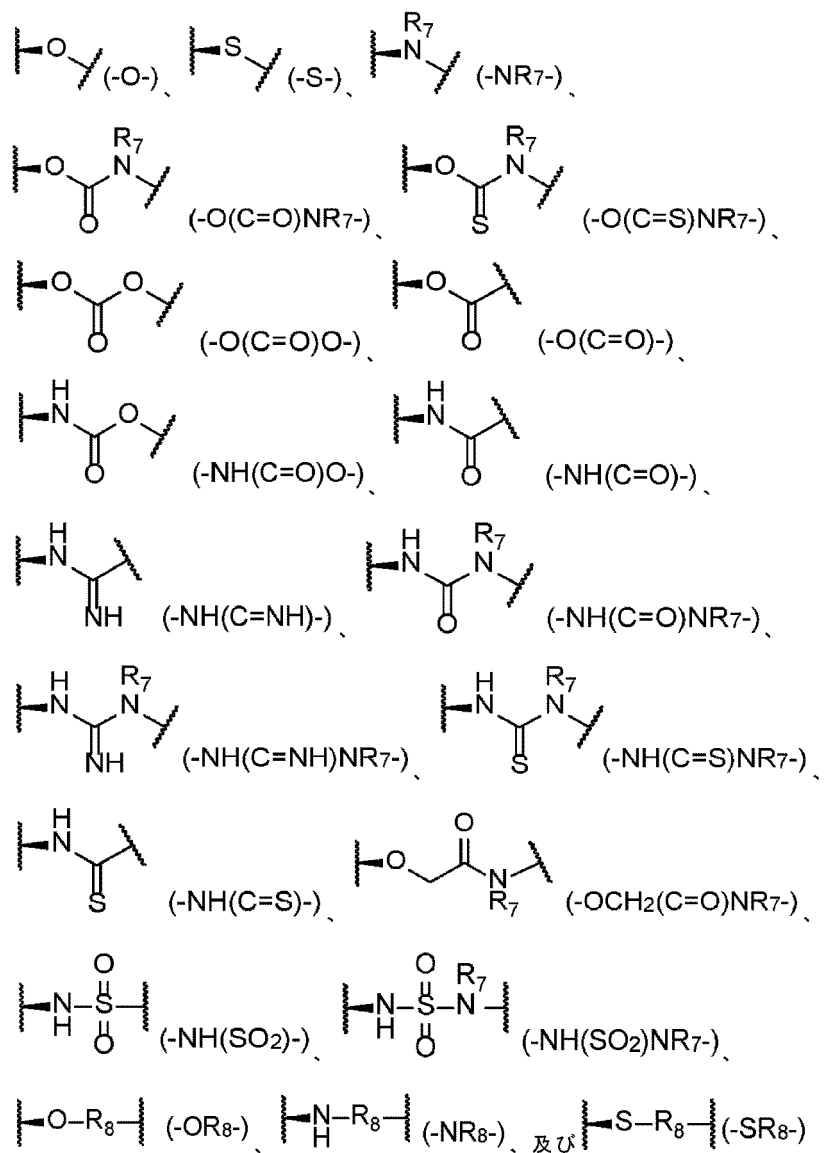
R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

50

【化 8 4】



から選択され、 R_6 は、

10

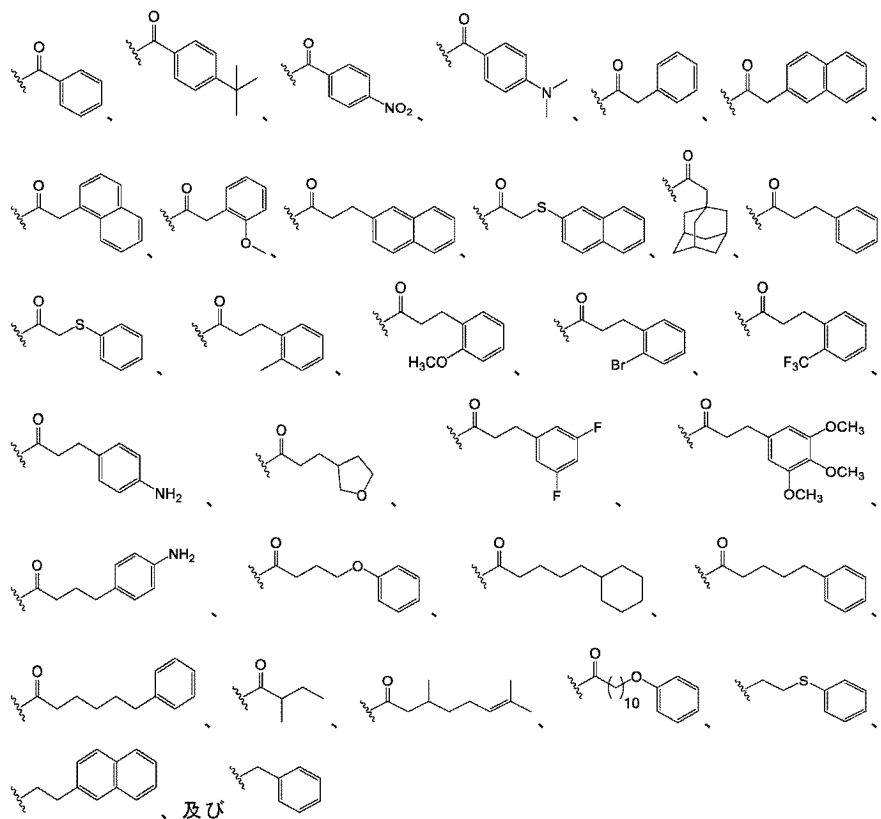
20

30

40

50

【化 8 5】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が独立して（例えば結合またはリンカーによって） E 中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

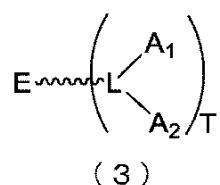
30

40

【0088】

別の態様において本発明は、式（3）で表される複合体：

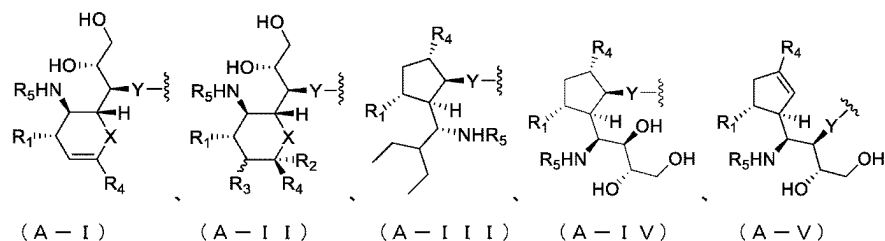
【化 8 6】



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（A-I）～（A-V）：

50

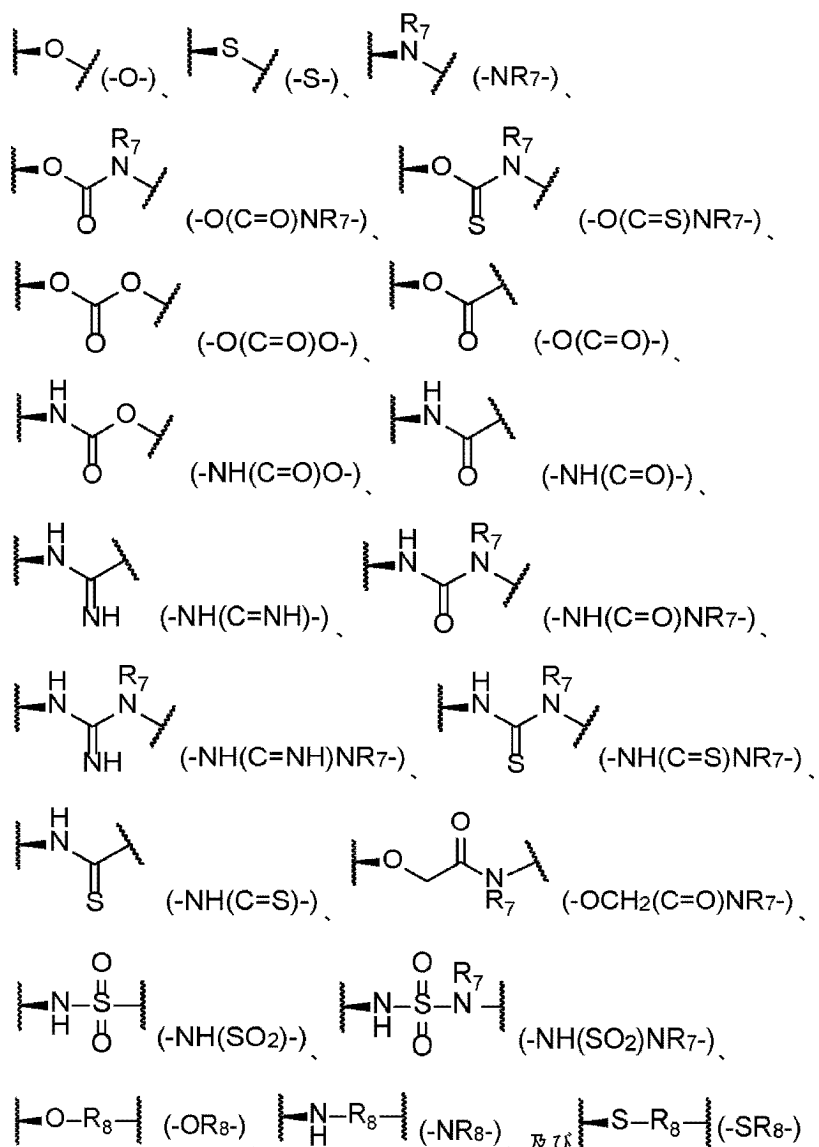
【化 8 7】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 8 8】



から選択され、 R_6 は、

10

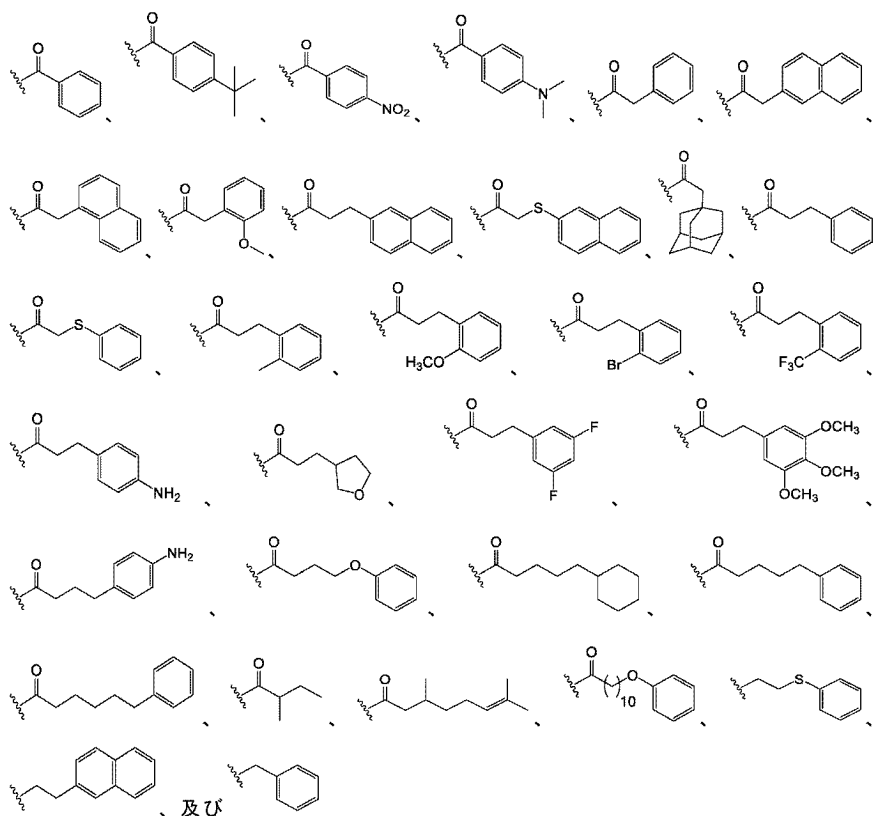
20

30

40

50

【化 8 9】



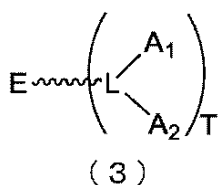
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C_{1-C_{20}}$ アルキル、 $C_{3-C_{20}}$ シクロアルキル、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各 A_1-L-A_2 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が独立して（例えば結合またはリンカーによって） E 中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

【 0 0 8 9 】

別の態様において本発明は、式（３）で表される複合体：

【化 9 0】



(式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 $(A - V I) \sim (A - I X)$:

10

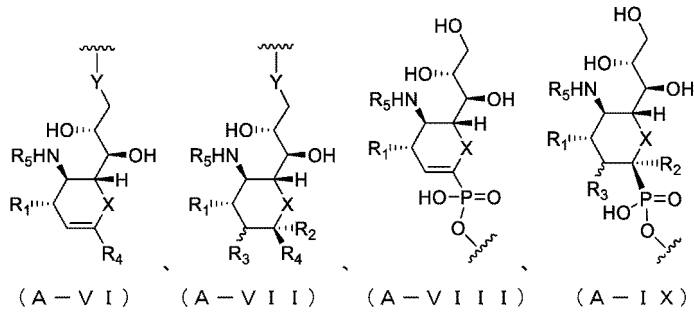
20

30

40

50

【化 9 1】

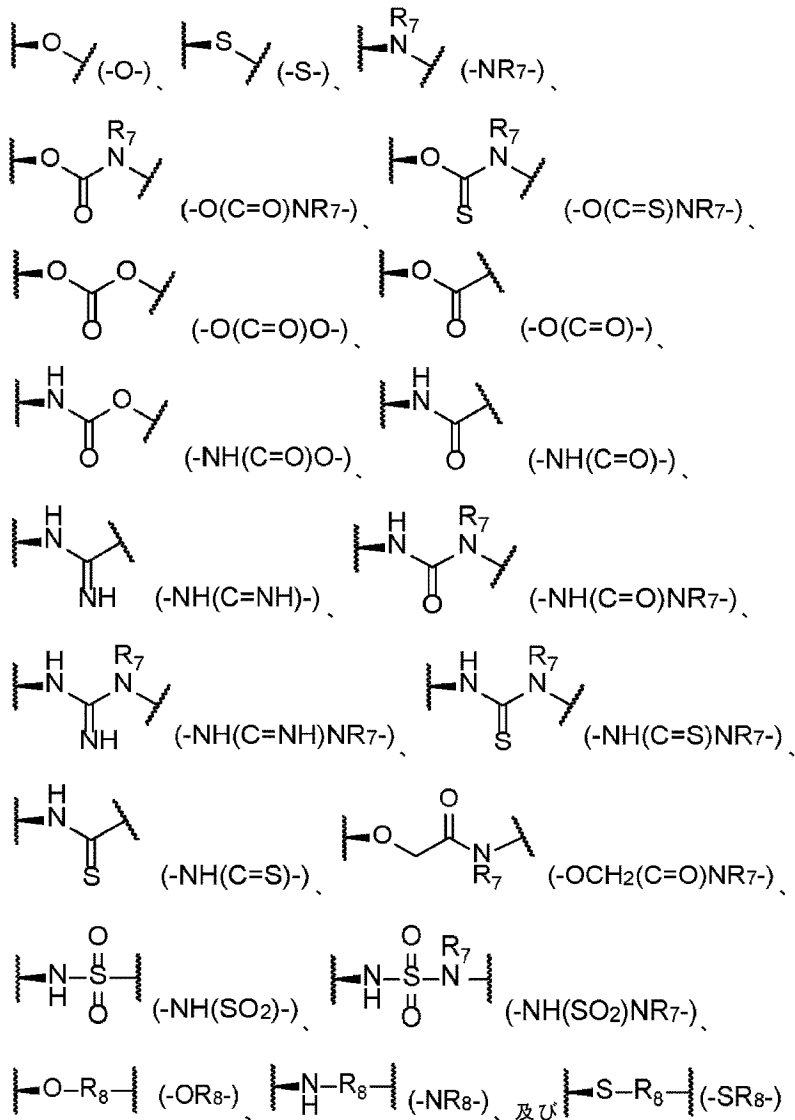


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 9 2】



20

30

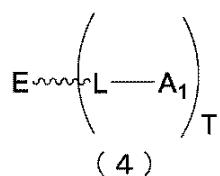
40

から選択され、 R_6 は、

50

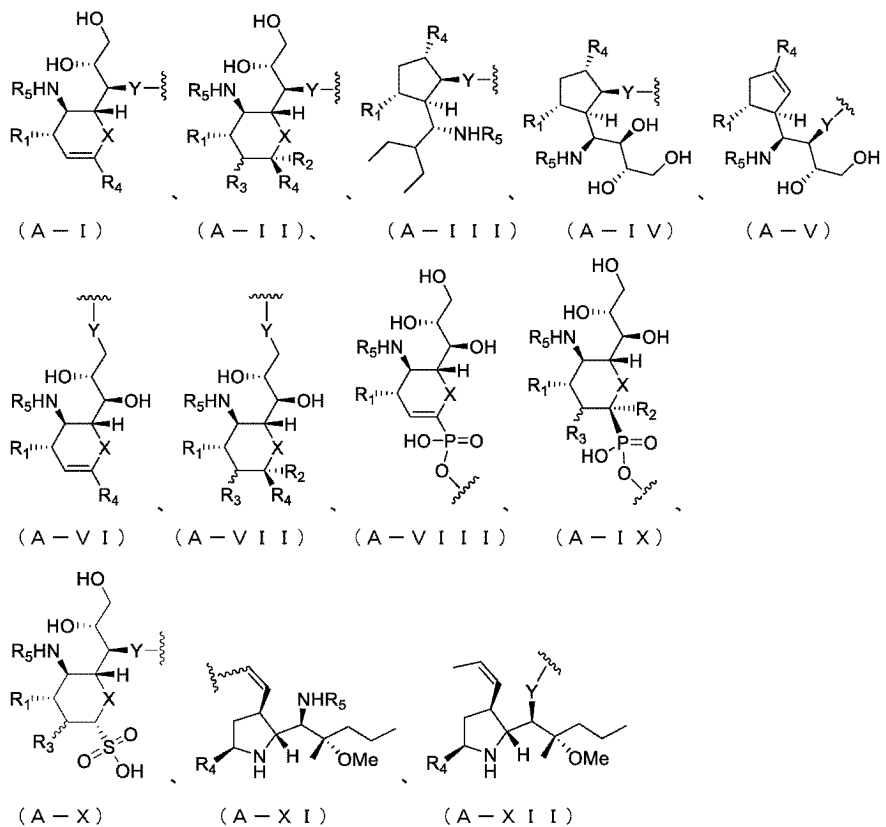
及び

【化 9 4】



(式中、各 A_1 は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

【化 9 5】



10

20

のいずれか1つから選択され、

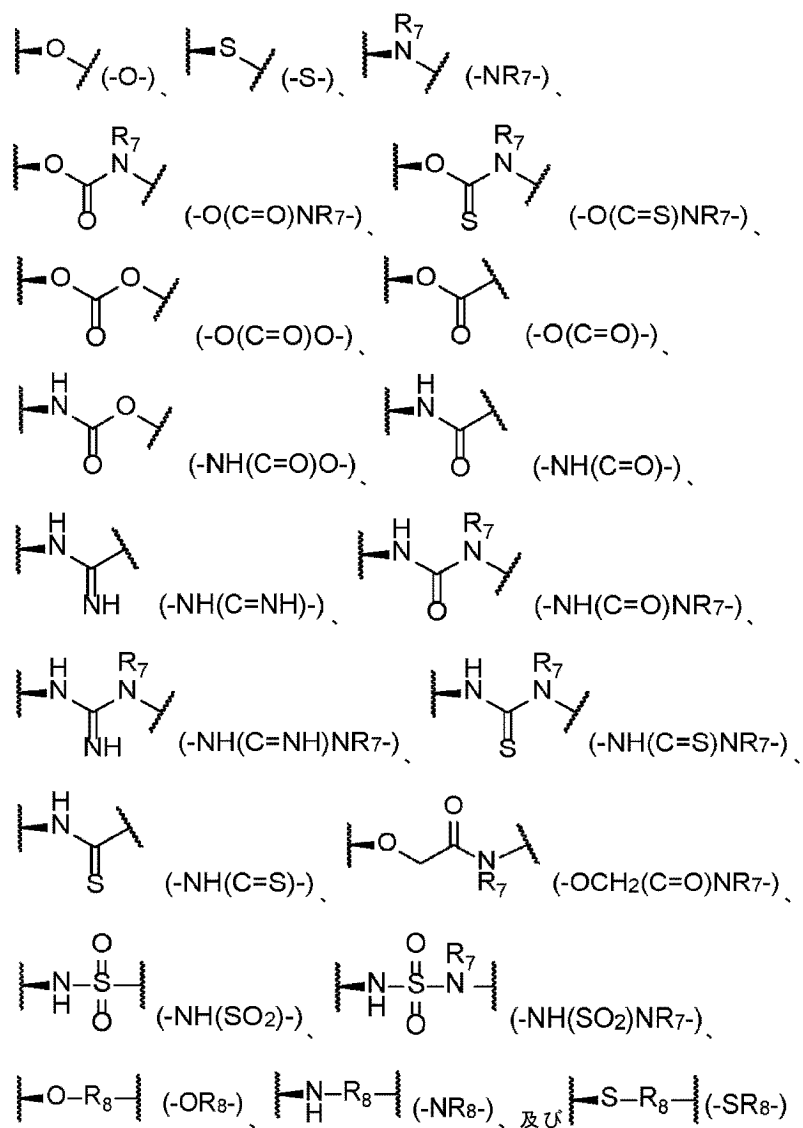
R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

50

【化 9 6】



10

20

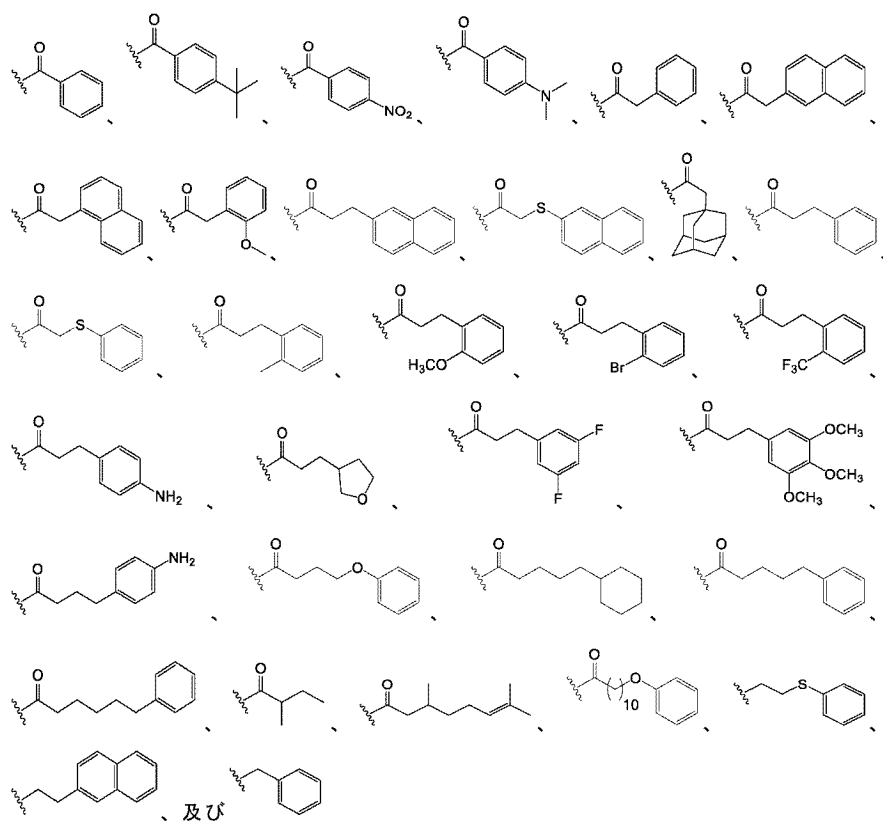
30

から選択され、R₆は、

40

50

【化 9 7】



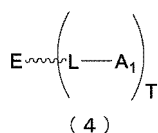
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C_{1-C_{20}}$ アルキル、 $C_{3-C_{20}}$ シクロアルキル、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C_{3-C_{20}}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_{5-C_{15}}$ アリール、及び $C_{2-C_{15}}$ ヘテロアリールから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれかが1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各 $L-A_1$ 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が独立して（例えば結合またはリンカーによって） E 中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各Aは独立して式（A-I）～（A-XII）のいずれか1つから選択され得る。

【 0 0 9 1 】

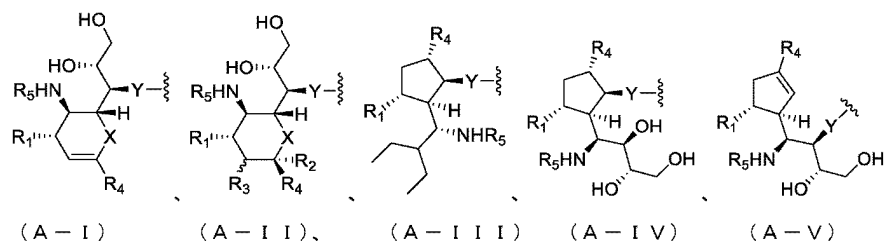
別の態様において本発明は、式（４）で表される複合体：

【化 9 8】



〔式中、各 A_1 は独立して式 (A-I) ~ (A-V) :

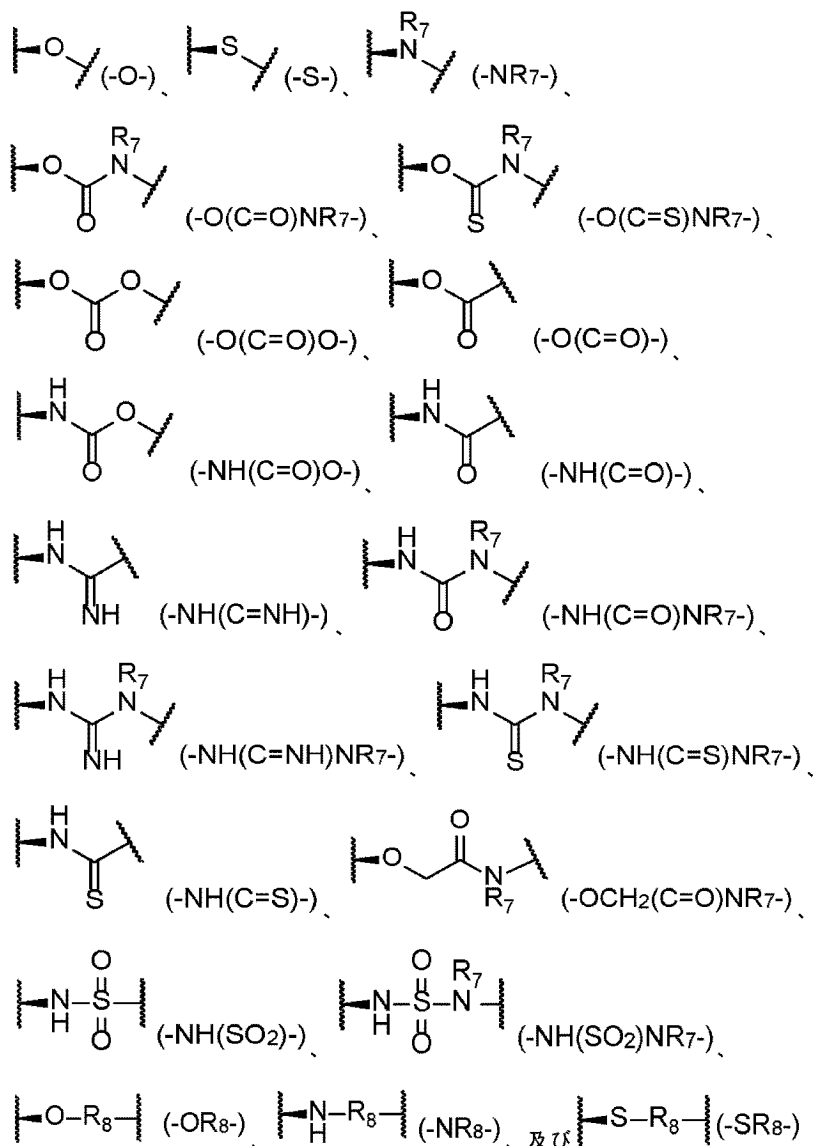
【化 9 9】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 1 0 0】



から選択され、 R_6 は、

10

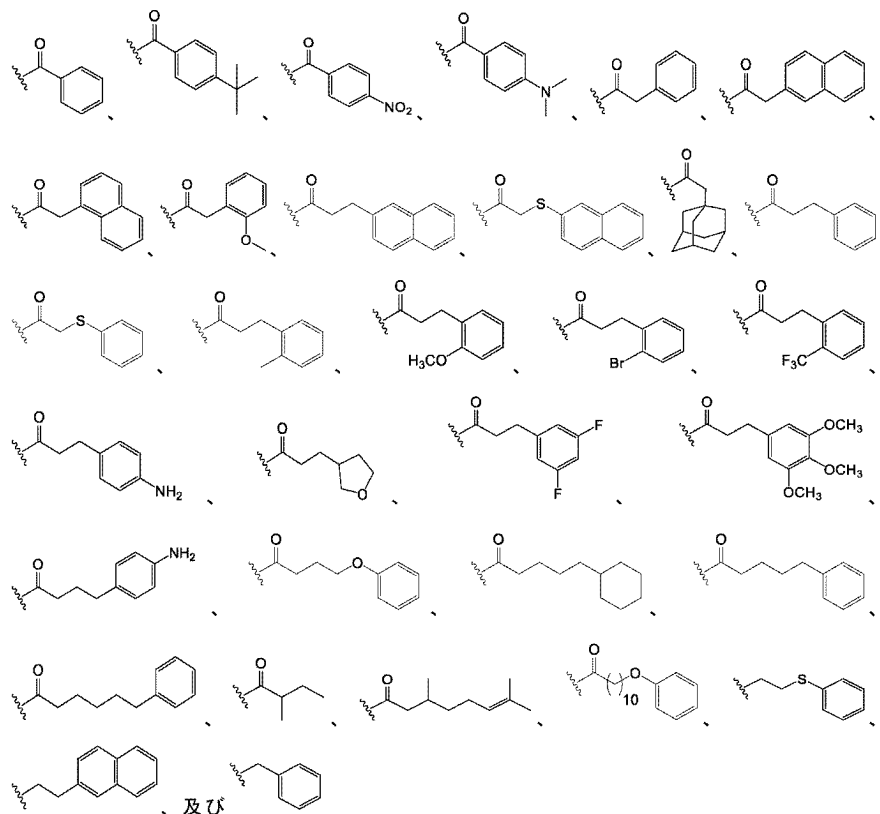
20

30

40

50

【化 1 0 1】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各 $L-A_1$ 中の L は、独立して

E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A$ が独立して（例えば結合またはリンカーによって） E 中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

30

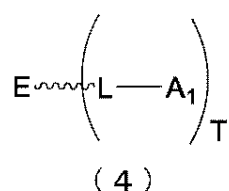
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は独立して式（A-I）～（A-V）のいずれか1つから選択され得る。

40

【0092】

別の態様において本発明は、式（4）で表される複合体：

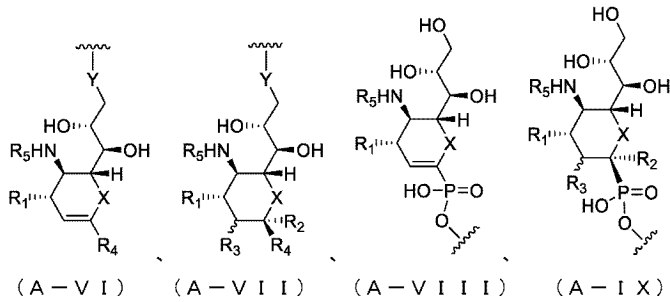
【化 1 0 2】



〔式中、各 A_1 は独立して式（A-VI）～（A-IX）：

50

【化 1 0 3】

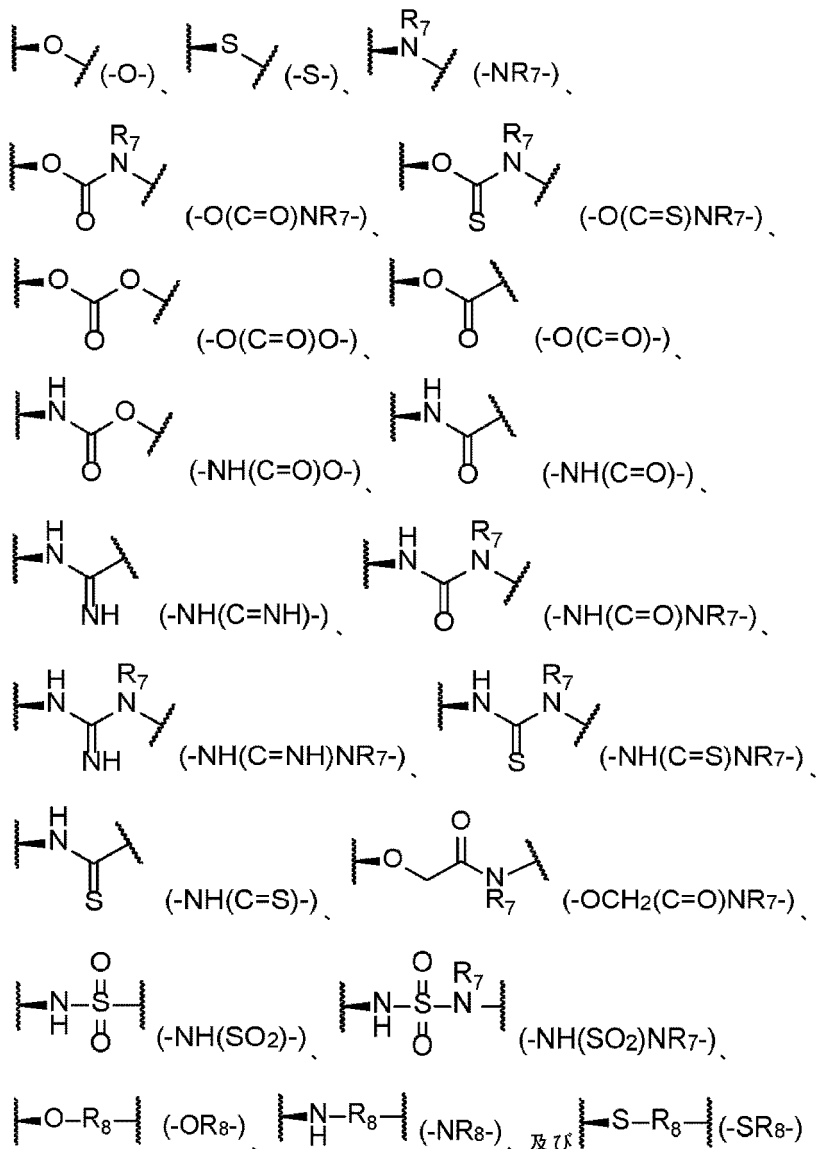


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 1 0 4】



20

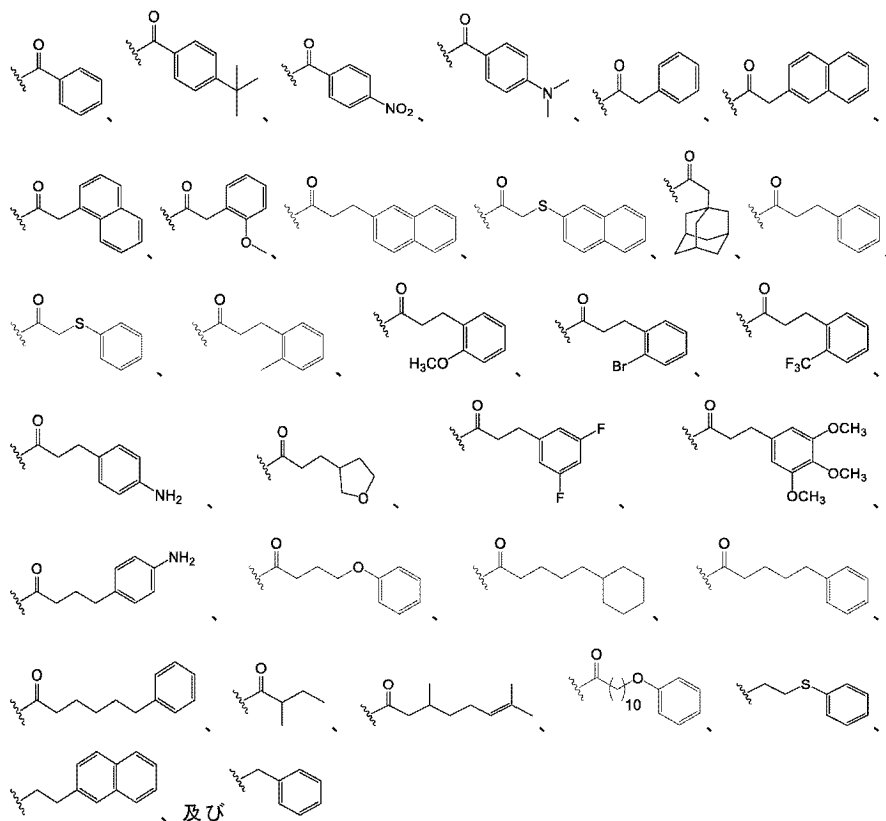
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 1 0 5】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各 $L-A_1$ 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T は1～20の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20）であり、 E に連結されている波線は、各 $L-A_1$ が独立して（例えば結合またはリンカーによって） E 中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す）、

30

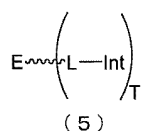
またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A は独立して式 $(A-VI) \sim (A-IX)$ のいずれか1つから選択され得る。

40

【0093】

別の態様において本発明は、式(5)で表される複合体：

【化 1 0 6】



〔式中、各 Int は独立して表1の中間体のいずれか1つから選択され、 E は、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタ

50

ンパク質)、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、各L-Int中のLは、独立してE中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子とIntとに共有結合しているリンカーであり、Tは1~20の整数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20)であり、Eに連結されている波線は、各L-Intが独立してE中の溶媒曝露システインの硫黄原子または溶媒曝露リジンの窒素原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい(例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である)場合、各Intは表1の中間体のいずれか1つから独立して選択され得る。

10

【0094】

表1の中間体は、本明細書に記載または例示されている方法のいずれかを含めた当業者に知られている任意の好適な方法によってアルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドに(例えばリンカーによって)複合され得る。いくつかの実施形態では、複合体(例えば式(5)で表される複合体)はEを含み、Eは、アルブミンタンパク質(例えば、配列番号69~71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質)、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドである。好ましい実施形態では、Eの1つ以上の表面露出リジン残基の1つ以上の窒素原子、またはE中の1つ以上の表面露出システインの1つ以上の硫黄原子は、共有結合によってリンカー(例えば、PEG₂~PEG₂₀リンカー)と複合している。Eに複合しているリンカーは、反応して本明細書に記載のIntのいずれか(例えば表1のInt)との共有結合を形成し得るように官能化されたものであり得る。好ましい実施形態では、Eは、アジド基で官能化されたリンカーと複合しており、Int(例えば表1のInt)はアルキン基で官能化されている。Eのリンカー-アジドと、Intのリンカー-アルキンとの(例えばクリックケミストリーによる)複合によって本発明の複合体、例えば、式(5)で表される複合体が形成される。さらに他の実施形態では、Eは、アルキン基で官能化されたリンカーと複合しており、Int(例えば表1のInt)はアジド基で官能化されている。Eのリンカー-アルキンと、Intのリンカー-アジドとの(例えばクリックケミストリーによる)複合によって本発明の複合体、例えば、式(5)で表される複合体が形成される。

20

30

【0095】

いくつかの実施形態では、各Eは、配列番号69~71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質を含む。

【0096】

いくつかの実施形態では、Tは1であり、L-Aは、配列番号69のCys₃₄に対応する硫黄原子に共有結合している。

【0097】

別の態様において本発明は、先の態様のいずれかに記載の複合体の集団を特徴とし、ここで、Tの平均値は1~20である(例えば、Tの平均値は、1~2、1~3、1~4、1~5、5~10、10~15、または15~20である)。いくつかの実施形態では、Tの平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である。

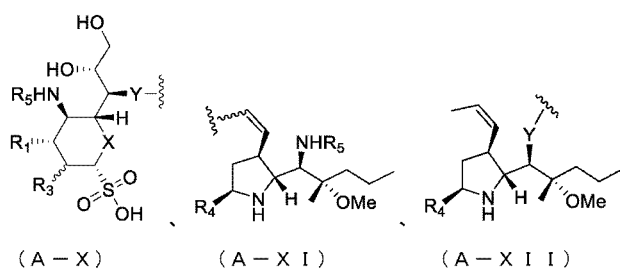
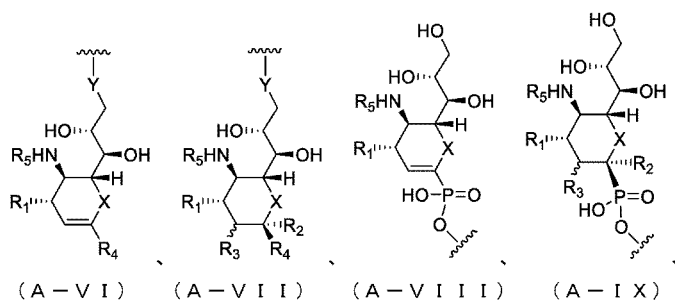
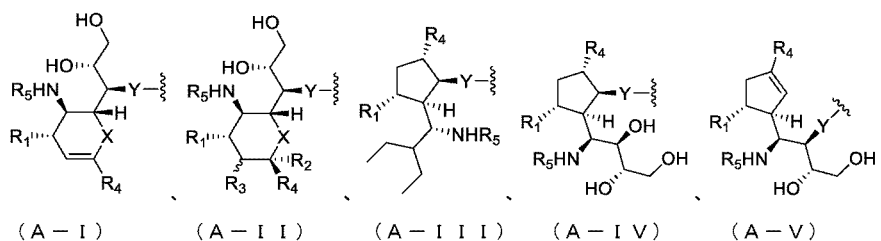
40

【0098】

別の態様において本発明は、(i)第1部分A₁、(ii)第2部分A₂、(iii)Fcドメイン単量体またはFcドメイン、ならびに(iv)A₁及びA₂と、Fcドメイン単量体またはFcドメインとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、各A₁及び各A₂が独立して式(A-I)~(A-XII)：

50

【化 107】



のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y が、

10

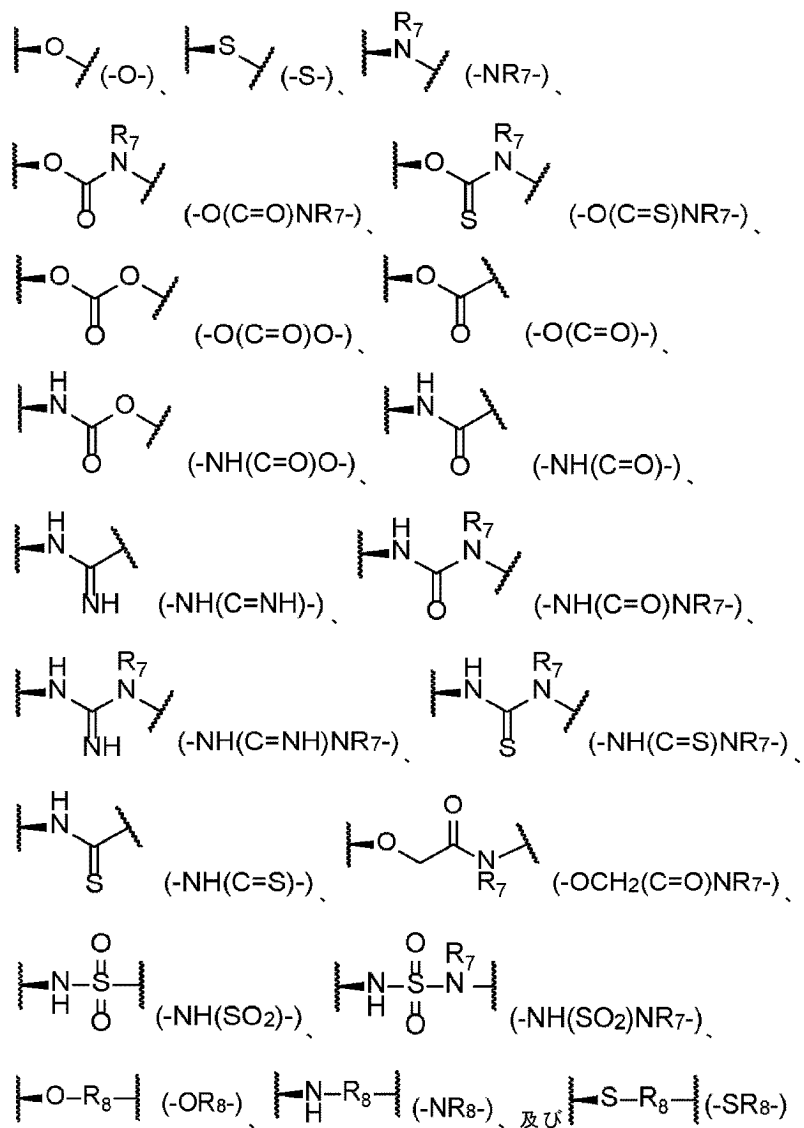
20

30

40

50

【化 1 0 8】

から選択され、R₆が、

10

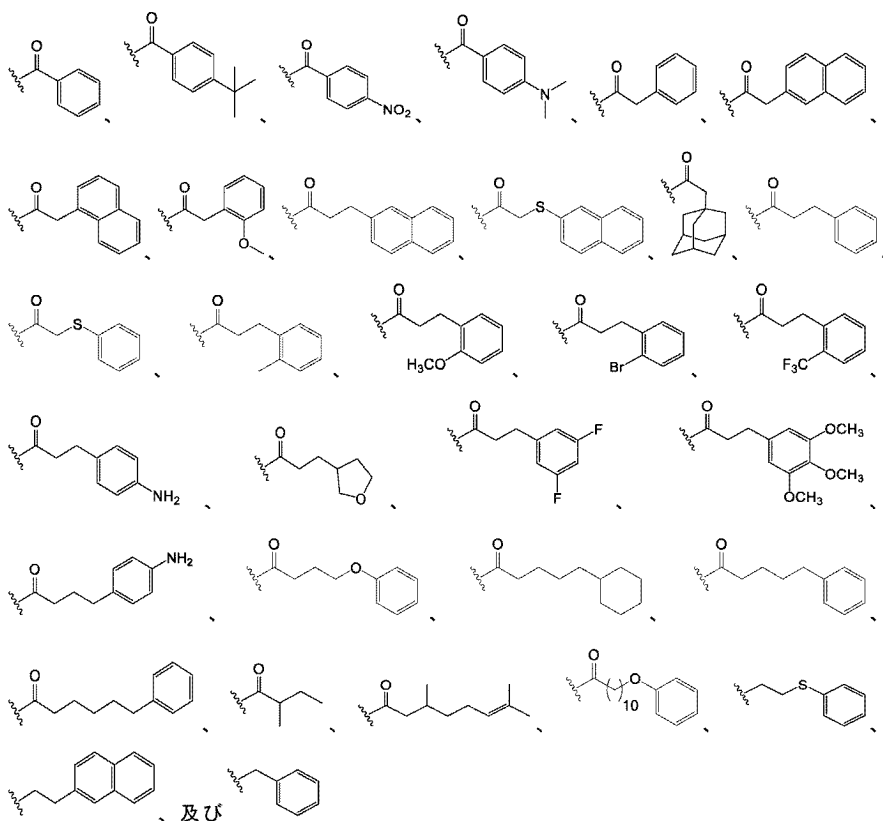
20

30

40

50

【化109】



10

20

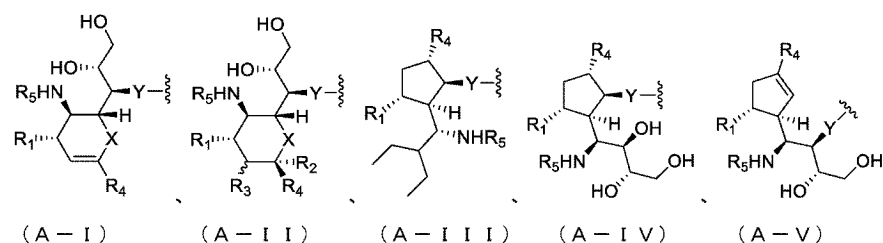
から選択され、 R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 が、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される、当該複合体、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0099】

30

別の態様において本発明は、(i) 第1部分 A_1 、(ii) 第2部分 A_2 、(iii) Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン、ならびに(iv) A_1 及び A_2 と、 Fc ドメイン単量体または Fc ドメインとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 $(A-I) \sim (A-V)$ ：

【化110】



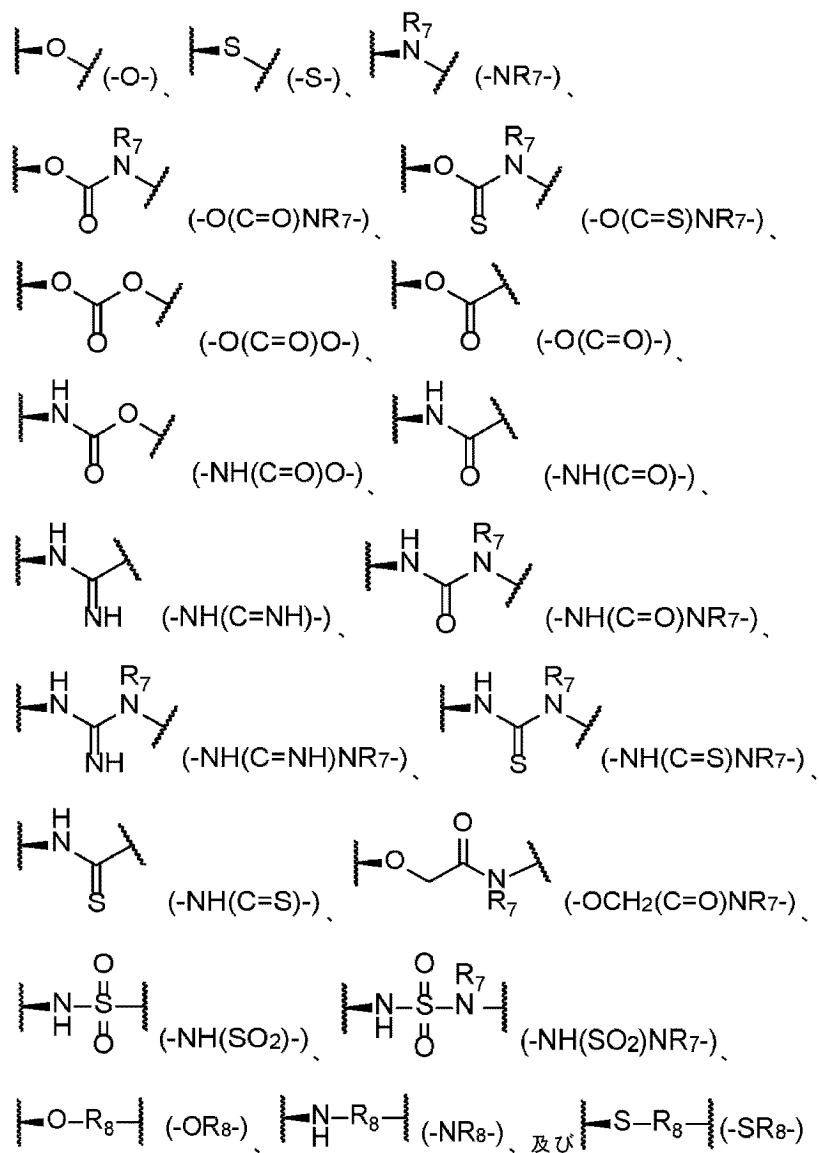
40

のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y が、

50

【化 1 1 1】

から選択され、R₆が、

10

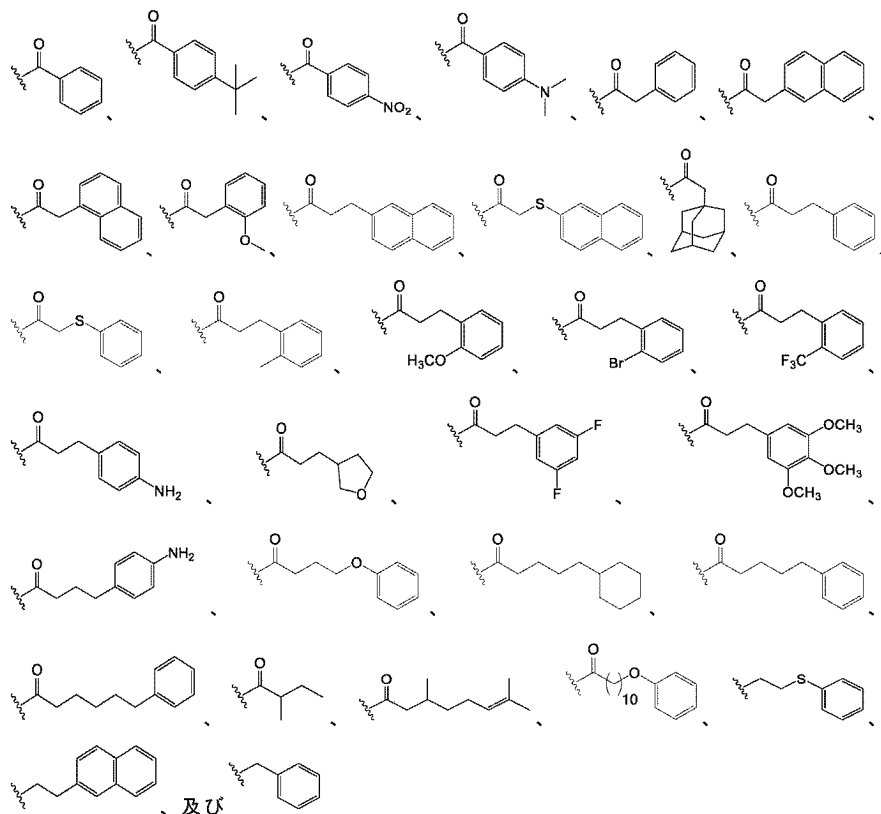
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

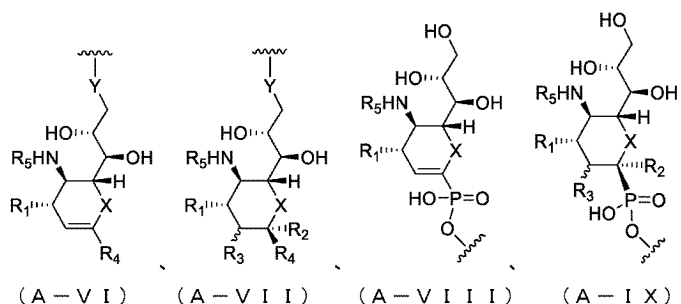
20

から選択され、 R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 が、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される、当該複合体、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0100】

別の態様において本発明は、(i) 第1部分 A_1 、(ii) 第2部分 A_2 、(iii) Fc ドメイン単量体または Fc ドメイン、ならびに(iv) A_1 及び A_2 と、 Fc ドメイン単量体または Fc ドメインとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 $(A-VI) \sim (A-IX)$ ：

【化 1 1 3】



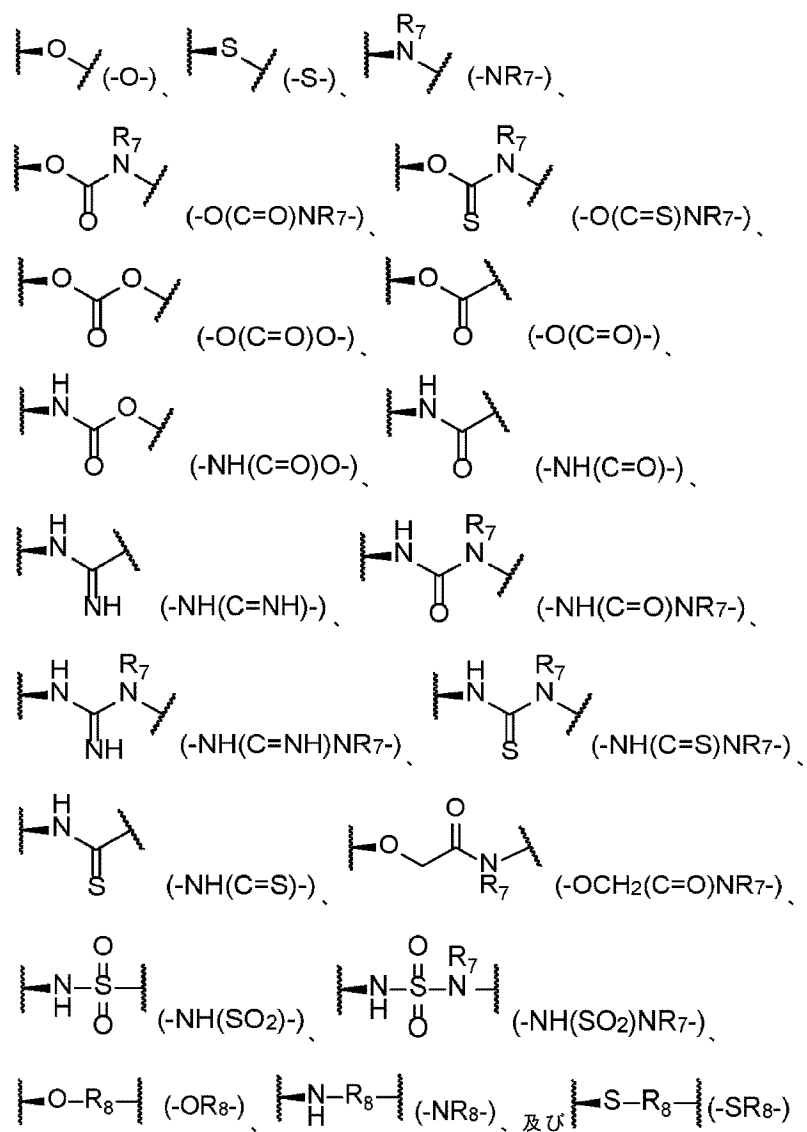
40

のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y が、

50

【化 1 1 4】



10

20

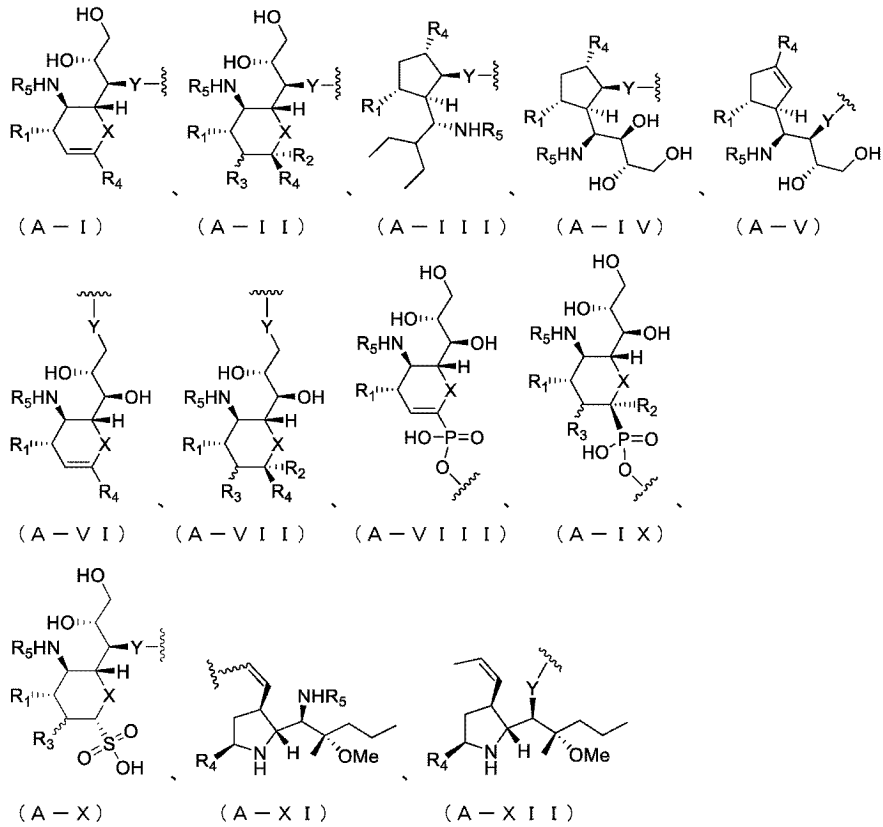
30

から選択され、R₆が、

40

50

【化 1 1 6】



10

20

のいずれか1つから選択され、

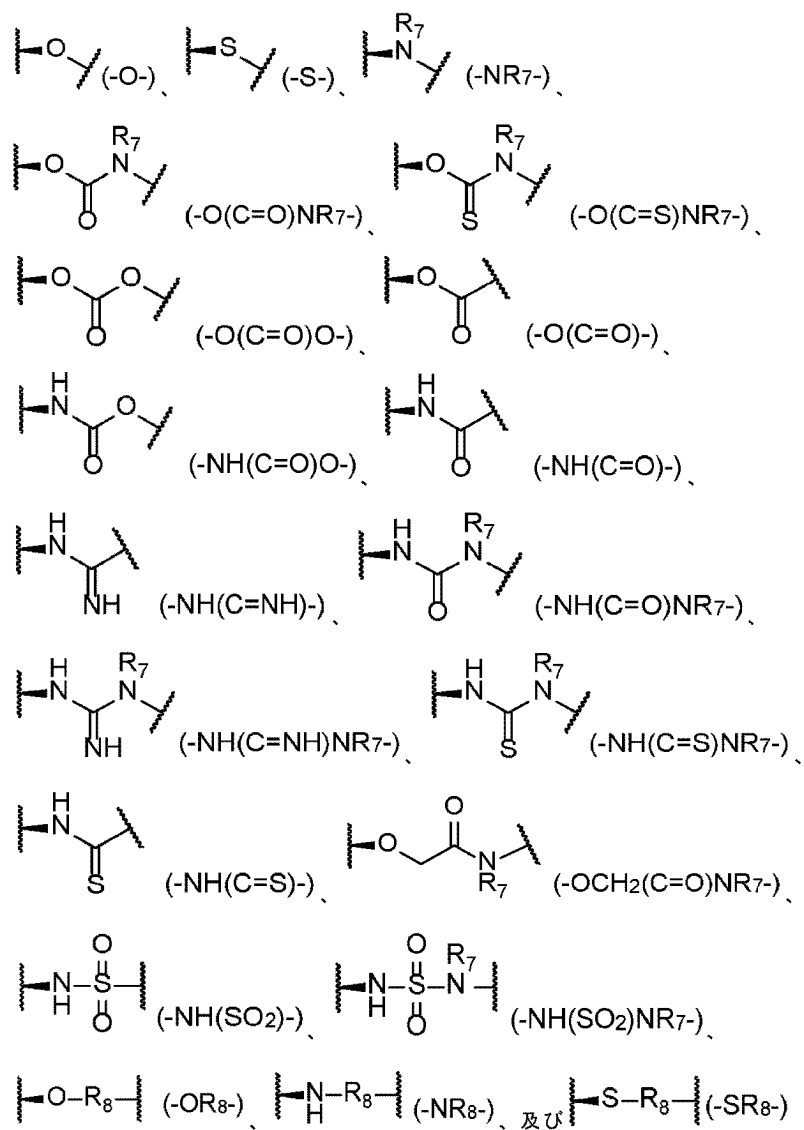
R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y が、

30

40

50

【化 1 1 7】

から選択され、 R_6 が、

10

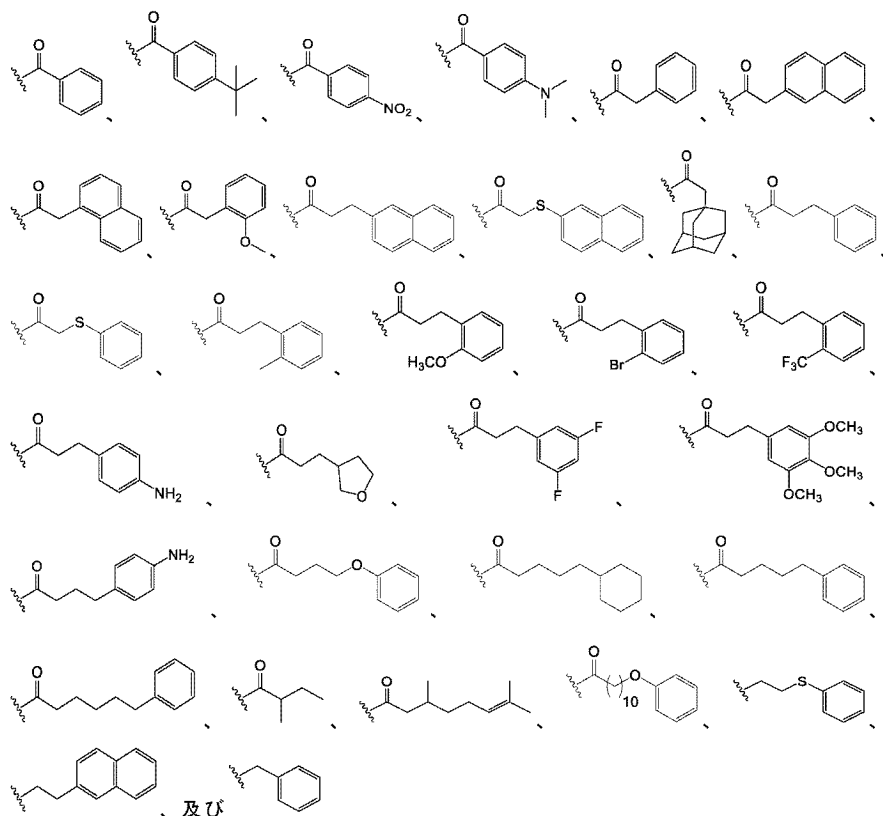
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

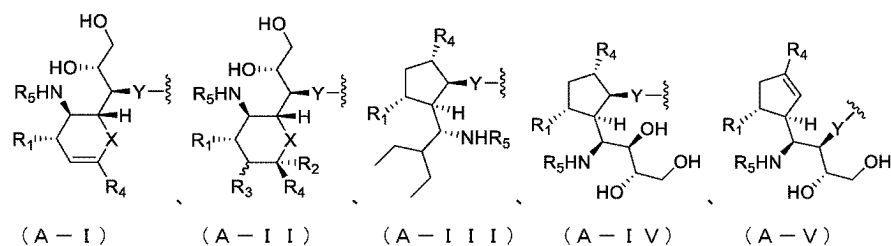
20

から選択され、 R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 が、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される、当該複合体、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0103】

別の態様において本発明は、(i) 第1部分 A_1 、(ii) 第2部分 A_2 、(iii) アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチド、ならびに(iv) A_1 及び A_2 と、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式(A-I)～(A-V)：

【化 1 1 9】



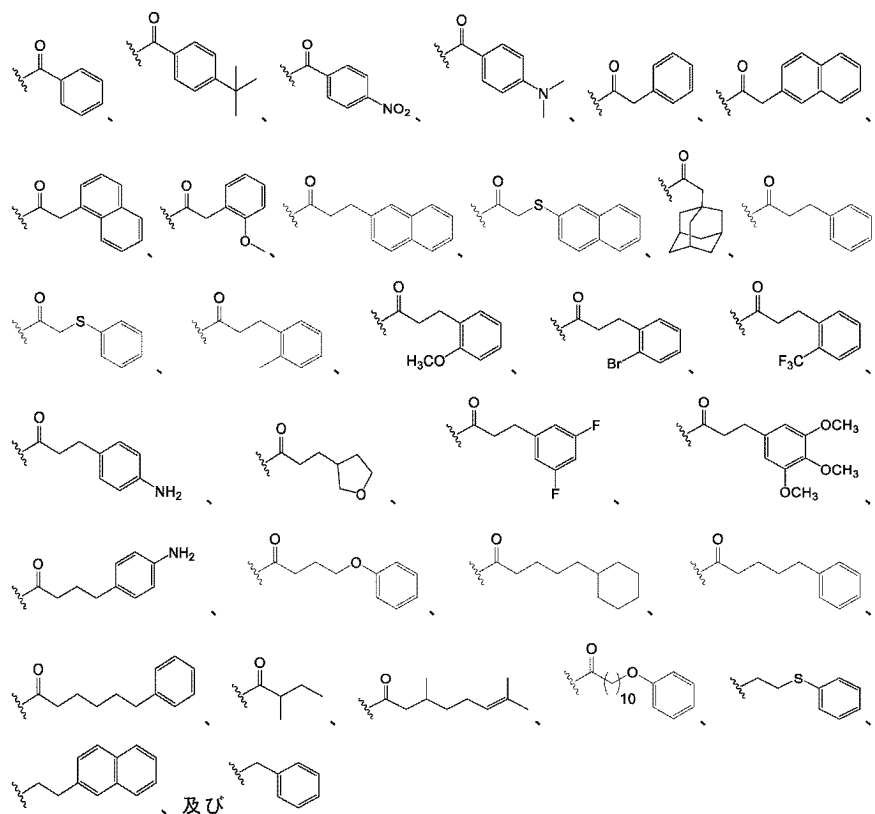
40

のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y が、

50

【化 1 2 1】



10

20

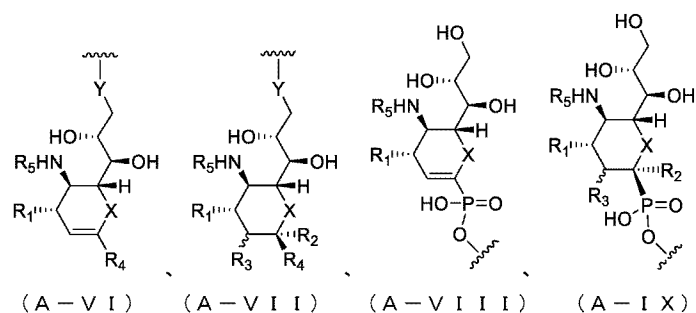
から選択され、 R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 が、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される、当該複合体、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0 1 0 4】

30

別の態様において本発明は、(i) 第1部分 A_1 、(ii) 第2部分 A_2 、(iii) アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチド、ならびに(iv) A_1 及び A_2 と、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式(A-VI)～(A-IX)：

【化 1 2 2】



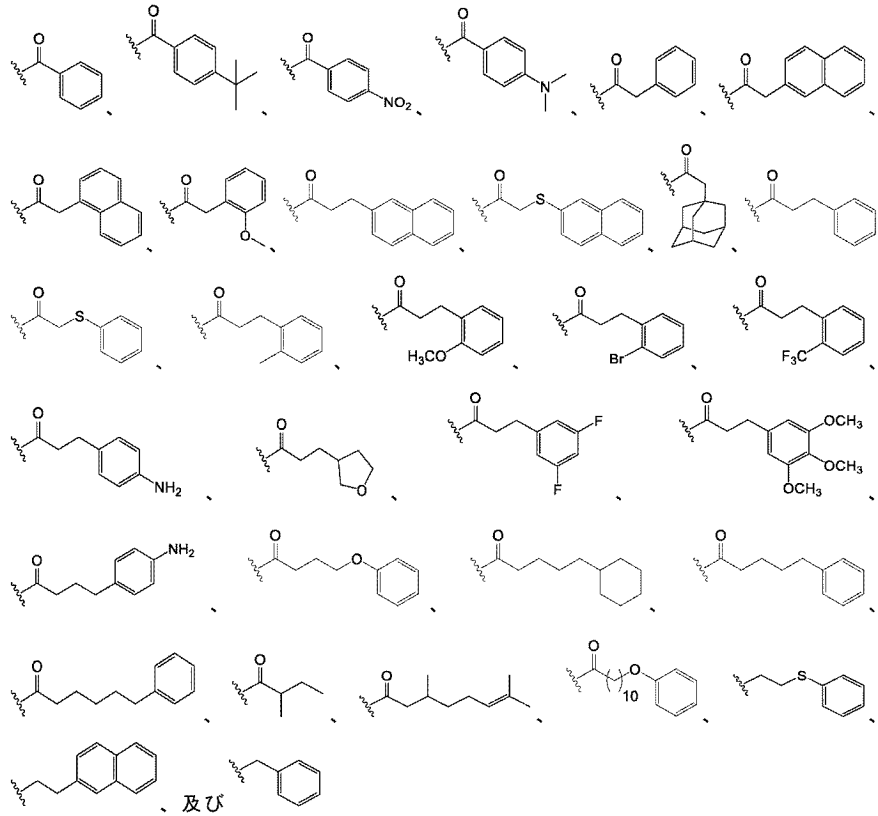
40

のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、及び $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択され、 R_4 が、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、

50

【化 1 2 4】



10

20

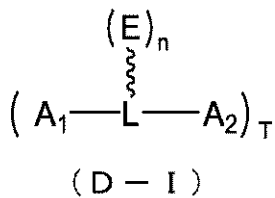
から選択され、 R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 が、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される、当該複合体、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0105】

30

別の態様において本発明は、式 (D-I) で表される複合体：

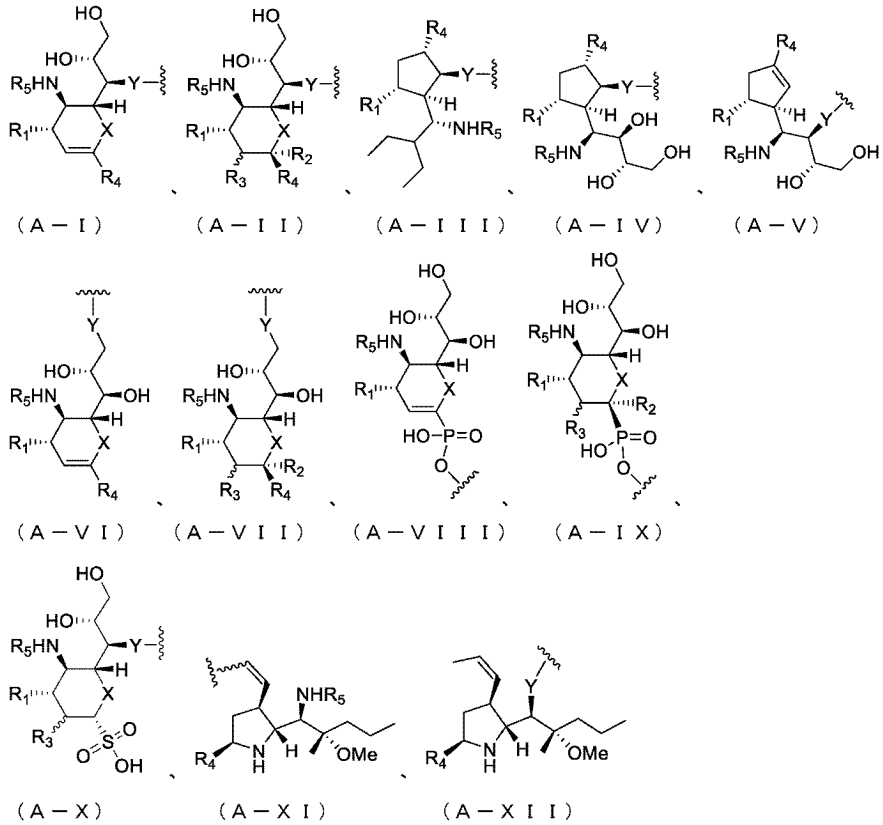
【化 1 2 5】



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

40

【化 1 2 6】



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

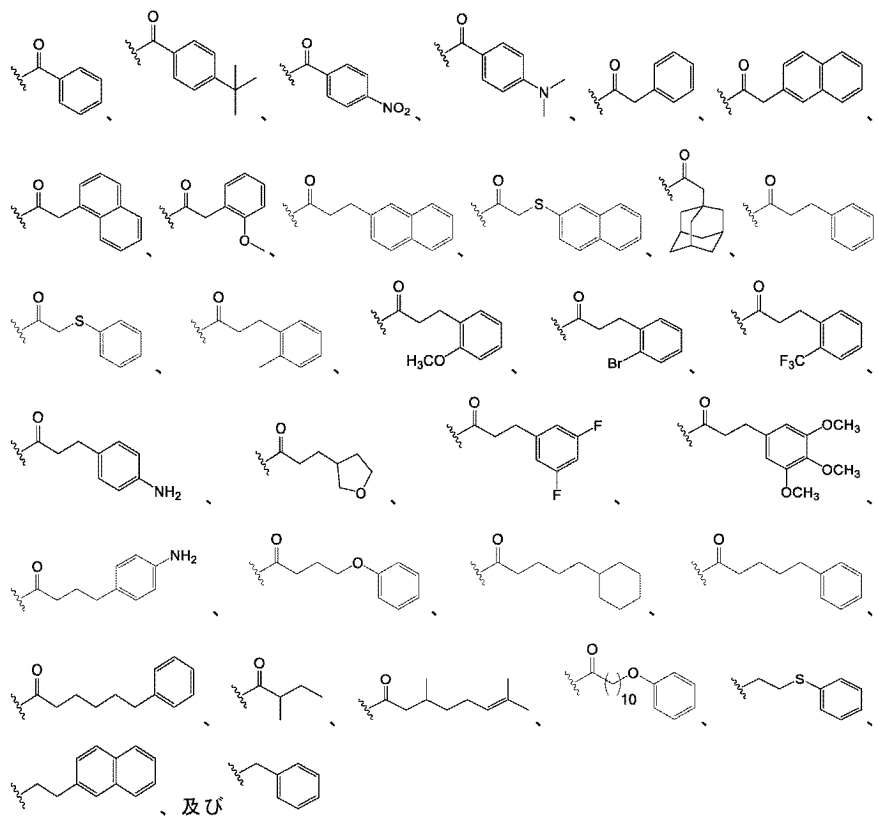
50

—O— (—O—), —S— (—S—), $\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=O)NR}_7\text{—}$), $\text{—O—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—O(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —O—C(=O)—O— (—O(C=O)O—), —O—C(=O)— (—O(C=O)—),
 —NH—C(=O)—O— (—NH(C=O)O—), —NH—C(=O)— (—NH(C=O)—),
 —NH—C(=NH)— (—NH(C=NH)—), $\text{—NH—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—C(=NH)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=NH)NR}_7\text{—}$), $\text{—NH—C(=S)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(C=S)NR}_7\text{—}$),
 —NH—C(=S)— (—NH(C=S)—), $\text{—O—CH}_2\text{—C(=O)—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—OCH}_2\text{(C=O)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—NH—SO}_2\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)—}$), $\text{—NH—SO}_2\text{—N}^{\text{R}_7}\text{—}$ ($\text{—NH(SO}_2\text{)NR}_7\text{—}$),
 $\text{—O—R}_8\text{—}$ ($\text{—OR}_8\text{—}$), $\text{—N}^{\text{R}_8}\text{—}$ ($\text{—NR}_8\text{—}$), 及 $\text{—S—R}_8\text{—}$ ($\text{—SR}_8\text{—}$)

から選択され、 R_6 は、

50

【化 1 2 8】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_3 - C_{20}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択され、各 E は、 F_c ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する F_c ドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F_c 結合ペプチドを含み、 n は1または2であり、 T は1～20の整数であり（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり）、 L は、 E 、 A_1 及び A_2 の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 $A_1 - L - A_2$ は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の $A_1 - L - A_2$ 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

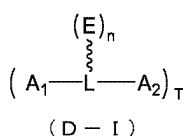
30

【0 1 0 6】

別の態様において本発明は、式（D-I）で表される複合体：

40

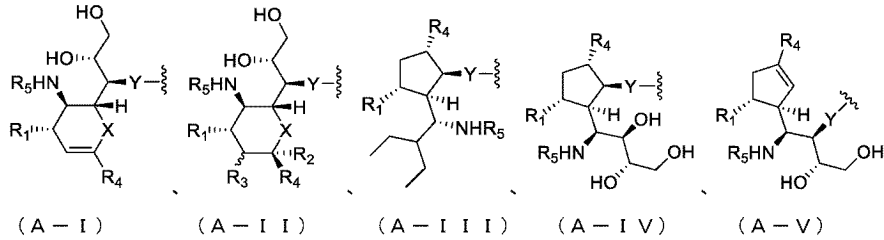
【化 1 2 9】



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（A-I）～（A-V）：

50

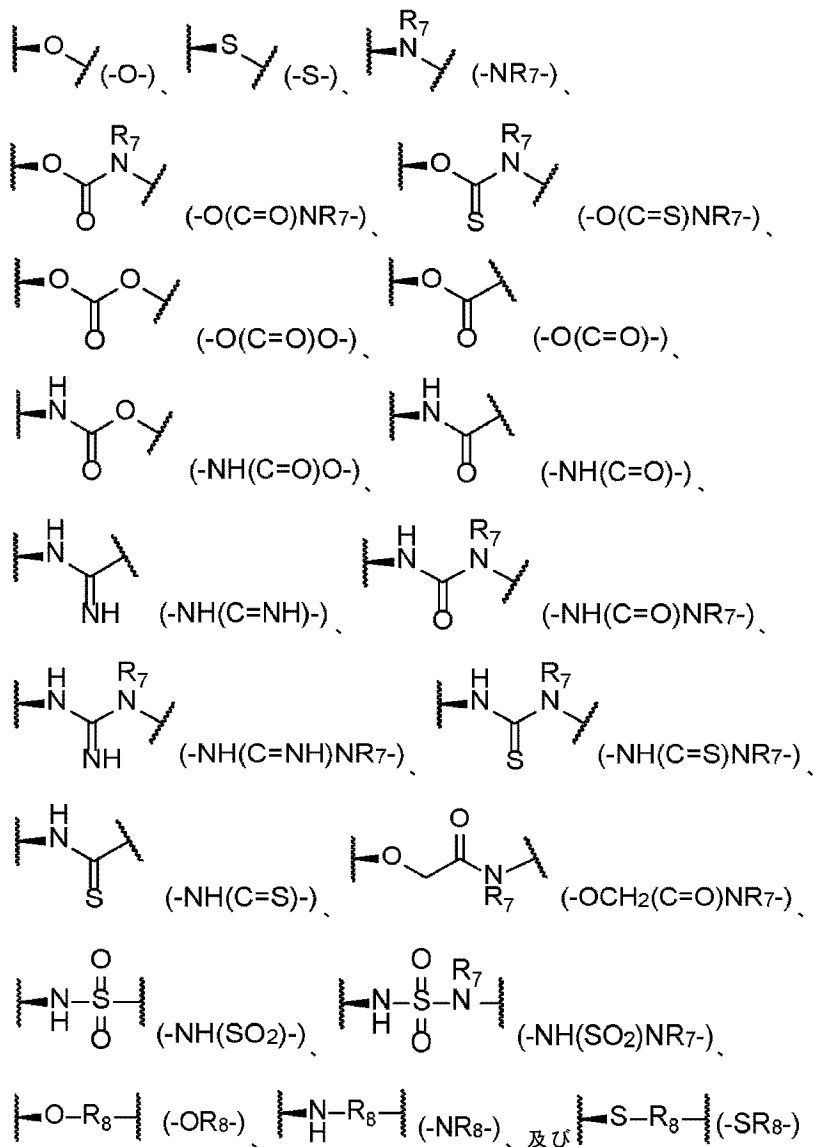
【化 1 3 0】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 1 3 1】



から選択され、 R_6 は、

10

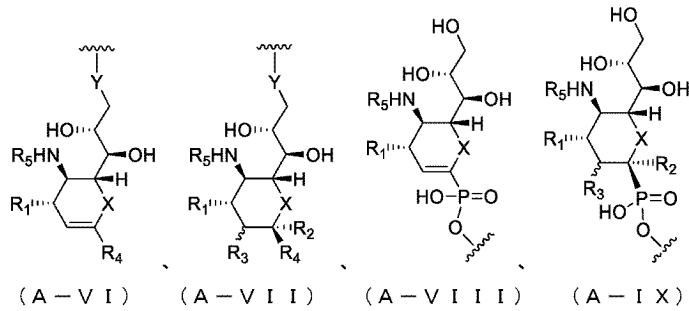
20

30

40

50

【化 1 3 4】

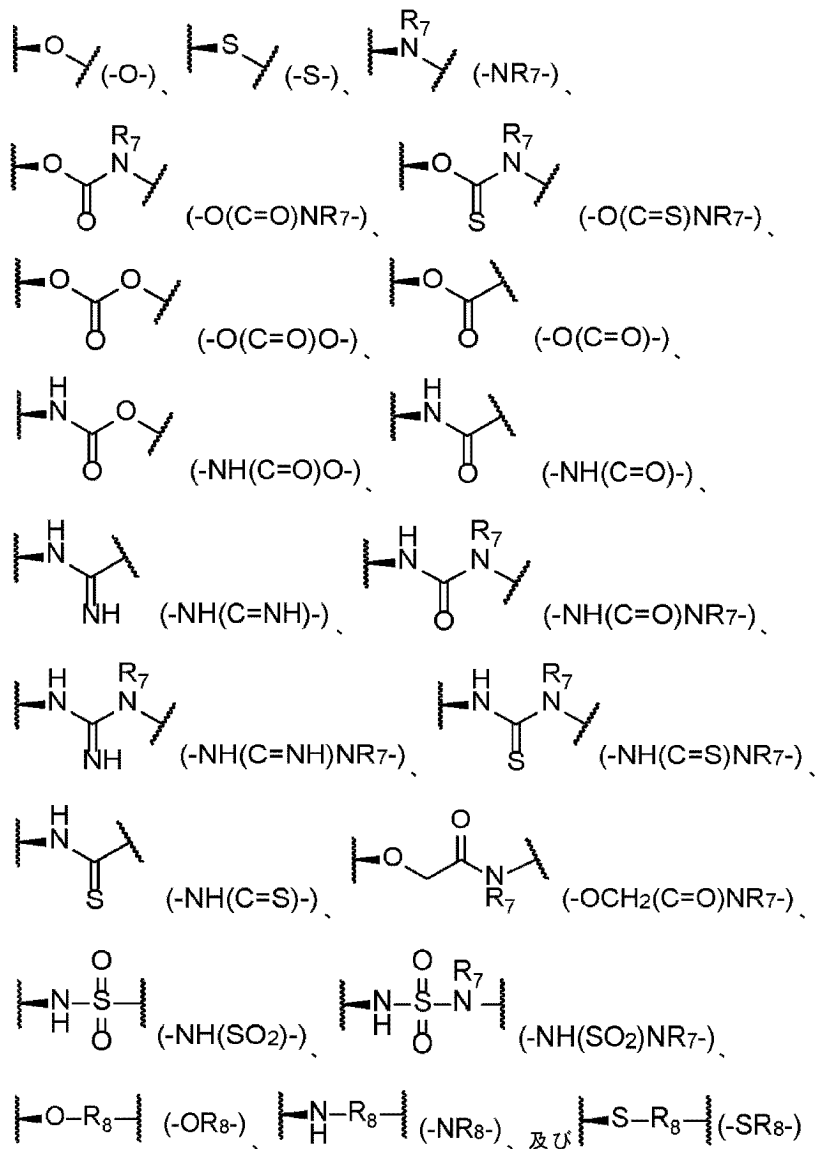


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NH}_2$ 、及び $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NHR}_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択され、 R_4 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P} (= \text{O}) (\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、 R_5 は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、 X は、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択され、 Y は、

【化 1 3 5】



20

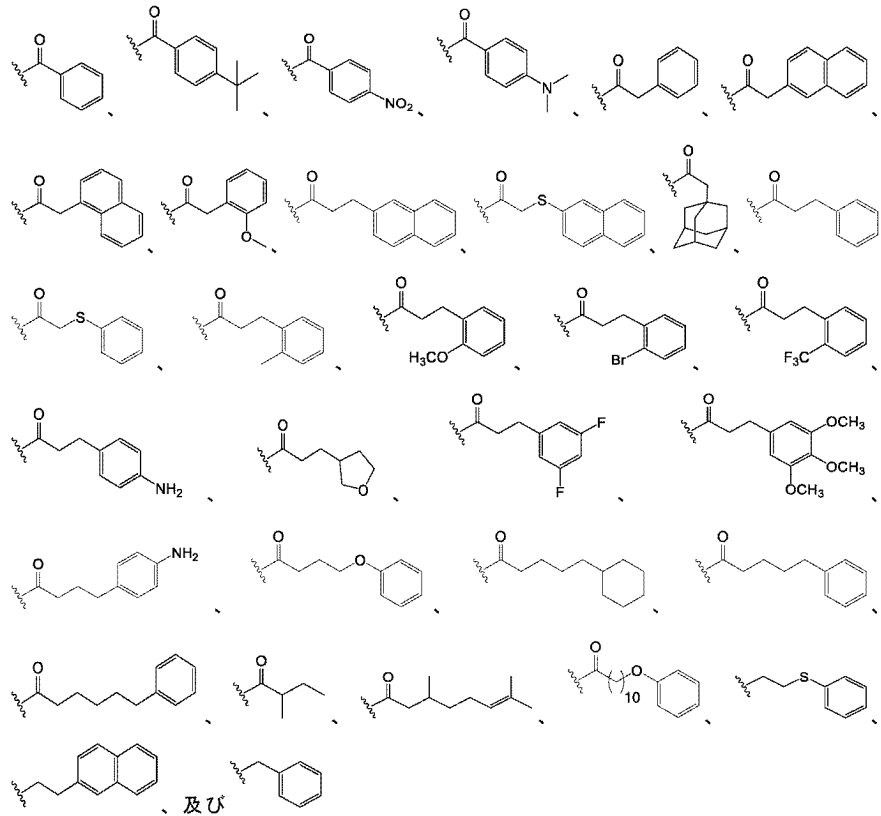
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 1 3 6】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E は、 Fc ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、 n は1または2であり、 T は1～20の整数であり（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり）、 L は、 E 、 A_1 及び A_2 の各々に共有結合しているリンカーである）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る）。

30

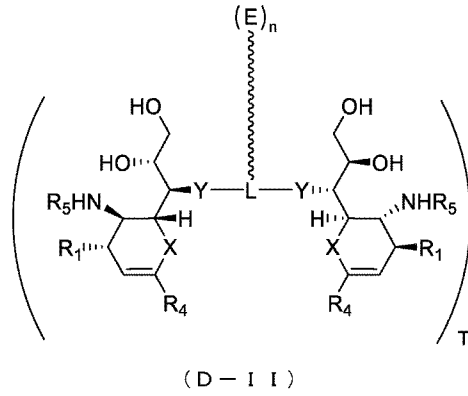
【0108】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I）：

40

50

【化 1 3 7】



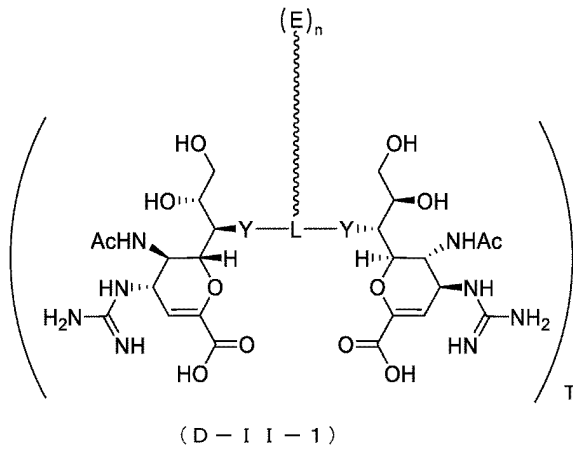
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 0 9】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I - 1) :

【化 1 3 8】



20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 1 0】

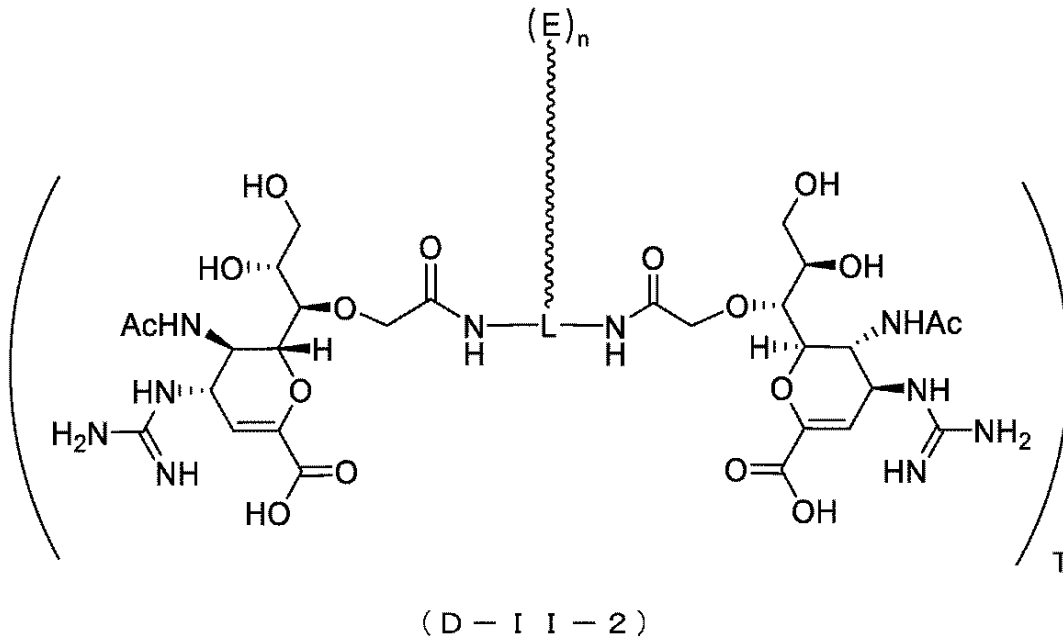
いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I - 2) :

30

40

50

【化 1 3 9】

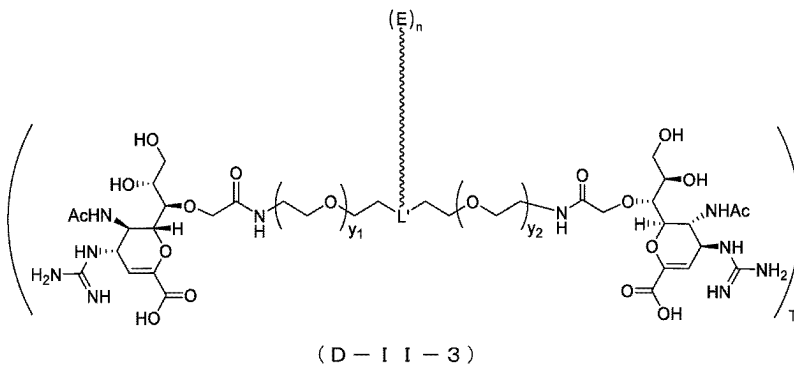


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - I I - 3) :

【化 1 4 0】



〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。

【 0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、複合体は、

10

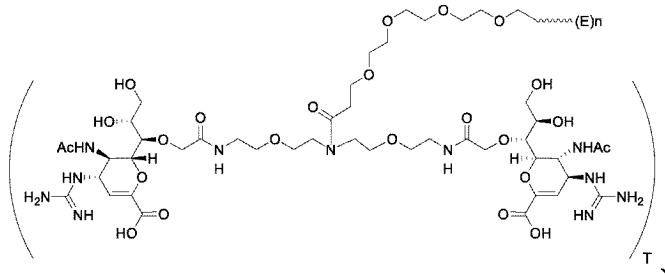
20

30

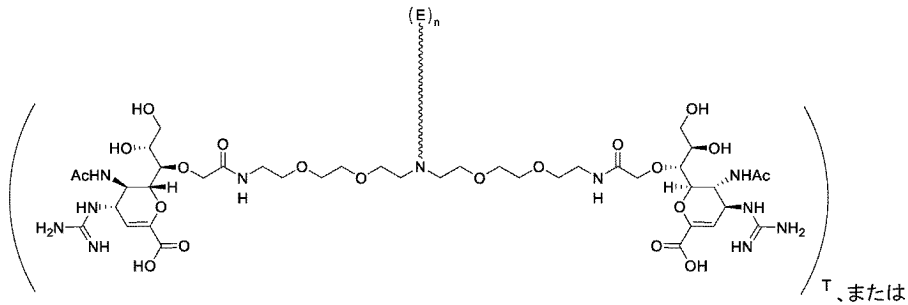
40

50

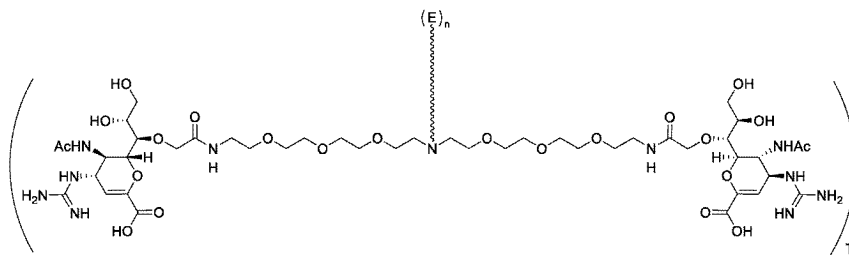
【化 1 4 1】



10



20



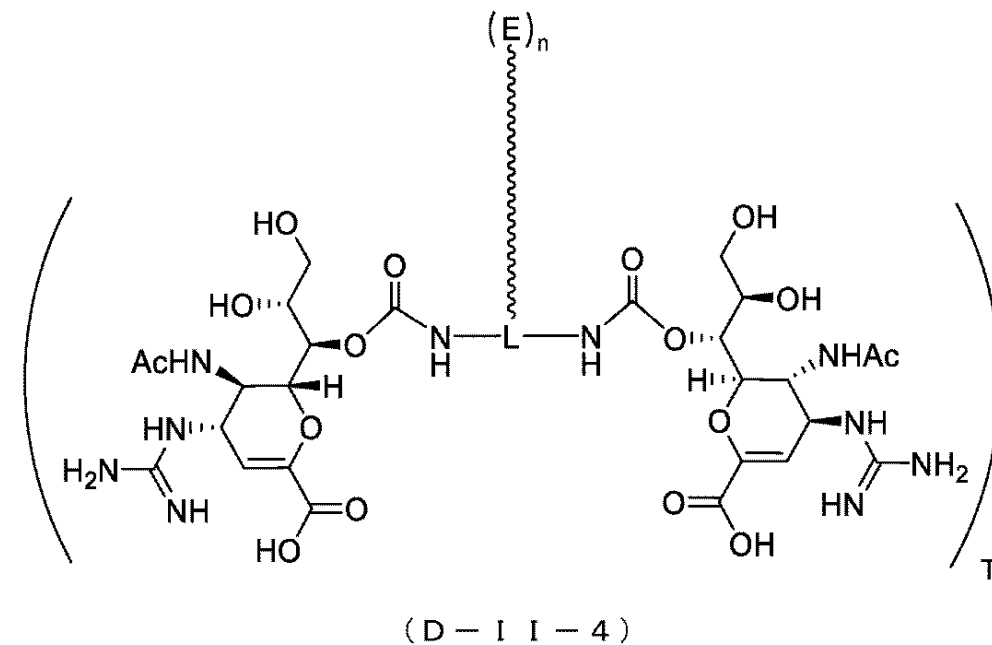
から選択される構造を有する。

【 0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I-4) :

【化 1 4 2】

30



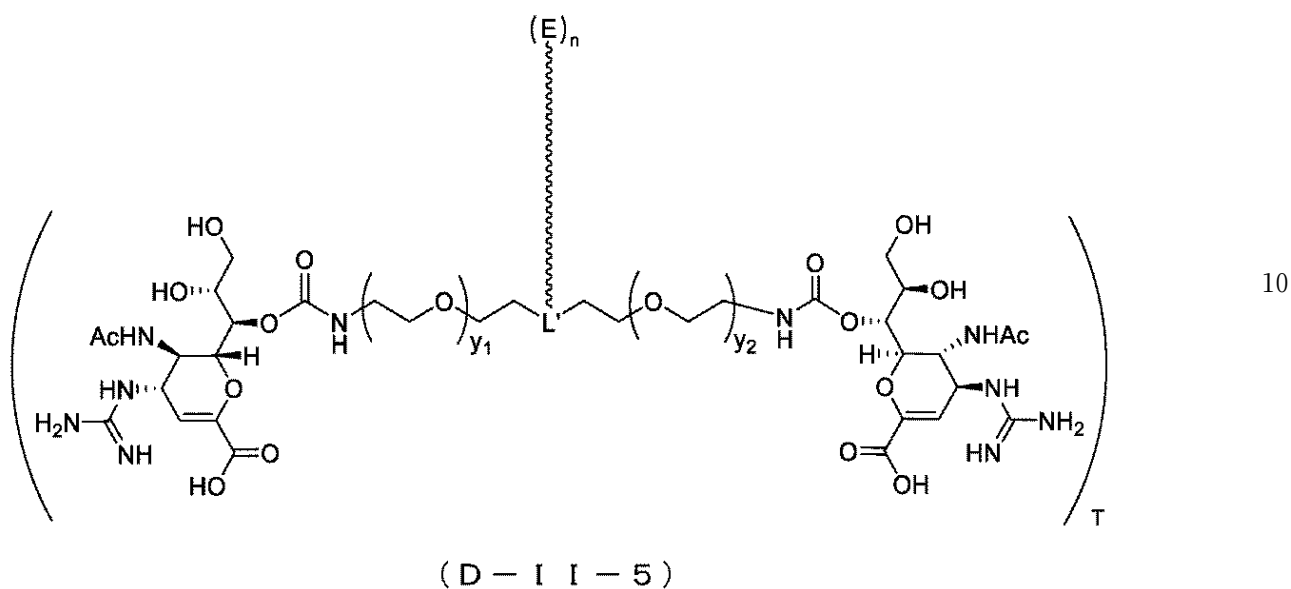
40

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 1 4】

50

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I-5) :
【化 1 4 3】



〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1~20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、複合体は、

10

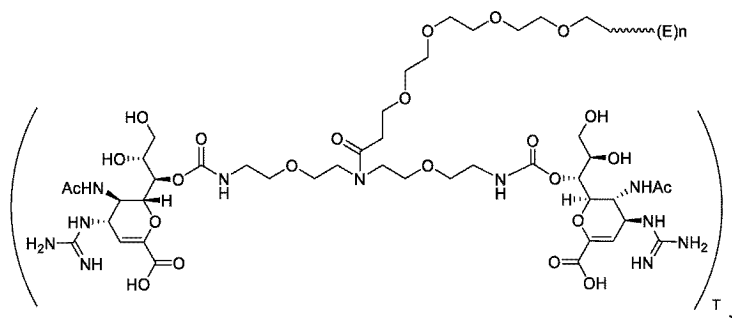
20

30

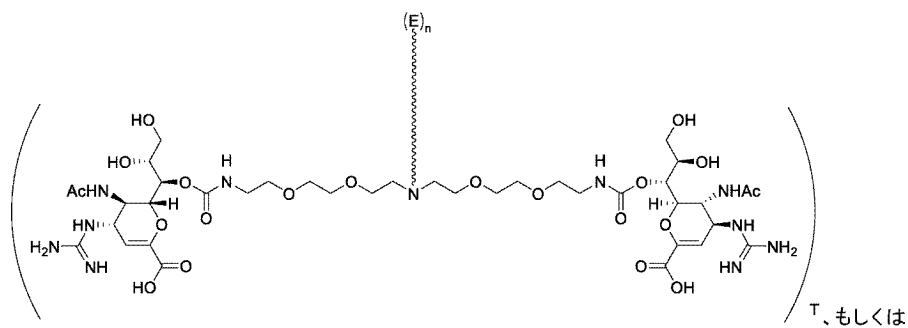
40

50

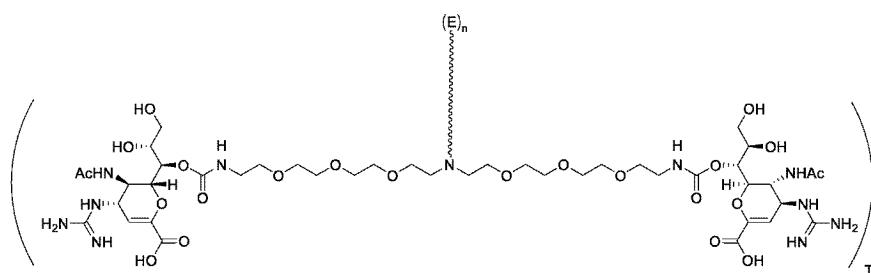
【化 1 4 4】



10



20



から選択される構造、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 1 6】

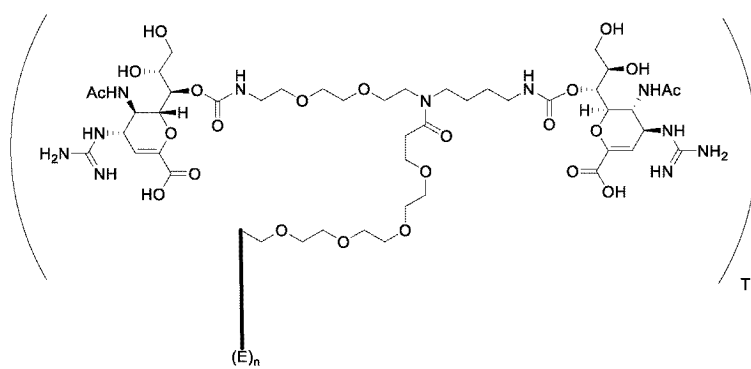
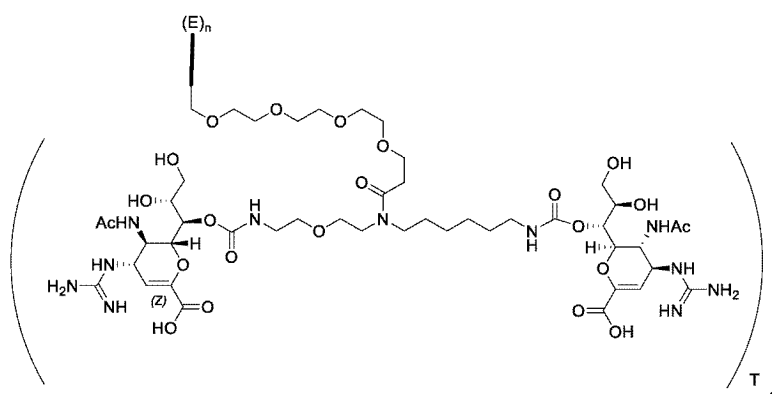
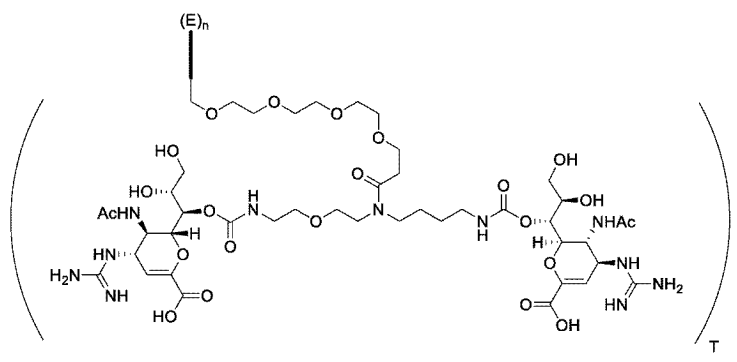
いくつかの実施形態では、複合体は、

30

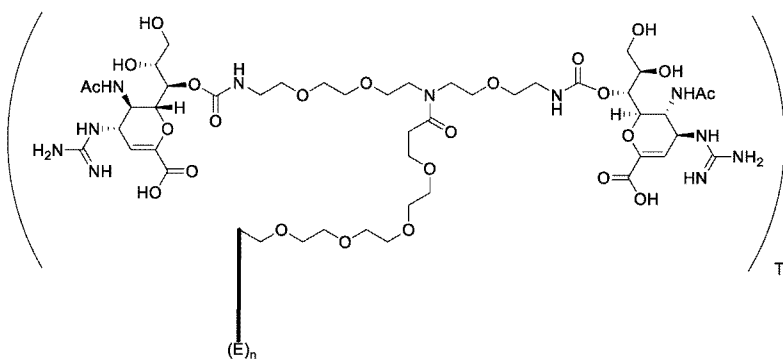
40

50

【化 1 4 5】



、もしくは

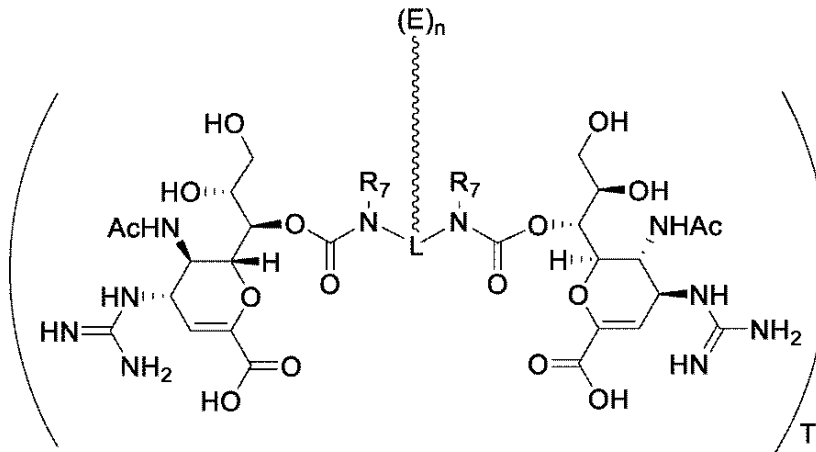


から選択される構造、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I-6）：

【化 1 4 6】



(D-I I-6)

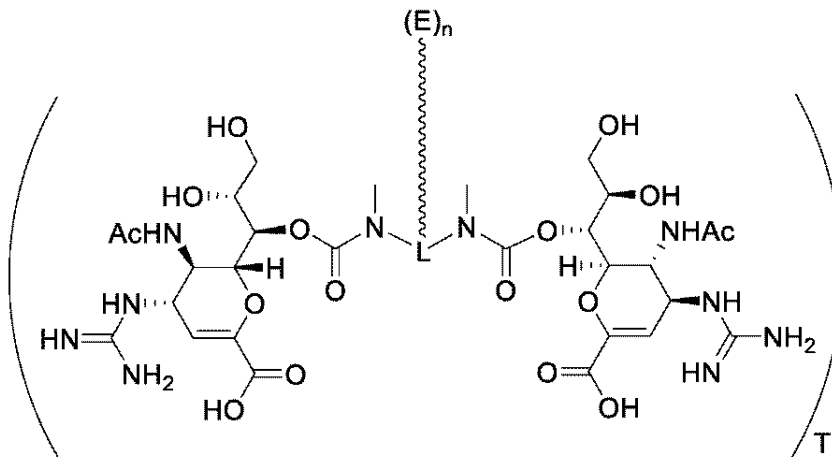
〔式中、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0118】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I-7) :

【化 1 4 7】



(D-I I-7)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0119】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I I-8) :

10

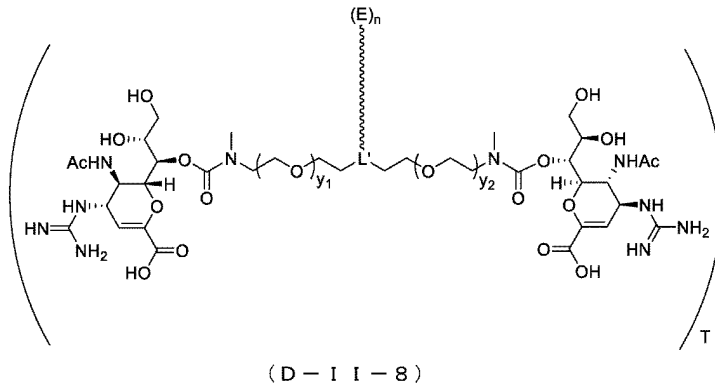
20

30

40

50

【化 1 4 8】



10

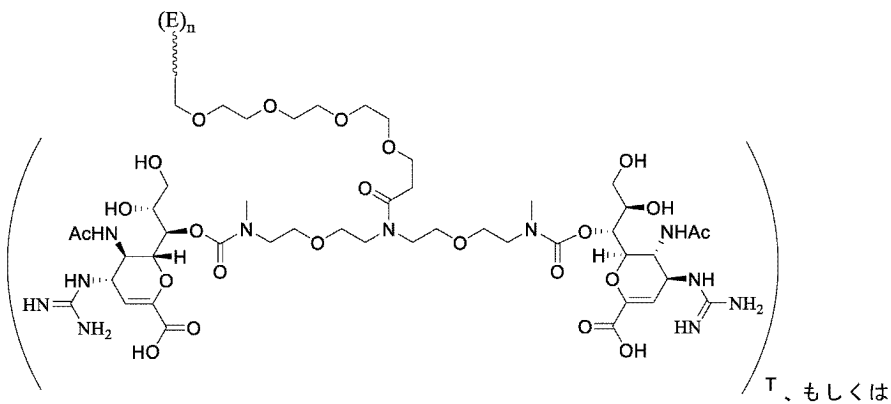
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

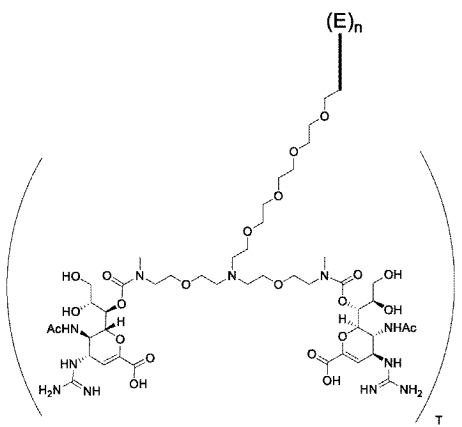
【0120】

いくつかの実施形態では、複合体は構造

【化 1 4 9】



30



40

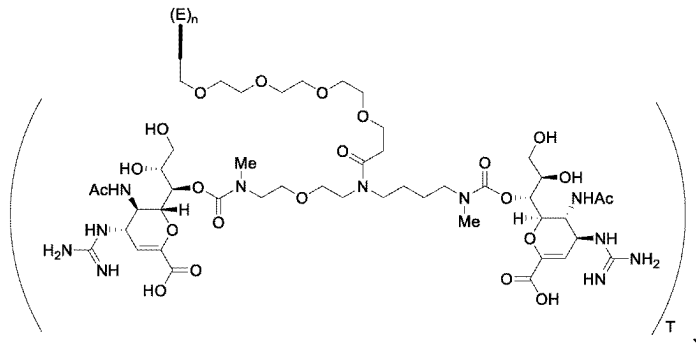
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0121】

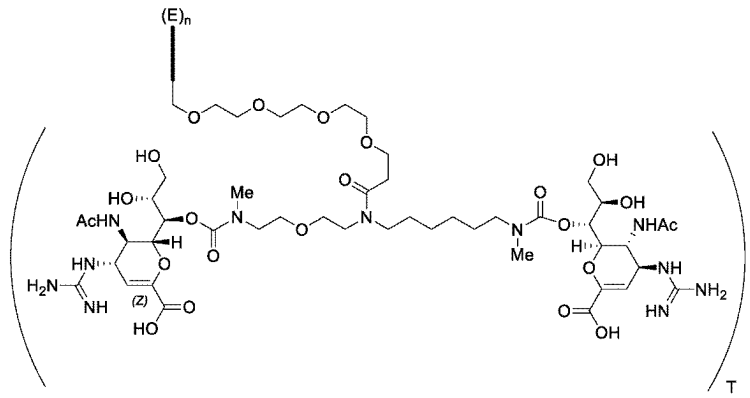
いくつかの実施形態では、複合体は構造

50

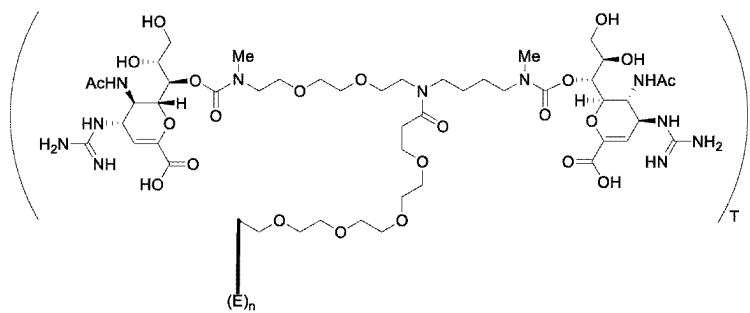
【化 1 5 0】



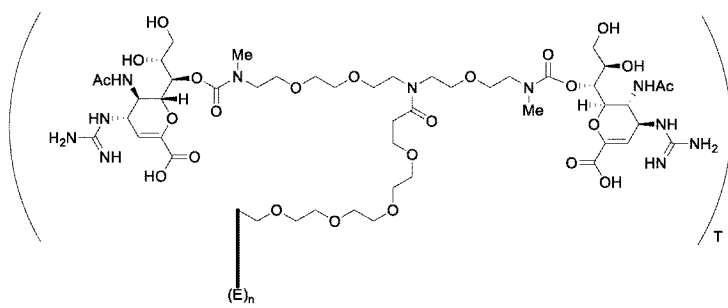
10



20



30



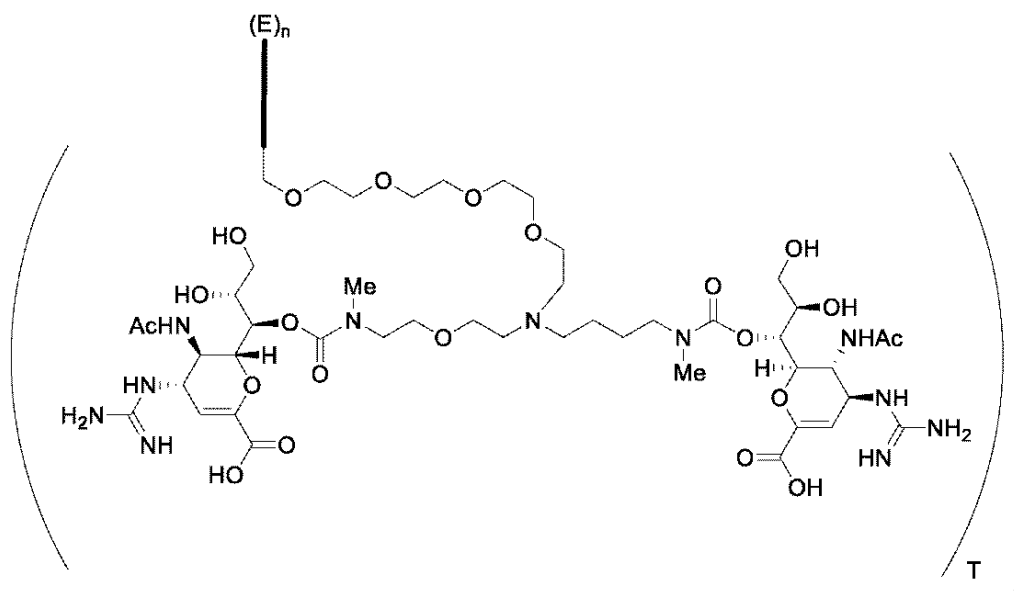
40

またはその薬学的に許容される塩を有する。

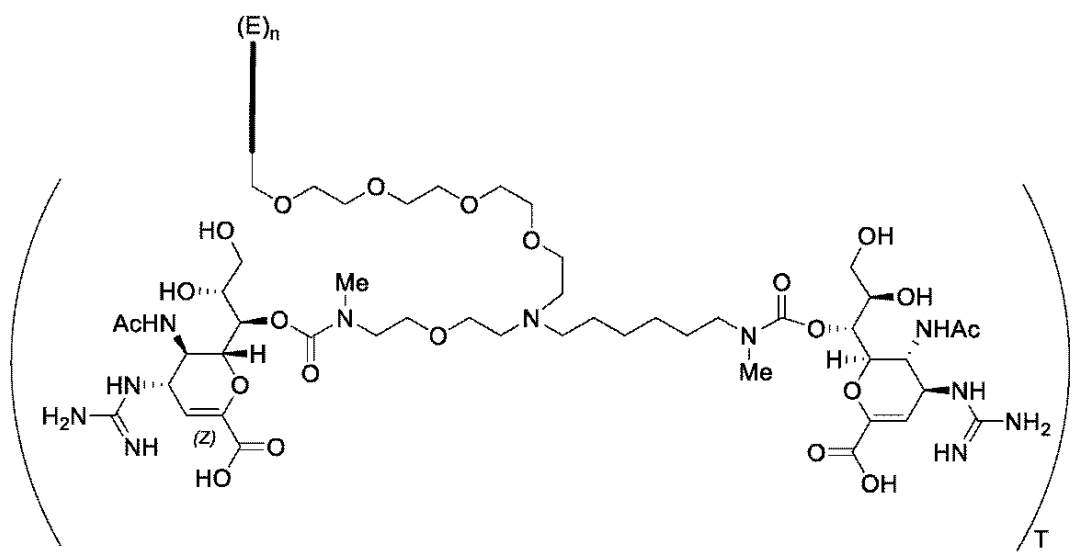
【 0 1 2 2】

いくつかの実施形態では、複合体は構造

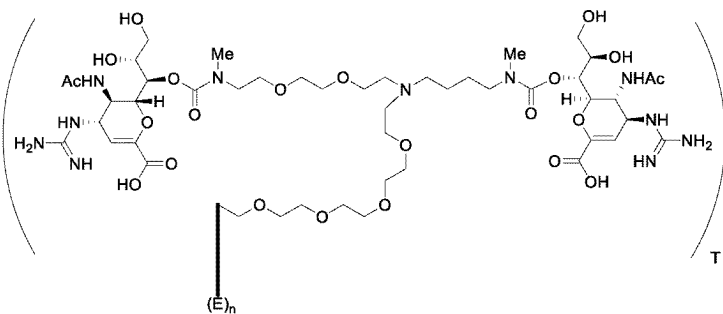
【化 1 5 1】



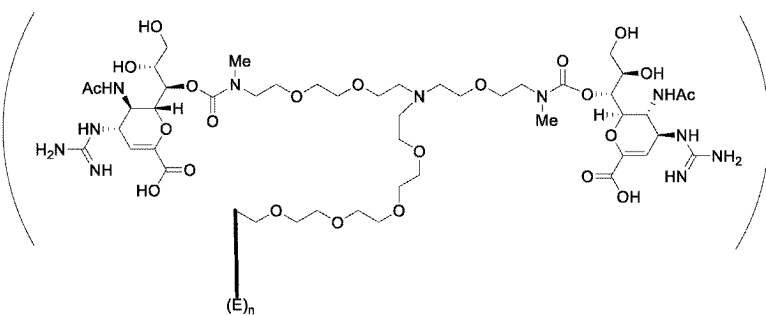
10



20



30



40

、もしくは

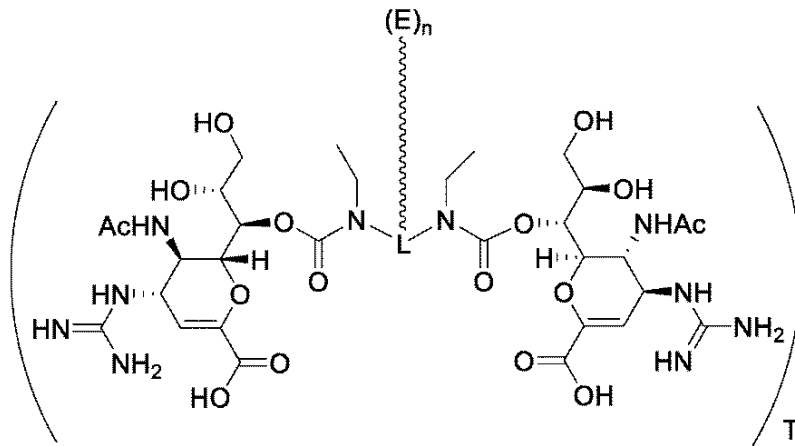
50

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0123】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I-9）：

【化152】



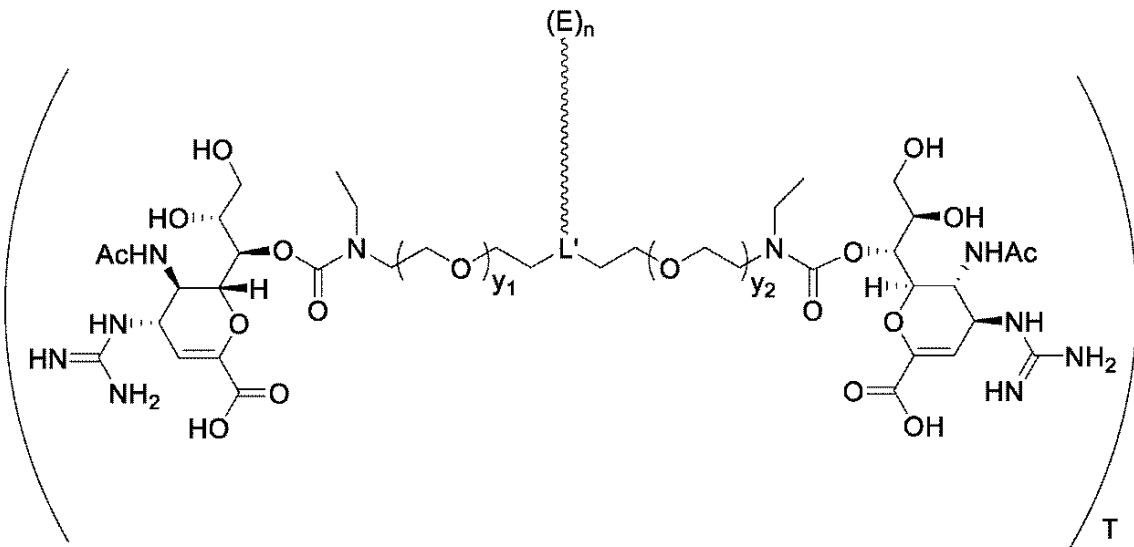
（D-I I-9）

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0124】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I-10）：

【化153】



（D-I I-10）

〔式中、L'はLの残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L'は窒素原子である。

【0125】

いくつかの実施形態では、複合体は構造

10

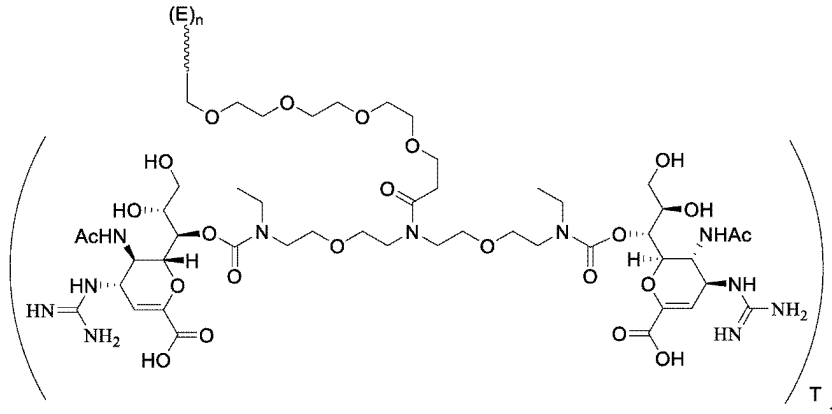
20

30

40

50

【化 1 5 4】

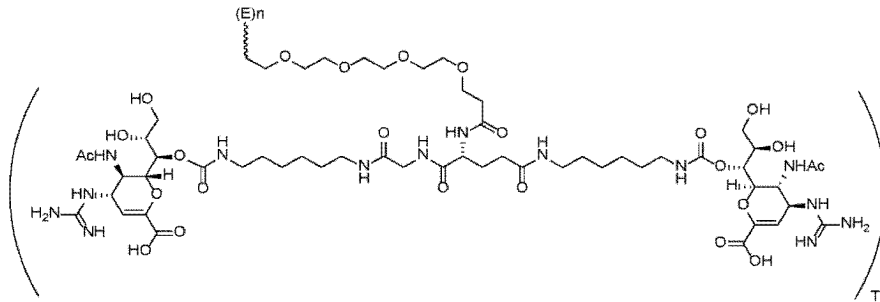


、
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 2 6】

いくつかの実施形態では、複合体は

【化 1 5 5】

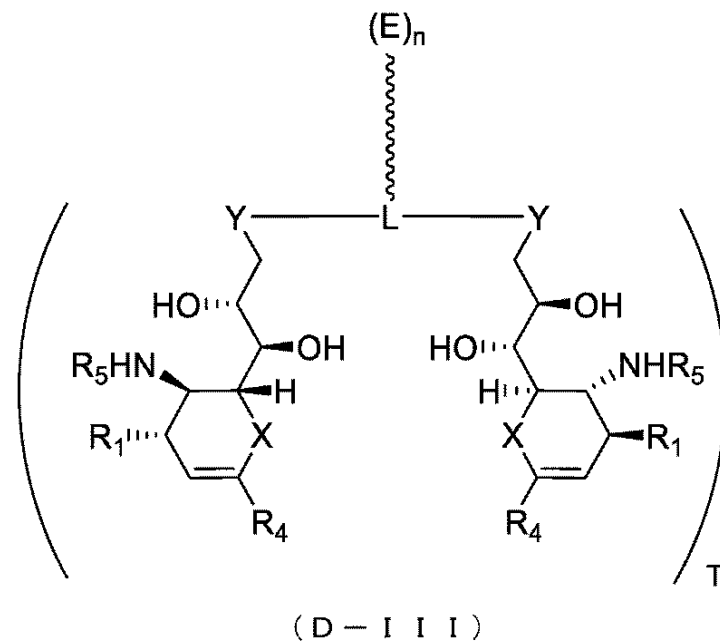


の構造、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I-I-I) :

【化 1 5 6】

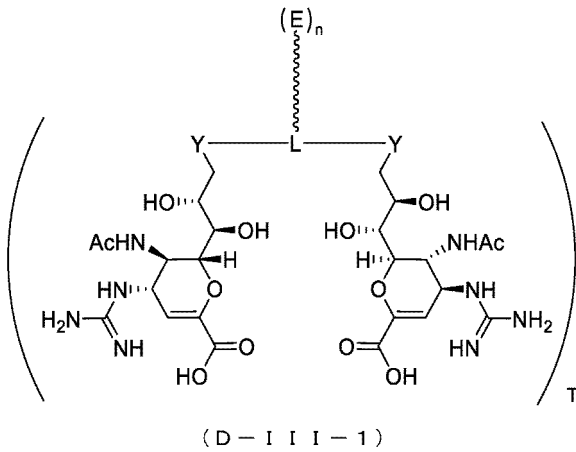


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I I - 1）：

【化 1 5 7】



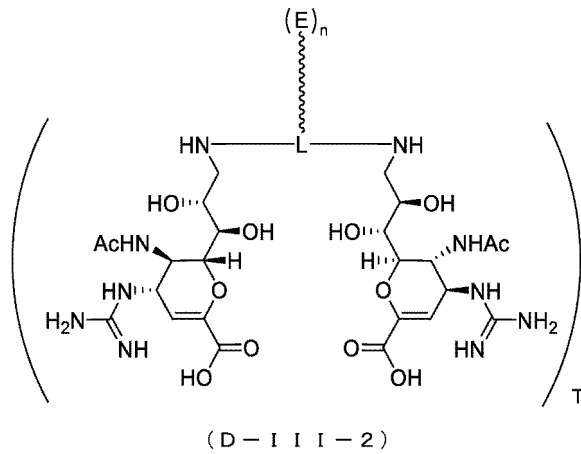
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I I - 2）：

【化 1 5 8】



20

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

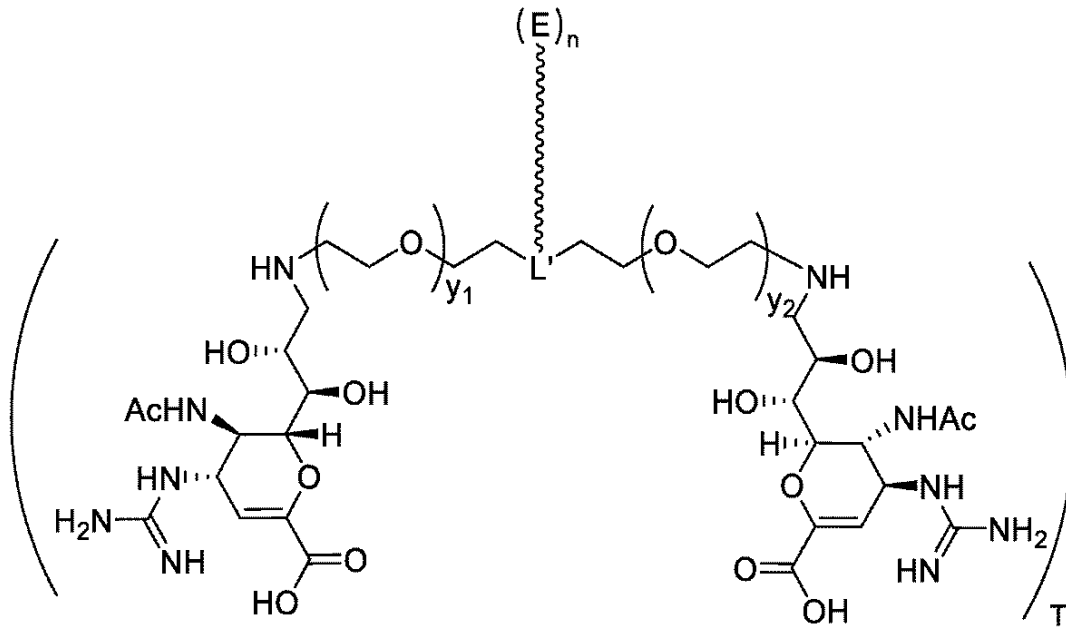
【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-I I I - 3）：

40

50

【化 1 5 9】



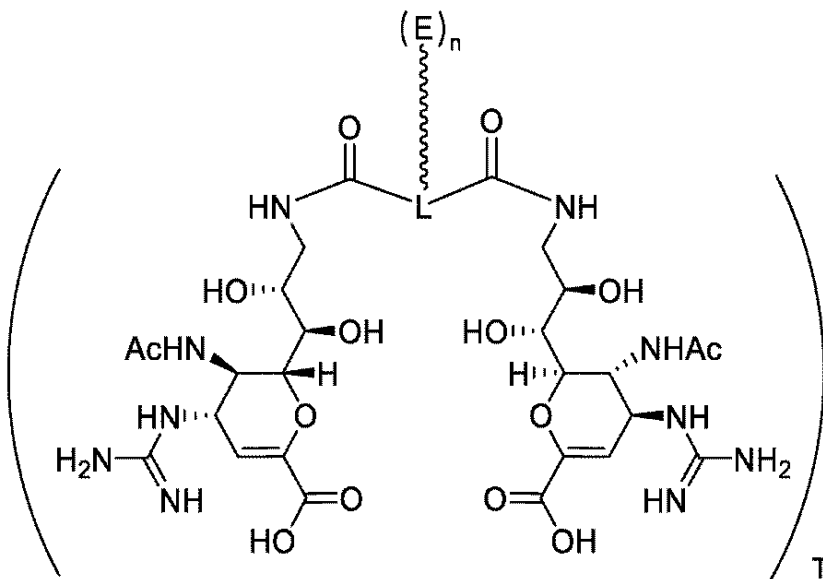
(D-III-3)

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

【0131】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-4)：

【化 1 6 0】



(D-III-4)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0132】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-5)：

10

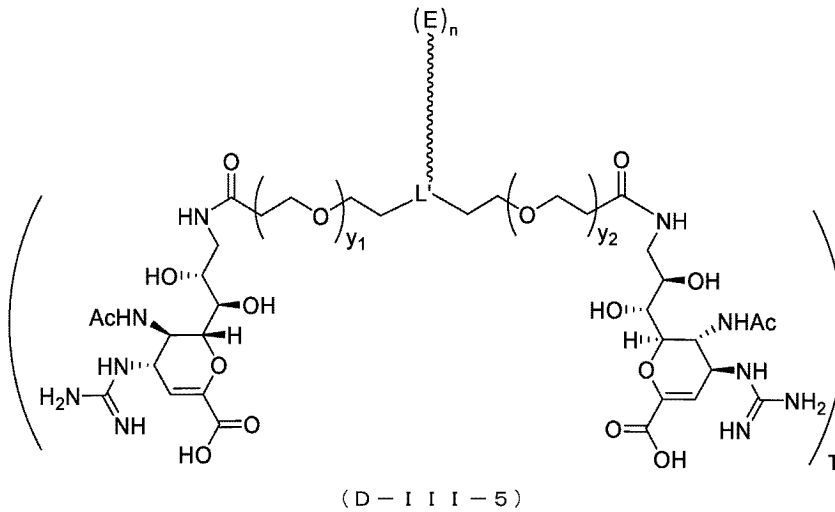
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

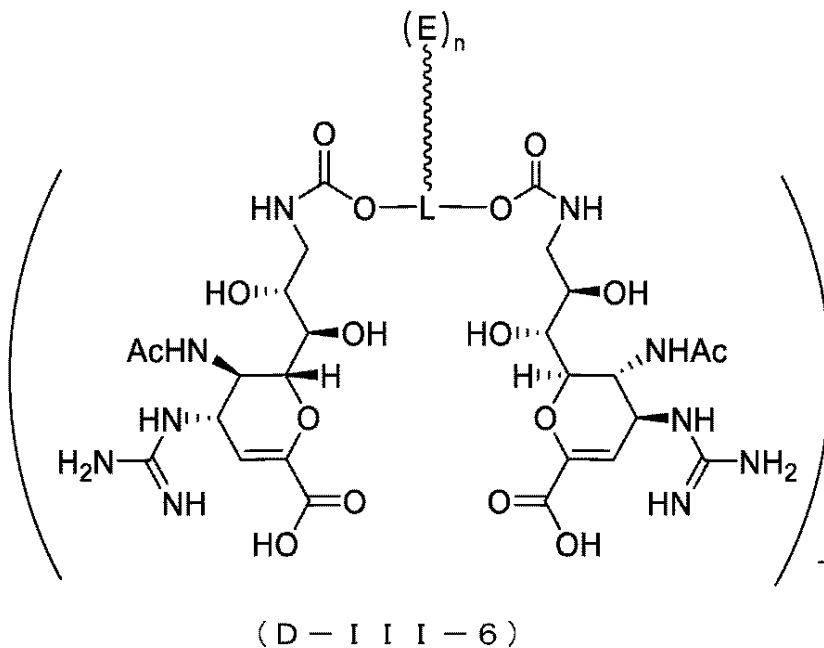
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

20

【0133】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-6) :

【化 1 6 2】



30

40

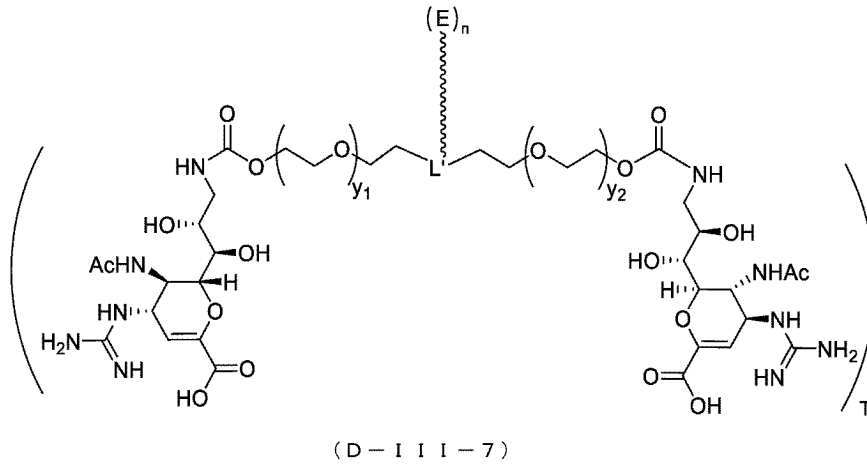
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0134】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-7) :

50

【化 1 6 3】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

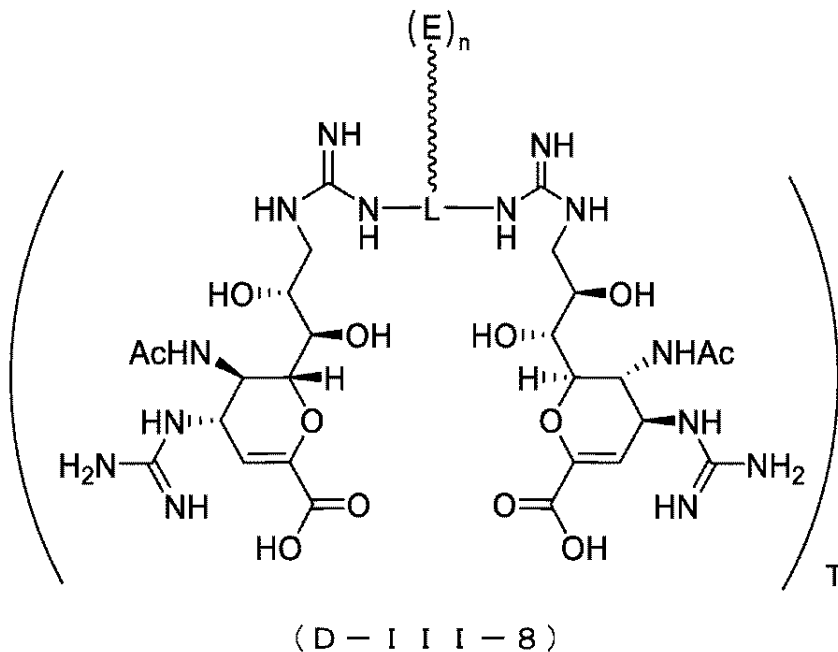
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

【0135】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-8)：

【化 1 6 4】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

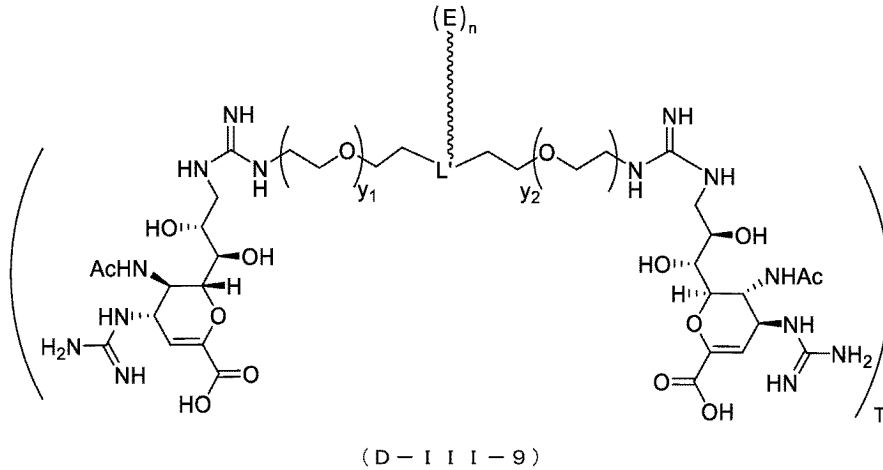
【0136】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-III-9)：

40

50

【化 1 6 5】



10

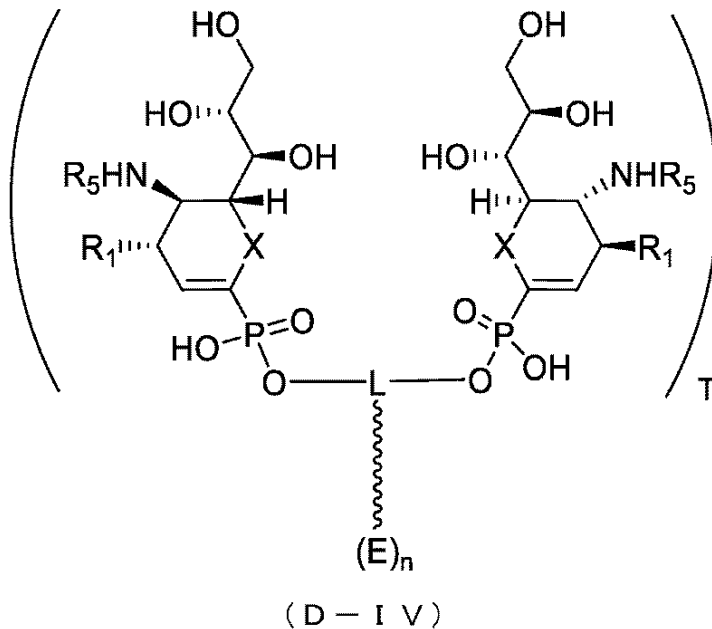
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

20

【0 1 3 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I V) :

【化 1 6 6】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

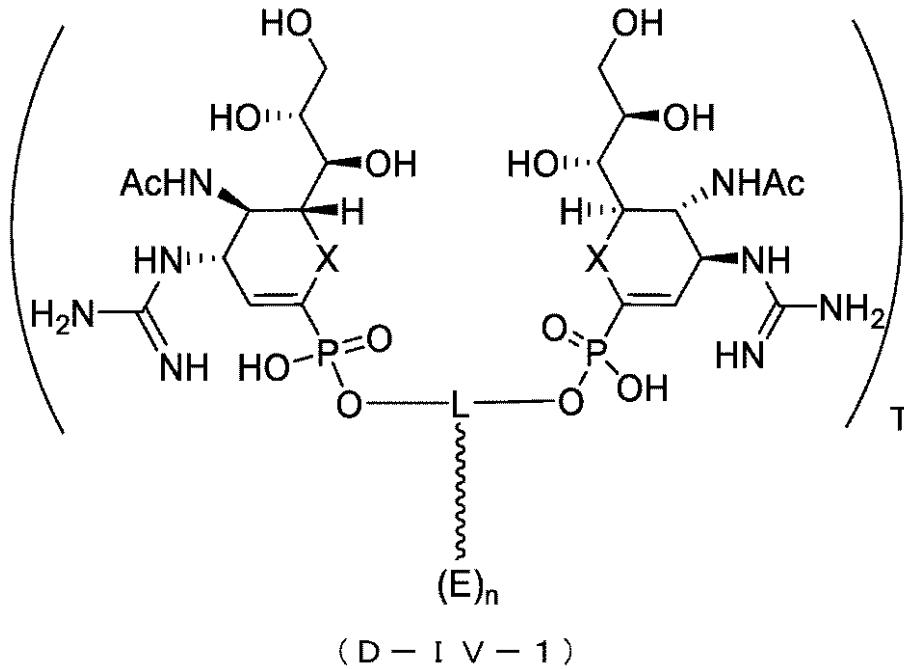
【0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-I V - 1) :

40

50

【化 1 6 7】

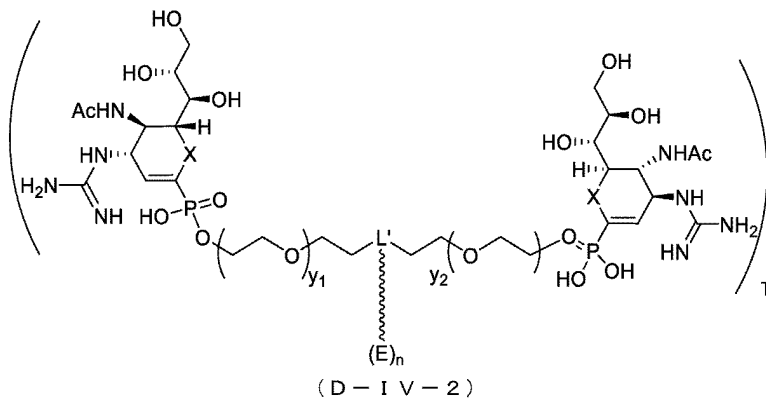


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IV-2) :

【化 1 6 8】



〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ~ 20 の整数である (例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-V) :

10

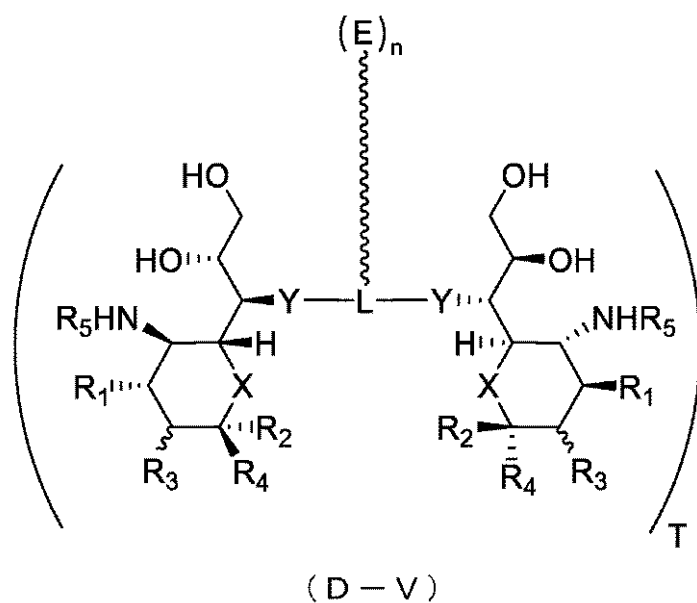
20

30

40

50

【化 1 6 9】

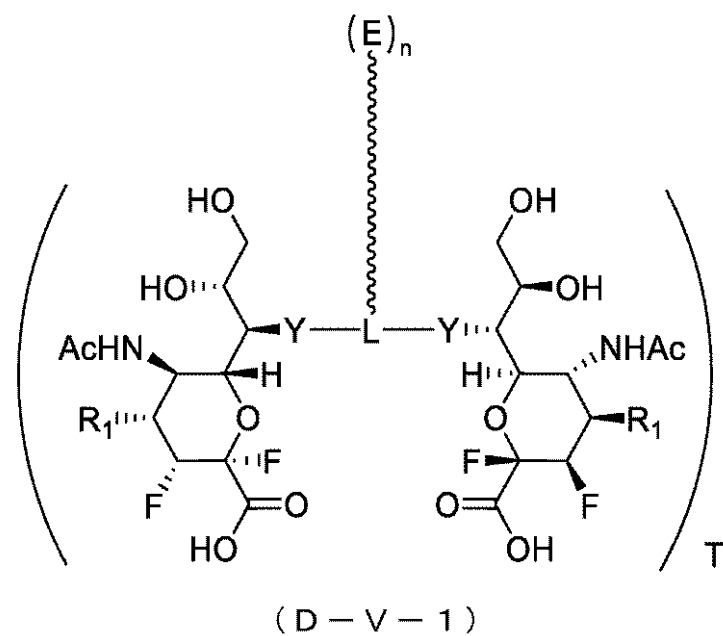


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 1) :

【化 1 7 0】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 2) :

10

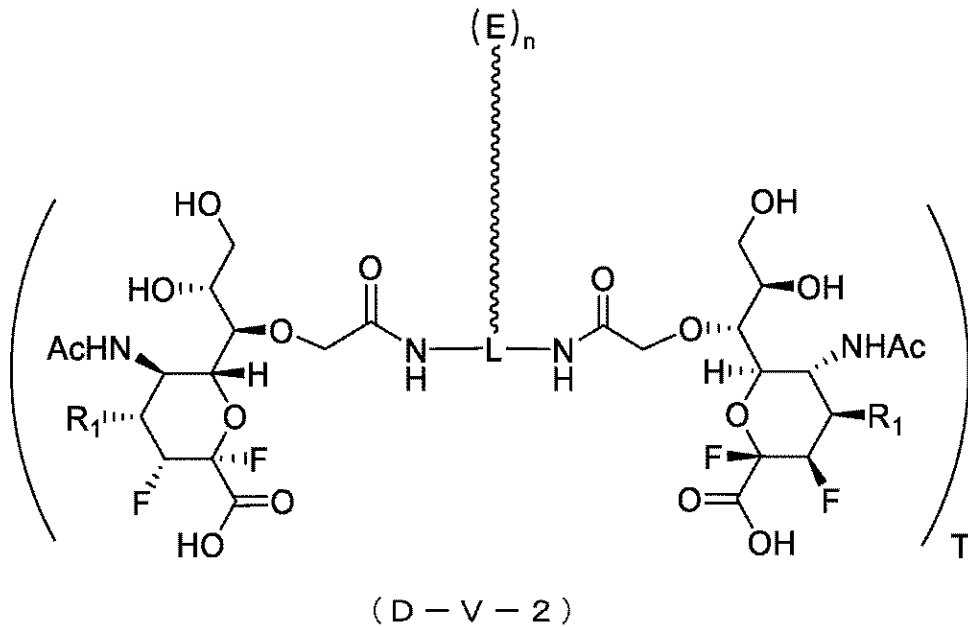
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

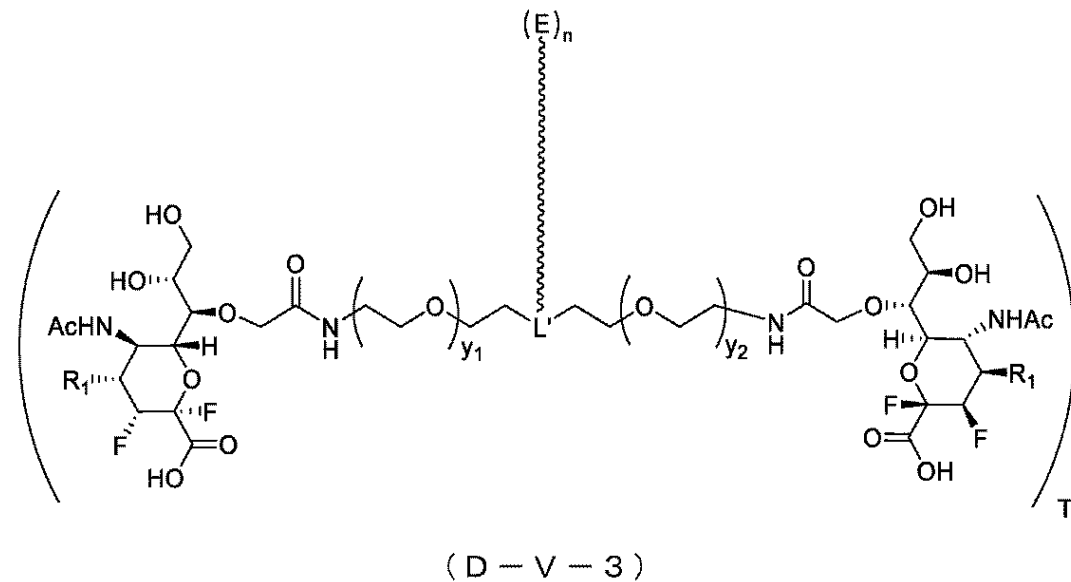
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 3) :

【化 1 7 2】



30

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ~ 20 の整数である (例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

40

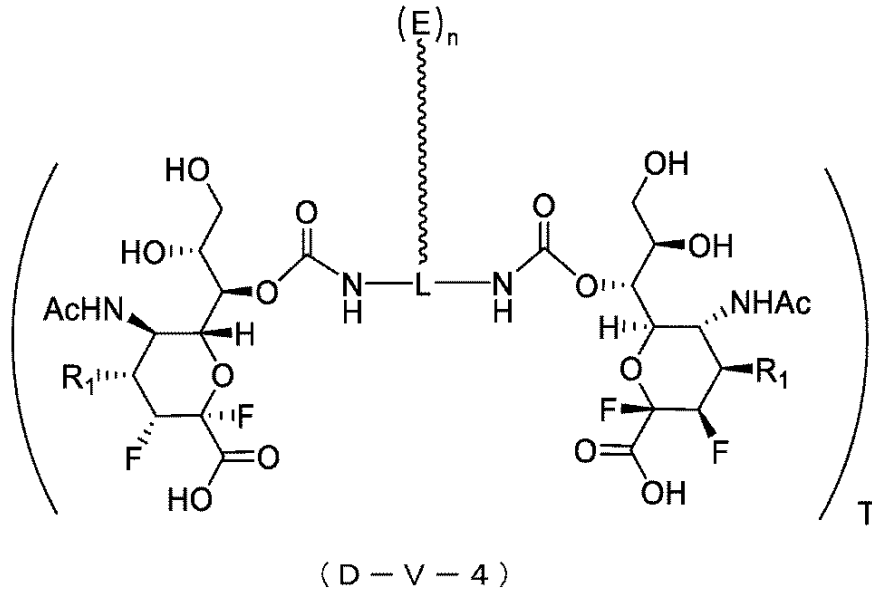
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々 1 であるか、 y_1 及び y_2 が各々 2 であるか、または y_1 及び y_2 が各々 3 である。

【 0 1 4 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 4) :

50

【化 1 7 3】



10

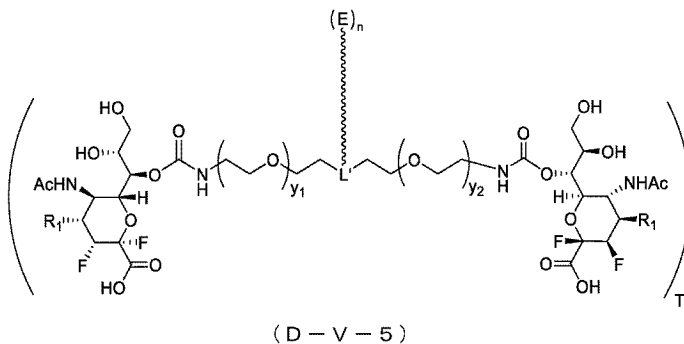
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 4 4】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 5) :

【化 1 7 4】



30

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々1であるか、 y_1 及び y_2 が各々2であるか、または y_1 及び y_2 が各々3である。

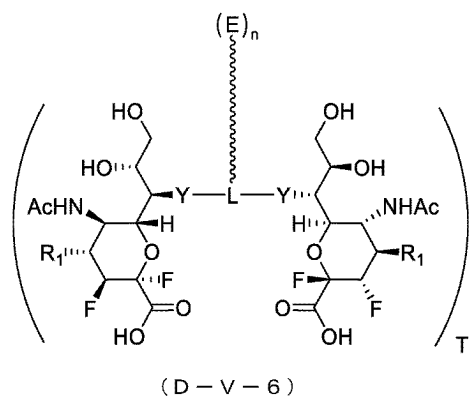
【 0 1 4 5】

いくつかの実施形態では、複合体が式 (D - V - 6) :

40

50

【化 1 7 5】



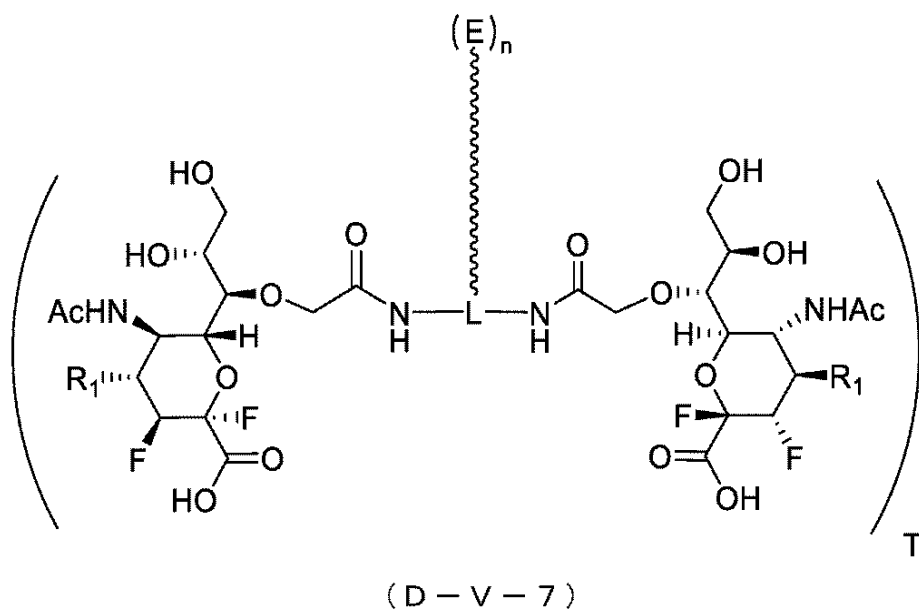
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 7) :

【化 1 7 6】



20

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

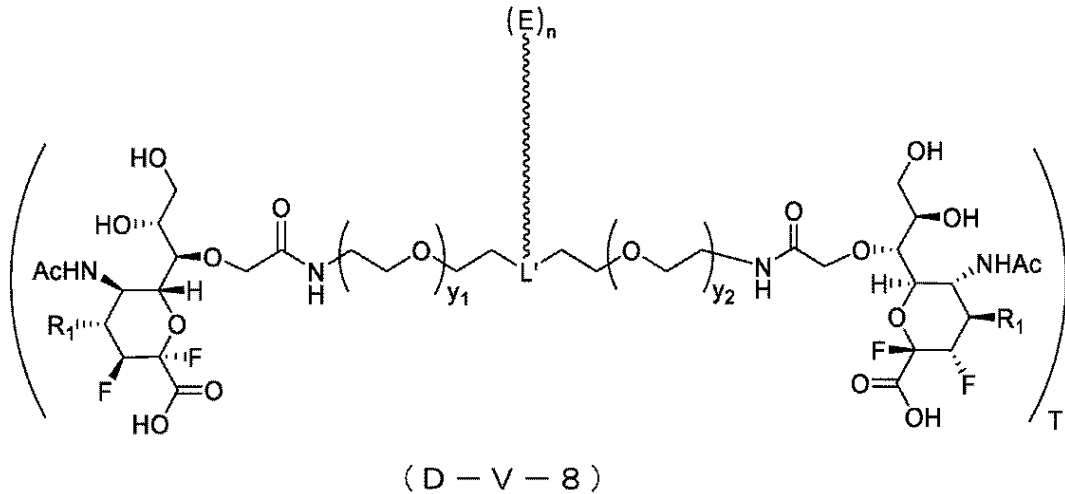
【 0 1 4 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - V - 8) :

40

50

【化 1 7 7】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

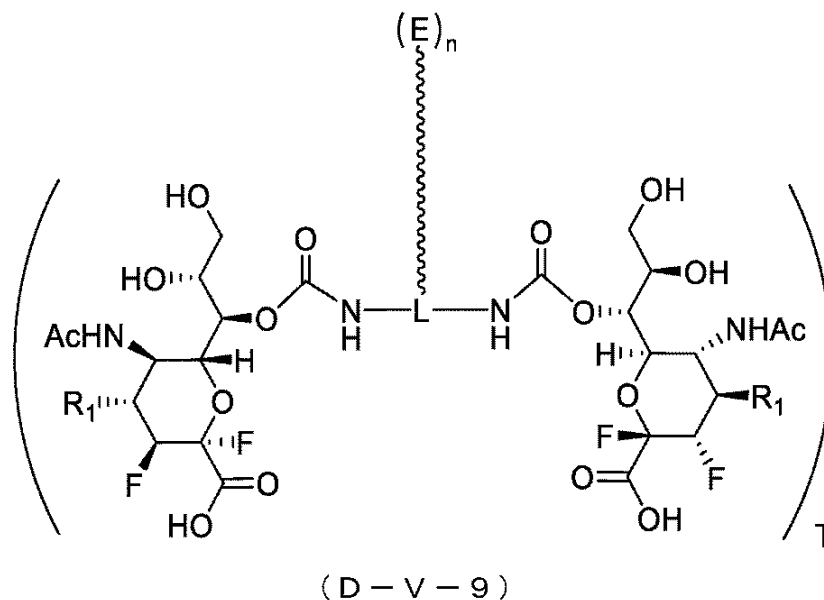
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々 1 であるか、 y_1 及び y_2 が各々 2 であるか、または y_1 及び y_2 が各々 3 である。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-V-9)：

【化 1 7 8】



30

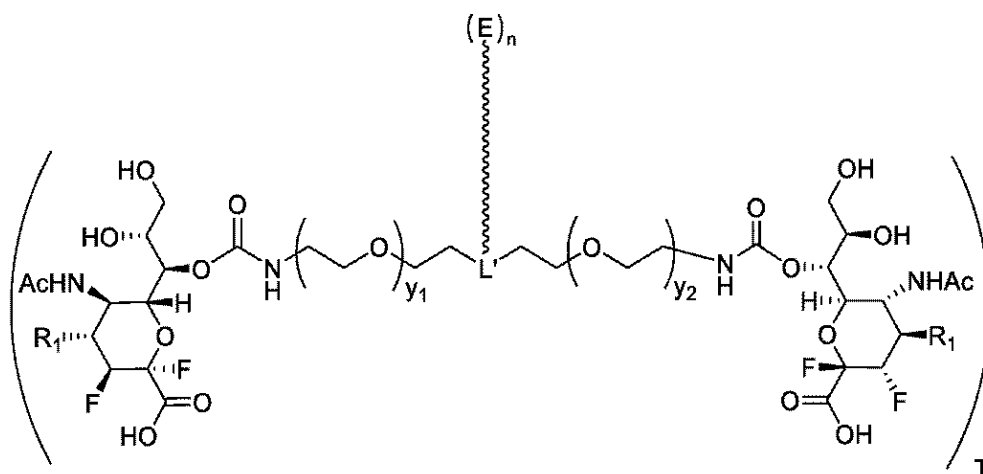
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0149】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-V-10)：

40

【化 1 7 9】



(D-V-10)

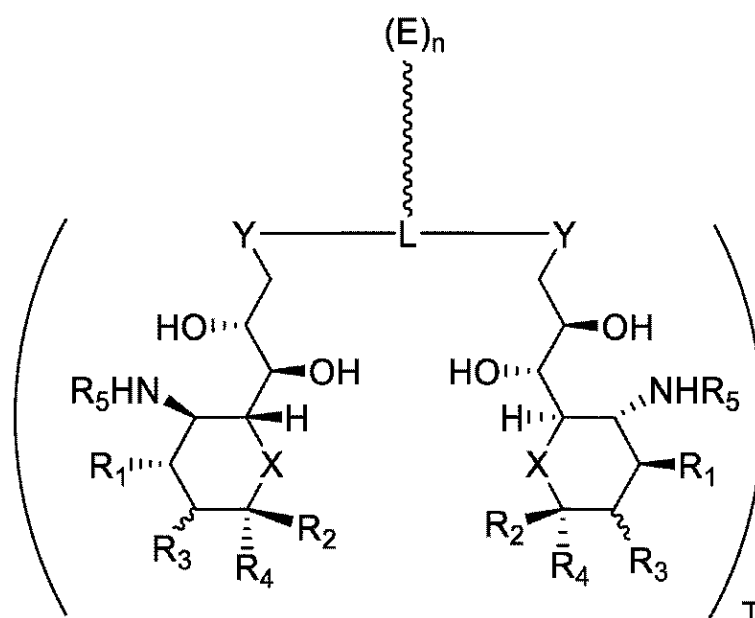
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々 1 であるか、 y_1 及び y_2 が各々 2 であるか、または y_1 及び y_2 が各々 3 である。

【0150】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI) :

【化 1 8 0】



(D-VI)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0151】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-1) :

10

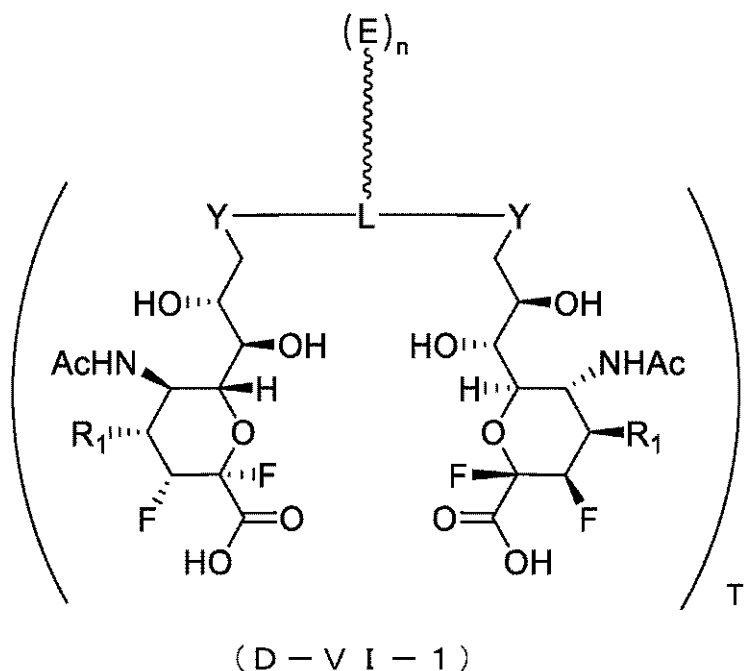
20

30

40

50

【化 1 8 1】

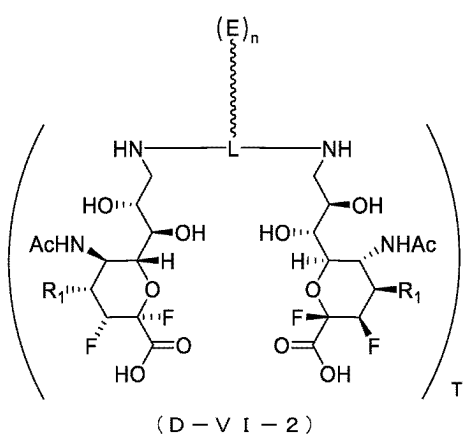


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 5 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-2) :

【化 1 8 2】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 5 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-3) :

10

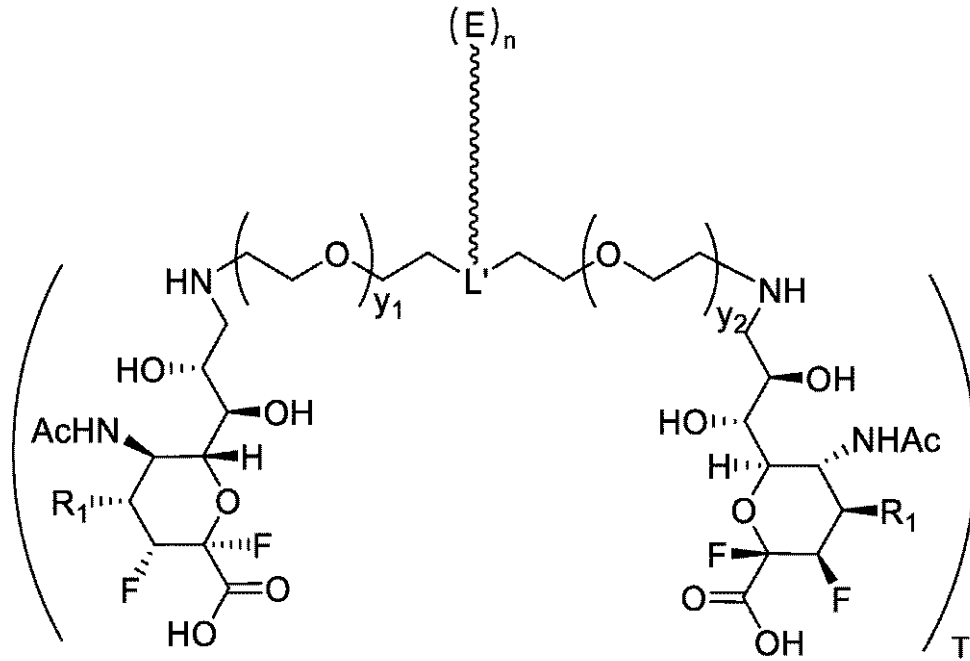
20

30

40

50

【化 1 8 3】



(D-VI-3)

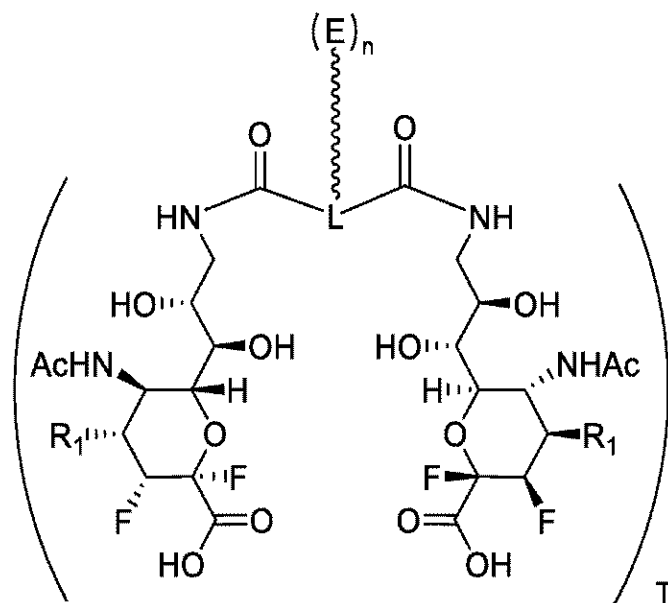
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々 1 であるか、 y_1 及び y_2 が各々 2 であるか、または y_1 及び y_2 が各々 3 である。

【0154】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-4)：

【化 1 8 4】



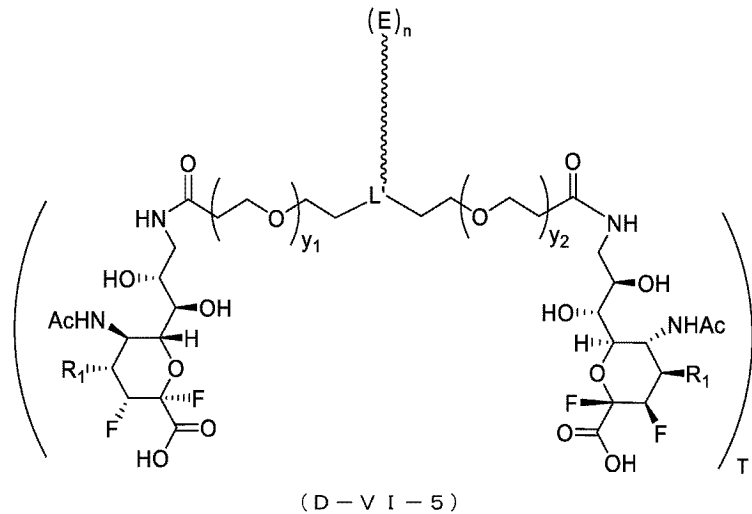
(D-VI-4)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-VI-5）：

【化185】



10

〔式中、L'はLの残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

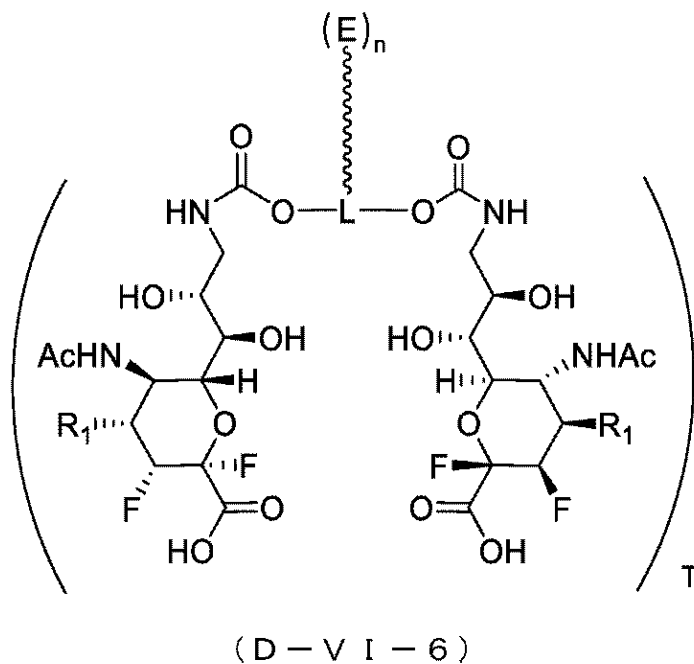
20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L'は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々1であるか、 y_1 及び y_2 が各々2であるか、または y_1 及び y_2 が各々3である。

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-VI-6）：

【化186】



30

40

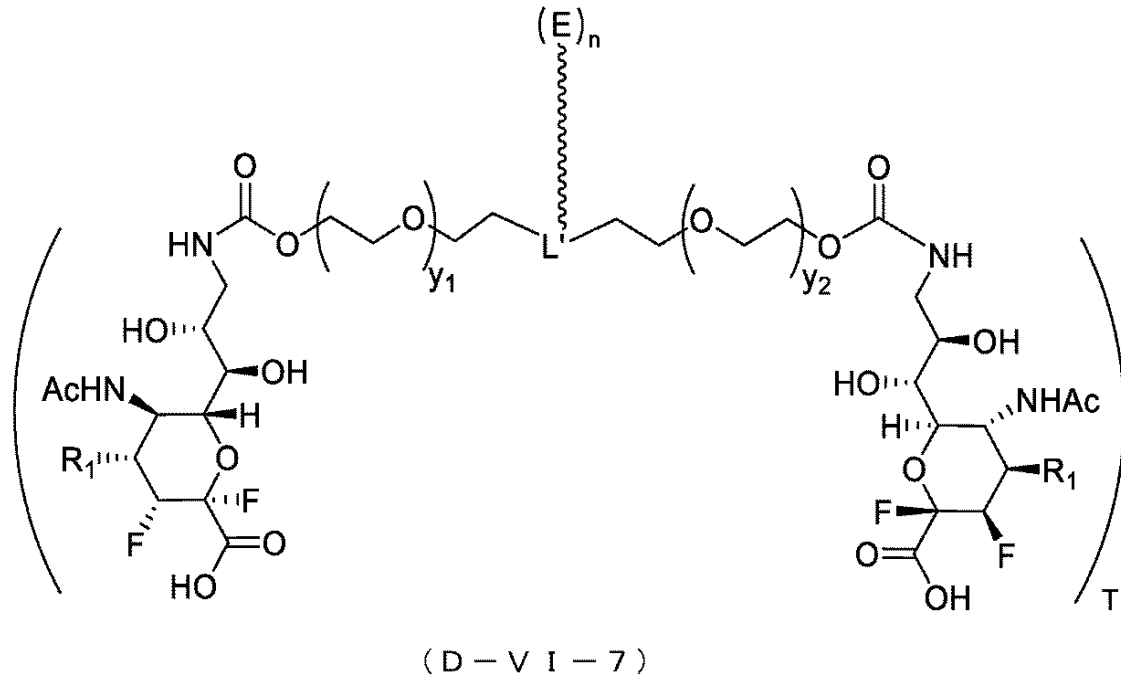
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、複合体は式（D-VI-7）：

50

【化 1 8 7】



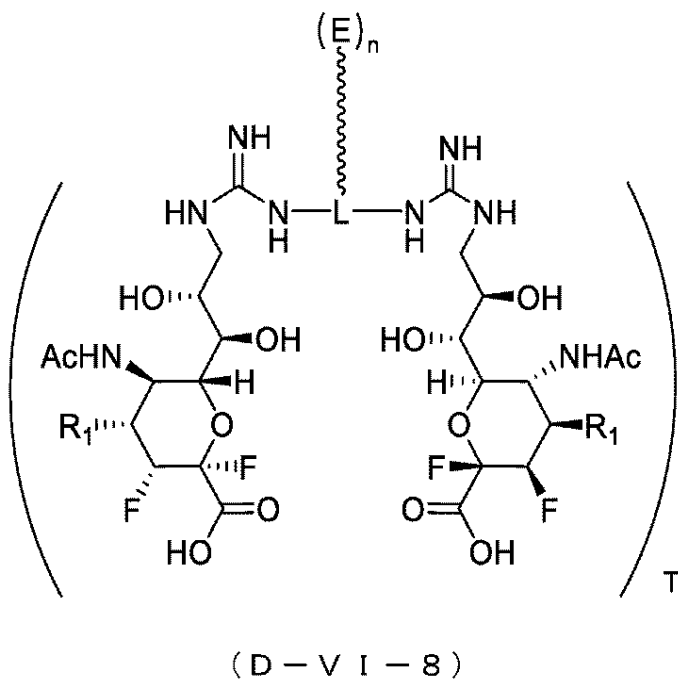
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々 1 であるか、 y_1 及び y_2 が各々 2 であるか、または y_1 及び y_2 が各々 3 である。

【0158】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-8)：

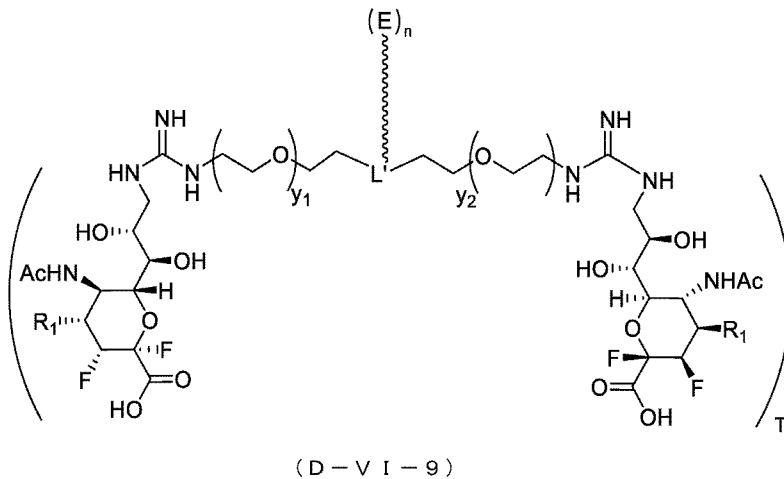
【化 1 8 8】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0159】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VI-9) :
【化189】

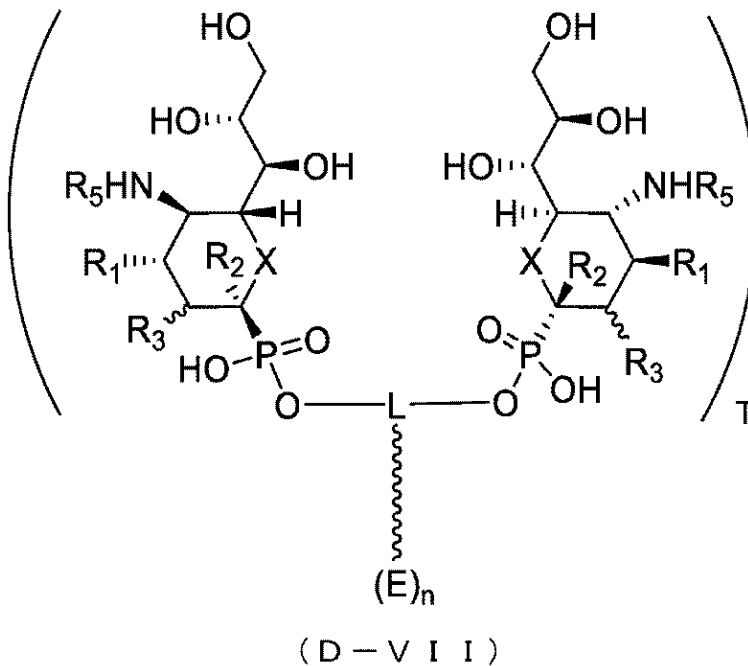


〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1~20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、 y_1 及び y_2 が各々1であるか、 y_1 及び y_2 が各々2であるか、または y_1 及び y_2 が各々3である。

【0160】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VII) :
【化190】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

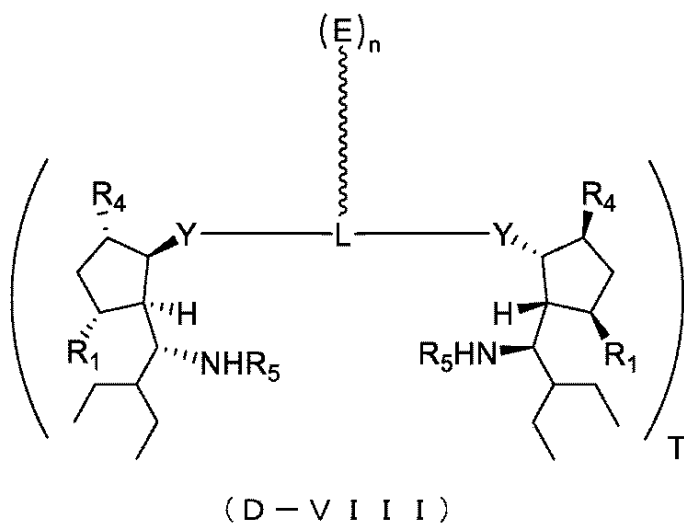
【0161】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 はOHである。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 はNH₂である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 は-NHC(=NH)NH₂である。

【0162】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII) :

【化191】



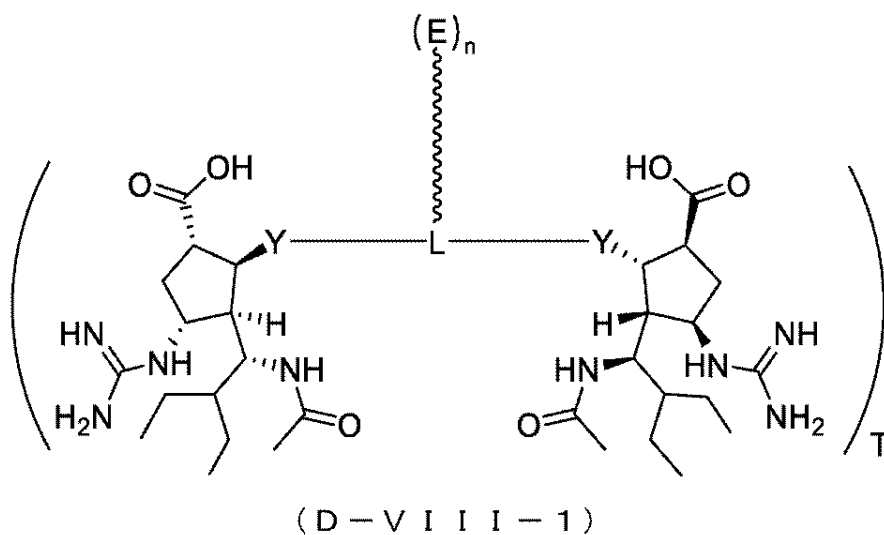
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0163】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-1) :

【化192】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

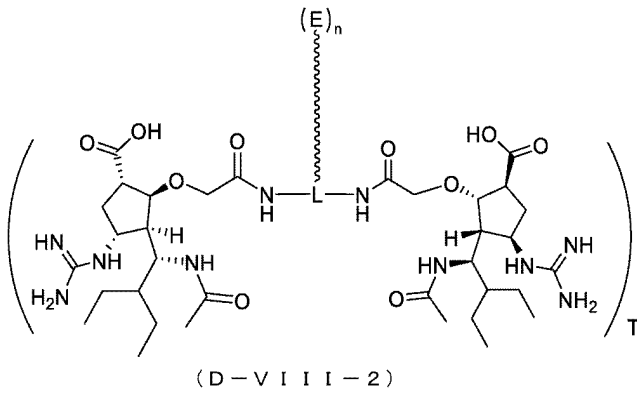
【0164】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-2) :

40

50

【化 1 9 3】



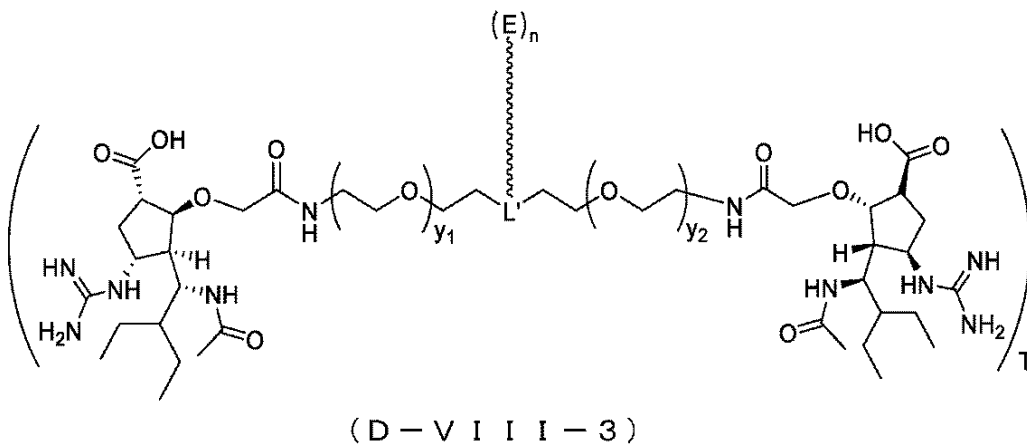
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0165】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-3) :

【化 1 9 4】



20

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ~ 20 の整数である (例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、L' は窒素原子である。

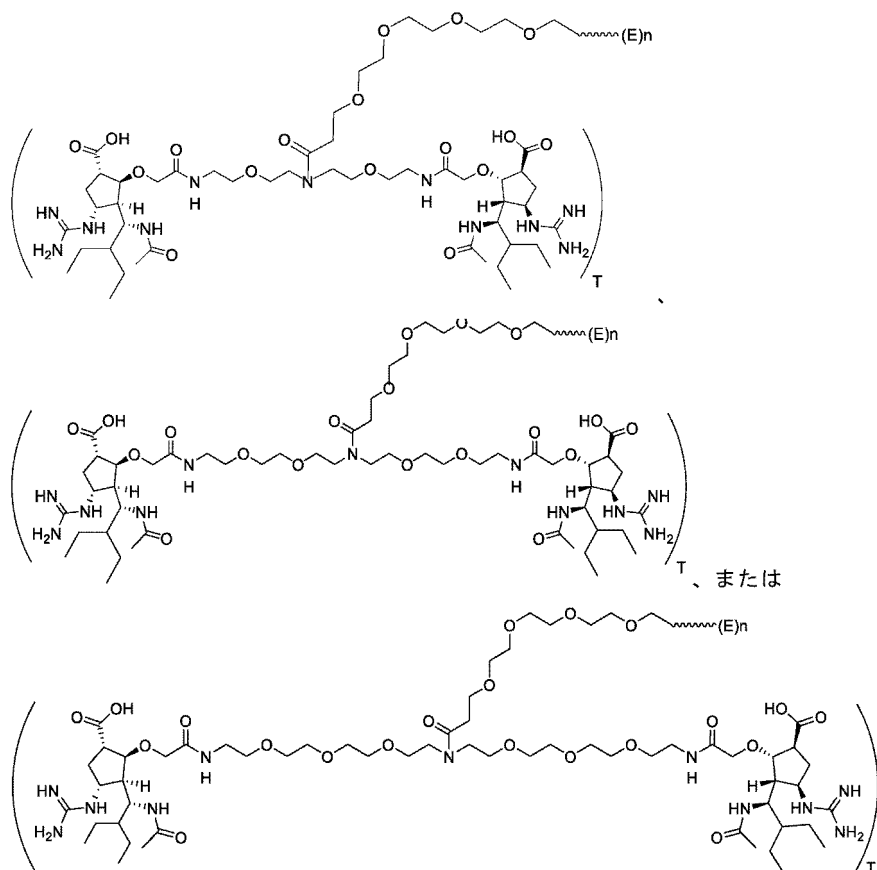
【0166】

いくつかの実施形態では、複合体は、

40

50

【化 1 9 5】

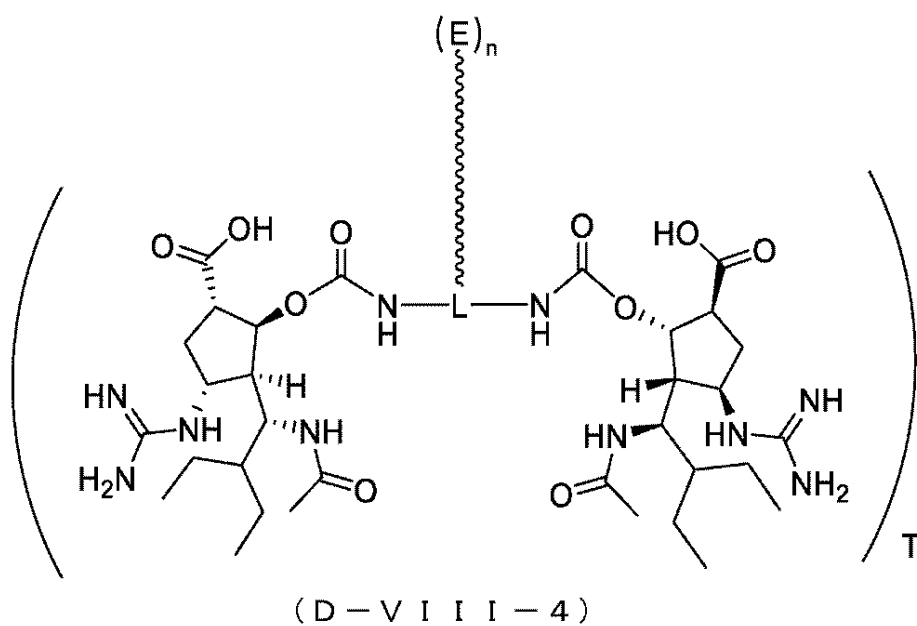


から選択される構造、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、複合体が式 (D-VIII-4) :

【化 1 9 6】

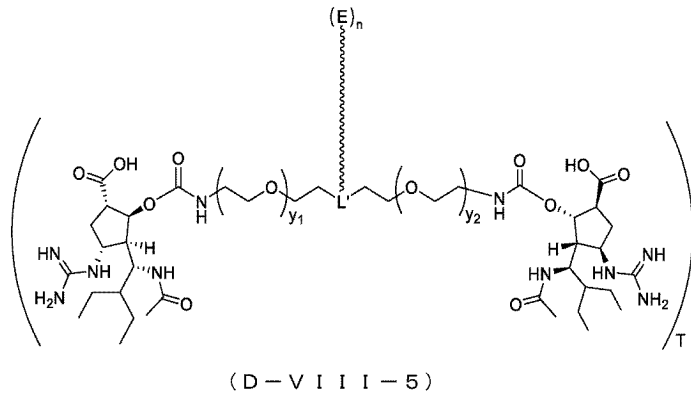


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-5) :

【化 1 9 7】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

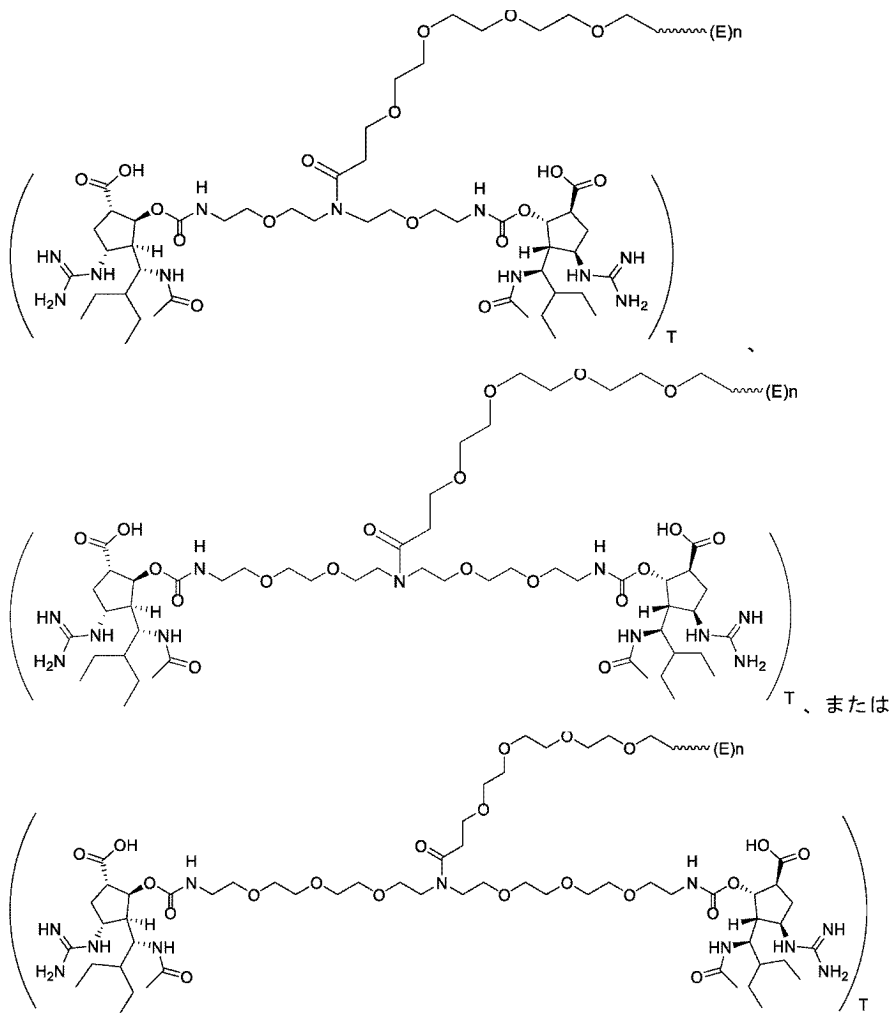
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

【0169】

いくつかの実施形態では、複合体は、

【化 1 9 8】

20



30

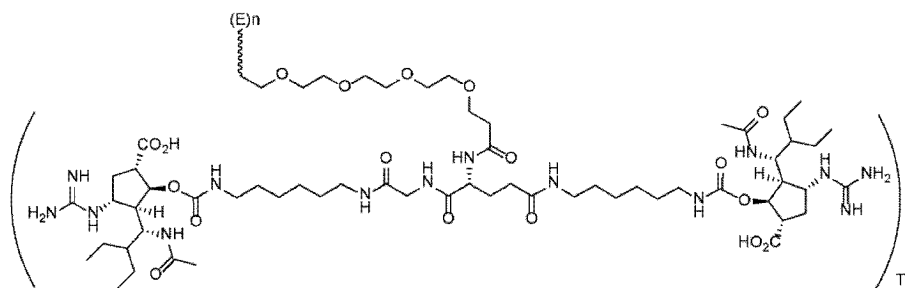
40

から選択される構造、またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0170】

50

いくつかの実施形態では、複合体は構造
【化 1 9 9】



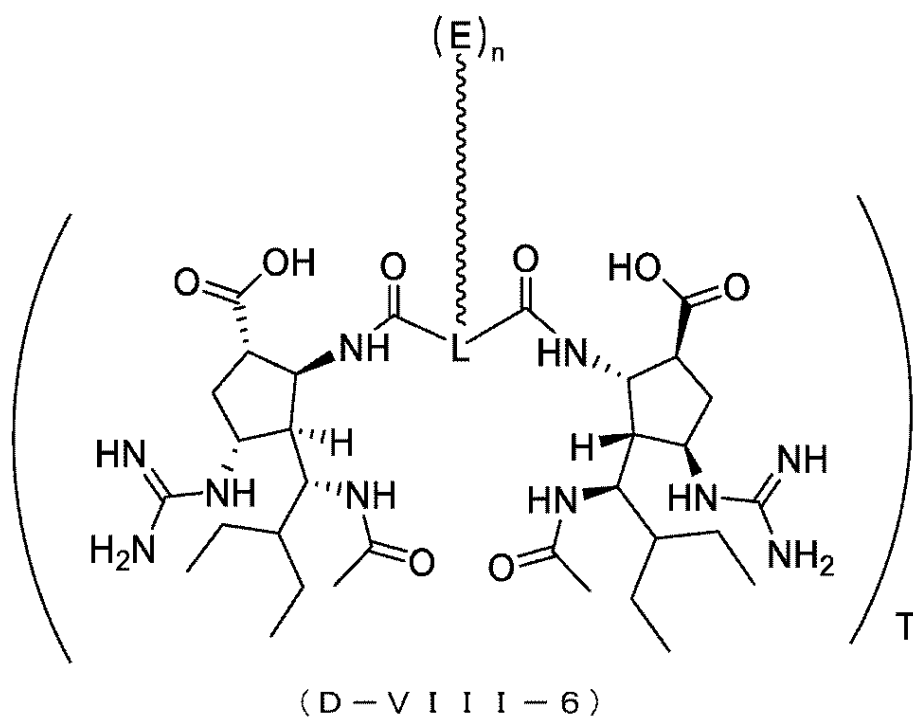
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 7 1】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-V I I I - 6) :

【化 2 0 0】



20

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

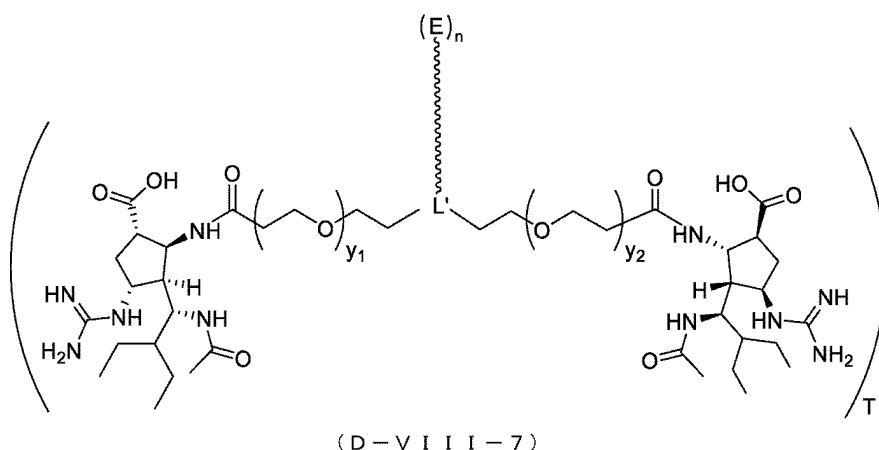
【 0 1 7 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-V I I I - 7) :

40

50

【化 2 0 1】



10

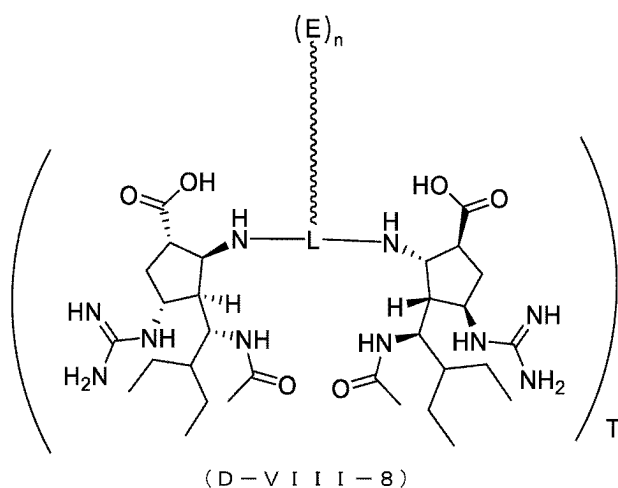
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

【0173】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-8) :

【化 2 0 2】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

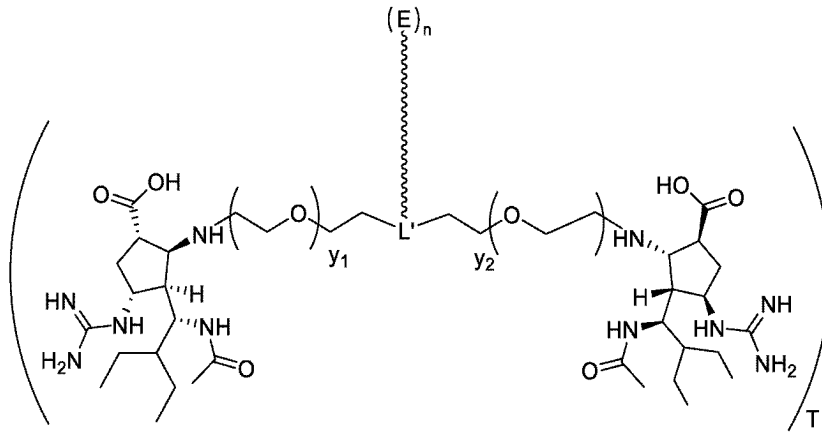
【0174】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-9) :

40

50

【化 2 0 3】



(D-VIII-9)

10

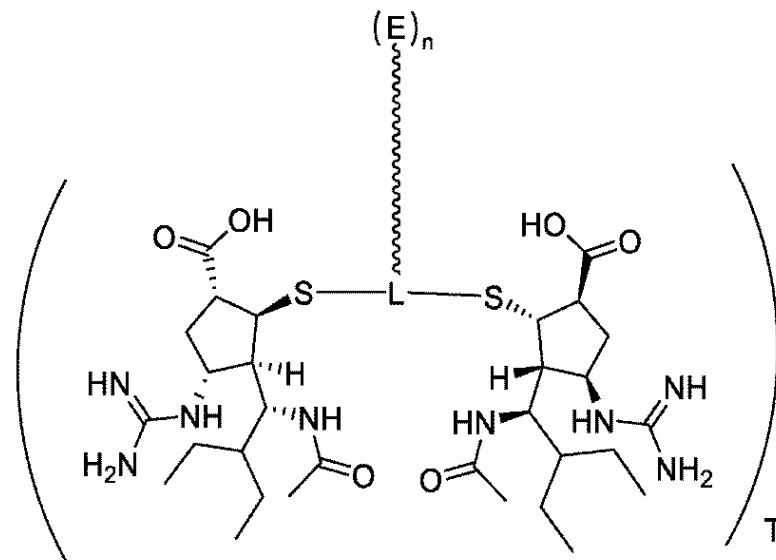
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-10) :

【化 2 0 4】



(D-VIII-10)

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

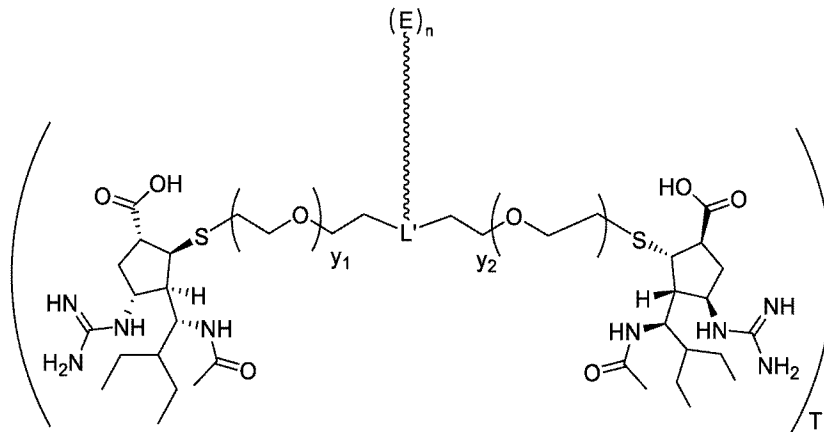
【0176】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-VIII-11) :

40

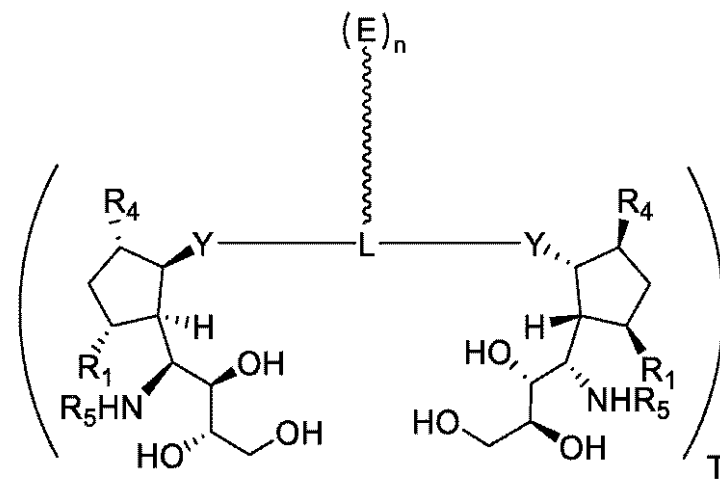
50

【化 2 0 5】



(D-VIII-11)

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である（例えば、 y_1 及び y_2 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、 L' は窒素原子である。いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX)：



(D-IX)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0177】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-1)：

10

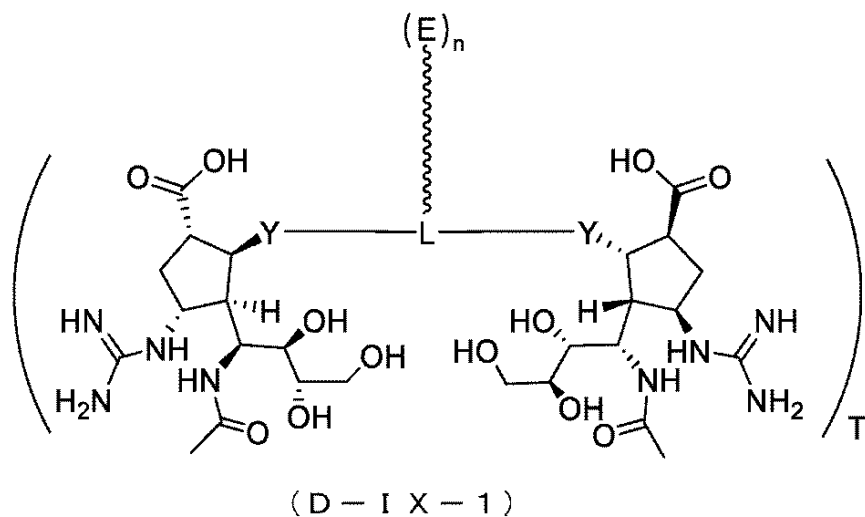
20

30

40

50

【化 2 0 7】



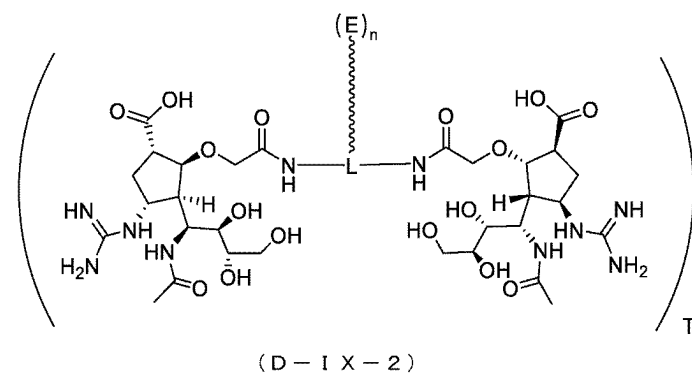
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0178】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-2) :

【化 2 0 8】



20

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

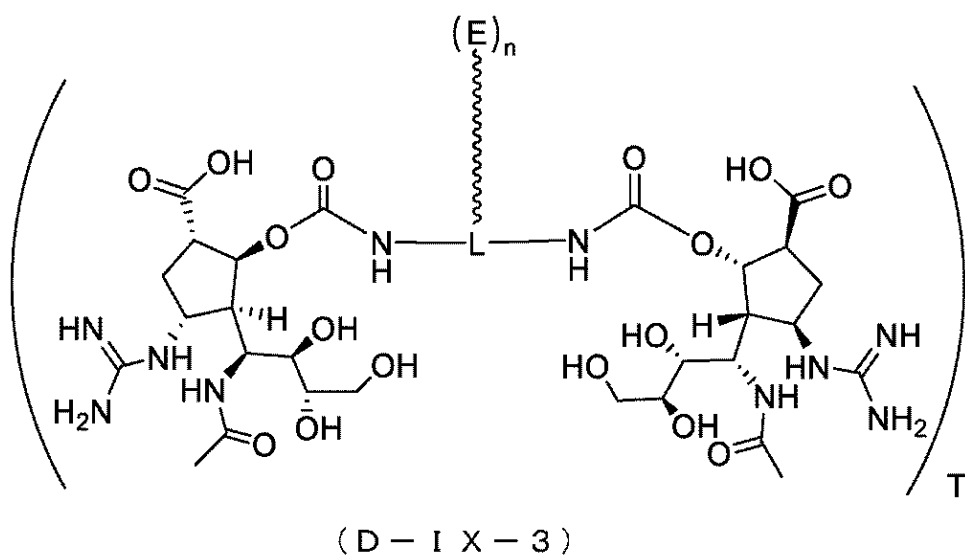
【0179】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-3) :

40

50

【化 2 0 9】



10

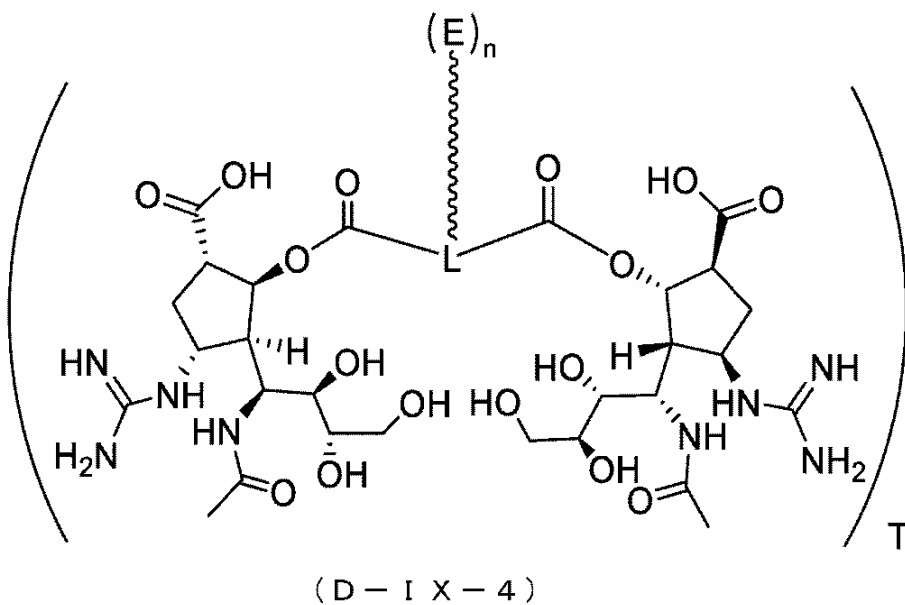
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0180】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-4) :

20

【化 2 1 0】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

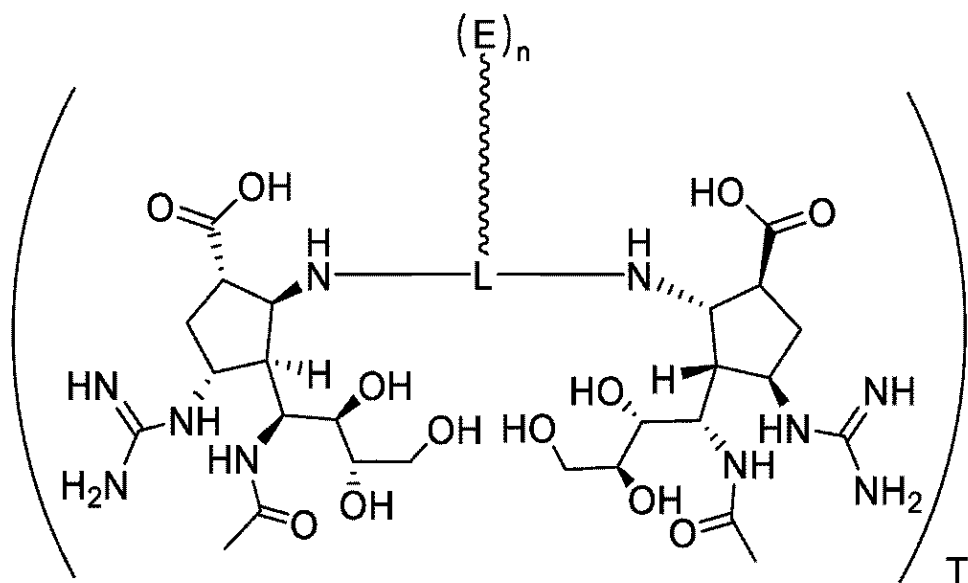
【0181】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-5) :

40

50

【化 2 1 1】



10

(D-IX-5)

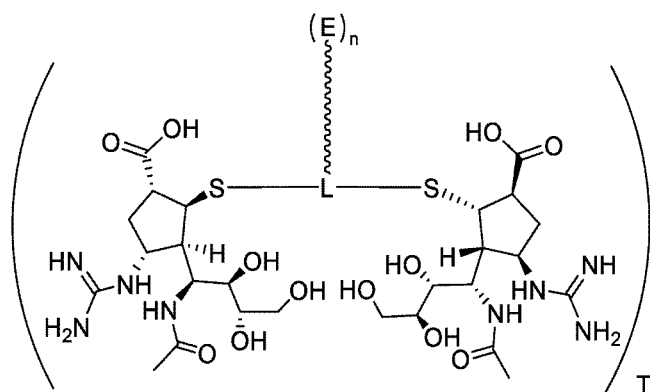
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0182】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-IX-6) :

【化 2 1 2】



30

(D-IX-6)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

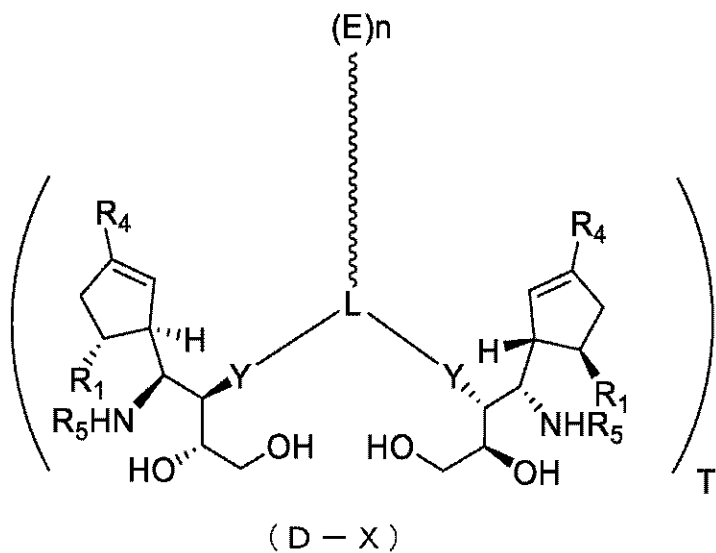
【0183】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-X) :

40

50

【化 2 1 3】



10

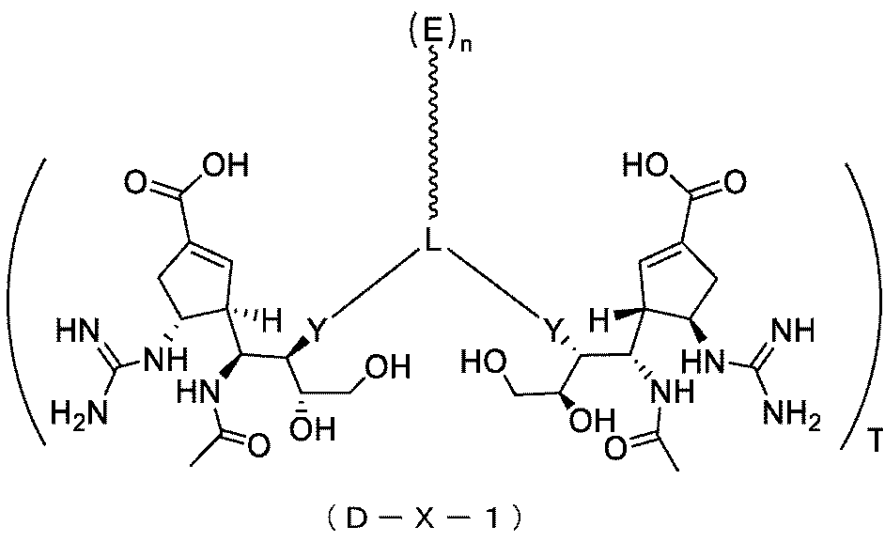
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - X - 1) :

20

【化 2 1 4】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

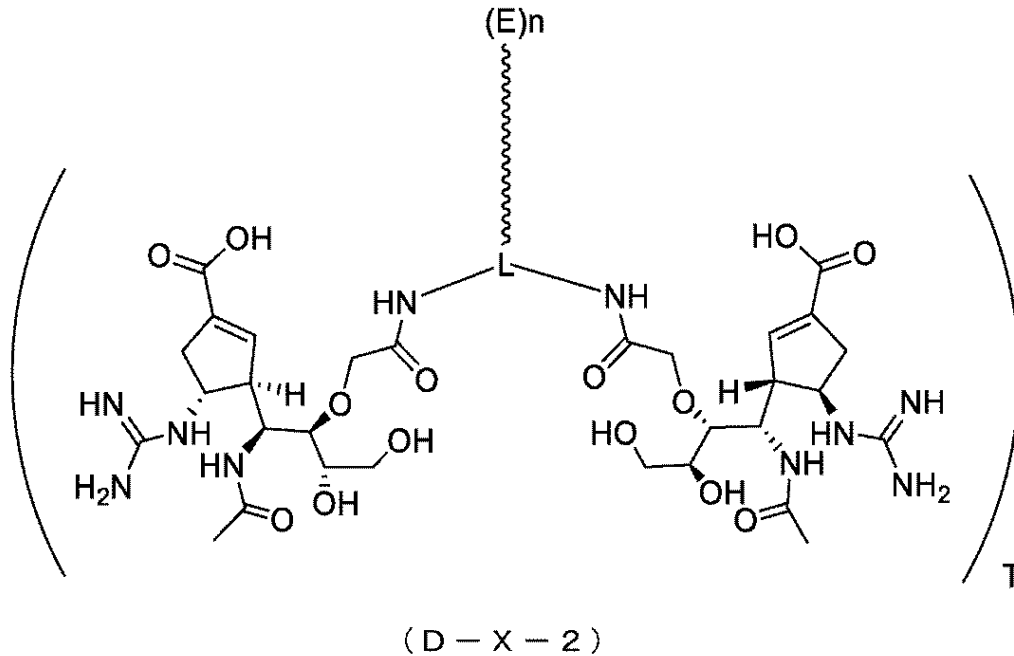
【0 1 8 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D - X - 2) :

40

50

【化 2 1 5】

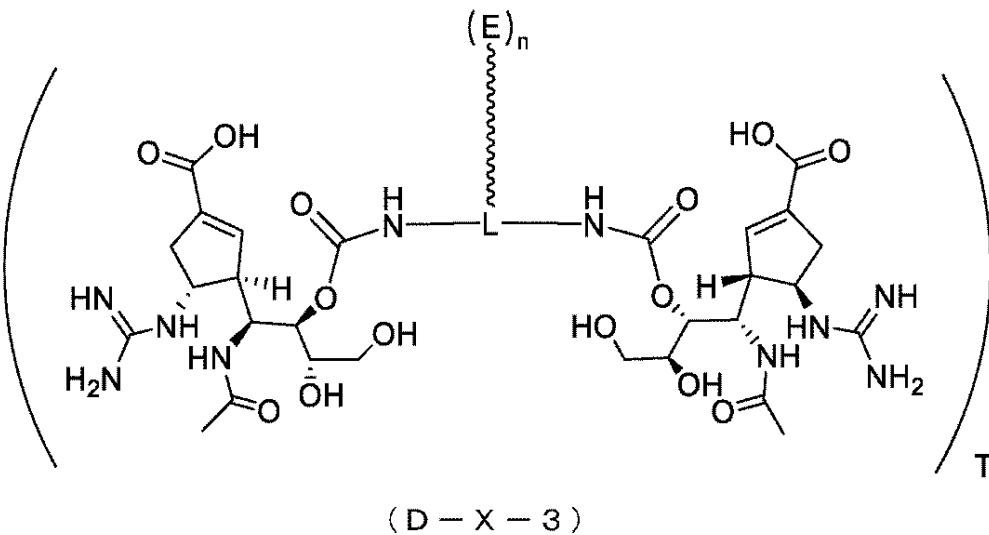


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 6】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (D-X-3) :

【化 2 1 6】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 1 8 7】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、LまたはL'は、1つ以上の、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニ

レン、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリーレン、任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み、Rⁱは、H、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 アルキル、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルキニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 シクロアルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 シクロアルケニル、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 シクロアルキニル、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリール、または任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリールである。

【0188】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、L または L' の主鎖は、1 つ以上の、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 アルキレン、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 ヘテロアルキレン、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルキニレン、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 シクロアルキレン、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 シクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 シクロアルキニレン、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリーレン、任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノからなり、Rⁱは、H、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 アルキル、任意選択的に置換された C 1 - C 2 0 ヘテロアルキル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルケニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 アルキニル、任意選択的に置換された C 2 - C 2 0 ヘテロアルキニル、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 シクロアルキル、任意選択的に置換された C 3 - C 2 0 ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 シクロアルケニル、任意選択的に置換された C 4 - C 2 0 ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 シクロアルキニル、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリール、または任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリールである。

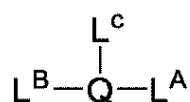
【0189】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、L または L' はオキソで置換されている。いくつかの実施形態では、L または L' の主鎖は 2 5 0 個以下の原子を含む。いくつかの実施形態では、L または L' は、アミド、カルバメート、スルホニルまたは尿素リンケージを形成することができる。いくつかの実施形態では、L または L' は結合である。いくつかの実施形態では、L または L' は原子である。

【0190】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、各 L は式 (D - L - I) :

【0191】



(D - L - I)

10

20

30

40

50

〔式中、 L^A は、式 $G^{A1}-(Z^{A1})_{g1}-(Y^{A1})_{h1}-(Z^{A2})_{i1}-(Y^{A2})_{j1}-(Z^{A3})_{k1}-(Y^{A3})_{l1}-(Z^{A4})_{m1}-(Y^{A4})_{n1}-(Z^{A5})_{o1}-G^{A2}$ で表され、 L^B は、式 $G^{B1}-(Z^{B1})_{g2}-(Y^{B1})_{h2}-(Z^{B2})_{i2}-(Y^{B2})_{j2}-(Z^{B3})_{k2}-(Y^{B3})_{l2}-(Z^{B4})_{m2}-(Y^{B4})_{n2}-(Z^{B5})_{o2}-G^{B2}$ で表され、 L^C は、式 $G^{C1}-(Z^{C1})_{g3}-(Y^{C1})_{h3}-(Z^{C2})_{i3}-(Y^{C2})_{j3}-(Z^{C3})_{k3}-(Y^{C3})_{l3}-(Z^{C4})_{m3}-(Y^{C4})_{n3}-(Z^{C5})_{o3}-G^{C2}$ で表され、 G^{A1} はQとの結合であり、 G^{A2} はA1との結合であり、 G^{B1} はQとの結合であり、 G^{B2} はA2との結合であり、 G^{C1} はQとの結合であり、 G^{C2} は、Eとの結合であり、またはEに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、 Z^{A1} 、 Z^{A2} 、 Z^{A3} 、 Z^{A4} 、 Z^{A5} 、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、 Z^{B3} 、 Z^{B4} 、 Z^{B5} 、 Z^{C1} 、 Z^{C2} 、 Z^{C3} 、 Z^{C4} 及び Z^{C5} の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、 Y^{A1} 、 Y^{A2} 、 Y^{A3} 、 Y^{A4} 、 Y^{B1} 、 Y^{B2} 、 Y^{B3} 、 Y^{B4} 、 Y^{C1} 、 Y^{C2} 、 Y^{C3} 及び Y^{C4} の各々は独立して、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニ

10

20

ル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールであり、 $g1$ 、 $h1$ 、 $i1$ 、 $j1$ 、 $k1$ 、 $l1$ 、 $m1$ 、 $n1$ 、 $o1$ 、 $g2$ 、 $h2$ 、 $i2$ 、 $j2$ 、 $k2$ 、 $l2$ 、 $m2$ 、 $n2$ 、 $o2$ 、 $g3$ 、 $h3$ 、 $i3$ 、 $j3$ 、 $k3$ 、 $l3$ 、 $m3$ 、 $n3$ 及び $o3$ の各々は独立して0または1であり、Qは、窒素原子、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンである〕で表される。

30

40

〔0192〕

いくつかの実施形態では、 L^C は、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタン

50

パク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する2つの結合点（例えば2つのG^C2）を有し得る。

【0193】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、Lはポリエチレングリコール（PEG）リンカーを含む。PEGリンカーには、繰り返し単位構造（-CH₂CH₂O-）_nを有するリンカーが含まれ、式中、nは2～100の整数である。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式（M-I）～（M-X）のいずれか1つの複合体において）ノイラミニダーゼ阻害剤とEとを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式（D-I）～（D-X）のいずれか1つの複合体において）第1ノイラミニダーゼ阻害剤と第2ノイラミニダーゼ阻害剤とを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式（D-I）～（D-X）のいずれか1つの複合体において）ノイラミニダーゼ阻害剤二量体とEとを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、PEG₂～PEG₁₀₀（例えば、PEG₂、PEG₃、PEG₄、PEG₅、PEG₅～PEG₁₀、PEG₁₀～PEG₂₀、PEG₂₀～PEG₃₀、PEG₃₀～PEG₄₀、PEG₅₀～PEG₆₀、PEG₆₀～PEG₇₀、PEG₇₀～PEG₈₀、PEG₈₀～PEG₉₀、PEG₉₀～PEG₁₀₀）のいずれか1つから選択され得る。いくつかの実施形態では、L^CはPEGリンカーを含み、L^CがQ及びEの各々と共有結合している。

【0194】

いくつかの実施形態では、Lは、

10

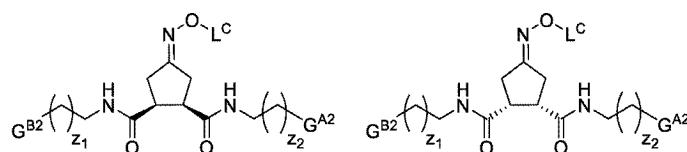
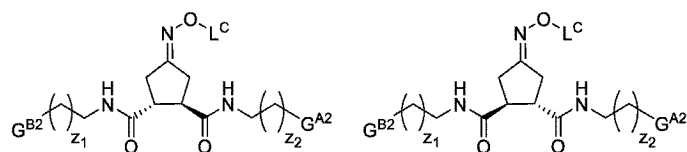
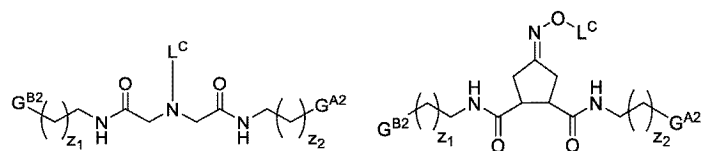
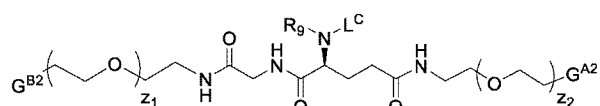
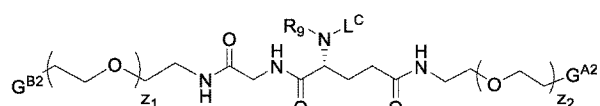
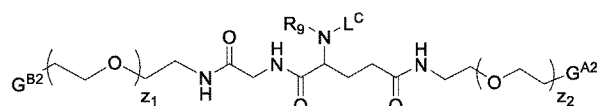
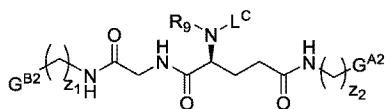
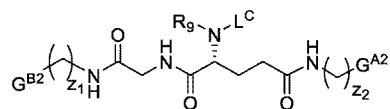
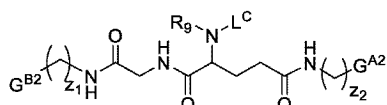
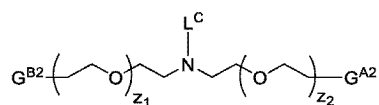
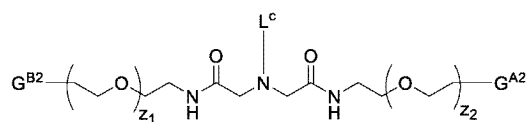
20

30

40

50

【化 2 1 8】



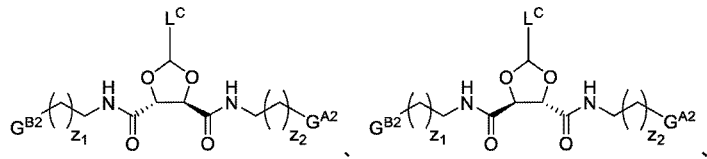
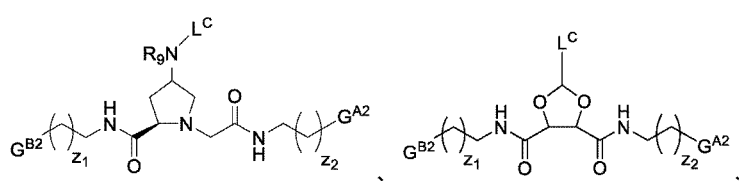
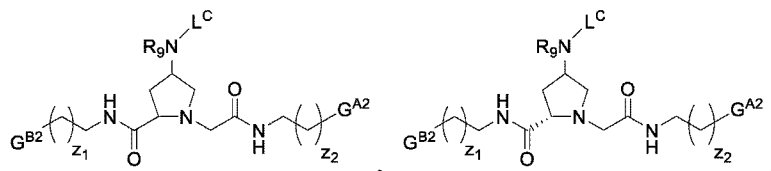
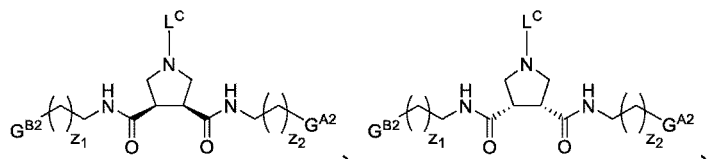
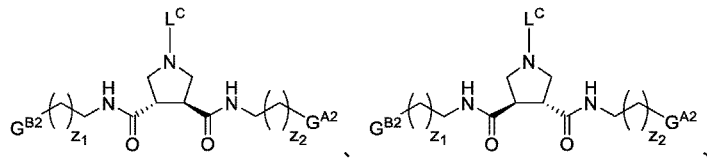
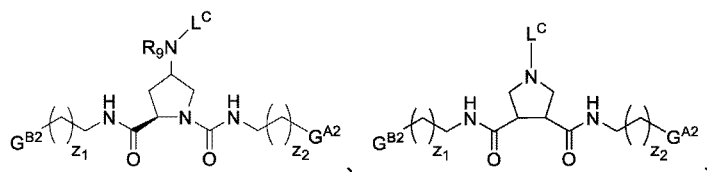
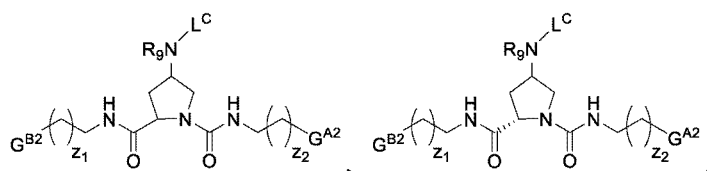
10

20

30

40

50



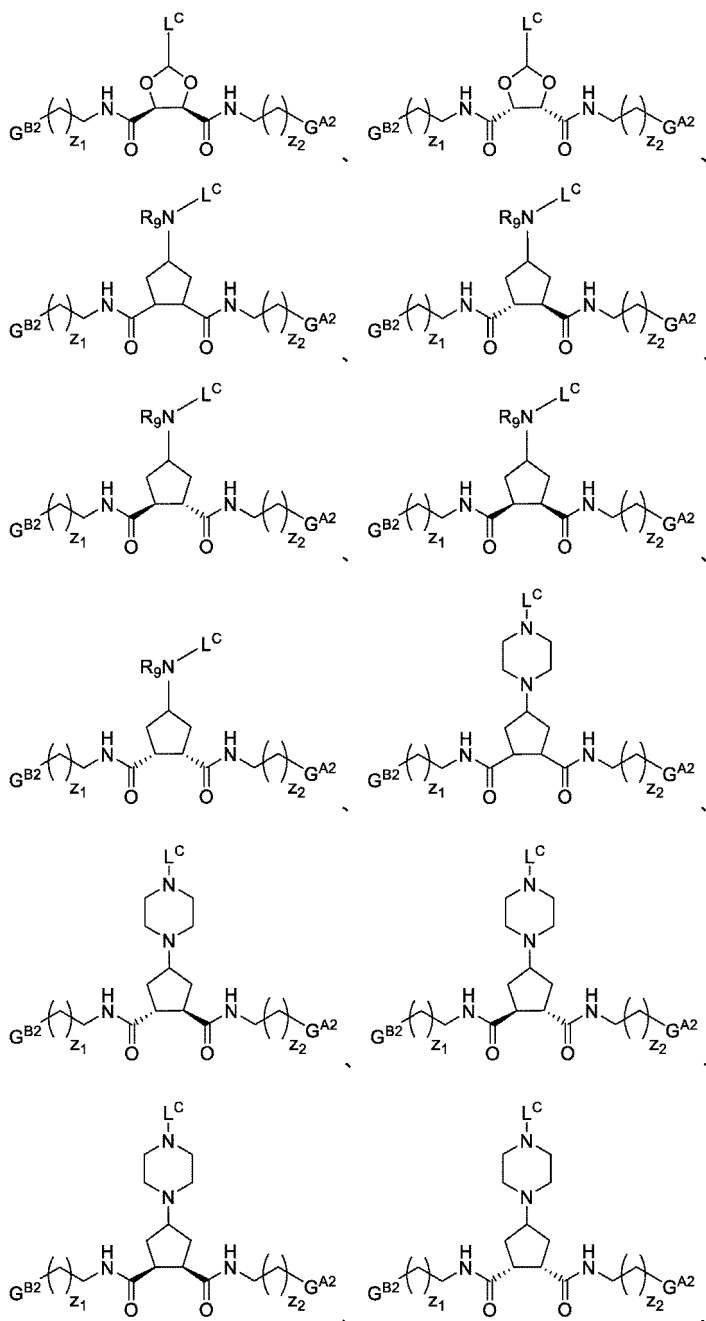
10

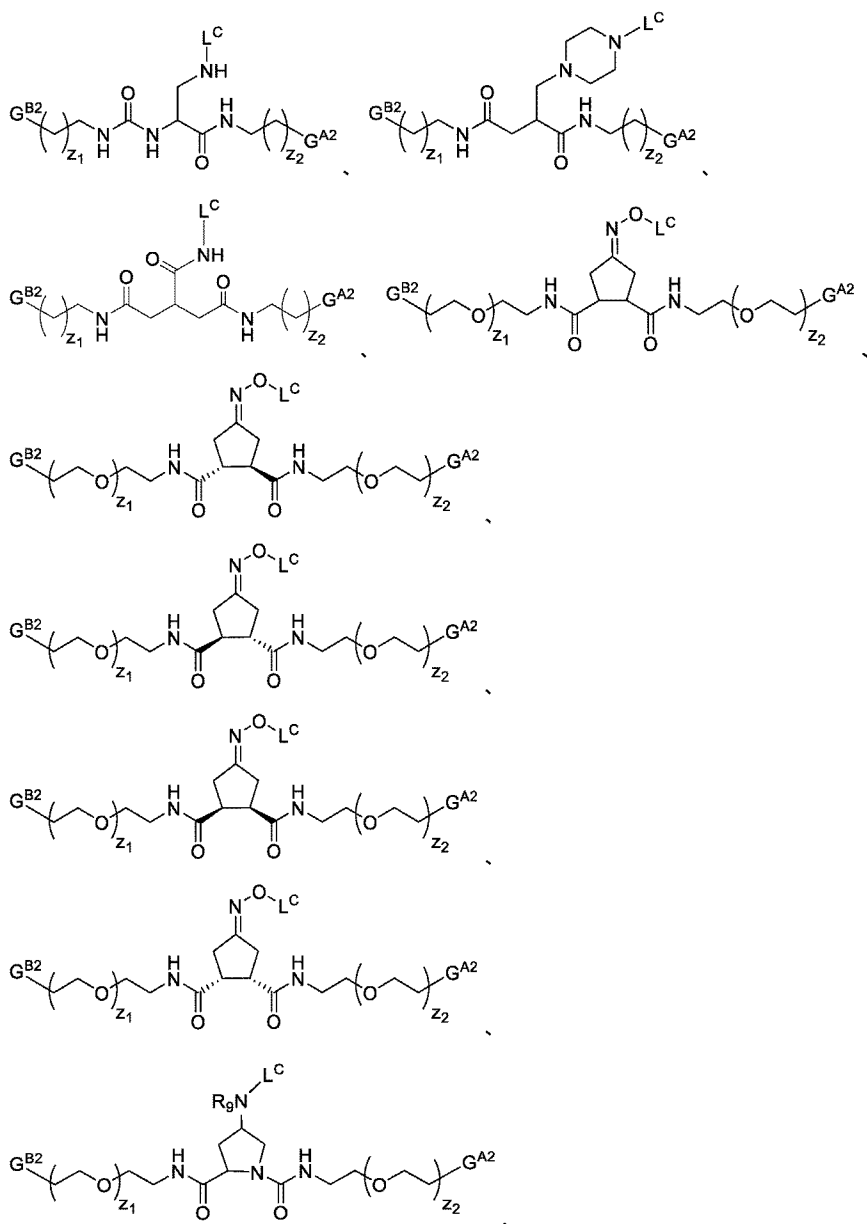
20

30

40

50





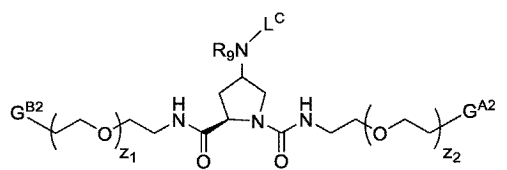
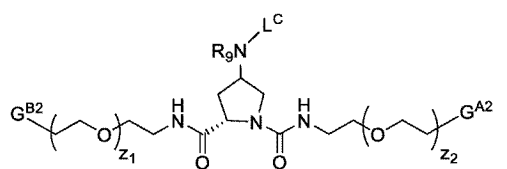
10

20

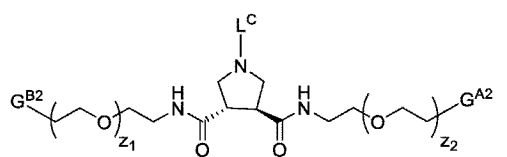
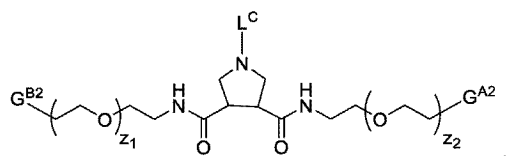
30

40

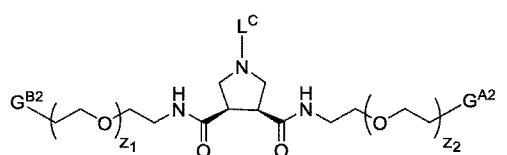
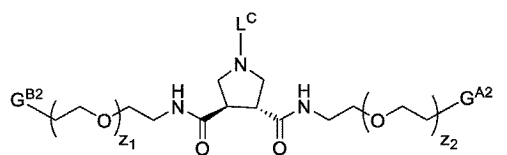
50



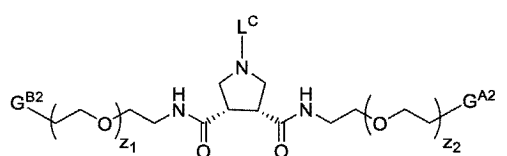
10



20

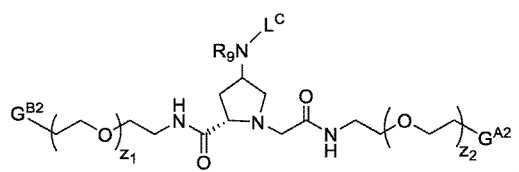
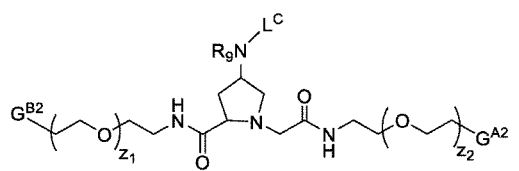


30

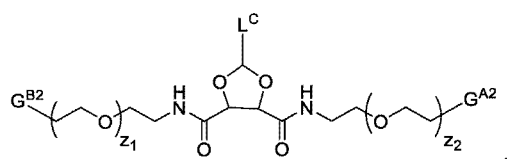
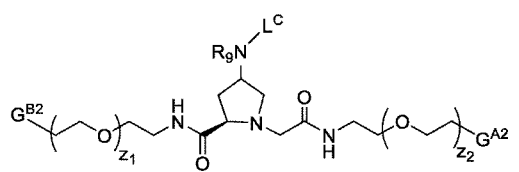


40

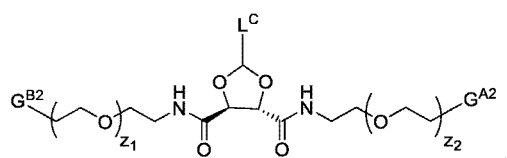
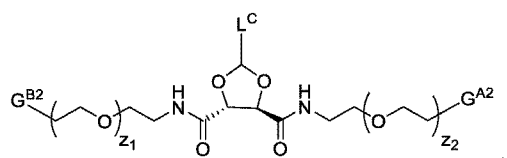
50



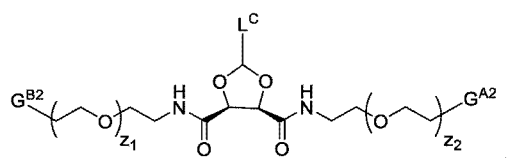
10



20

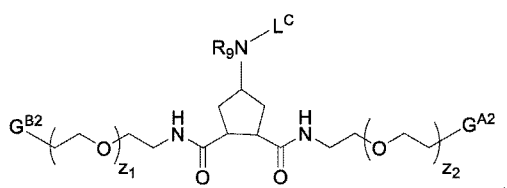
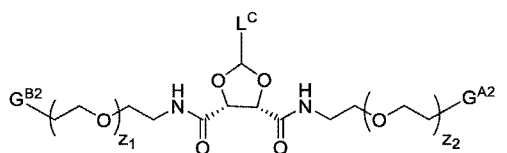


30

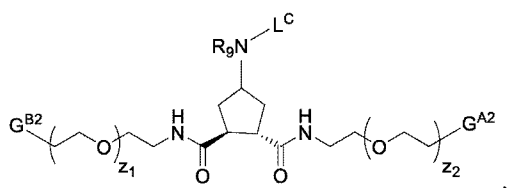
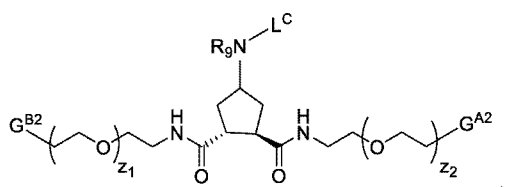


40

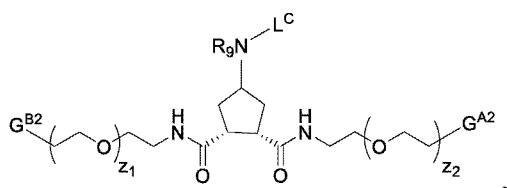
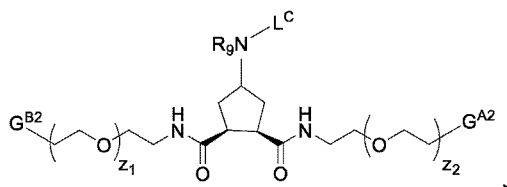
50



10



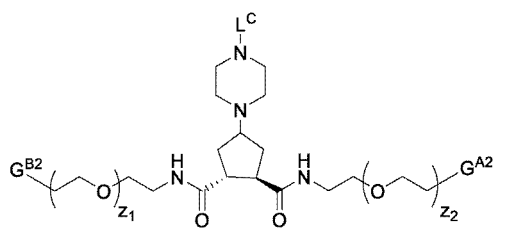
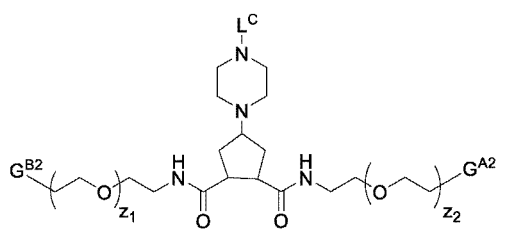
20



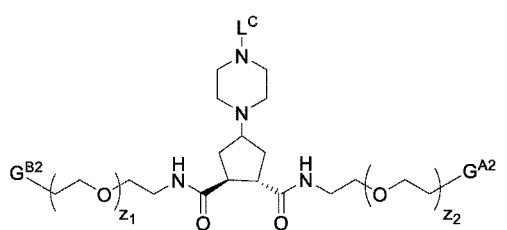
30

40

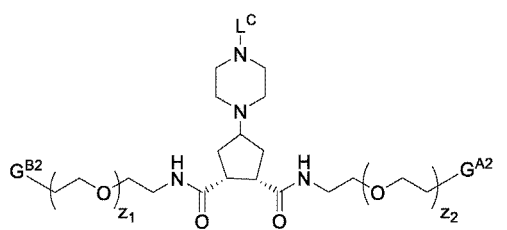
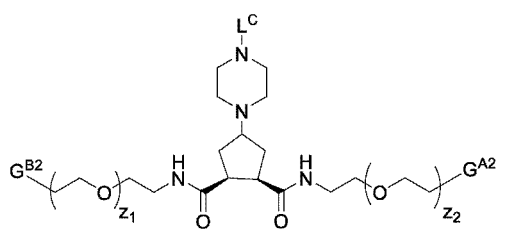
50



10



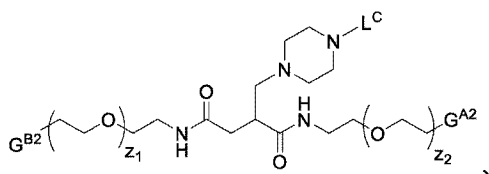
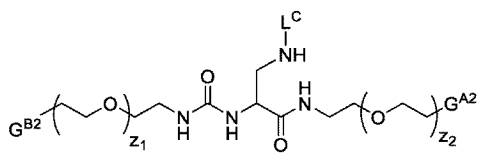
20



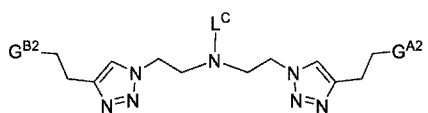
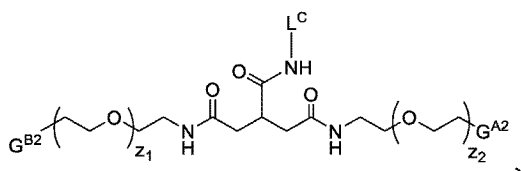
30

40

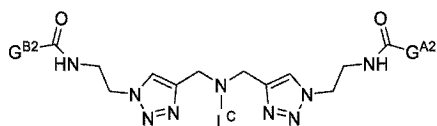
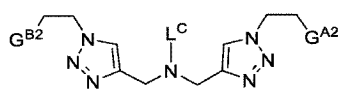
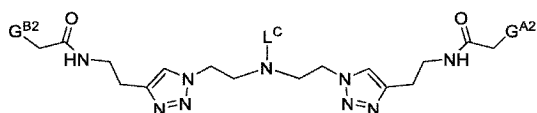
50



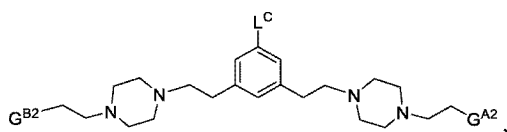
10



20

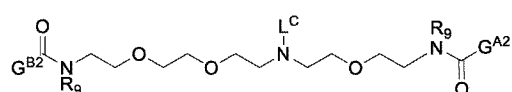
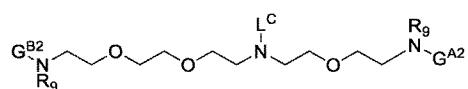
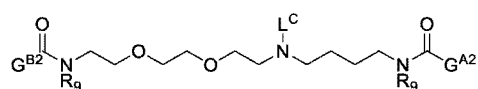
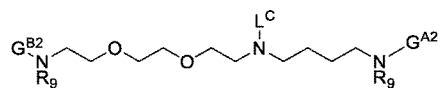
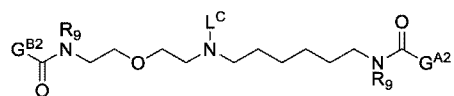
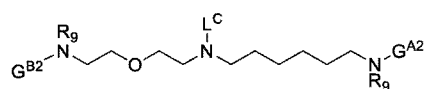
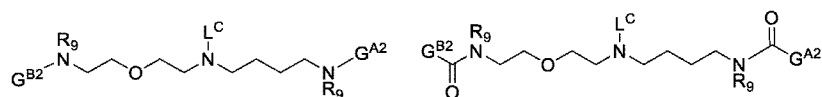
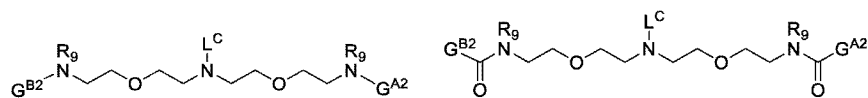
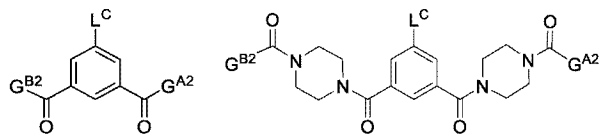
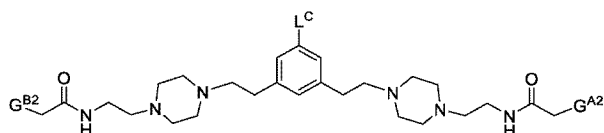


30



40

50



〔式中、 z_1 及び z_2 は各々独立して 1～20 の整数であり、 R_9 は、H、C1～C20 アルキル、C3～C20 シクロアルキル、C3～C20 ヘテロシクロアルキル、C5～C15 アリール、及び C2～C15 ヘテロアリールから選択される〕である。

【0195】

いくつかの実施形態では、L は、

10

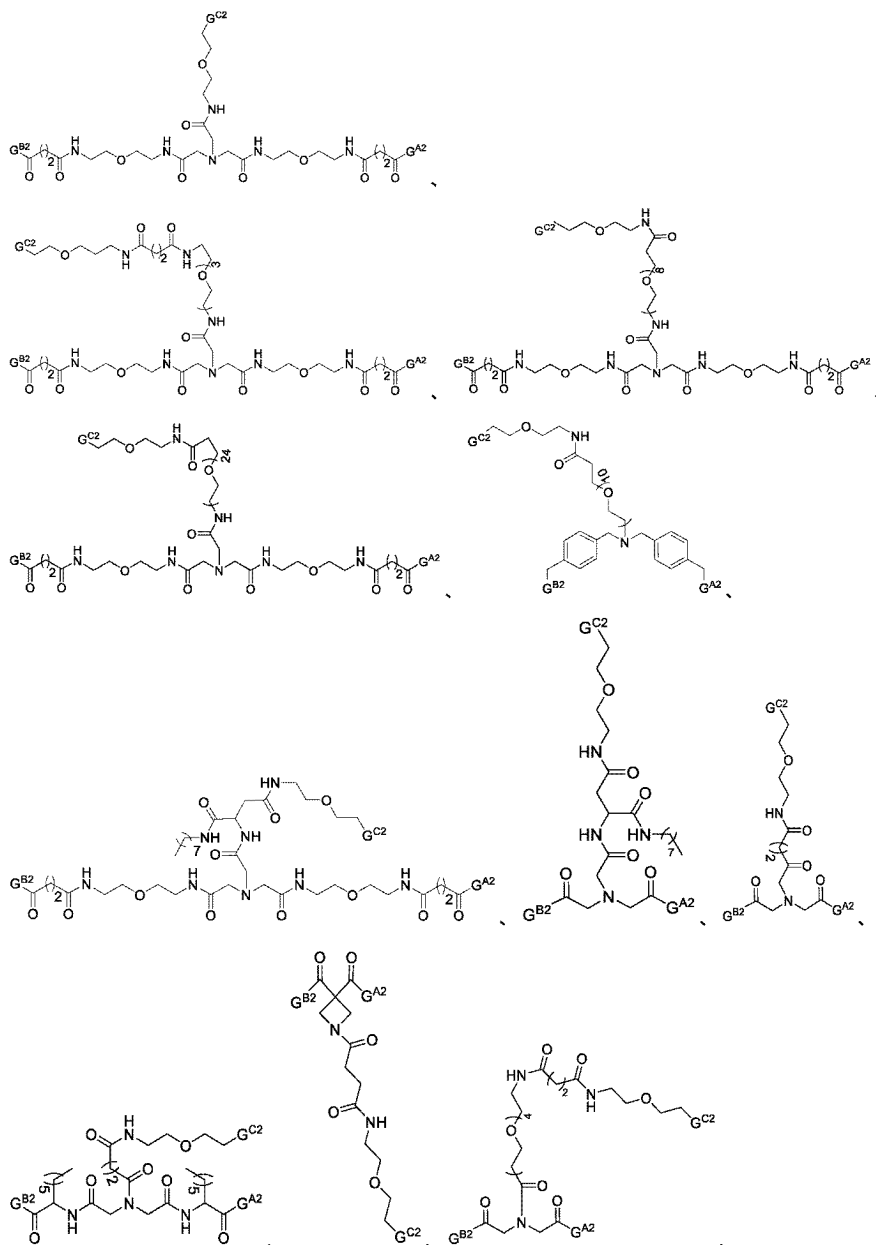
20

30

40

50

【化 2 1 9】



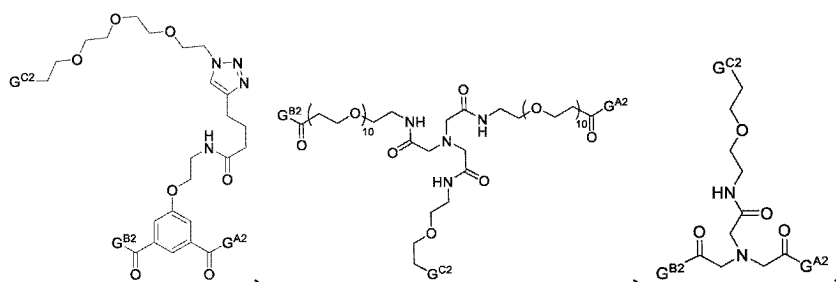
10

20

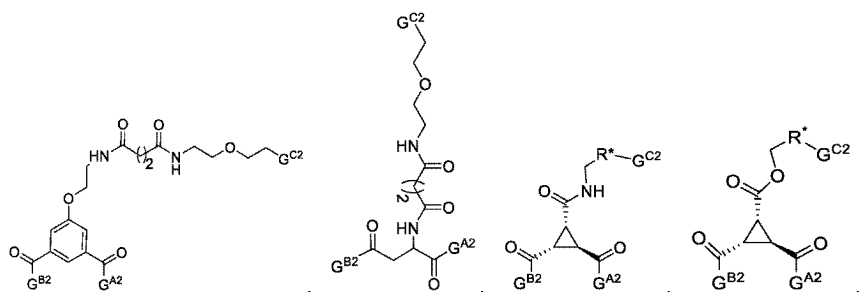
30

40

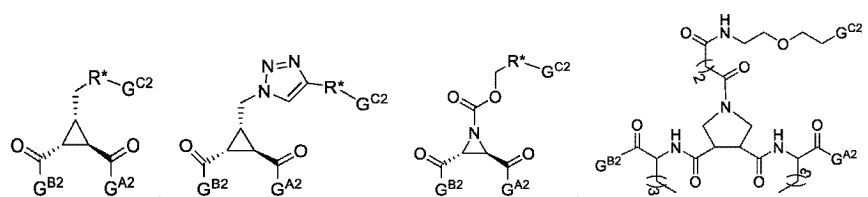
50



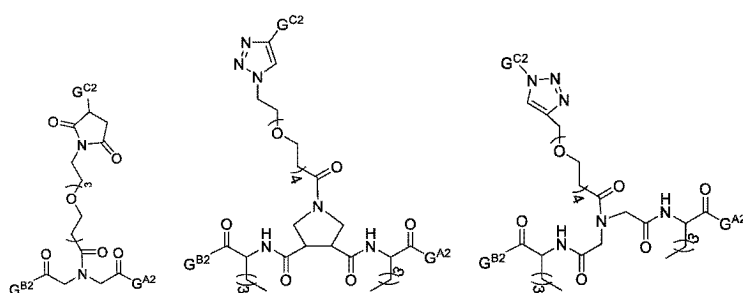
10



20

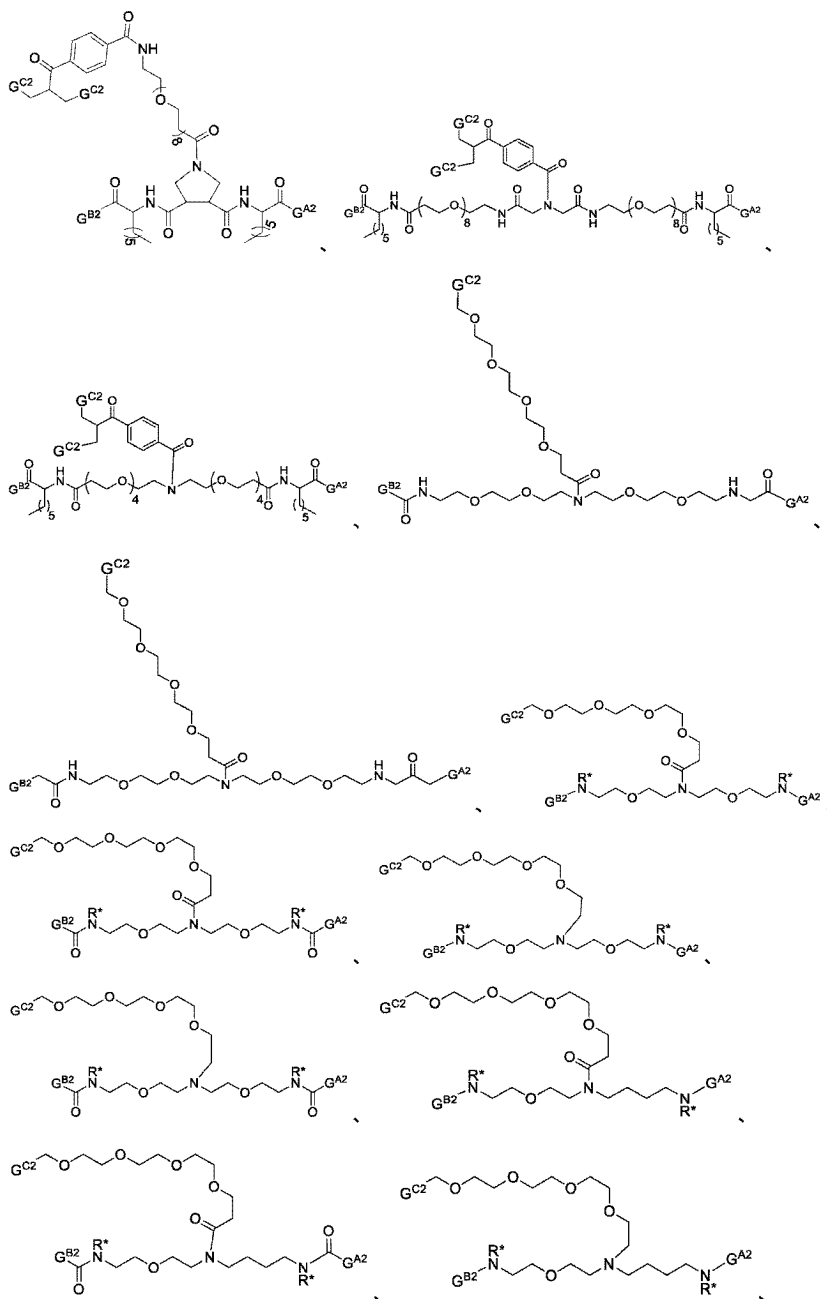


30



40

50



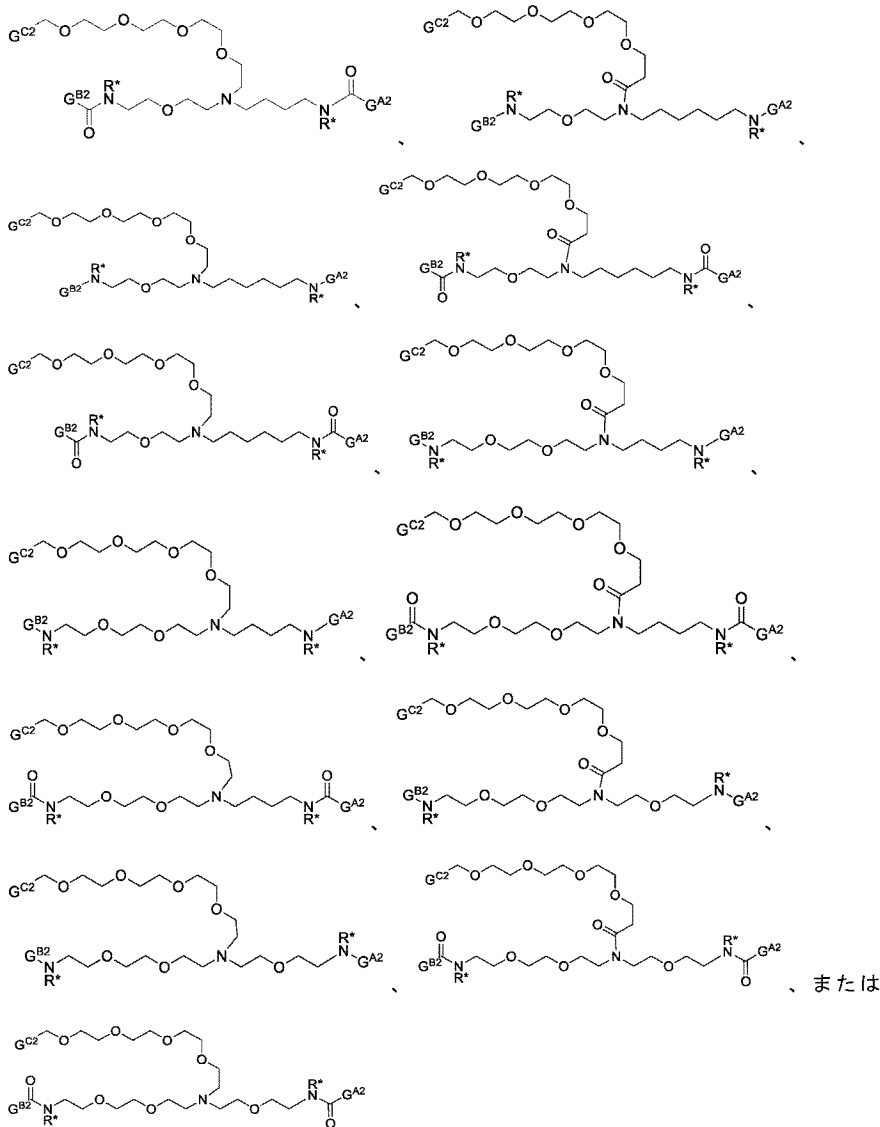
10

20

30

40

50



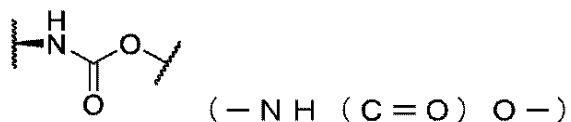
であり、式中、 R^* は結合であり、または任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン、O、S、 NR^i 、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート及びイミノのうち1つ以上を含み、 R^i は、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロ

アルキニル、任意選択的に置換された C 8 - C 2 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリール、または任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリールである。

【 0 1 9 6 】

いくつかの実施形態では、Y は

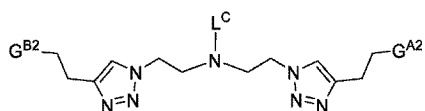
【化 2 2 0】



10

であり、L は

【化 2 2 1】

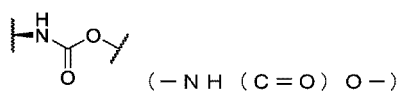


である。

【 0 1 9 7 】

いくつかの実施形態では、Y は

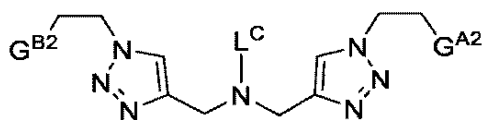
【化 2 2 2】



20

であり、L は

【化 2 2 3】



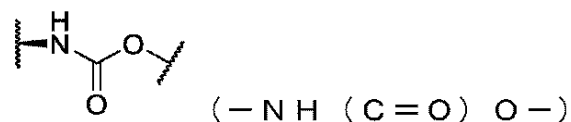
30

である。

【 0 1 9 8 】

いくつかの実施形態では、Y は

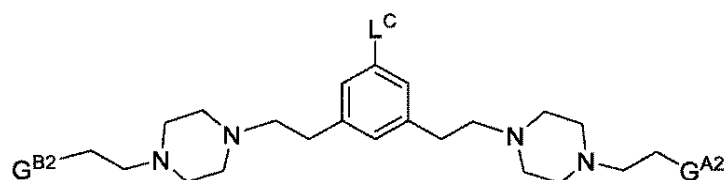
【化 2 2 4】



40

であり、L は

【化 2 2 5】



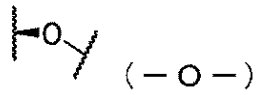
である。

50

【 0 1 9 9 】

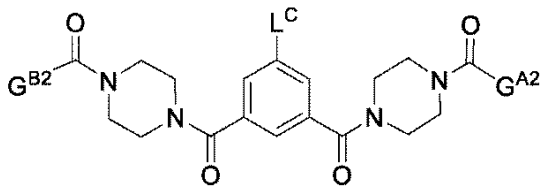
いくつかの実施形態では、Yは

【化 2 2 6】



であり、Lは

【化 2 2 7】



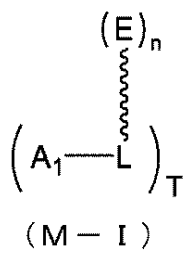
10

である。

【 0 2 0 0 】

別の態様において本発明は、式（M-I）で表される複合体：

【化 2 2 8】



20

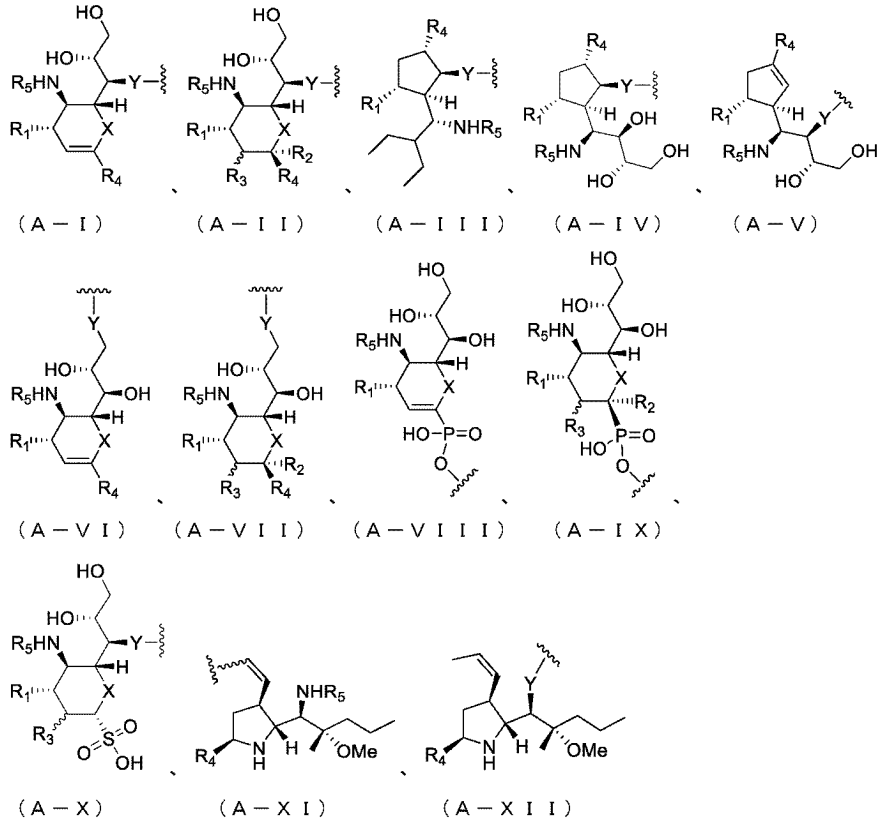
〔式中、各A₁は独立して式（A-I）～（A-XII）：

30

40

50

【化 2 2 9】



10

20

のいずれか1つから選択され、

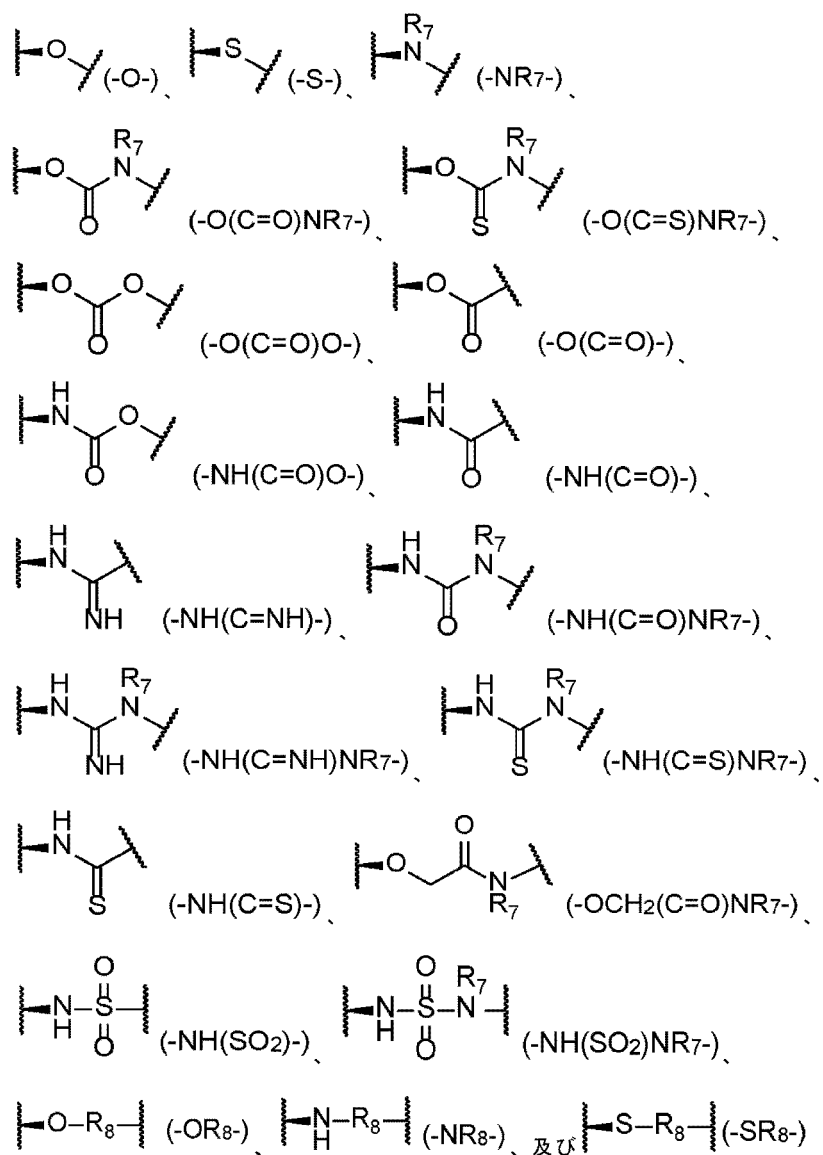
R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

50

【化 2 3 0】

から選択され、R₆は、

10

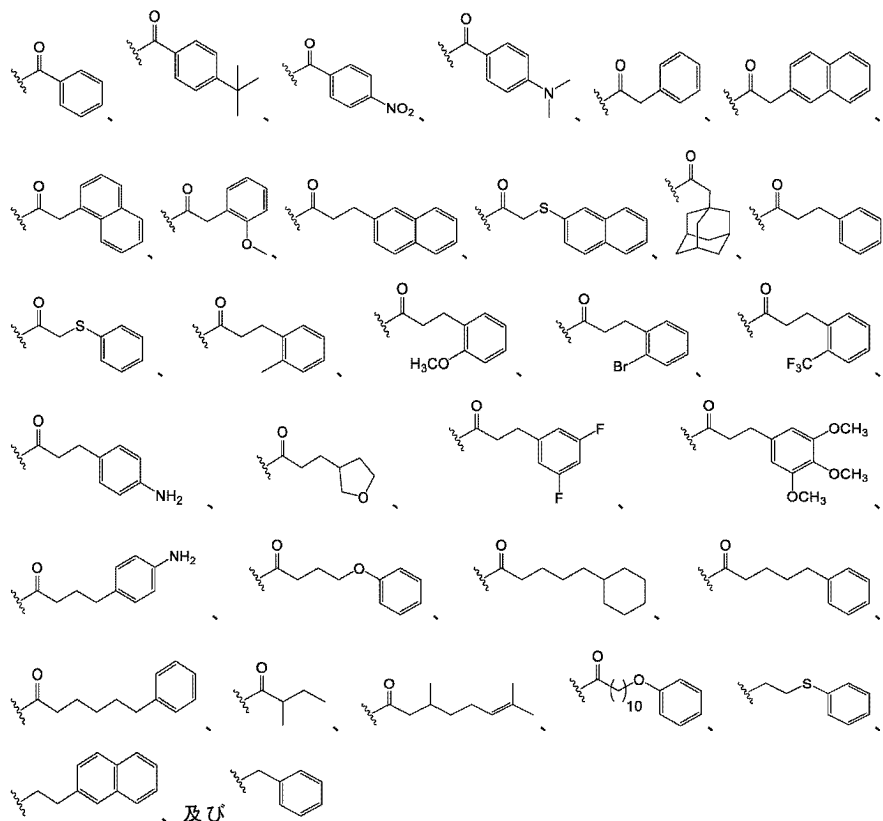
20

30

40

50

【化 2 3 1】



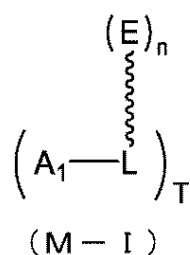
から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E は、 Fc ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、 n は1または2であり、 T は1～20の整数であり（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり）、 L は、 E 及び A_1 の各々に共有結合しているリンカーである）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は独立して式（ $A-I$ ）～（ $A-XII$ ）のいずれか1つから選択され得る。

【0201】

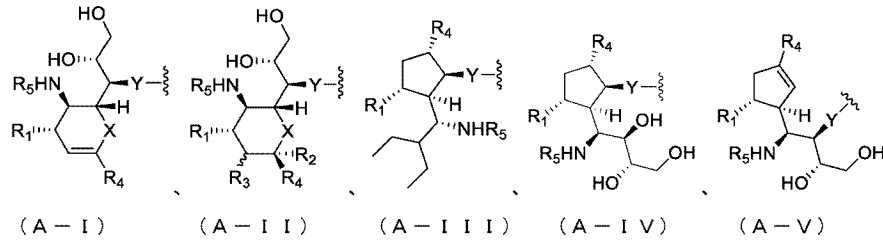
別の態様において本発明は、式（ $M-I$ ）で表される複合体：

【化 2 3 2】



〔式中、各 A_1 は独立して式（ $A-I$ ）～（ $A-V$ ）：

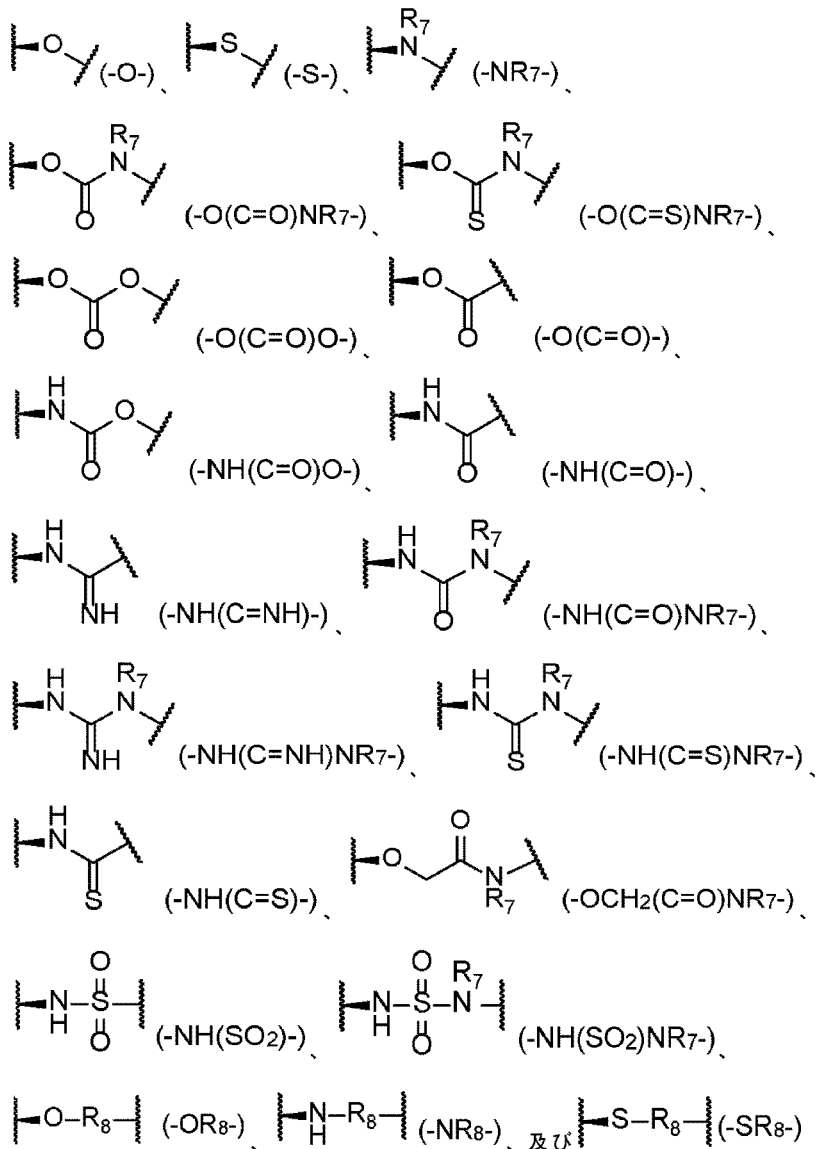
【化 2 3 3】



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 2 3 4】



から選択され、 R_6 は、

10

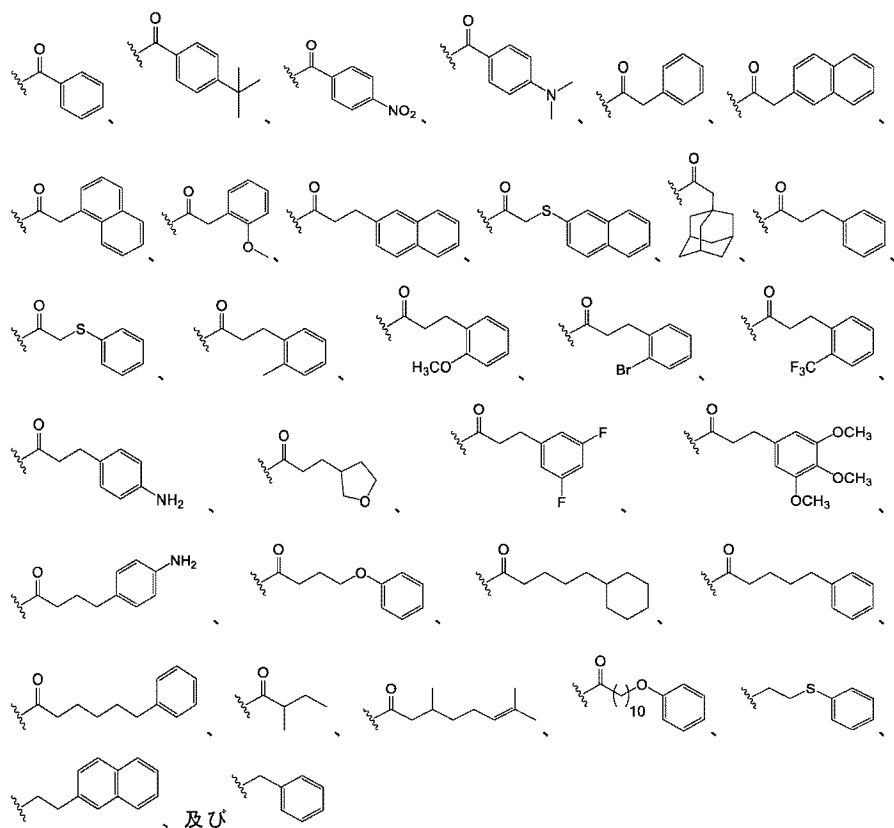
20

30

40

50

【化 2 3 5】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E は、 Fc ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する Fc ドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、 n は1または2であり、 T は1～20の整数であり（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり）、 L は、 E 及び A_1 の各々に共有結合しているリンカーである）、

またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。 T が1より大きい（例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1 は独立して式（ $A-I$ ）～（ $A-V$ ）のいずれか1つから選択され得る。

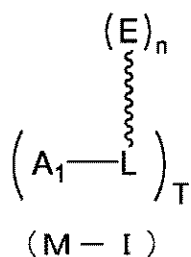
30

【0202】

別の態様において本発明は、式（ $M-I$ ）で表される複合体：

40

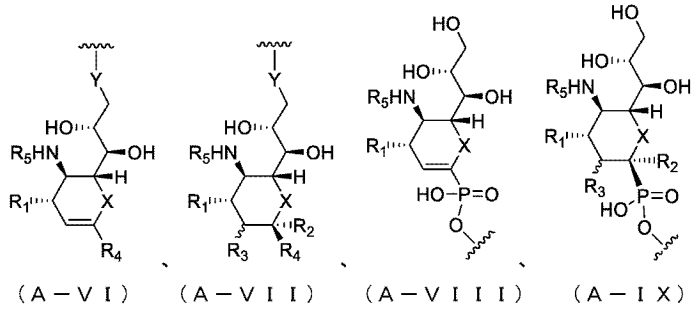
【化 2 3 6】



〔式中、各 A_1 は独立して式（ $A-VI$ ）～（ $A-IX$ ）：

50

【化 2 3 7】

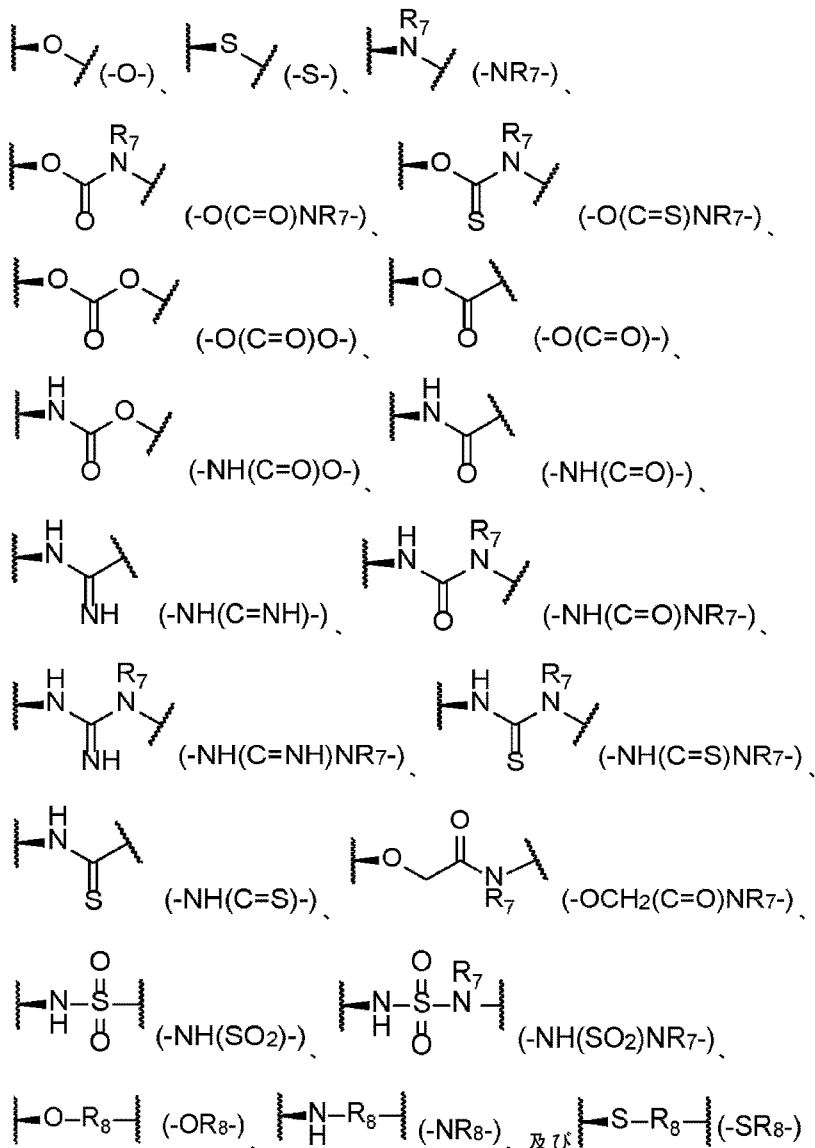


10

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

【化 2 3 8】



20

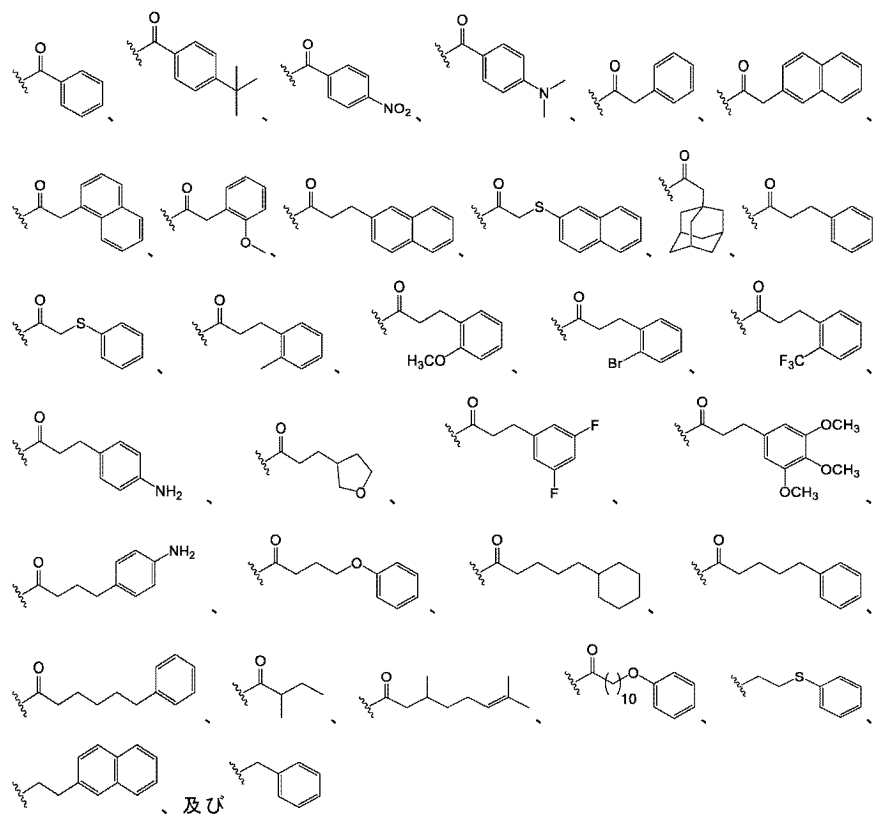
30

40

から選択され、 R_6 は、

50

【化 2 3 9】

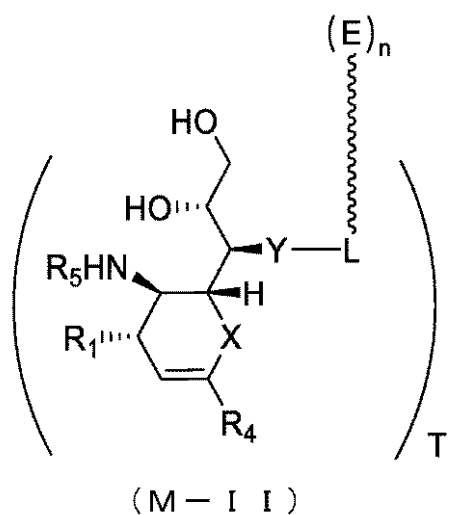


から選択され、R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、各Eは、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、nは1または2であり、Tは1～20の整数であり（例えば、Tは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり）、Lは、E及びA₁の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁は独立して式（A－VI）～（A－IX）のいずれか1つから選択され得る。

【 0 2 0 3 】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I) :

【化 2 4 0】



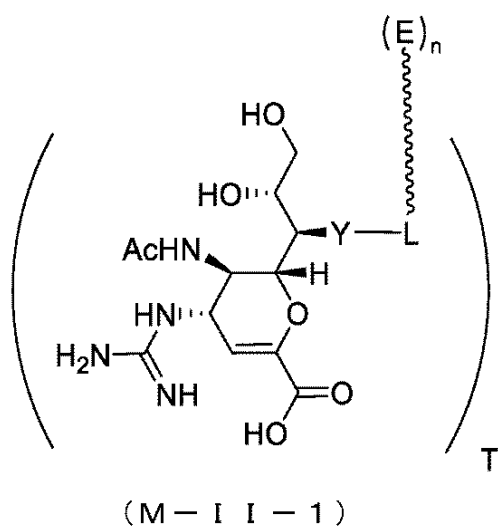
10

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 0 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M - I I - 1) :

【化 2 4 1】



20

30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

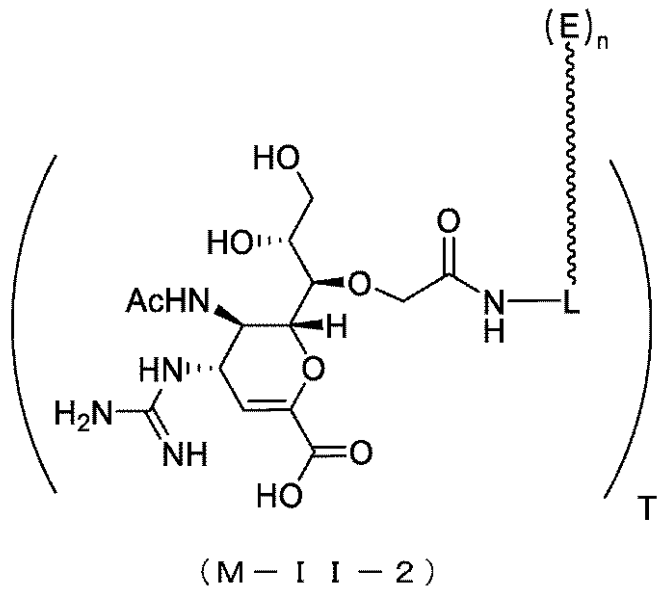
【 0 2 0 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M - I I - 2) :

40

50

【化 2 4 2】



10

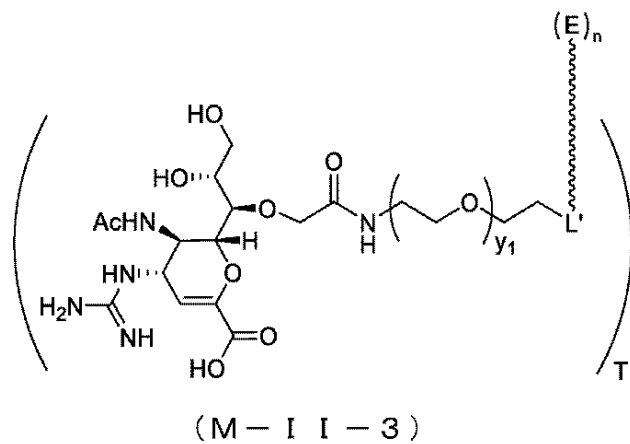
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 0 6】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I-3) :

【化 2 4 3】



30

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

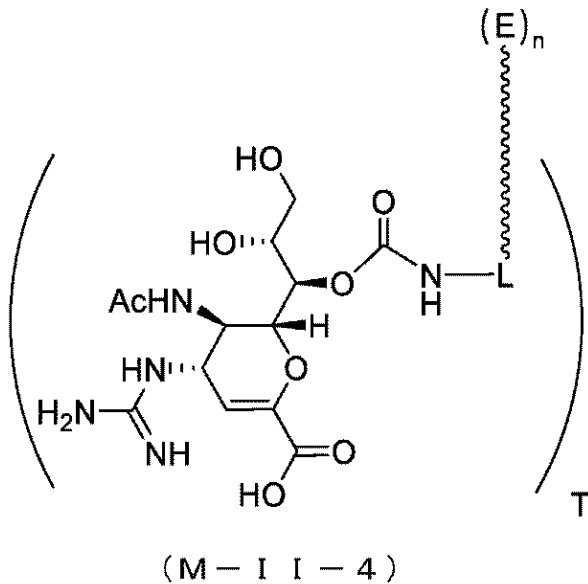
【0 2 0 7】

40

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I-4) :

50

【化 2 4 4】



10

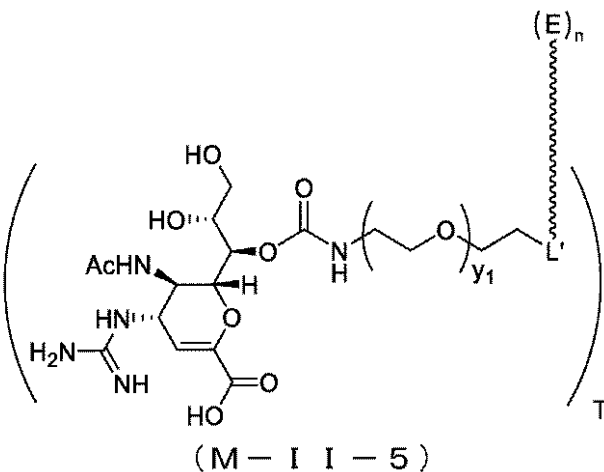
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 0 8】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I-5) :

【化 2 4 5】



30

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

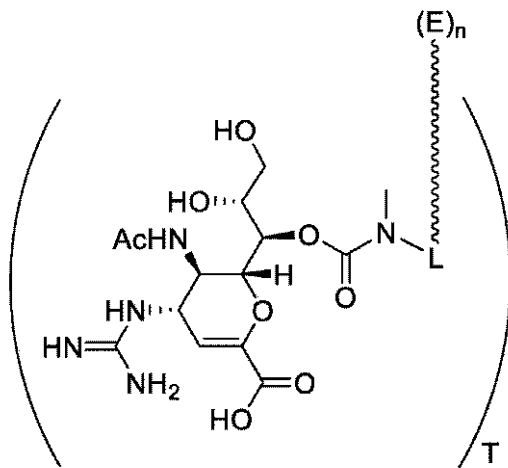
【0 2 0 9】

40

いくつかの実施形態では、複合体は構造

50

【化 2 4 8】



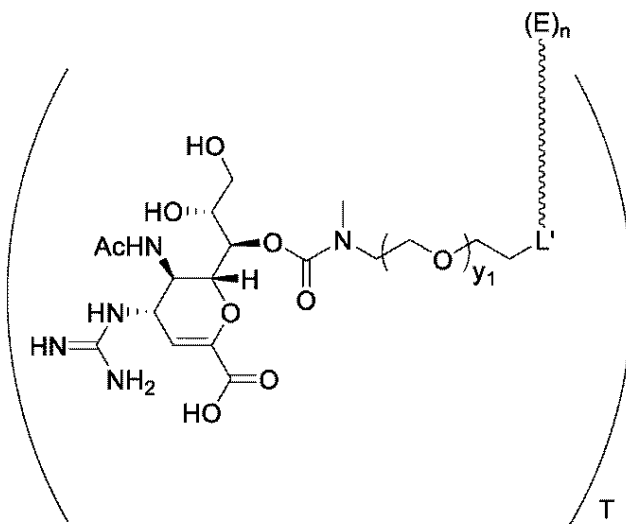
(M-I I-7)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I-8) :

【化 2 4 9】



(M-I I-8)

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 1 3】

いくつかの実施形態では、複合体は構造

10

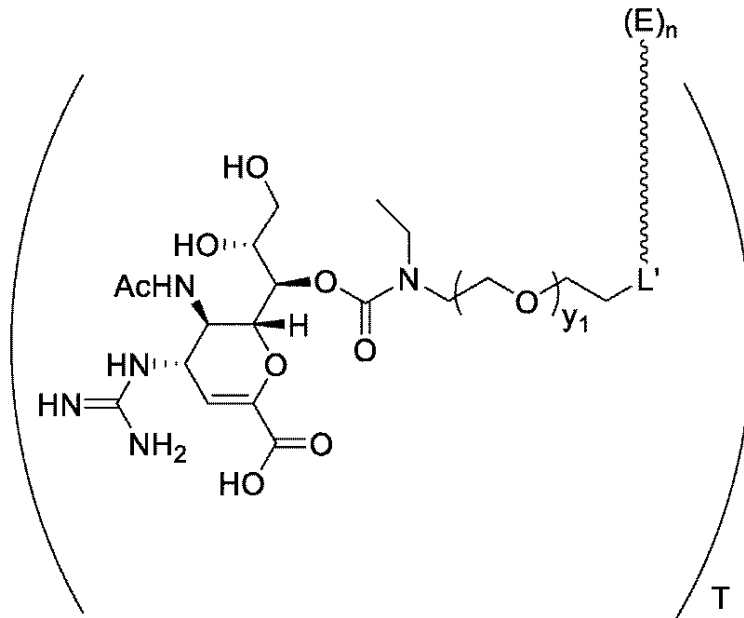
20

30

40

50

【化 2 5 2】



(M-I I-10)

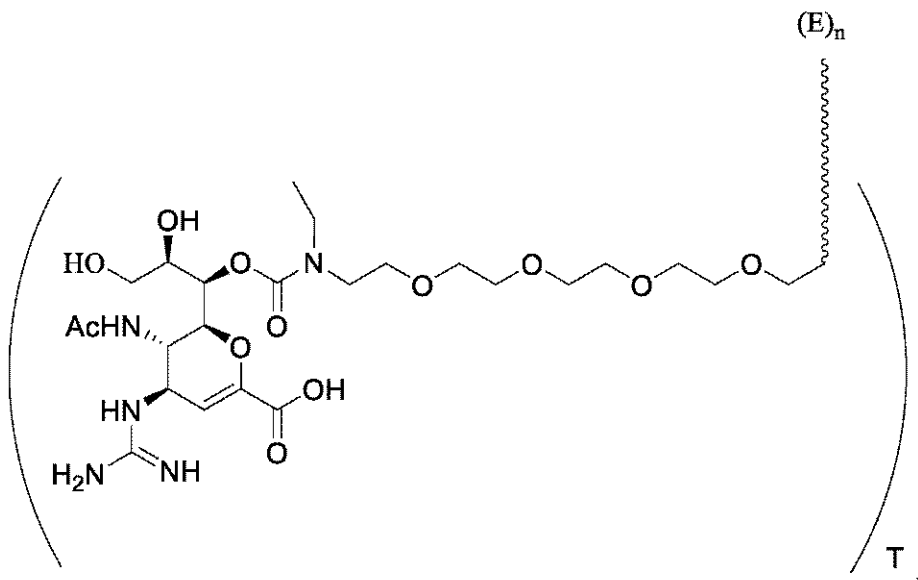
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 1 6】

いくつかの実施形態では、複合体は構造

【化 2 5 3】



またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 1 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I I I) :

10

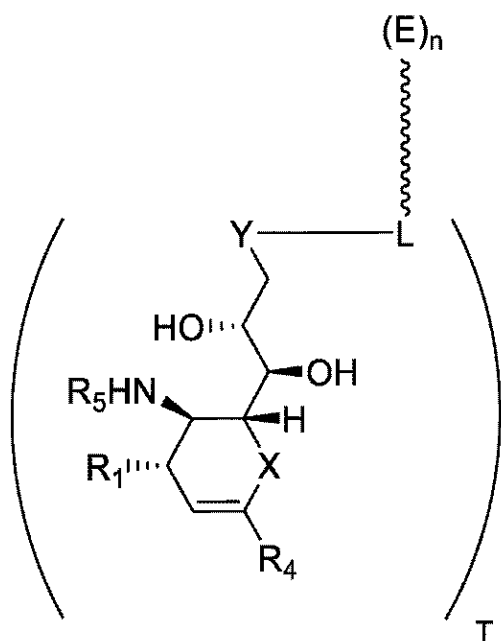
20

30

40

50

【化 2 5 4】



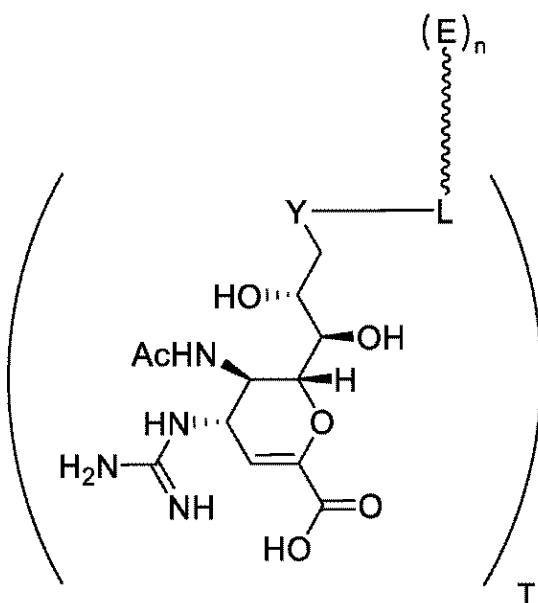
(M-III)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0218】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-1) :

【化 2 5 5】



(M-III-1)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0219】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-2) :

10

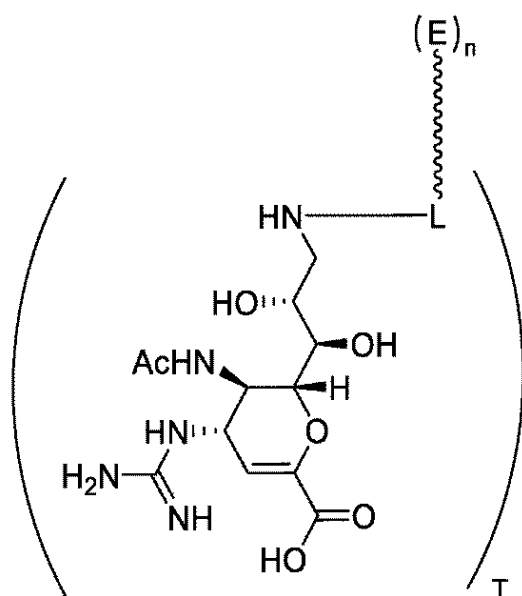
20

30

40

50

【化 2 5 6】



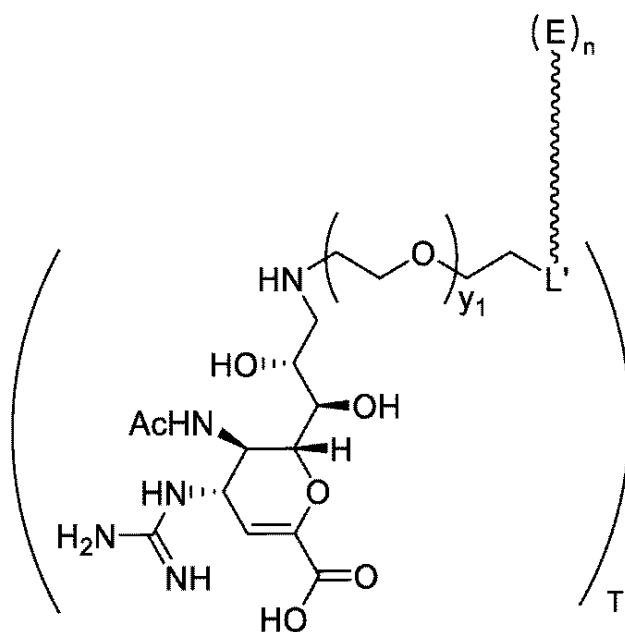
(M-III-2)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0220】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-3) :

【化 2 5 7】



(M-III-3)

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0221】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-4) :

10

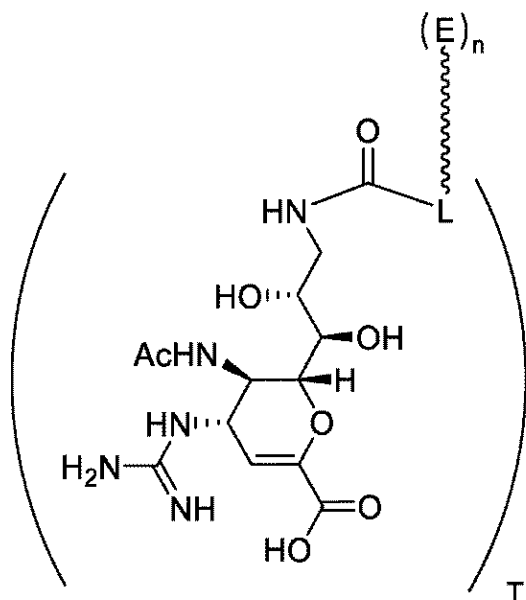
20

30

40

50

【化 2 5 8】



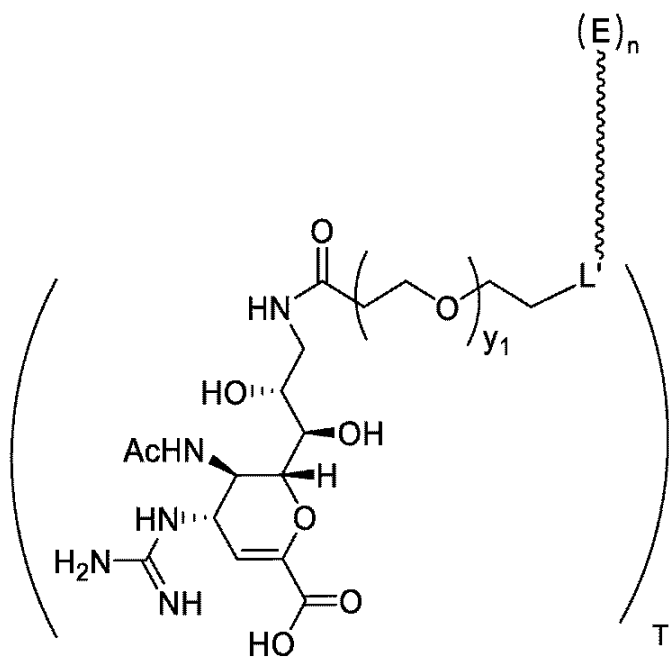
(M-III-4)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0222】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-5) :

【化 2 5 9】



(M-III-5)

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0223】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-6) :

10

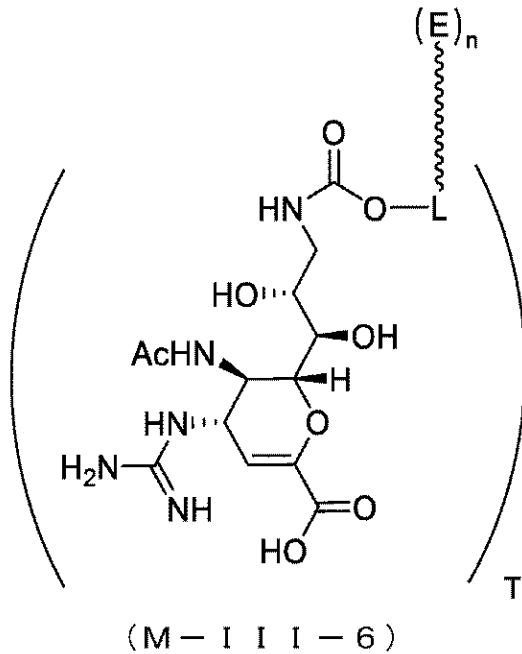
20

30

40

50

【化 2 6 0】



10

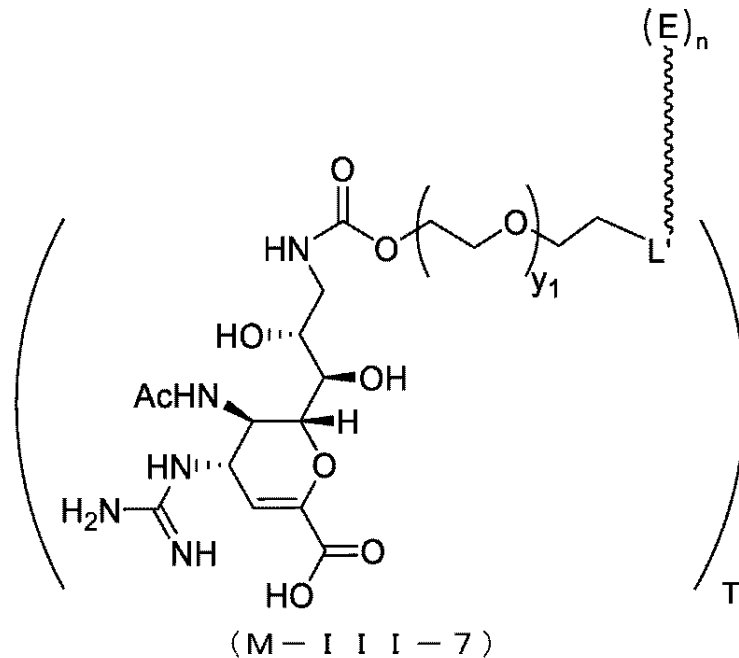
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-7) :

【化 2 6 1】



30

40

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1~20の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である) 〕

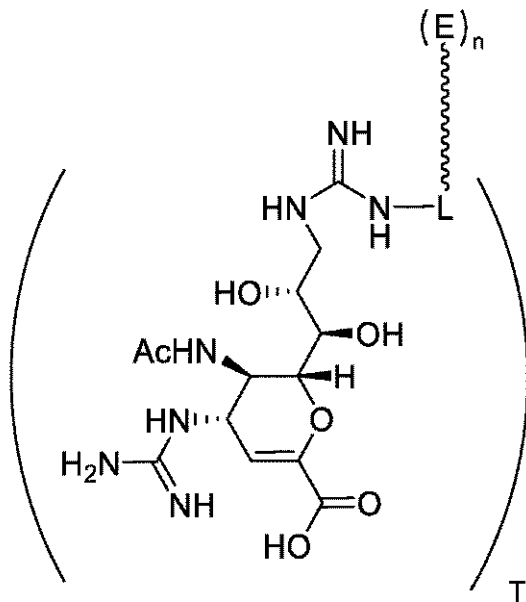
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 2 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-8) :

50

【化 2 6 2】



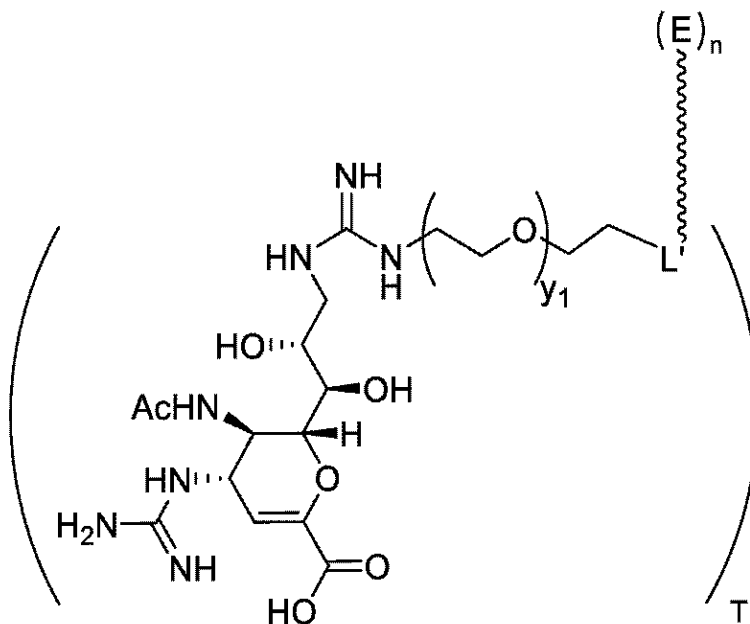
(M-III-8)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0226】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-III-9) :

【化 2 6 3】



(M-III-9)

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0227】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-IV) :

10

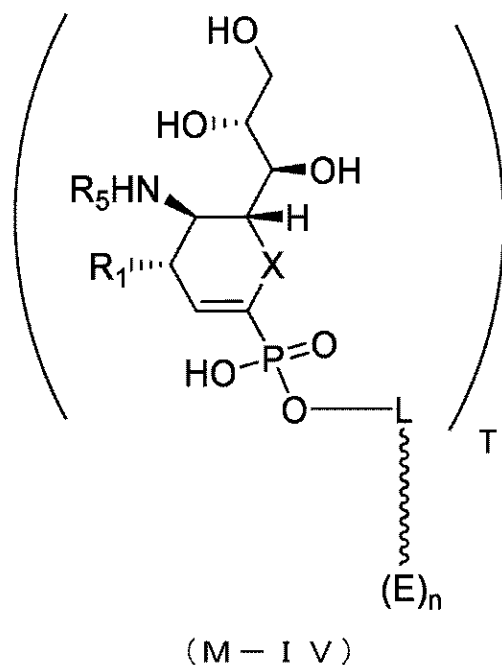
20

30

40

50

【化 2 6 4】



10

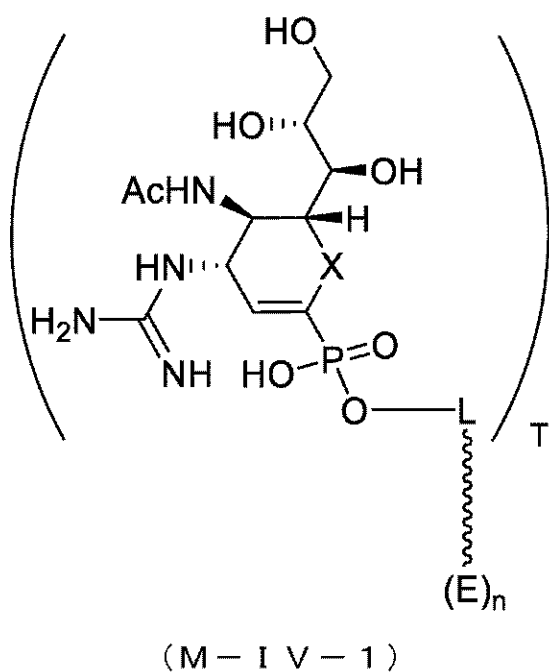
20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 2 8】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I V-1) :

【化 2 6 5】



30

40

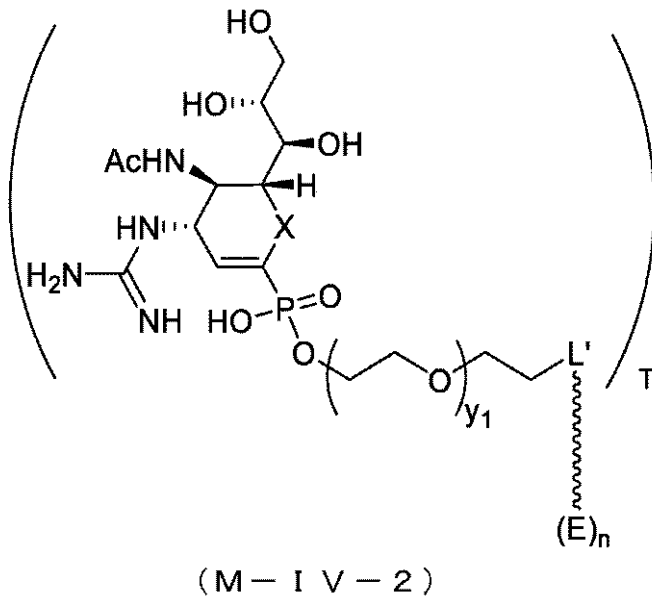
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 2 9】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I V-2) :

50

【化 2 6 6】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ～ 20 の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

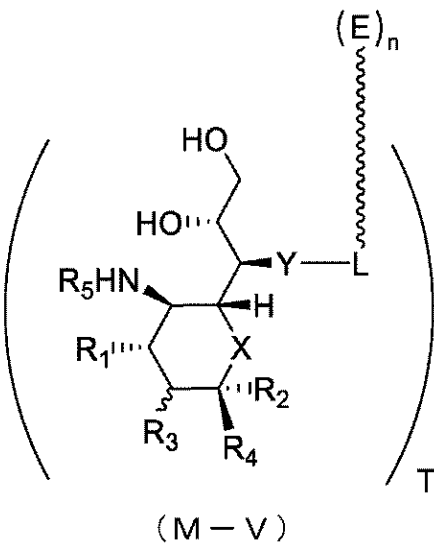
20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 0】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V)：

【化 2 6 7】



30

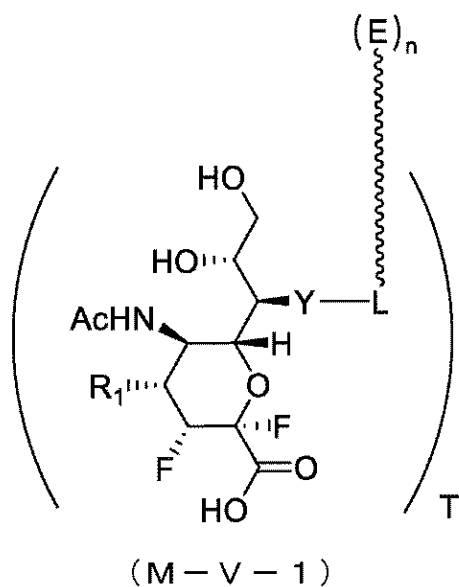
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 1】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-1)：

40

【化 2 6 8】



10

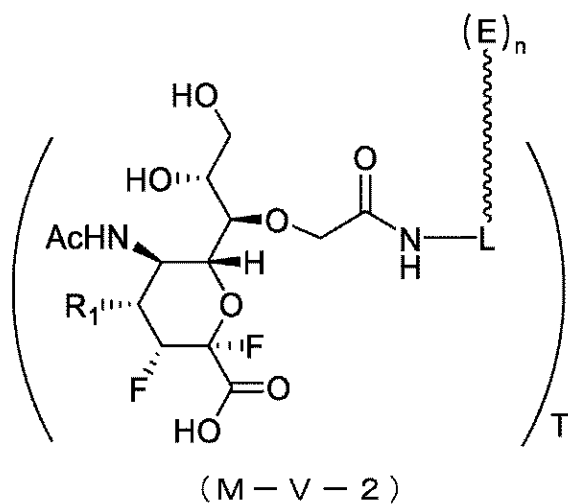
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 2】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-2) :

【化 2 6 9】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

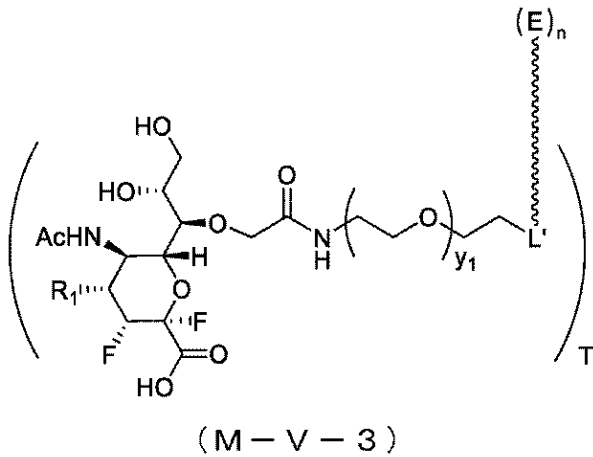
【0 2 3 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-3) :

40

50

【化 2 7 0】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1～20 の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

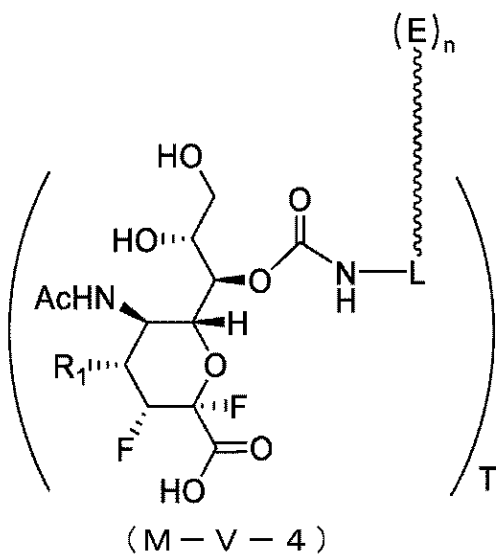
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-4) :

20

【化 2 7 1】



30

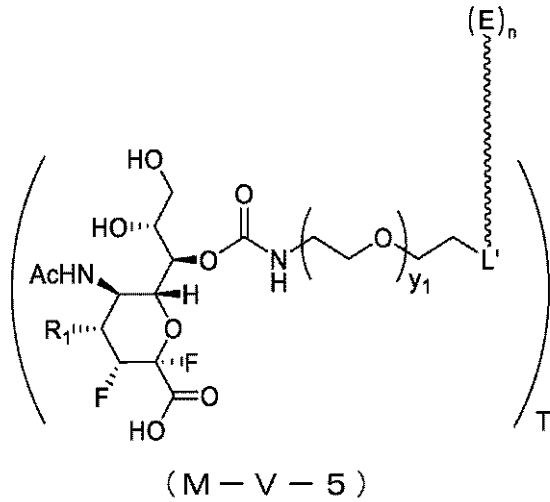
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-5) :

40

【化 2 7 2】



10

〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ～ 20 の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である）〕

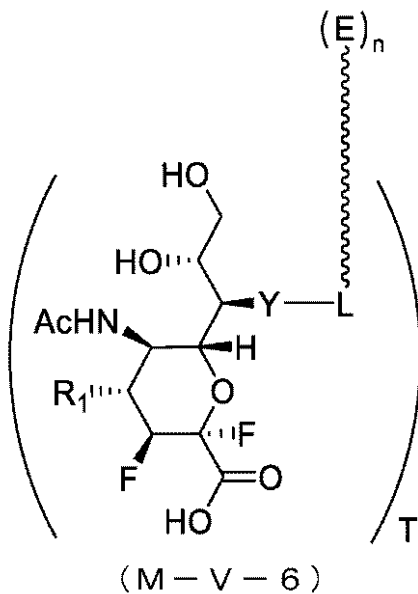
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0 2 3 6】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M - V - 6) :

【化 2 7 3】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

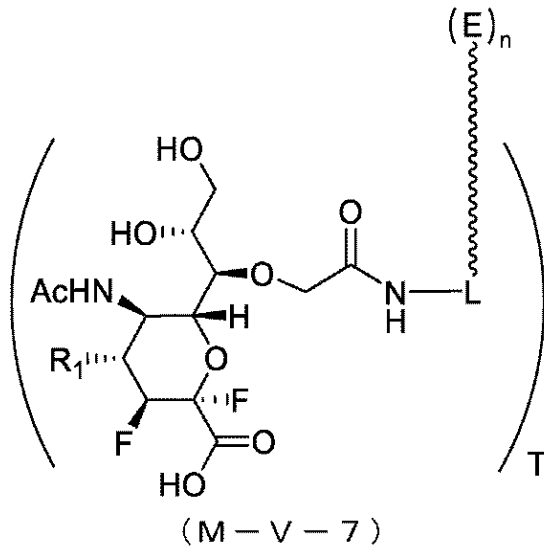
【0 2 3 7】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M - V - 7) :

40

50

【化 2 7 4】



10

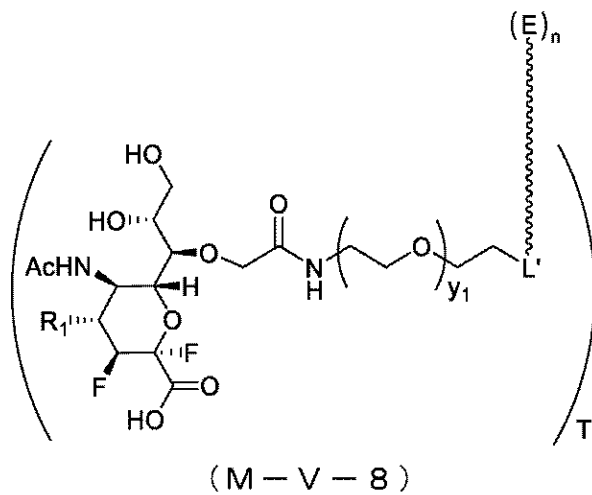
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 3 8】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-8) :

20

【化 2 7 5】



30

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

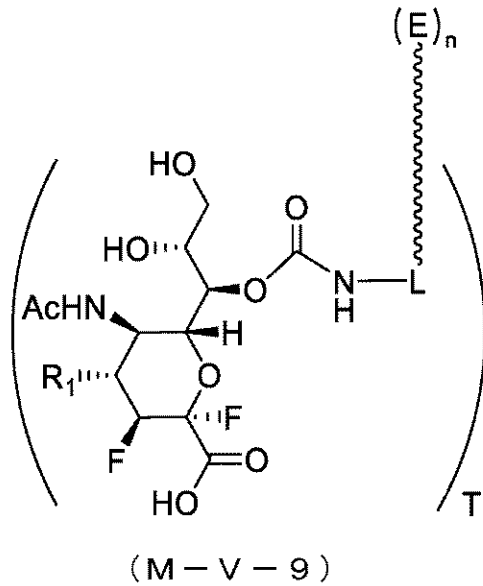
【0 2 3 9】

40

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-9) :

50

【化 2 7 6】



10

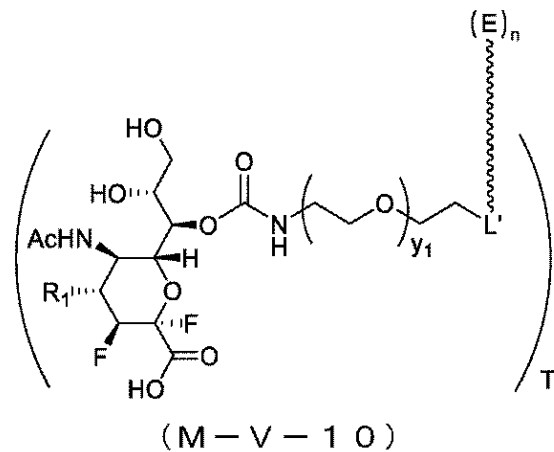
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 0】

20

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V-10) :

【化 2 7 7】



30

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

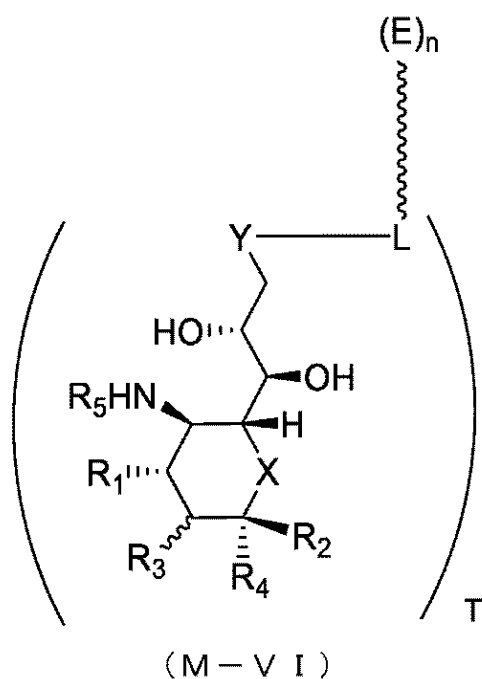
【0 2 4 1】

40

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI) :

50

【化 2 7 8】



10

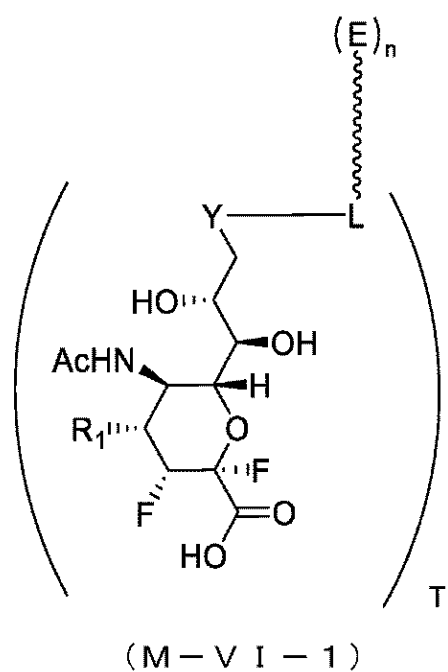
20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-1) :

【化 2 7 9】



30

40

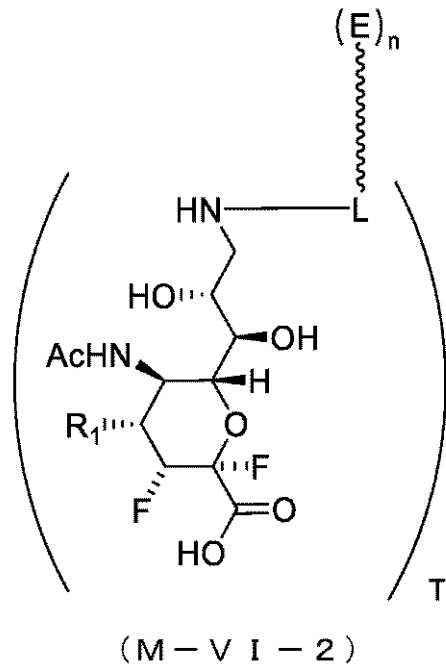
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-2) :

50

【化 2 8 0】



10

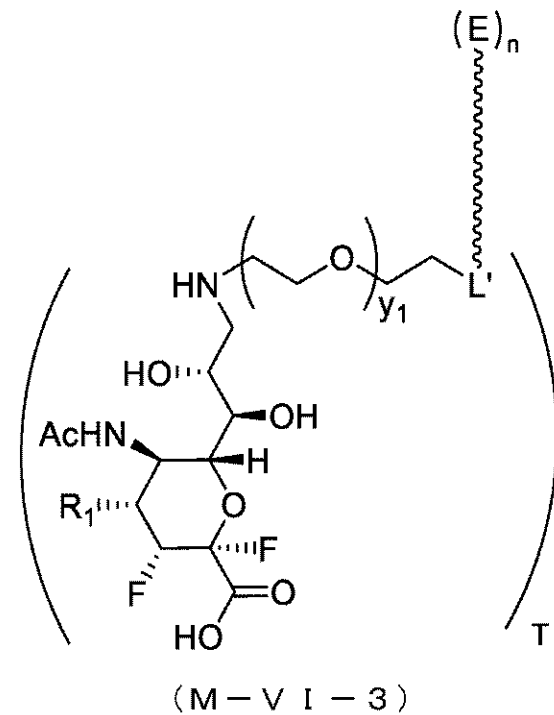
20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-3) :

【化 2 8 1】



30

40

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

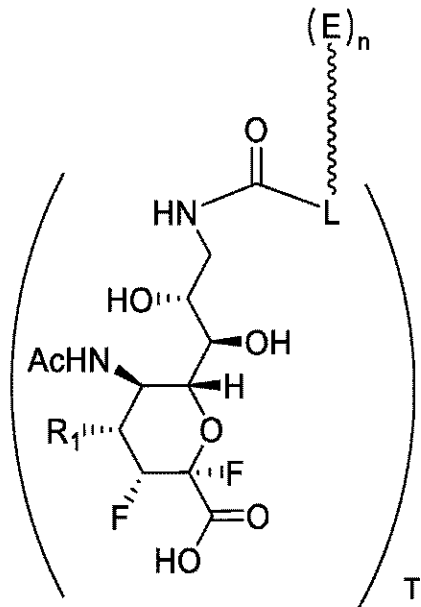
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-4) :

50

【化 2 8 2】



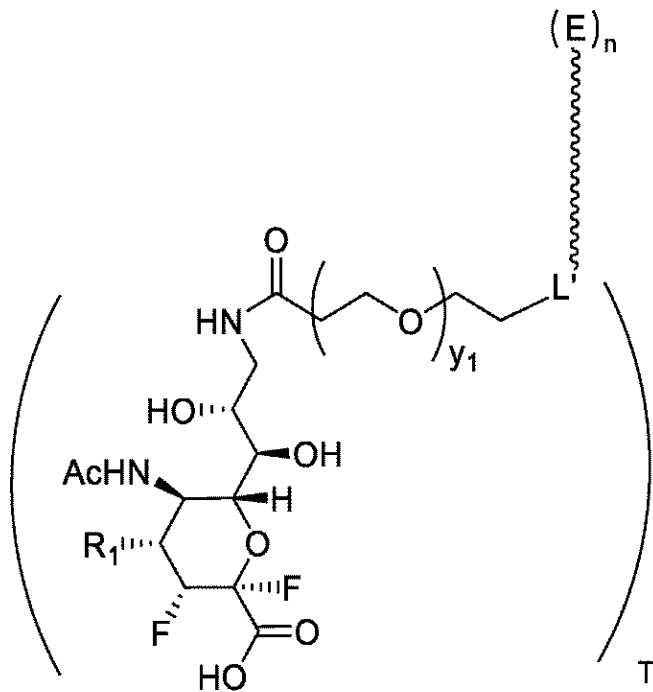
(M-VI-4)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-5) :

【化 2 8 3】



(M-VI-5)

〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 4 7】

10

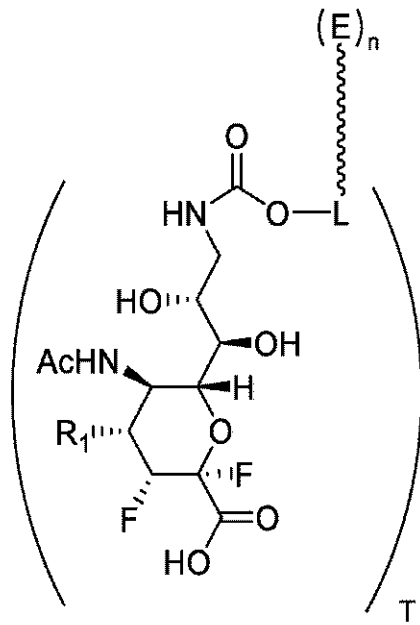
20

30

40

50

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-6) :
【化284】

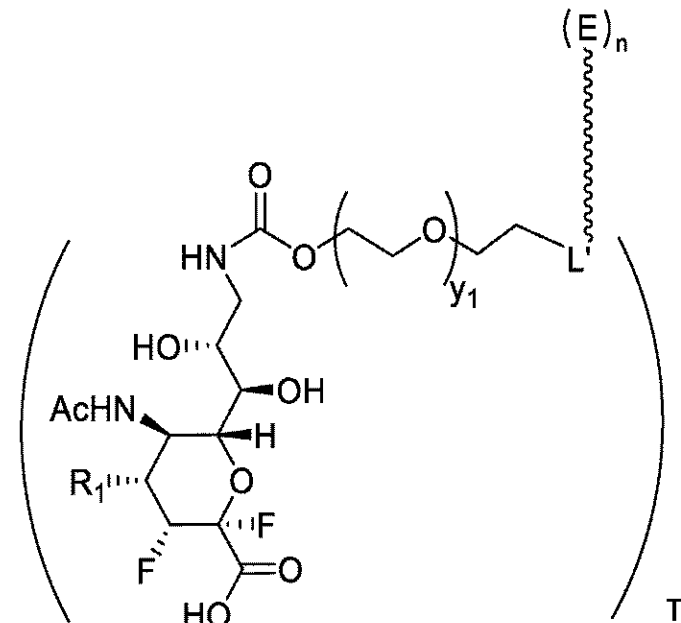


(M-VI-6)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0248】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-7) :
【化285】



(M-VI-7)

〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0249】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-8) :

10

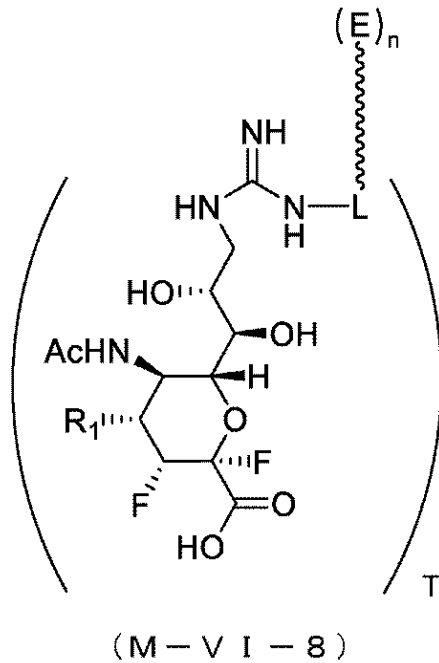
20

30

40

50

【化 2 8 6】

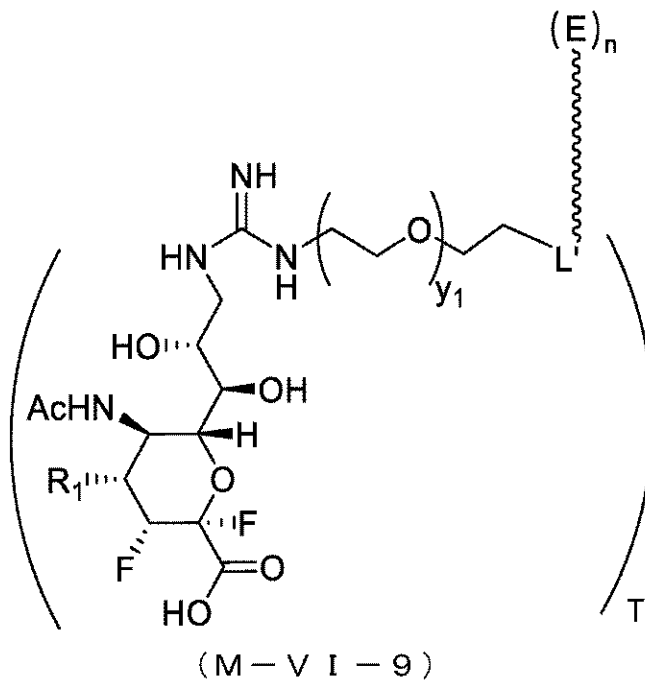


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0250】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VI-9) :

【化 2 8 7】



〔式中、L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0251】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VII) :

10

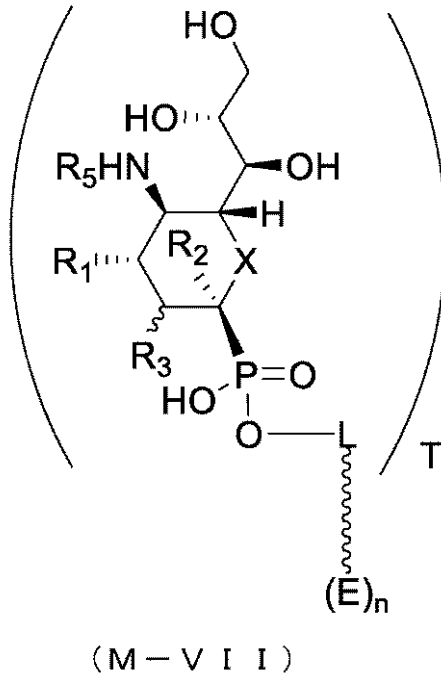
20

30

40

50

【化 2 8 8】



10

20

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

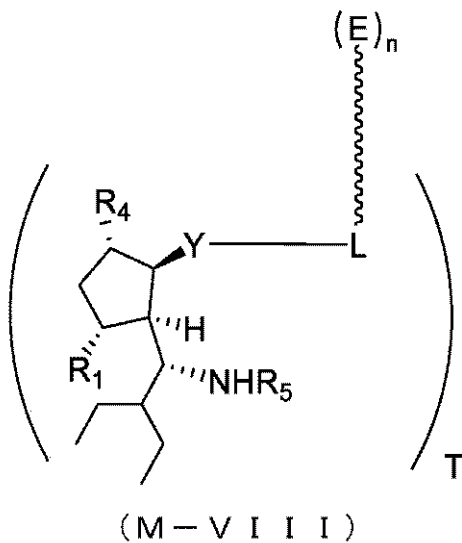
【0252】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 はOHである。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 は NH_2 である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ である。

【0253】

いくつかの実施形態では、複合体は式(M-VIII)：

【化 2 8 9】



30

40

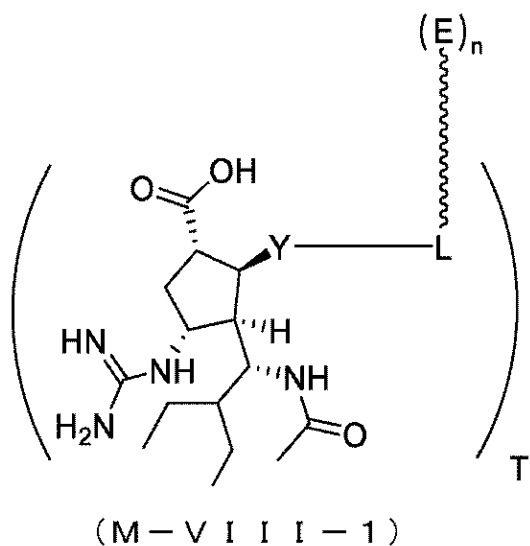
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0254】

いくつかの実施形態では、複合体は式(M-VIII-1)：

50

【化 2 9 0】



10

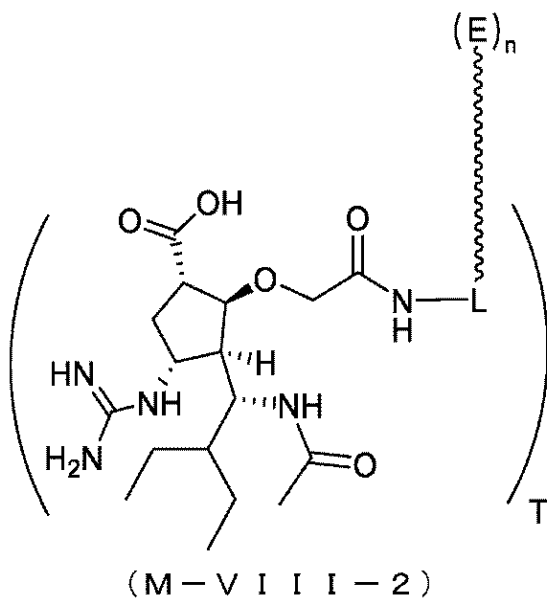
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0255】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-2) :

20

【化 2 9 1】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

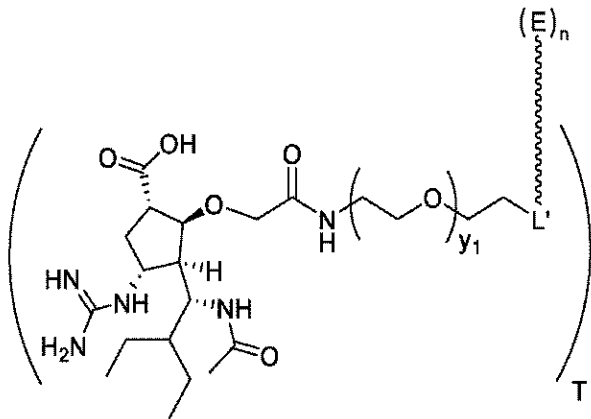
【0256】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-3) :

40

50

【化 2 9 2】



(M-VIII-3)

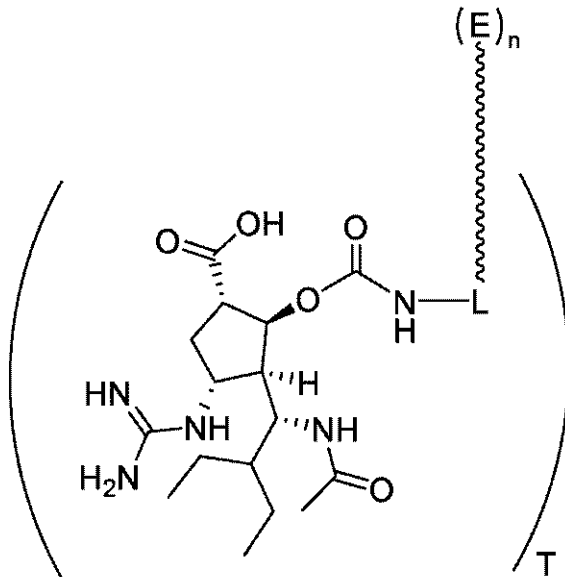
〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0257】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-4) :

【化 2 9 3】



(M-VIII-4)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0258】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-5) :

10

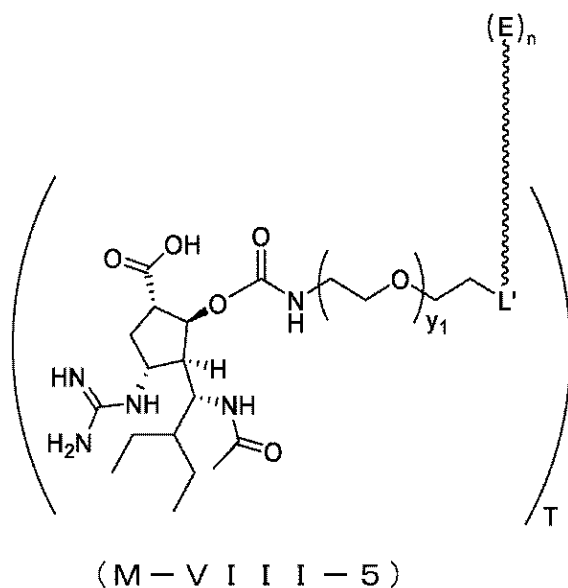
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

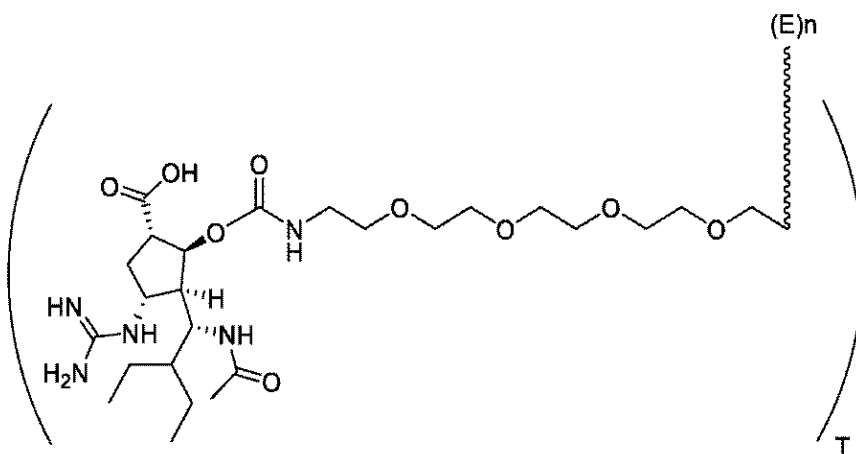
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ～ 20 の整数である〕
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0 2 5 9】

いくつかの実施形態では、複合体は

【化 2 9 5】



30

の構造またはその薬学的に許容される塩を有する。

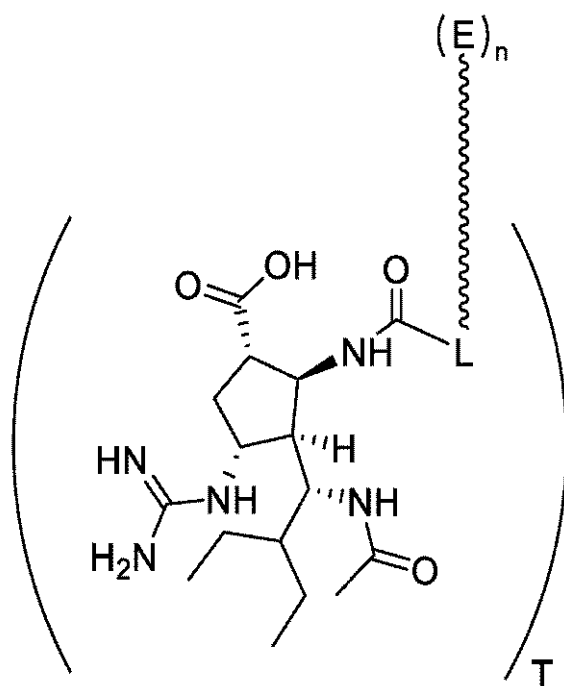
【0 2 6 0】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-6) :

40

50

【化 2 9 6】



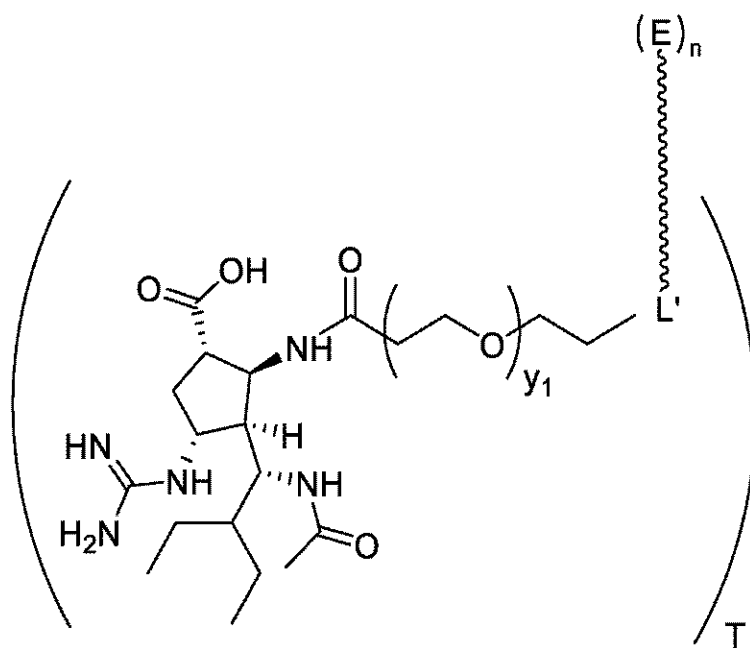
(M-VIII-6)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 6 1】

いくつかの実施形態では、複合体が式 (M-VIII-7) :

【化 2 9 7】



(M-VIII-7)

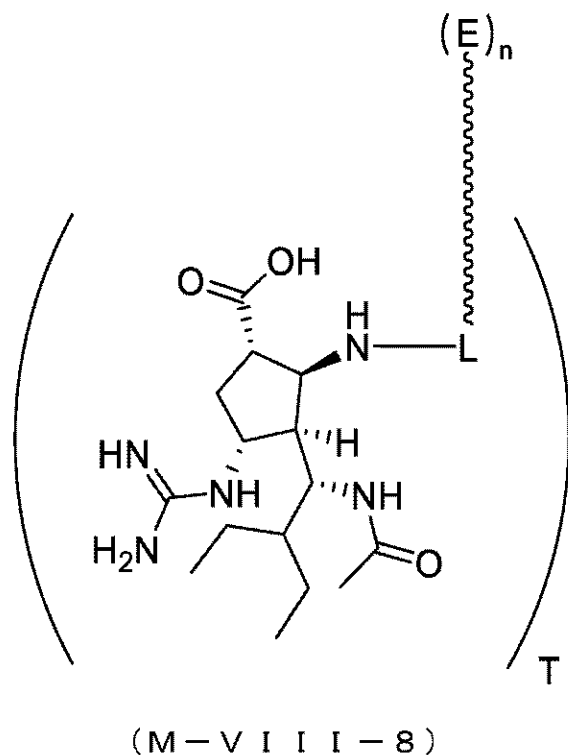
〔式中、 L' は L の残部であり、 y_1 は 1 ~ 20 の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 6 2 】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V I I I - 8) :

【化 2 9 8】

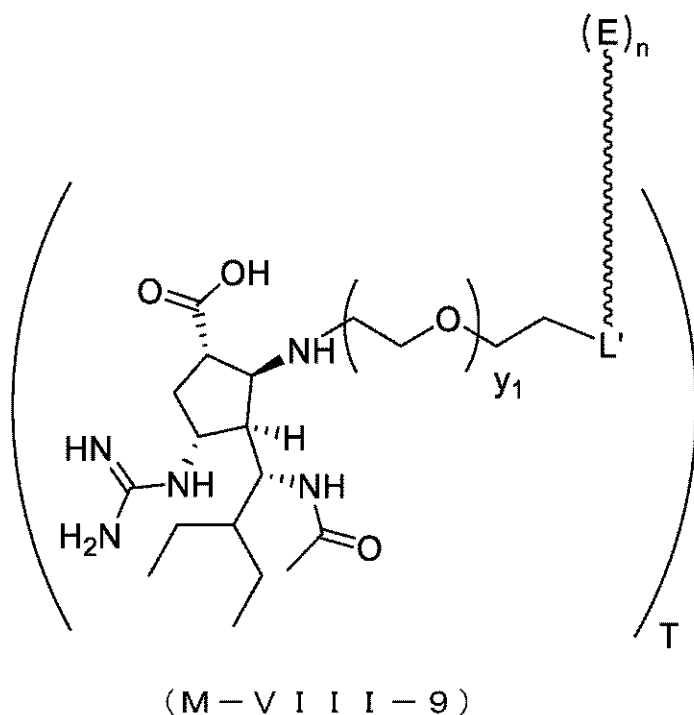


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 6 3 】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-V I I I - 9) :

【化 2 9 9】



〔式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1～20の整数である（例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

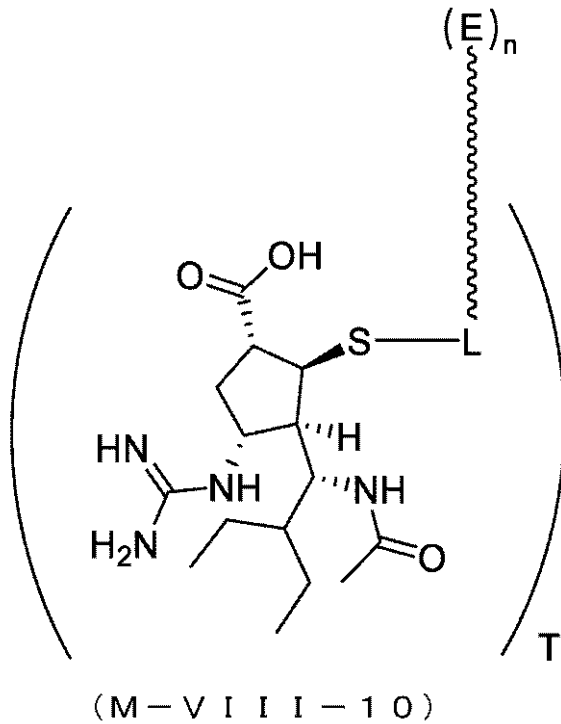
19 または 20 である)]

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0264】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-10) :

【化300】

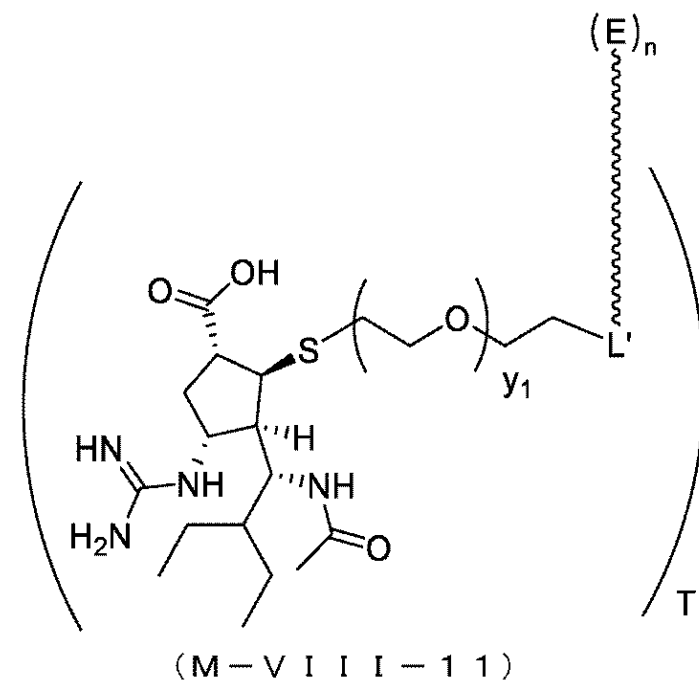


で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0265】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-VIII-11) :

【化301】



[式中、L' はLの残部であり、 y_1 は1~20の整数である (例えば y_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、

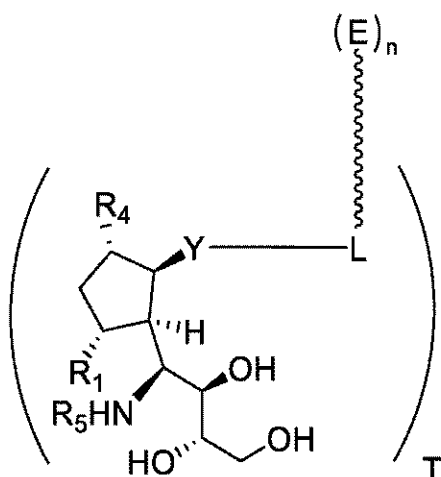
19 または 20 である)]

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0266】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I X) :

【化302】



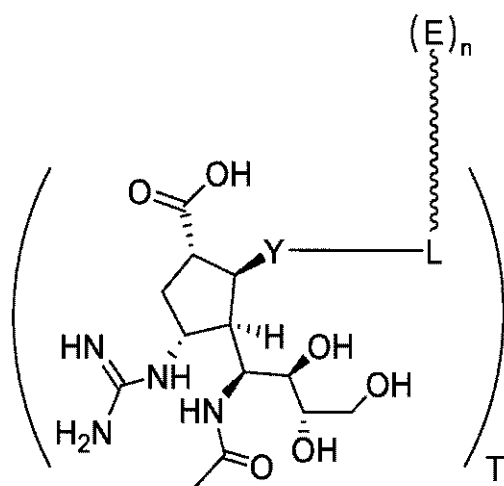
(M-I X)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0267】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I X-1) :

【化303】



(M-I X-1)

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0268】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-I X-2) :

10

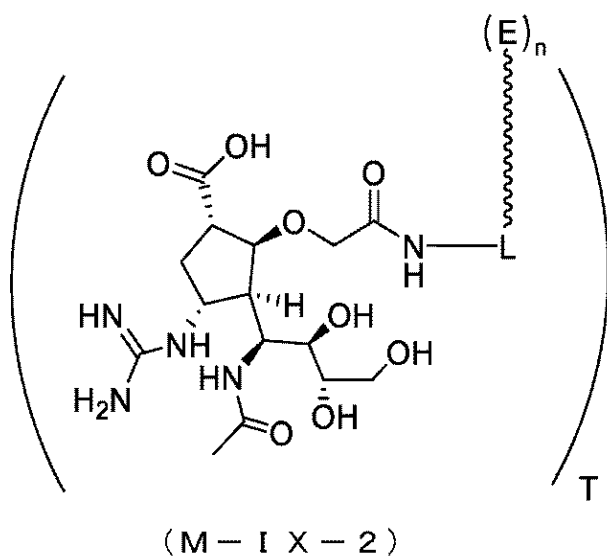
20

30

40

50

【化 3 0 4】



10

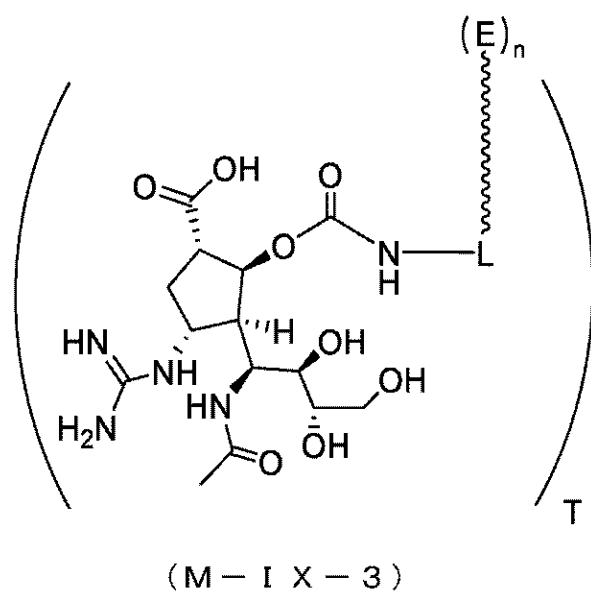
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-IX-3) :

20

【化 3 0 5】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

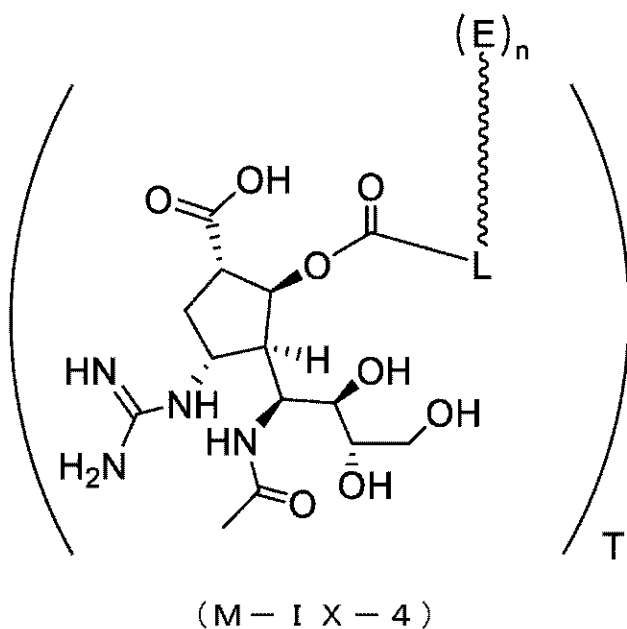
【0 2 7 0】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-IX-4) :

40

50

【化 3 0 6】



10

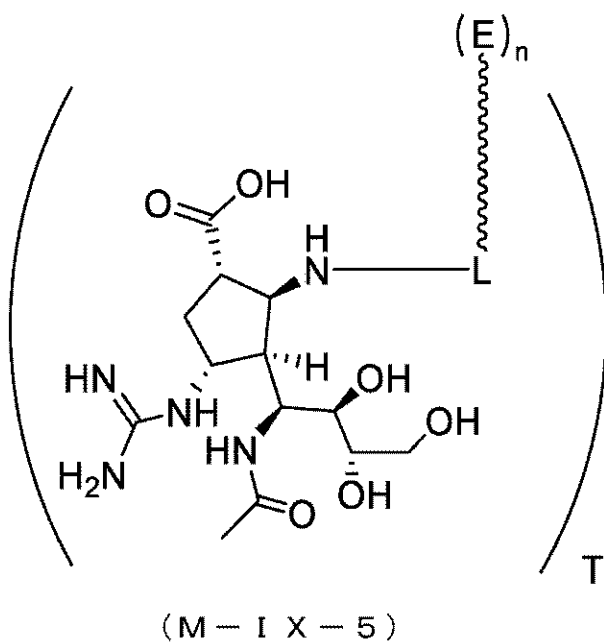
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-IX-5) :

【化 3 0 7】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

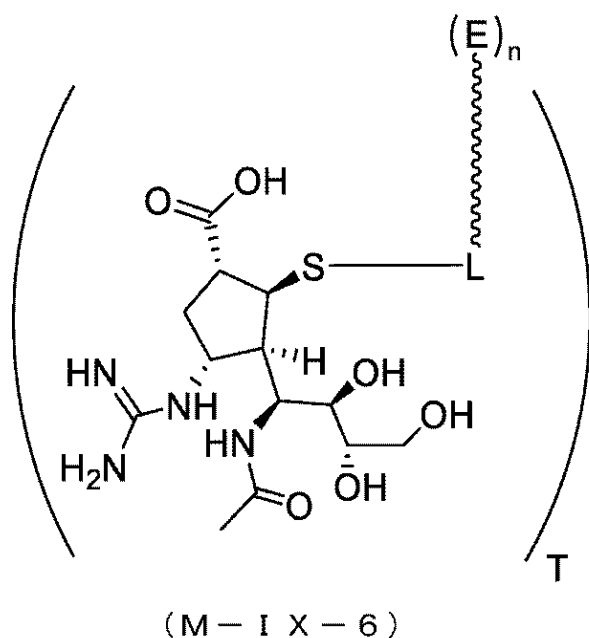
【0 2 7 2】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-IX-6) :

40

50

【化 3 0 8】



10

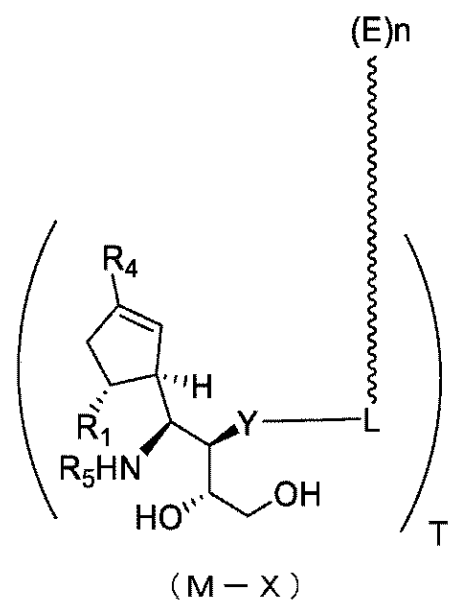
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-X) :

【化 3 0 9】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

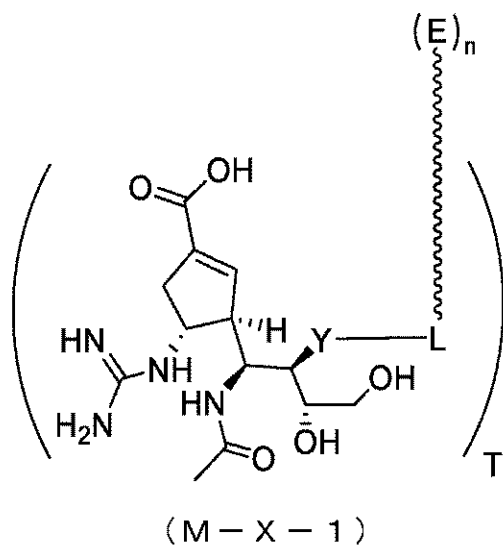
40

【0 2 7 4】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-X-1) :

50

【化 3 1 0】



10

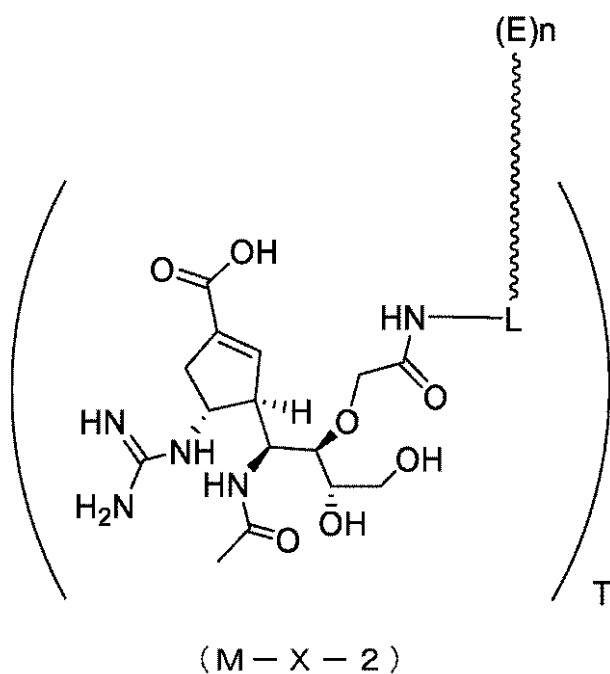
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-X-2) :

20

【化 3 1 1】



30

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

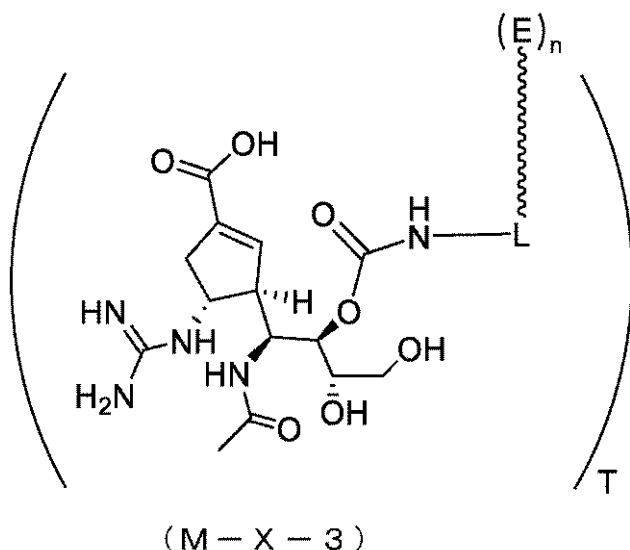
【0 2 7 6】

いくつかの実施形態では、複合体は式 (M-X-3) :

40

50

【化 3 1 2】



で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0277】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、LまたはL'は、1つ以上の、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み、Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールである。

【0278】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、LまたはL'の主鎖は、1つ以上の、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロア

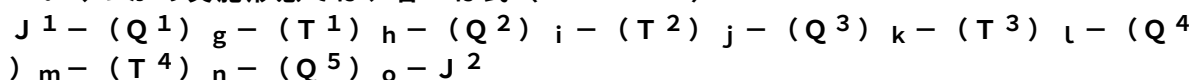
ルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノからなり、Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールである。

【0279】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、LまたはL'はオキソで置換されている。いくつかの実施形態では、LまたはL'の主鎖は250個以下の原子を含む。いくつかの実施形態では、LまたはL'は、アミド、カルバメート、スルホニルまたは尿素リンケージを形成することができる。いくつかの実施形態では、LまたはL'は結合である。いくつかの実施形態では、LまたはL'は原子である。いくつかの実施形態では、L'は窒素原子である。

【0280】

いくつかの実施形態では、各Lは式(M-L-1)：



〔式中、J¹はA1との結合であり、J²はEとの結合であり、またはEに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、T¹、T²、T³、T⁴の各々は独立して、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールであり、g、h、i、j、k、l、m、n及びoの各々は独立して0または1である〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

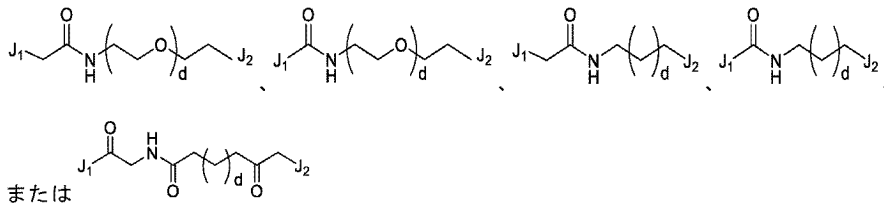
【0281】

いくつかの実施形態では、 J^2 は、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する2つの結合点（例えば2つの J^2 ）を有し得る。

【0282】

いくつかの実施形態では、Lは、

【化313】



10

であり、式中、 d は1～20の整数である（例えば d は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）。

【0283】

いくつかの実施形態では、Lは、

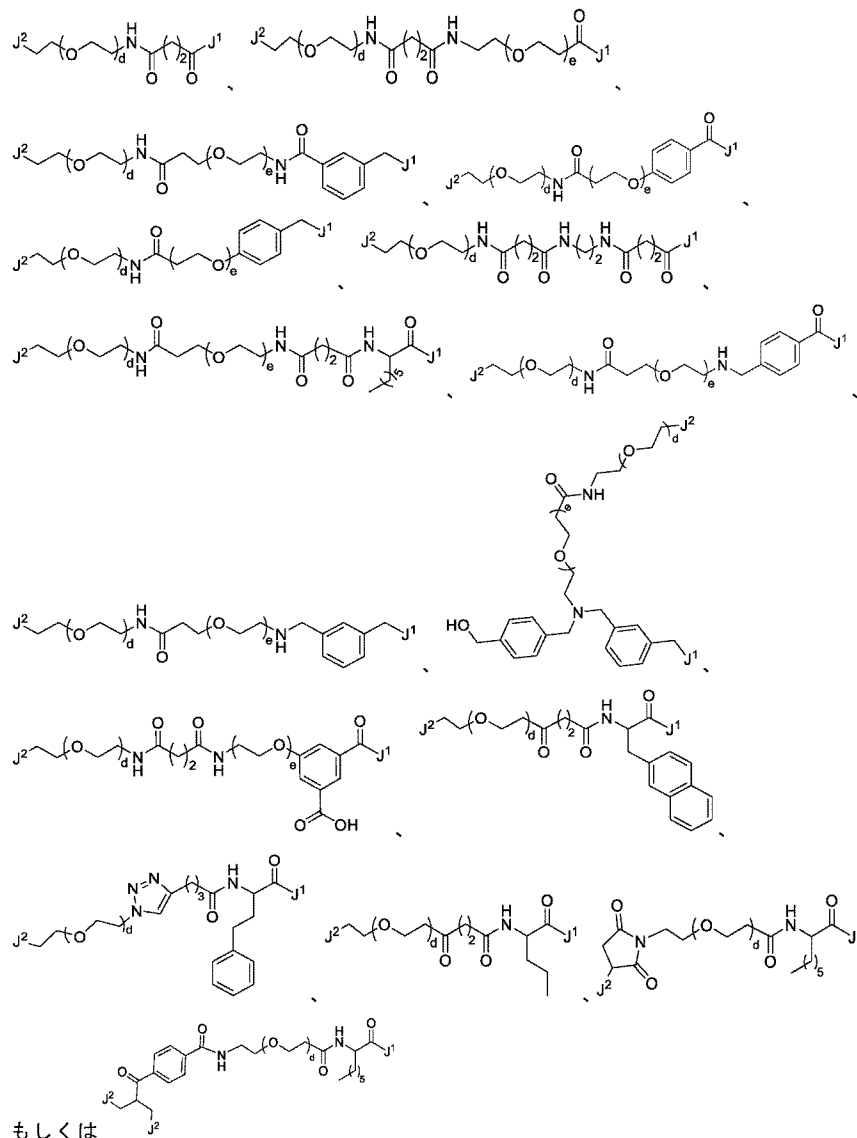
20

30

40

50

【化 3 1 4】



もしくは

〔式中、d 及び e の各々は独立して 1 ～ 26 の整数である〕、
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 8 4】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、L はポリエチレングリコール (PEG) リンカーを含む。PEG リンカーには、繰り返し単位構造 (—CH₂CH₂O—)_n を有するリンカーが含まれ、式中、n は 2 ～ 100 の整数である。ポリエチレングリコールリンカーは、(例えば式 (M—I) ～ (M—X) のいずれか 1 つの複合体において) ノイラミニダーゼ阻害剤と E とを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、(例えば式 (D—I) ～ (D—X) のいずれか 1 つの複合体において) 第 1 ノイラミニダーゼ阻害剤と第 2 ノイラミニダーゼ阻害剤とを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、(例えば式 (D—I) ～ (D—X) のいずれか 1 つの複合体において) ノイラミニダーゼ阻害剤二量体と E とを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、PEG₂ ～ PEG₁₀₀ (例えば、PEG₂、PEG₃、PEG₄、PEG₅、PEG₅ ～ PEG₁₀、PEG₁₀ ～ PEG₂₀、PEG₂₀ ～ PEG₃₀、PEG₃₀ ～ PEG₄₀、PEG₅₀ ～ PEG₆₀、PEG₆₀ ～ PEG₇₀、PEG₇₀ ～ PEG₈₀、PEG₈₀ ～ PEG₉₀、PEG₉₀ ～ PEG₁₀₀) のいずれか 1 つから選択され得る。いくつかの実施形態では、L^c は PEG リンカーを含み、L^c が Q 及び E の各々と共有結合している。

【0285】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_1 は $-NH C(=N)NH_2$ である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_2 は $-F$ である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_3 は $-F$ である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_4 は $-CO_2H$ である。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 R_5 は $-COCH_3$ である。

【0286】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 L が E の表面露出リジンの窒素原子に共有結合しているか、または L が E の表面露出システインの硫黄原子に共有結合している。

10

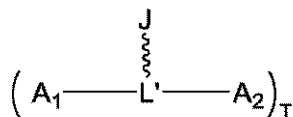
【0287】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 E はFcドメイン単量体である。いくつかの実施形態では、 n は2であり、各 E は二量化してFcドメインを形成する。

【0288】

いくつかの実施形態では、 n は2であり、各 E はFcドメイン単量体であり、各 E は二量化してFcドメインを形成し、複合体は式 $(D-I-1)$ ：

【化315】



20

$(D-I-1)$

〔式中、 J はFcドメインであり、 T は1～20の整数である（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

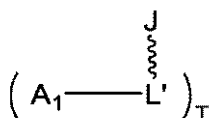
で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0289】

30

いくつかの実施形態では、 n は2であり、各 E はFcドメイン単量体であり、各 E は二量化してFcドメインを形成し、複合体は式 $(M-I-1)$ ：

【化316】



$(M-I-1)$

〔式中、 J はFcドメインであり、 T は1～20の整数である（例えば、 T は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕

40

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0290】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 E は配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する。

【0291】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドである。いくつかの実施形態では、 E が、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは

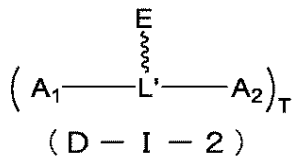
50

F c 結合ペプチドである場合、n は 1 である。

【0292】

いくつかの実施形態では、n は 1 であり、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F c 結合ペプチドであり、複合体は式 (D-I-2) :

【化317】



10

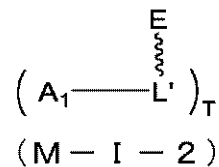
〔式中、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F c 結合ペプチドであり、T は 1 ~ 20 の整数である〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0293】

いくつかの実施形態では、n は 1 であり、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F c 結合ペプチドであり、複合体は式 (M-I-2) :

【化318】



20

〔式中、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F c 結合ペプチドであり、T は 1 ~ 20 の整数である〕

で表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0294】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E は、配列番号 69 ~ 71 のいずれか 1 つの配列を有するアルブミンタンパク質である。

30

【0295】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、T は、1、2、3、4 または 5 である。

【0296】

別の態様において本発明は、本明細書に記載の複合体のいずれかの構造を有する複合体の集団 (例えば、式 (1) ~ (5)、(D-I) ~ (D-X)、(D'-I)、(M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか 1 つの式を有する複合体の集団) を提供し、ここで、T の平均値は 1 ~ 20 である (例えば、T の平均値は、1 ~ 2、1 ~ 3、1 ~ 4、1 ~ 5、5 ~ 10、10 ~ 15、または 15 ~ 20 である)。いくつかの実施形態では、T の平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である。

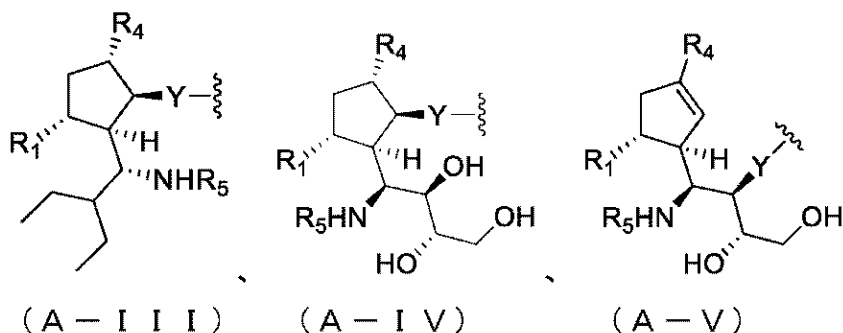
40

【0297】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、T が 1 より大きい (例えば T が、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 である) 場合、各 A_1-L-A_2 は独立して選択され得る (例えば、本明細書に記載の A_1-L-A_2 構造のいずれかから独立して選択され得る)。いくつかの実施形態では、E は、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれより多くの異なる A_1-L-A_2 部分と複合し得る。いくつかの実施形態では、E は第 1 A_1-L-A_2 部分及び第 2 A_1-L-A_2 部分と複合し得る。いくつかの実施形態では、第 1 A_1-L-A_2 部分の A_1 及び A_2 は独立して式 (A-III) ~ (A-V) :

50

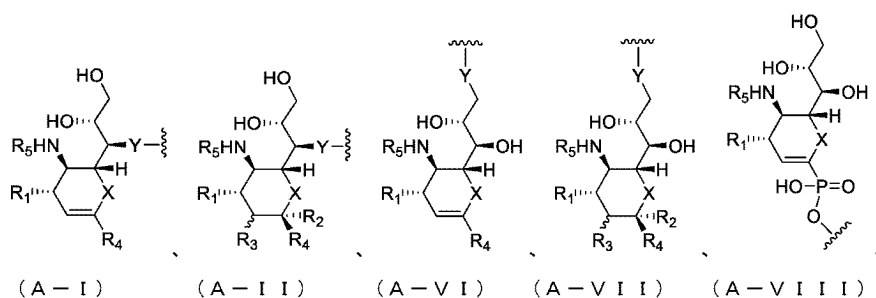
【化 3 1 9】



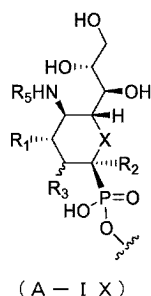
10

のいずれか1つから選択され、第2 A₁-L-A₂部分のA₁及びA₂は独立して式(A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII)及び(A-IX)：

【化 3 2 0】



20



30

のいずれか1つから選択される。

【0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、各第1 A₁-L-A₂部分はEのリジン残基（例えば、Eの表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合しており、各第2 A₁-L-A₂部分はEのシステイン残基（例えば、Eの表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合している。いくつかの実施形態では、各第1 A₁-L-A₂部分はEのシステイン残基（例えば、Eの表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合しており、各第2 A₁-L-A₂部分はEのリジン残基（例えば、Eの表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合している。

40

【0 2 9 9】

いくつかの実施形態では、Eに複合している第1 A₁-L-A₂部分の数は1～10の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10）である。いくつかの実施形態では、Eに複合している第2 A₁-L-A₂部分の数は1～10の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10）である。

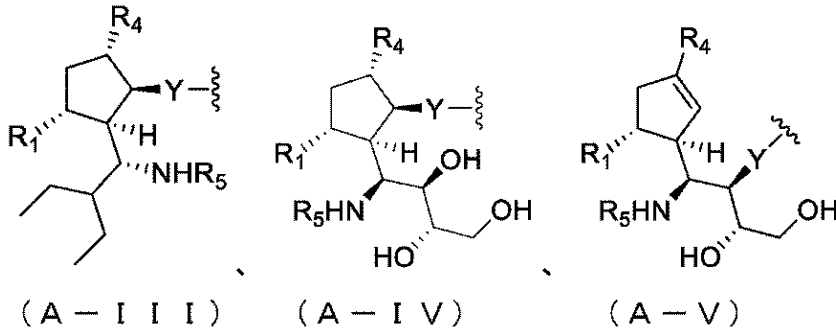
【0 3 0 0】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁-Lは独立して選択され得る（例

50

例えば、本明細書に記載の A_1-L 構造のいずれかから独立して選択され得る)。いくつかの実施形態では、E は、2、3、4、5、6、7、8、9、10 個またはそれより多くの異なる A_1-L 部分と複合し得る。いくつかの実施形態では、E は第 1 A_1-L 部分及び第 2 A_1-L 部分と複合している。いくつかの実施形態では、第 1 A_1-L 部分の A_1 は式 (A-III) ~ (A-V) :

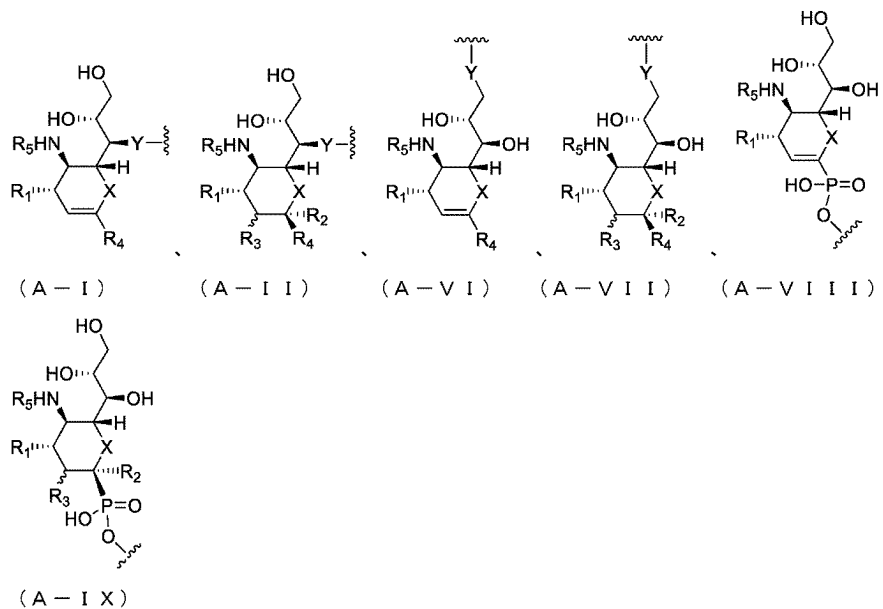
【化 3 2 1】



10

のいずれか 1 つから選択され、第 2 A_1-L 部分の A_1 は、式 (A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII) または (A-IX) :

【化 3 2 2】



20

30

のいずれか 1 つから選択される。

【0301】

いくつかの実施形態では、各第 1 A_1-L 部分は E のリジン残基 (例えば、E の表面露出リジン残基の窒素原子) と特異的に複合しており、各第 2 A_1-L 部分は E のシステイン残基 (例えば、E の表面露出システイン残基の硫黄原子) と特異的に複合している。いくつかの実施形態では、各第 1 A_1-L 部分は E のシステイン残基 (例えば、E の表面露出システイン残基の硫黄原子) と特異的に複合しており、各第 2 A_1-L 部分は E のリジン残基 (例えば、E の表面露出リジン残基の窒素原子) と特異的に複合している。

40

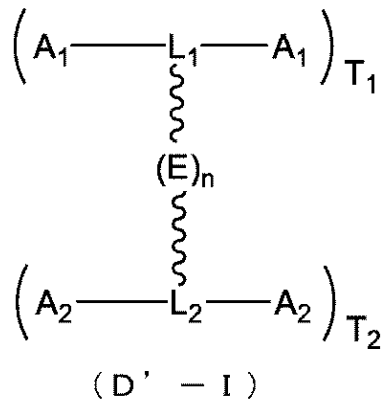
【0302】

いくつかの実施形態では、E に複合している第 1 A_1-L 部分の数は 1 ~ 10 の整数 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10) である。いくつかの実施形態では、E に複合している第 2 A_1-L 部分の数は 1 ~ 10 の整数 (例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10) である。

【0303】

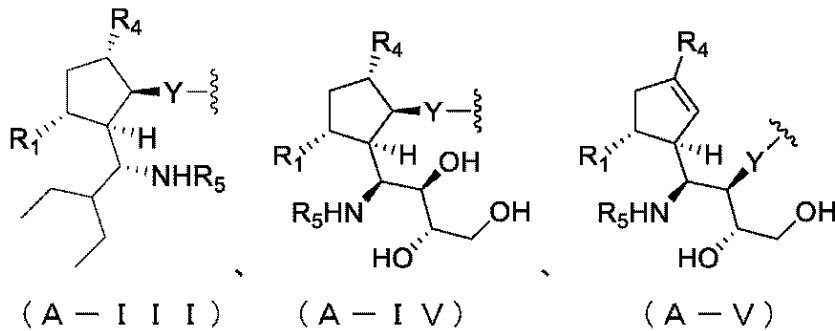
50

別の態様において本発明は、式（D' - I）で表される複合体：
【化 3 2 3】



10

〔式中、各 A_1 は独立して式（A - I I I）～（A - V）：
【化 3 2 4】

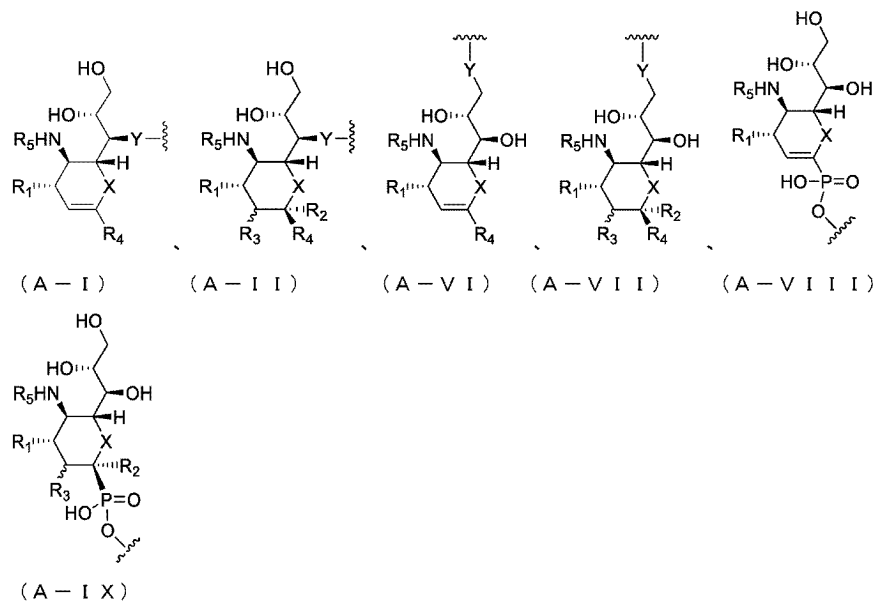


20

のいずれか 1 つから選択され、

各 A_2 は独立して式（A - I）、（A - I I）、（A - V I）、（A - V I I）、（A - V I I I）及び（A - I X）：

【化 3 2 5】



30

40

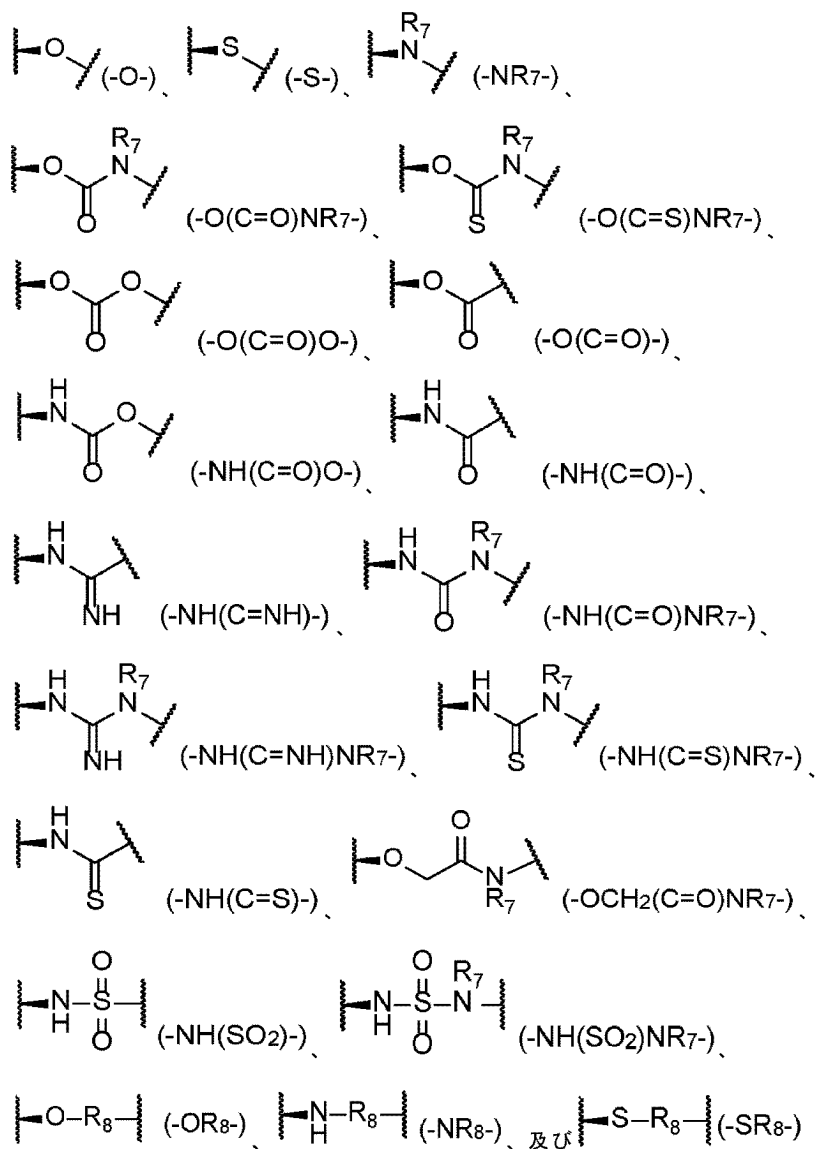
のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$

50

から選択され、 R_4 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、 R_5 は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、 X は、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択され、 Y は、

【化 3 2 6】



から選択され、 R_6 は、

10

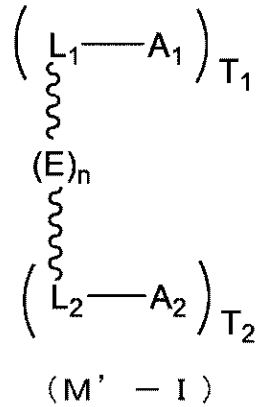
20

30

40

50

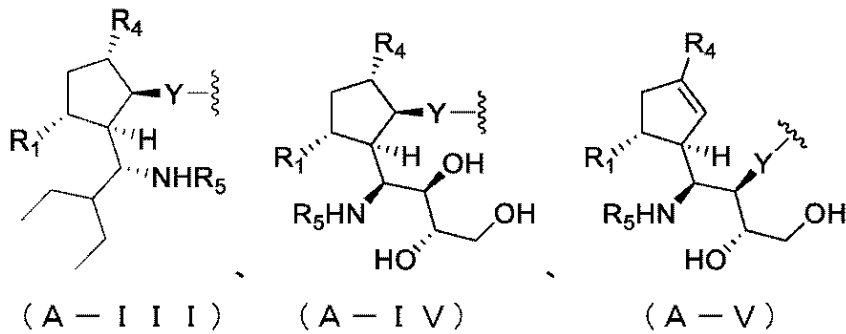
【化 3 2 8】



10

〔式中、各 A_1 は独立して式 (A-I I I) ~ (A-V) :

【化 3 2 9】

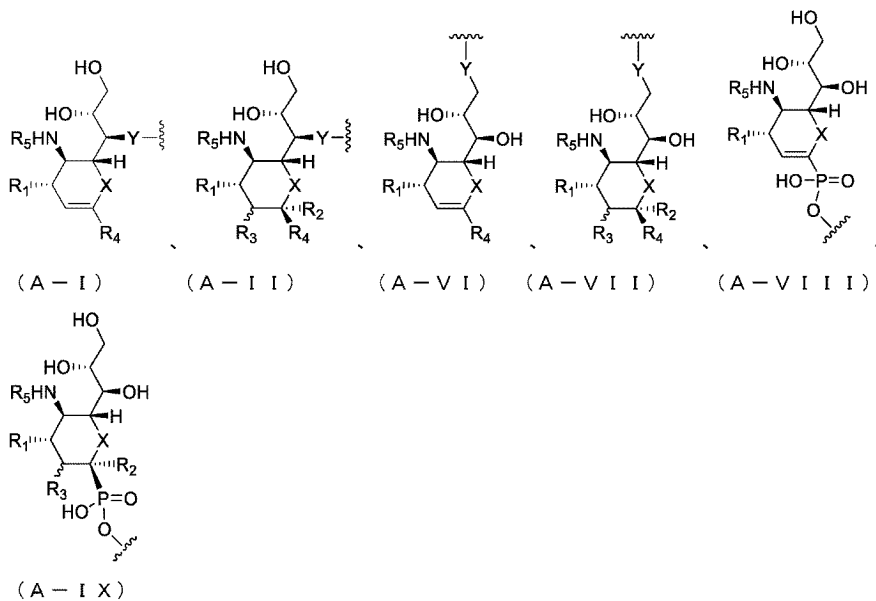


20

のいずれか 1 つの (M-I X) から選択され、

各 A_2 は独立して式 (A-I)、(A-I I)、(A-V I)、(A-V I I)、(A-V I I I) 及び (A-I X) :

【化 3 3 0】



30

40

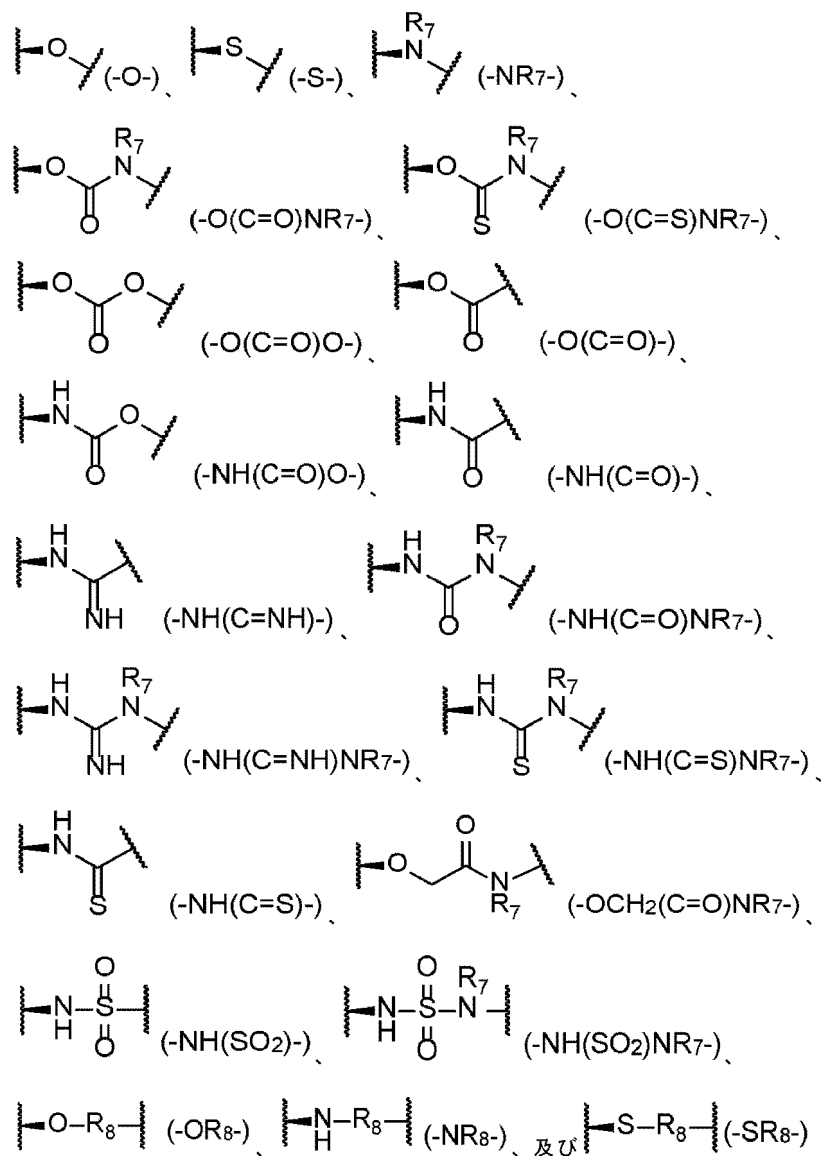
のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

50

R₅は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、Xは、 $-\text{O}-$ 、及び
 $-\text{S}-$ から選択され、Yは、

【化 3 3 1】



から選択され、 R_6 は、

10

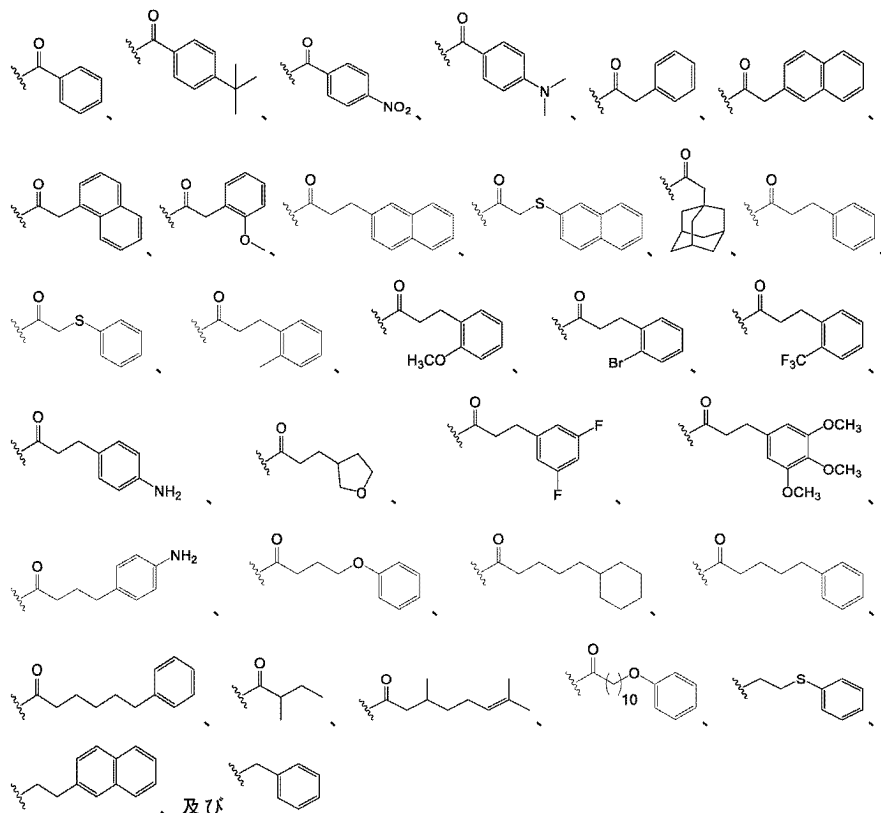
20

30

40

50

【化 3 3 2】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、各 E は、 F_c ドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する F_c ドメイン単量体）、アルブミンタンパク質（例えば、配列番号69～71のいずれか1つの配列を有するアルブミンタンパク質）、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F_c 結合ペプチドを含み、 n は1または2であり、 T_1 は1～10の整数であり（例えば T_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10であり）、 L_1 は、 E と A_1 とに共有結合しているリンカーであり、 T_1 は1～10の整数であり（例えば T_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10であり）、 L_2 は、 E と A_2 とに共有結合しているリンカーであり、 T_2 は1～10の整数である（例えば T_2 は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10である）、またはその薬学的に許容される塩を特徴とする。

30

【0306】

いくつかの実施形態では、各 A_1-L は E のリジン残基（例えば、 E の表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合しており、各 A_2-L は E のシステイン残基（例えば、 E の表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合している。いくつかの実施形態では、各 A_1-L 部分は E のシステイン残基（例えば、 E の表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合しており、各 A_2-L 部分は E のリジン残基（例えば、 E の表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合している。

40

【0307】

別の態様において本発明は、本明細書に記載の複合体のいずれか（例えば、式（1）～（5）、（ $D-I$ ）～（ $D-X$ ）、（ $D'-I$ ）、（ $M-I$ ）～（ $M-X$ ）、もしくは（ $M'-I$ ）のいずれか1つの複合体）またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0308】

50

別の態様において本発明は、ウイルス感染症を有するまたはウイルス感染症を有すると推定される対象を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載の複合体または組成物のいずれか（例えば、式（１）～（５）、（Ｄ－Ｉ）～（Ｄ－Ｘ）、（Ｄ’－Ｉ）、（Ｍ－Ｉ）～（Ｍ－Ｘ）、または（Ｍ’－Ｉ）のいずれか１つの複合体）を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

【０３０９】

別の態様において本発明は、ウイルス感染症の予防的治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の本明細書に記載の複合体または組成物のいずれか（例えば、式（１）～（５）、（Ｄ－Ｉ）～（Ｄ－Ｘ）、（Ｄ’－Ｉ）、（Ｍ－Ｉ）～（Ｍ－Ｘ）、または（Ｍ’－Ｉ）のいずれか１つの複合体）を対象に投与することを含む、当該方法を提供する。

10

【０３１０】

いくつかの実施形態では、ウイルス感染症はインフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスによって引き起こされる。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症は、Ａ型、Ｂ型もしくはＣ型インフルエンザウイルス、またはパラインフルエンザウイルスである。

【０３１１】

いくつかの実施形態では、対象は免疫低下状態にある。

【０３１２】

いくつかの実施形態では、対象は、体液性免疫不全、Ｔ細胞欠損症、好中球減少症、無脾症または補体欠損症と診断されている。

20

【０３１３】

いくつかの実施形態では、対象は免疫抑制療法で治療されている、または治療されようとしている。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、対象は、免疫抑制を引き起こす疾患と診断されたことがある。いくつかの実施形態では、疾患はがんまたは後天性免疫不全症候群である。いくつかの実施形態では、がんは、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、対象は、造血幹細胞移植を受けたことがある、または受けようとしている。

30

【０３１６】

いくつかの実施形態では、対象は、臓器移植を受けたことがある、または受けようとしている。

【０３１７】

いくつかの実施形態では、組成物の複合体は、筋肉内、静脈内、皮内、動脈内、腹膜腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜内、皮下、結膜下、小嚢内、経粘膜、心嚢内、臍帯内、眼内、経口、局部、吸入、注射または輸注投与される。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、対象は第２治療剤で治療される。いくつかの実施形態では、第２治療剤が抗ウイルス剤である。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アマンタジンまたはリマンタジンから選択される。いくつかの実施形態では、第２治療剤はウイルスワクチンである。いくつかの実施形態では、ウイルスワクチンは対象においてＡ型、Ｂ型もしくはＣ型インフルエンザウイルス、またはパラインフルエンザウイルスに対する免疫応答を誘発する。

40

【０３１９】

いくつかの実施形態では、式（１）～（５）、（Ｄ－Ｉ）～（Ｄ－Ｘ）、（Ｄ’－Ｉ）、（Ｍ－Ｉ）～（Ｍ－Ｘ）、または（Ｍ’－Ｉ）のいずれか１つ（例えば、式（１）、（２）、（３）、（４）、（５）、（Ｄ－Ｉ）、（Ｄ－ＩＩ）、（Ｄ－ＩＩ－１）、（Ｄ－ＩＩ

50

-2)、(D-II-3)、(D-II-4)、(D-II-5)、(D-II-6)、
 (D-II-7)、(D-II-8)、(D-II-9)、(D-II-10)、(D-
 III)、(D-III-1)、(D-III-2)、(D-III-3)、(D-III-
 4)、(D-III-5)、(D-III-6)、(D-III-7)、(D-III-
 8)、(D-III-9)、(D-IV)、(D-IV-1)、(D-IV-2)、
 (D-V)、(D-V-1)、(D-V-2)、(D-V-3)、(D-V-4)、(D-
 V-5)、(D-V-6)、(D-V-7)、(D-V-8)、(D-V-9)、(D-
 V-10)、(D-VI)、(D-VI-1)、(D-VI-2)、(D-VI-3)、
 (D-VI-4)、(D-VI-5)、(D-VI-6)、(D-VI-7)、(D-
 VI-8)、(D-VI-9)、(D-VII)、(D-VII-1)、(D-VII-2)、
 (D-VII-3)、(D-VII-4)、(D-VII-5)、(D-VII-6)、(D-VII-7)、
 (D-VII-8)、(D-VII-9)、(D-VII-10)、(D-VII-11)、(D-IX)
 (D-IX-1)、(D-IX-2)、(D-IX-3)、(D-IX-4)、(D-
 IX-5)、(D-IX-6)、(D-X)、(D-X-1)、(D-X-2)、(D-
 X-3)、(D'-I)、(M-I)、(M-II)、(M-II-1)、(M-II-2)、
 (M-II-3)、(M-II-4)、(M-II-5)、(M-II-6)、(M-II-7)、
 (M-II-8)、(M-II-9)、(M-II-10)、(M-III)、(M-III-1)、
 (M-III-2)、(M-III-3)、(M-III-4)、(M-III-5)、(M-III-6)、
 (M-III-7)、(M-III-8)、(M-III-9)、(M-IV)、(M-IV-1)、
 (M-IV-2)、(M-V)、(M-V-1)、(M-V-2)、(M-V-3)、(M-V-4)、
 (M-V-5)、(M-V-6)、(M-V-7)、(M-V-8)、(M-V-9)、(M-
 V-10)、(M-VI)、(M-VI-1)、(M-VI-2)、(M-VI-3)、
 (M-VI-4)、(M-VI-5)、(M-VI-6)、(M-VI-7)、(M-VI-8)、
 (M-VI-9)、(M-VII)、(M-VII-1)、(M-VII-2)、(M-VII-3)、
 (M-VII-4)、(M-VII-5)、(M-VII-6)、(M-VII-7)、(M-VII-8)、
 (M-VII-9)、(M-VII-10)、(M-VII-11)、(M-IX)
 (M-IX-1)、(M-IX-2)、(M-IX-3)、(M-IX-4)、(M-IX-5)、
 (M-IX-6)、(M-X)、(M-X-1)、(M-X-2)、(M-X-3)または(M'-I)のいずれか1つ)において、Fcドメインの代わりにFcド
 メイン含有構成物が使用されていてもよく、Fcドメイン単量体の代わりにFcドメイン
 単量体含有構成物が使用されていてもよい。本明細書に記載の式のいずれか(例えば、式(1)~(5)、(D-I)~(D-X)、(D'-I)、(M-I)~(M-X)または(M'-I)のいずれか1つ)において、nが1である場合、EはFcドメイン単量体含有構
 成物である。本明細書に記載の式のいずれか(例えば、式(1)~(5)、(D-I)~
 (D-X)、(D'-I)、(M-I)~(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つ)において、nが2である場合、EはFcドメイン含有構成物である。

【0320】

ある実施形態では、Fcドメイン含有構成物は抗体または抗体断片である。抗体は、任
 意の形態の免疫グロブリン、重鎖抗体、軽鎖抗体、LRRベース抗体、または抗体様の特
 性を有する他のタンパク質足場、さらには当技術分野で知られている他の任意の免疫学的
 結合部分、例えば抗体断片(例えば、Fab、Fab'、Fab'2、F(ab')2、Fd
 、Fv、Feb、scFvまたはSMIP)を含み得る。様々なクラスの抗体のサブユニ
 ット構造体及び3次元配置が当技術分野で知られている。抗体断片は、抗体の抗原決定領
 域のような抗体に由来するまたはそれとの相溶性が大きい部分を含んだ結合部分を含み得
 る。例示的な抗体断片としては、Fab、Fab'、Fab'2、F(ab')2、Fd、F
 v、Feb、scFv及びSMIPが挙げられる。

【0321】

特定の実施形態では、抗体または抗体断片は、ヒト、マウス、ラクダ類（例えば、ラマ、アルパカまたはラクダ）、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、ニワトリ、モルモット、ハムスター、ウマまたはラットの抗体または抗体断片である。具体的な実施形態では、抗体は、IgG、IgA、IgD、IgE、IgMまたはイントラボディである。ある実施形態では、抗体断片は、scFv、sdAb、dAb、Fab、Fab'、Fab'2、F(ab')2、Fd、Fv、FebまたはSMIPを含む。

【0322】

いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物（例えば抗体または抗体断片）は、1つ以上の標的（例えば抗原）に対する結合特異性を付与する。

【0323】

いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物（例えば抗体または抗体断片）が結合する1つ以上の標的（例えば抗原）は、ウイルス（例えばインフルエンザ）タンパク質、例えばノイラミニダーゼまたはヘマグルチニンである。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片はウイルス表面抗原を認識する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片はヘマグルチニンを標的とする。ヘマグルチニン指向性抗体としては、モノクローナル抗体、例えば、CR6261、CR8020、MEDI8852、MHAA4549A及びVIS410が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、インフルエンザヘマグルチニンを標的として広範に中和する抗体または抗体断片（例えば、Wu et al., J. Mol. Biol. 429:2694-2709 (2017)）に記載されている抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片はウイルスマトリックスタンパク質（例えばマトリックス2タンパク質）を標的とする。TCN032はマトリックス2タンパク質指向性モノクローナル抗体である。

【0324】

いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物（例えば抗体または抗体断片）は1つ以上の単ドメイン抗体（sdAb）を含む。いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物は、A型インフルエンザ反応性を有するsdAb、例えばA型インフルエンザのヘマグルチニンに結合するsdAb（例えば、Laursen et al. Science. 362:598-602 (2018)）に記載されているSD36またはSD38）を含む抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物は、B型インフルエンザ反応性を有するsdAb、例えばB型インフルエンザのヘマグルチニンに結合するsdAb（例えば、Laursen et al. Science. 362:598-602 (2018)）に記載されているSD83またはSD84）を含む抗体または抗体断片である。

【0325】

いくつかの実施形態では、Fcドメイン含有構成物は、2つ以上（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9または10個またはそれより多く）のsdAbを含むマルチドメイン抗体（MDAb）またはマルチドメイン抗体断片である。いくつかの実施形態では、MDAbまたはその断片は、A型インフルエンザのヘマグルチニンに結合する1つ以上のsdAb、及びB型インフルエンザのヘマグルチニンに結合する1つ以上のsdAbを含む。いくつかの実施形態では、MDAbは、Laursen et al. Science. 362:598-602 (2018)）に記載されているJNJ-7445（MD3606としても知られる）である。手短に述べると、JNJ-7445は、A型インフルエンザのヘマグルチニンに結合する2つのsdAb（SD36及びSD38）と、B型インフルエンザのヘマグルチニンに結合する2つのsdAb（SD83及びSD84）とを含み、これらがFcドメイン（IgG1）に繋がられている、MDAbである。sdAbは、ラマをインフルエンザワクチンならびにH7及びH2組換えヘマグルチニンで免疫することによって製造された。

【0326】

別の態様において本発明は、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つ（例えば、式(1)、(2

10

20

30

40

50

)、(3)、(4)、(5)、(D-I)、(D-II)、(D-III-1)、(D-III-2)、(D-III-3)、(D-III-4)、(D-III-5)、(D-III-6)、(D-III-7)、(D-III-8)、(D-III-9)、(D-III-10)、(D-III-11)、(D-III-12)、(D-III-13)、(D-III-14)、(D-III-15)、(D-III-16)、(D-III-17)、(D-III-18)、(D-III-19)、(D-IV)、(D-IV-1)、(D-IV-2)、(D-V)、(D-V-1)、(D-V-2)、(D-V-3)、(D-V-4)、(D-V-5)、(D-V-6)、(D-V-7)、(D-V-8)、(D-V-9)、(D-V-10)、(D-VI)、(D-VI-1)、(D-VI-2)、(D-VI-3)、(D-VI-4)、(D-VI-5)、(D-VI-6)、(D-VI-7)、(D-VI-8)、(D-VI-9)、(D-VII)、(D-VIII)、(D-VIII-1)、(D-VIII-2)、(D-VIII-3)、(D-VIII-4)、(D-VIII-5)、(D-VIII-6)、(D-VIII-7)、(D-VIII-8)、(D-VIII-9)、(D-VIII-10)、(D-VIII-11)、(D-IX)、(D-IX-1)、(D-IX-2)、(D-IX-3)、(D-IX-4)、(D-IX-5)、(D-IX-6)、(D-X)、(D-X-1)、(D-X-2)、(D-X-3)、(D'-I)、(M-I)、(M-II)、(M-III-1)、(M-III-2)、(M-III-3)、(M-III-4)、(M-III-5)、(M-III-6)、(M-III-7)、(M-III-8)、(M-III-9)、(M-III-10)、(M-III-11)、(M-III-12)、(M-III-13)、(M-III-14)、(M-III-15)、(M-III-16)、(M-III-17)、(M-III-18)、(M-III-19)、(M-IV)、(M-IV-1)、(M-IV-2)、(M-V)、(M-V-1)、(M-V-2)、(M-V-3)、(M-V-4)、(M-V-5)、(M-V-6)、(M-V-7)、(M-V-8)、(M-V-9)、(M-V-10)、(M-VI)、(M-VI-1)、(M-VI-2)、(M-VI-3)、(M-VI-4)、(M-VI-5)、(M-VI-6)、(M-VI-7)、(M-VI-8)、(M-VI-9)、(M-VII)、(M-VIII)、(M-VIII-1)、(M-VIII-2)、(M-VIII-3)、(M-VIII-4)、(M-VIII-5)、(M-VIII-6)、(M-VIII-7)、(M-VIII-8)、(M-VIII-9)、(M-VIII-10)、(M-VIII-11)、(M-IX)、(M-IX-1)、(M-IX-2)、(M-IX-3)、(M-IX-4)、(M-IX-5)、(M-IX-6)、(M-X)、(M-X-1)、(M-X-2)、(M-X-3)または(M'-I)のいずれか1つで表される複合体を含み、Eは抗体または抗体断片である。好ましい実施形態では、Eが抗体または抗体断片である場合、nは1である。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、本明細書に記載の任意の抗体または抗体断片、例えば、ウイルスヘマグルチニンに結合するモノクローナル抗体（例えば、CR6261、CR8020、MEDI8852、MHAA4549AまたはVIS410）；ウイルスヘマグルチニンを標的として広範に中和する抗体もしくは抗体断片（例えば、Wu et al., J. Mol. Biol. 429:2694-2709 (2017)に記載されている抗体または抗体断片）；ウイルスヘマグルチニンを標的とするsdAb（例えば、SD36、SD38、SD83またはSD84）；またはウイルスヘマグルチニンを標的とするMDAbもしくはその断片（例えばJNJ-7445）を含む。

【0327】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号1のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0328】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号2のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号2のアミノ酸

10

20

30

40

50

配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0329】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 3 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 3 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0330】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 4 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 4 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0331】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 5 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 5 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0332】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 6 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 6 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0333】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 7 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 7 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0334】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 8 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 8 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0335】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 9 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 9 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0336】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 10 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 10 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0337】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 11 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 11 のアミノ酸配列と少なくとも 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99% または 100% 同一であるアミノ酸配列を含む。

【0338】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各 E）は配列番号 12 のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、E は、配列番号 12 のアミ

50

【 0 3 3 9 】

【 0 3 4 0 】

10

【 0 3 4 1 】

【 0 3 4 2 】

20

【 0 3 4 3 】

【 0 3 4 4 】

30

【 0 3 4 5 】

【 0 3 4 6 】

40

【 0 3 4 7 】

【 0 3 4 8 】

50

【 0 3 4 9 】

【 0 3 5 0 】

10

【 0 3 5 1 】

【 0 3 5 2 】

20

【 0 3 5 3 】

【 0 3 5 4 】

30

【 0 3 5 5 】

【 0 3 5 6 】

40

【 0 3 5 7 】

【 0 3 5 8 】

50

ノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0359】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号33のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号33のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0360】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号34のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号34のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0361】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号35のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号35のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0362】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号36のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号36のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0363】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号37のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0364】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号38のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号38のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0365】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号39のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号39のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0366】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号40のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号40のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0367】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号41のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号41のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0368】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号42のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号42のアミ

50

ノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0369】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号43のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号43のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0370】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号44のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号45のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0371】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号46のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号46のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0372】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号47のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号47のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0373】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号48のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号48のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0374】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号49のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号49のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0375】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号50のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号50のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0376】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号51のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号51のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0377】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号52のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号52のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0378】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号53のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号53のアミ

50

ノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0379】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号54のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号54のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0380】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号55のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号55のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0381】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号56のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号56のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0382】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号57のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0383】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号58のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号58のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0384】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号59のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号59のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0385】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号60のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号60のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0386】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号61のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号61のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0387】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号62のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号62のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0388】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号63のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号63のアミ

50

ノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0389】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号64のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号64のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0390】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号65のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号65のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

10

【0391】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号66のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号66のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0392】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号67のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号67のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

20

【0393】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号68のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号68のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0394】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号69のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号69のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

30

【0395】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号70のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号70のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

【0396】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、E（例えば各E）は配列番号71のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、Eは、配列番号71のアミノ酸配列と少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%同一であるアミノ酸配列を含む。

40

【0397】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、EはFcドメイン単量体を含み、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）は、M252Y/S254T/T256E（YTE）に対応する3重の突然変異を含む。本明細書中で使用する場合、（例えば特定の配列番号の）特定の「アミノ酸残基」に対応するアミノ酸は、（例えば特定の配列の）特定の残基と並ぶことが当業者に理解されるであろう任意のアミノ酸残基を含むと理解されるべきである。例えば、配列番号1～68のいずれか1つが突然変異してYTE突然変異を含んでいてもよい。

50

【0398】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、EはFcドメイン単量体を含み、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）は、M428L／N434S（LS）に対応する2重の突然変異を含む。本明細書中で使用する場合、（例えば特定の配列番号の）特定のアミノ酸残基「に対応する」アミノ酸は、（例えば特定の配列の）特定の残基と並ぶことが当業者に理解されるであろう任意のアミノ酸残基を含むと理解されるべきである。例えば、配列番号1～68のいずれか1つが突然変異してLS突然変異を含んでいてもよい。

【0399】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、EはFcドメイン単量体を含み、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）は、N434Hに対応する突然変異を含む。本明細書中で使用する場合、（例えば特定の配列番号の）特定のアミノ酸残基「に対応する」アミノ酸は、（例えば特定の配列の）特定の残基と並ぶことが当業者に理解されるであろう任意のアミノ酸残基を含むと理解されるべきである。例えば、配列番号1～68のいずれか1つが突然変異してN434H突然変異を含んでいてもよい。

【0400】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、EはFcドメイン単量体を含み、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）は、C220Sに対応する突然変異を含む。本明細書中で使用する場合、（例えば特定の配列番号の）特定のアミノ酸残基「に対応する」アミノ酸は、（例えば特定の配列の）特定の残基と並ぶことが当業者に理解されるであろう任意のアミノ酸残基を含むと理解されるべきである。例えば、配列番号1～68のいずれか1つが突然変異してC220S突然変異を含んでいてもよい。

【0401】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、EはFcドメイン単量体を含み、Fcドメイン単量体（例えば、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体）は、Fcドメイン単量体の断片（例えば、配列番号1～68からの少なくとも25（例えば、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50またはそれ以上の）、少なくとも50（例えば、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75またはそれ以上の）、少なくとも75（例えば、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100またはそれ以上の）連続アミノ酸の長さを有する断片である。

【0402】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）では、Eの1つ以上の表面露出リジン残基の1つ以上の窒素原子、またはE中の1つ以上の表面露出システインの1つ以上の硫黄原子は、共有結合によってリンカー（例えばPEG₂～PEG₂₀リンカー）と複合している。Eに複合しているリンカーは、反応して本明細書に記載の任意のA₁-Lまたは任意のA₂-L-A₁のLとの共有結合を形成し得るように官能化されたものであり得る。好ましい実施形態では、Eは、アジド基で官能化されたリンカーと複合しており、A₁-Lまたは任意のA₂-L-A₁のLはアルキン基で官能化されている。Eのリンカー-アジドと、A₁-LまたはA₂-L-A₁のリンカー-アルキンとの（例えばクリックケミストリーによる）複合によって本発明の複合体、例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つで表される複合体が形成される

10

20

30

40

50

。さらに他の実施形態では、Eは、アルキン基で官能化されたリンカーと複合しており、任意の A_1-L または任意の A_2-L-A_1 のLはアジド基で官能化されている。Eのリンカー-アルキンと、 A_1-L または A_2-L-A_1 のリンカー-アジドとの（例えばクリックケミストリーによる）複合によって本発明の複合体、例えば、式（１）～（５）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）で表される複合体が形成される。

【0403】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、式（１）～（５）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか１つの波線は、Eと、 A_1-L または A_2-L-A_1 のLとの共有結合を表し得る。

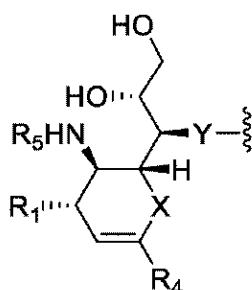
10

【0404】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、式（１）～（５）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか１つの波線は、リンカー（例えばPEG₂～PEG₂₀リンカー）であって反応性部分で官能化されておりその結果として反応性部分が（例えば上記のようにアジド官能化リンカーとアルキン官能化リンカーとのクリックケミストリーによって）本明細書に記載の任意の A_1-L または任意の A_2-L-A_1 のLとの共有結合を形成している当該リンカーに、Eの１つ以上のアミノ酸側鎖（例えば、Eの１つ以上の表面露出リジン残基の１つ以上の窒素原子、またはE中の１つ以上の表面露出システインの１つ以上の硫黄原子）が複合していることを表し得る。本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、（A-I）で表される構造：

20

【化333】



30

（A-I）

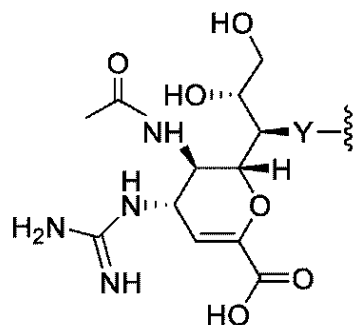
を有する。

【0405】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、（A-I）で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／またはXは $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化334】

40



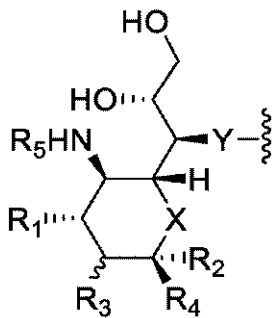
で表されるザナミビルの構造を有する。

50

【0406】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-II)：

【化335】



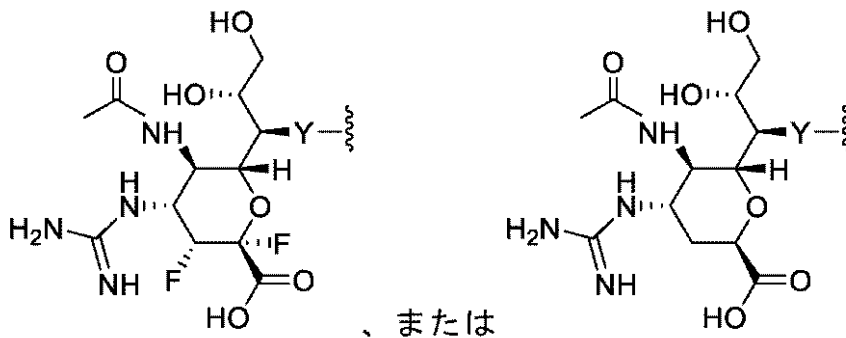
(A-II)

で表される構造を有する。

【0407】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は (A-II) で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_2 は H または F であり、 R_3 は H または F であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。

【化336】



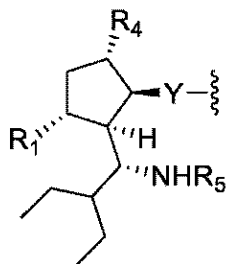
、または

で表される構造を有する。

【0408】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-III)：

【化337】



(A-III)

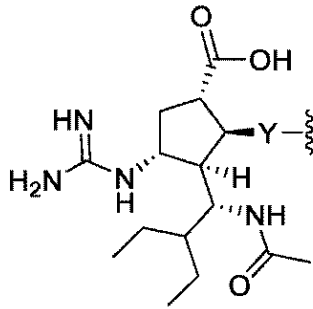
で表される構造を有する。

【0409】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-III) で表される構造を有

し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、及び／または R_5 は $-COCH_3$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化338】



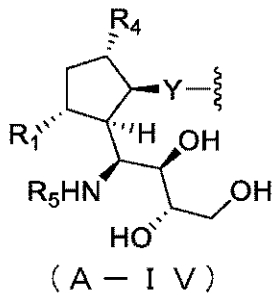
10

で表されるペラミビルの構造を有する。

【0410】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-IV)：

【化339】



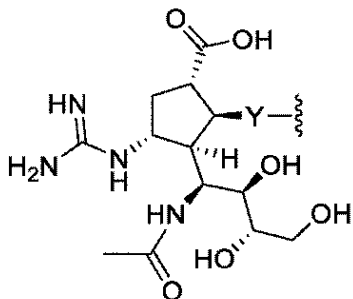
20

で表される構造を有する。

【0411】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-IV)で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、及び／または R_5 は $-COCH_3$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化340】



40

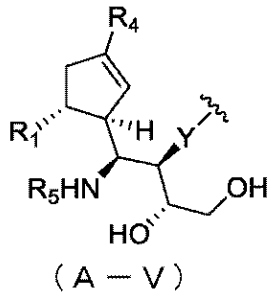
で表される構造を有する。

【0412】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-V)：

50

【化 3 4 1】



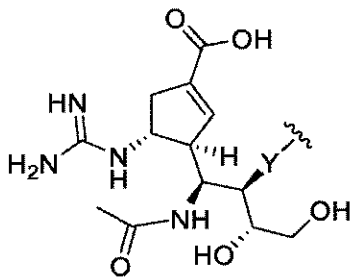
10

で表される構造を有する。

【0 4 1 3】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A - V) で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、及び／または R_5 は $-COCH_3$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化 3 4 2】



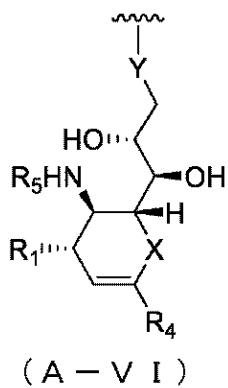
20

で表される構造を有する。

【0 4 1 4】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A - VI) :

【化 3 4 3】



30

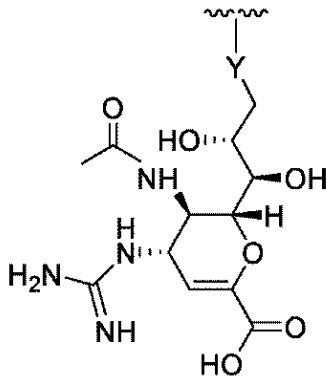
で表される構造を有する。

【0 4 1 5】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A - VI) で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

40

【化 3 4 4】



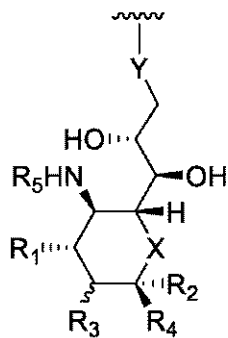
10

で表されるザナミビル構造を有する。

【0 4 1 6】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-VII)：

【化 3 4 5】



(A-VII)

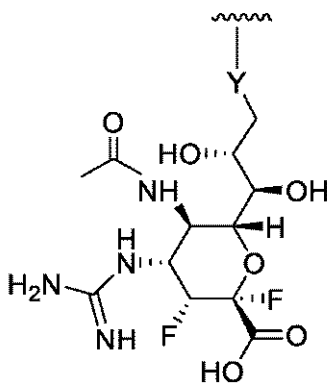
20

で表される構造を有する。

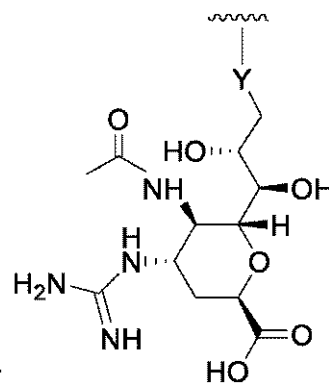
【0 4 1 7】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-VII) で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_2 は H または F であり、 R_3 は H または F であり、 R_4 は $-CO_2H$ であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化 3 4 6】



、または



40

で表される構造を有する。

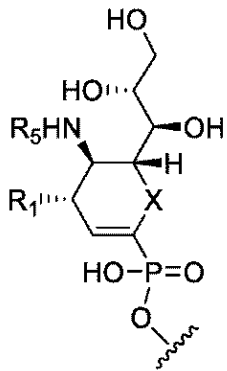
【0 4 1 8】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2

50

は、(A-VIII) :

【化347】



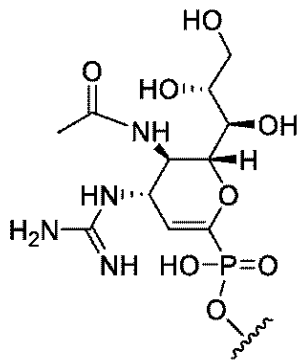
(A-VIII)

で表される構造を有する。

【0419】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-VIII) で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化348】

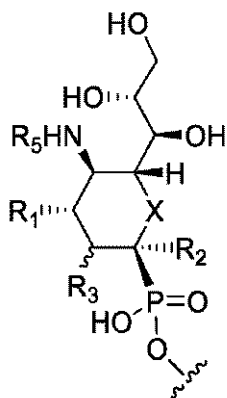


で表される構造を有する。

【0420】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-IX) :

【化349】



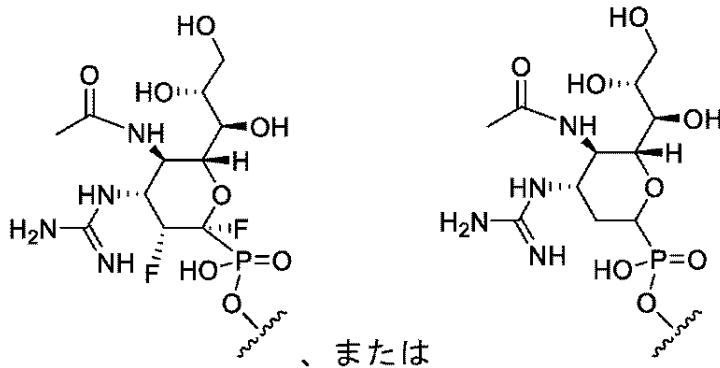
(A-IX)

で表される構造を有する。

【0421】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、 $(A-IX)$ で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_2 は H または F であり、 R_3 は H または F であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化350】



10

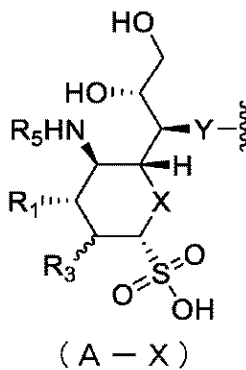
で表される構造を有する。

【0422】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、 $(A-X)$:

20

【化351】



30

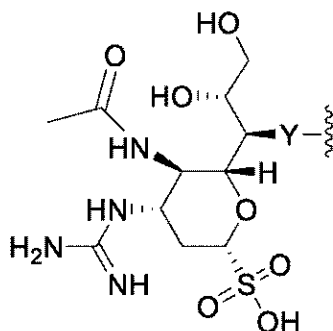
で表される構造を有する。

【0423】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、 $(A-X)$ で表される構造を有し、 R_1 は $-NHC(=NH)NH_2$ であり、 R_3 は H であり、 R_5 は $-COCH_3$ であり、及び／または X は $-O-$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【0424】

【化352】



40

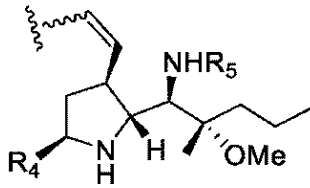
50

で表されるスルホザナミビルの構造を有する。

【0425】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-XI)：

【化353】



(A-XI)

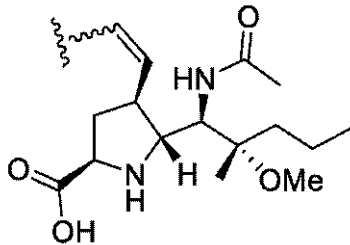
10

で表される構造を有する。

【0426】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-XI) で表される構造を有し、 R_4 は $-CO_2H$ であり、及び／または R_5 は $-COCH_3$ である。好ましい実施形態では、アルケンは (E)、(Z)、または (E) / (Z) のラセミ混合物である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

【化354】



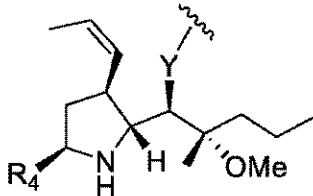
20

で表される A-315675 (Abbott) の構造を有する。

【0427】

本明細書に記載の態様のいずれかの、いくつかの実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-XII)：

【化355】



(A-XII)

30

40

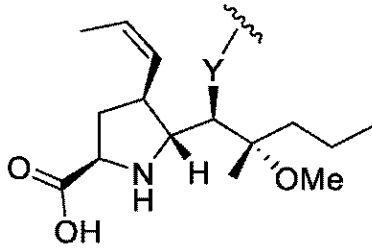
で表される構造を有する。

【0428】

好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、(A-XII) で表される構造を有し、 R_4 は $-CO_2H$ である。好ましい実施形態では、 A_1 及び／または A_2 は、

50

【化 3 5 6】



で表される A-315675 (Abbott) の構造を有する。

【0429】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体 1 またはその任意の位置異性体であり、薬物抗体比 (DAR) (例えば T) は、0.5~10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9 または 10.0 である。いくつかの実施形態では、DAR は、0.5~2.0、2.0~4.0、4.0~6.0、6.0~8.0、または 8.0~10.0 である。

【0430】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体 2 またはその任意の位置異性体であり、DAR (例えば T) は、0.5~10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9 または 10.0 である。いくつかの実施形態では、DAR は、0.5~2.0、2.0~4.0、4.0~6.0、6.0~8.0、または 8.0~10.0 である。

【0431】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体 3 またはその任意の位置異性体であり、DAR (例えば T) は、0.5~10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9 または 10.0

である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0432】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体4またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

10

【0433】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体5またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

20

30

【0434】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体6またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

40

【0435】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体7またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.

50

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

【0436】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体8またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0、5～10、0、例えば、0、5、0、6、0、7、0、8、0、
 9、1、1、1、1、2、1、3、1、4、1、5、1、6、1、7、1、8、1、9、
 2、2、1、2、2、2、3、2、4、2、5、2、6、2、7、2、8、2、9、3、
 3、1、3、2、3、3、3、4、3、5、3、6、3、7、3、8、3、9、4、4、
 1、4、2、4、3、4、4、4、5、4、6、4、7、4、8、4、9、5、0、5、
 1、5、2、5、3、5、4、5、5、5、6、5、7、5、8、5、9、6、0、6、
 1、6、2、6、3、6、4、6、5、6、6、6、7、6、8、6、9、7、0、7、
 1、7、2、7、3、7、4、7、5、7、6、7、7、7、8、0、7、9、8、8、
 1、8、2、8、3、8、4、8、5、8、6、8、7、8、8、8、9、9、0、9、
 1、9、2、9、3、9、4、9、5、9、6、9、7、9、8、9、9または10、0
 である。いくつかの実施形態では、DARは、0、5～2、0、2、0～4、0、4、0
 ～6、0、6、0～8、0、または8、0～10、0である。

【0437】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体9またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0、5～10、0、例えば、0、5、0、6、0、7、0、8、0、
 9、1、1、1、1、2、1、3、1、4、1、5、1、6、1、7、1、8、1、9、
 2、2、1、2、2、2、3、2、4、2、5、2、6、2、7、2、8、2、9、3、
 3、1、3、2、3、3、3、4、3、5、3、6、3、7、3、8、3、9、4、4、
 1、4、2、4、3、4、4、4、5、4、6、4、7、4、8、4、9、5、0、5、
 1、5、2、5、3、5、4、5、5、5、6、5、7、5、8、5、9、6、0、6、
 1、6、2、6、3、6、4、6、5、6、6、6、7、6、8、6、9、7、0、7、
 1、7、2、7、3、7、4、7、5、7、6、7、7、7、8、0、7、9、8、8、
 1、8、2、8、3、8、4、8、5、8、6、8、7、8、8、8、9、9、0、9、
 1、9、2、9、3、9、4、9、5、9、6、9、7、9、8、9、9または10、0
 である。いくつかの実施形態では、DARは、0、5～2、0、2、0～4、0、4、0
 ～6、0、6、0～8、0、または8、0～10、0である。

【0438】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体10またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0、5～10、0、例えば、0、5、0、6、0、7、0、8、0、
 9、1、1、1、1、2、1、3、1、4、1、5、1、6、1、7、1、8、1、9、
 2、2、1、2、2、2、3、2、4、2、5、2、6、2、7、2、8、2、9、3、
 3、1、3、2、3、3、3、4、3、5、3、6、3、7、3、8、3、9、4、4、
 1、4、2、4、3、4、4、4、5、4、6、4、7、4、8、4、9、5、0、5、
 1、5、2、5、3、5、4、5、5、5、6、5、7、5、8、5、9、6、0、6、
 1、6、2、6、3、6、4、6、5、6、6、6、7、6、8、6、9、7、0、7、
 1、7、2、7、3、7、4、7、5、7、6、7、7、7、8、0、7、9、8、8、
 1、8、2、8、3、8、4、8、5、8、6、8、7、8、8、8、9、9、0、9、
 1、9、2、9、3、9、4、9、5、9、6、9、7、9、8、9、9または10、
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0、5～2、0、2、0～4、0、4、
 0～6、0、6、0～8、0、または8、0～10、0である。

【0439】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体11またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

10

【0440】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体12またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

20

【0441】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体13またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

30

40

【0442】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体14またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6

50

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

【0443】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体15またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0444】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体16またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0445】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体17またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0446】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体18またはその任意の位置異性体であり、D

A R (例えば T) は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、D A Rは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0447】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体19またはその任意の位置異性体であり、D A R (例えば T) は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、D A Rは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0448】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体20またはその任意の位置異性体であり、D A R (例えば T) は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、D A Rは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0449】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体21またはその任意の位置異性体であり、D A R (例えば T) は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8

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

【0450】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体22またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0451】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体23またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0452】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体24またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0453】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体25またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9

10

20

30

40

50

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

10

【0454】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体26またはその任意の位置異性体であり、D
AR（例えばT）は、0. 5～10. 0、例えば、0. 5、0. 6、0. 7、0. 8、0
、 9、1、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9
、 2、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3
、 3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4、4
、 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5
、 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6
、 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7
、 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、0、7. 9、8、8
、 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9
、 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9または10.
0である。いくつかの実施形態では、DARは、0. 5～2. 0、2. 0～4. 0、4.
0～6. 0、6. 0～8. 0、または8. 0～10. 0である。

20

【0455】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体27またはその任意の位置異性体であり、D
AR（例えばT）は、0. 5～10. 0、例えば、0. 5、0. 6、0. 7、0. 8、0
、 9、1、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9
、 2、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3
、 3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4、4
、 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5
、 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6
、 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7
、 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、0、7. 9、8、8
、 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9
、 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9または10.
0である。いくつかの実施形態では、DARは、0. 5～2. 0、2. 0～4. 0、4.
0～6. 0、6. 0～8. 0、または8. 0～10. 0である。

30

【0456】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体28またはその任意の位置異性体であり、D
AR（例えばT）は、0. 5～10. 0、例えば、0. 5、0. 6、0. 7、0. 8、0
、 9、1、1. 1、1. 2、1. 3、1. 4、1. 5、1. 6、1. 7、1. 8、1. 9
、 2、2. 1、2. 2、2. 3、2. 4、2. 5、2. 6、2. 7、2. 8、2. 9、3
、 3. 1、3. 2、3. 3、3. 4、3. 5、3. 6、3. 7、3. 8、3. 9、4、4
、 1、4. 2、4. 3、4. 4、4. 5、4. 6、4. 7、4. 8、4. 9、5. 0、5
、 1、5. 2、5. 3、5. 4、5. 5、5. 6、5. 7、5. 8、5. 9、6. 0、6
、 1、6. 2、6. 3、6. 4、6. 5、6. 6、6. 7、6. 8、6. 9、7. 0、7
、 1、7. 2、7. 3、7. 4、7. 5、7. 6、7. 7、7. 8、0、7. 9、8、8
、 1、8. 2、8. 3、8. 4、8. 5、8. 6、8. 7、8. 8、8. 9、9. 0、9
、 1、9. 2、9. 3、9. 4、9. 5、9. 6、9. 7、9. 8、9. 9または10.

40

50

0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0457】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体29またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0458】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体30またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0459】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体31またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

【0460】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体32またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4

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

【0461】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体33またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0462】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体34またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0463】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体35またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

10

20

30

40

50

【0464】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体36またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

10

【0465】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体37またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

20

【0466】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体38またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

30

40

【0467】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体39またはその任意の位置異性体であり、DAR（例えばT）は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6

50

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

【0468】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体40またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0469】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体41またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0470】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体42またはその任意の位置異性体であり、D
 AR（例えばT）は、0． 5～10． 0、例えば、0． 5、0． 6、0． 7、0． 8、0
 ． 9、1、1． 1、1． 2、1． 3、1． 4、1． 5、1． 6、1． 7、1． 8、1． 9
 、2、2． 1、2． 2、2． 3、2． 4、2． 5、2． 6、2． 7、2． 8、2． 9、3
 、3． 1、3． 2、3． 3、3． 4、3． 5、3． 6、3． 7、3． 8、3． 9、4、4
 ． 1、4． 2、4． 3、4． 4、4． 5、4． 6、4． 7、4． 8、4． 9、5． 0、5
 ． 1、5． 2、5． 3、5． 4、5． 5、5． 6、5． 7、5． 8、5． 9、6． 0、6
 ． 1、6． 2、6． 3、6． 4、6． 5、6． 6、6． 7、6． 8、6． 9、7． 0、7
 ． 1、7． 2、7． 3、7． 4、7． 5、7． 6、7． 7、7． 8、0、7． 9、8、8
 ． 1、8． 2、8． 3、8． 4、8． 5、8． 6、8． 7、8． 8、8． 9、9． 0、9
 ． 1、9． 2、9． 3、9． 4、9． 5、9． 6、9． 7、9． 8、9． 9または10．
 0である。いくつかの実施形態では、DARは、0． 5～2． 0、2． 0～4． 0、4．
 0～6． 0、6． 0～8． 0、または8． 0～10． 0である。

【0471】

いくつかの実施形態では、複合体は複合体43またはその任意の位置異性体であり、D

AR (例えばT) は、0.5～10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。いくつかの実施形態では、DARは、0.5～2.0、2.0～4.0、4.0～6.0、6.0～8.0、または8.0～10.0である。

10

【0472】

定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語を以下に定義する。本明細書中で定義される用語は、本発明が該当する分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。「a」、「an」及び「the」などの用語は、単数形の実体だけに言及することを意図しておらず、例示のために特定の例が用いられ得る一般的部類を含む。本明細書中の専門用語は、本発明の特定の実施形態を説明するために使用されているが、その用法は、特許請求の範囲の中で画定されている場合を除き、本発明を制限しない。

20

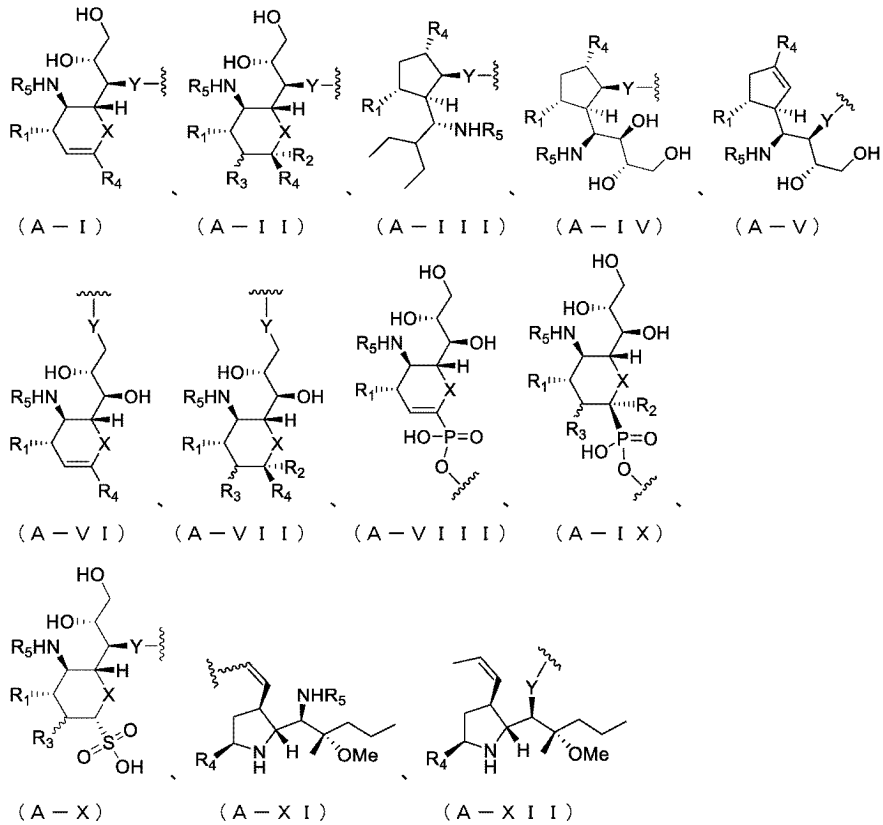
【0473】

「ノイラミニダーゼ阻害剤」または「ウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤」という用語は、本明細書中で使用される場合、(例えば、A型、B型またはC型インフルエンザウイルスからの) 酵素インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼの活性を低下させる化合物を指す。ノイラミニダーゼ阻害剤は、当業者に知られている方法、例えば、インフルエンザウイルスプラーク減少アッセイにおける例えば濃度20 µM未満(例えば、10 µM未満、5 µM未満、2 µM未満、1 µM未満、500 nM未満または100 nM未満)でのウイルス複製の減少によって同定され得る。当業者に知られているウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤としては、ザナミビル、スルホザナミビル、ペラミビル、及びA-315675 (Abbott) が挙げられる(例えば、Hadhazi et al. A sulfonamide derivative has potent anti-influenza virus activity. ChemMedChem Comm. 13:785-789 (2018)、及びIn vitro characterization of A-315675, a highly potent inhibitor of A and B strain of influenza virus neuraminidases and influenza virus replication. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 46(4):1014-1021 (2002)を参照されたい)。本発明のウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤には、ザナミビル、スルホザナミビル、ペラマビル、A-315675、及びその類縁体、例えば、式(A-I)～(A-XII)：

30

40

【化 3 5 7】



〔式中、 R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

10

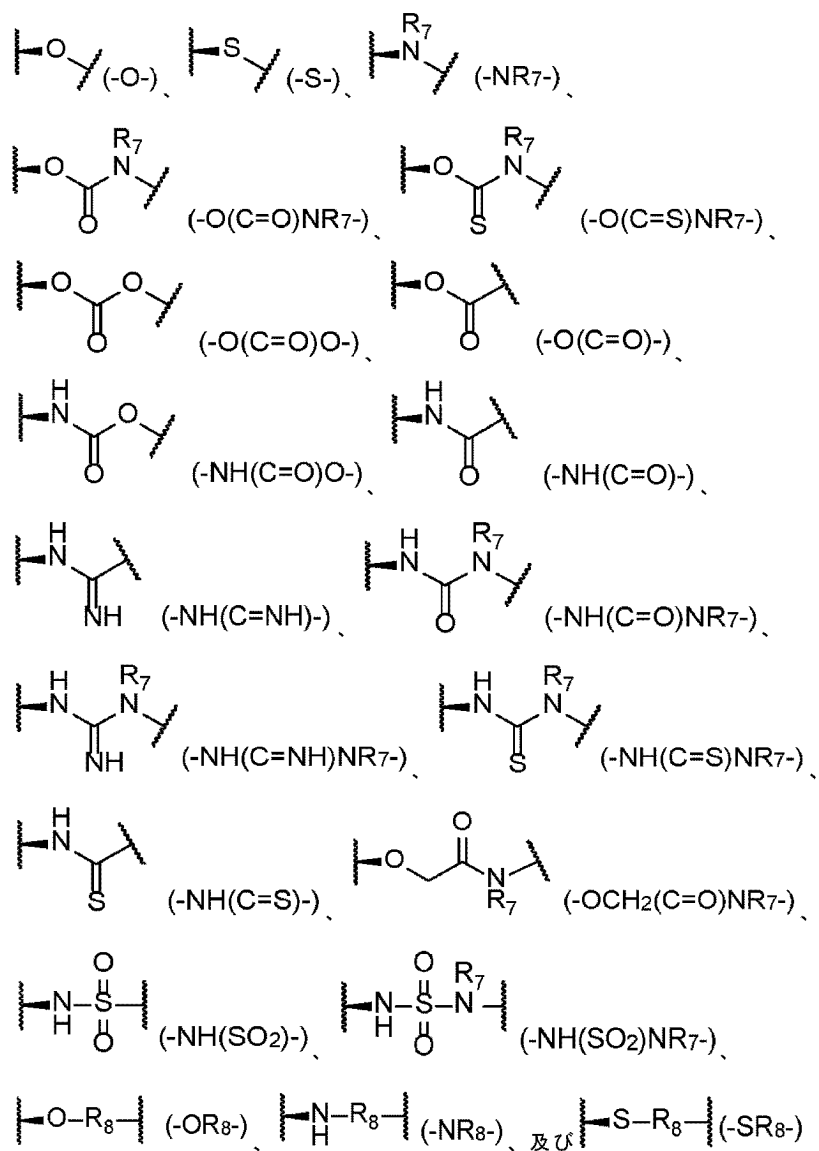
20

30

40

50

【化 3 5 8】

から選択され、R₆は、

10

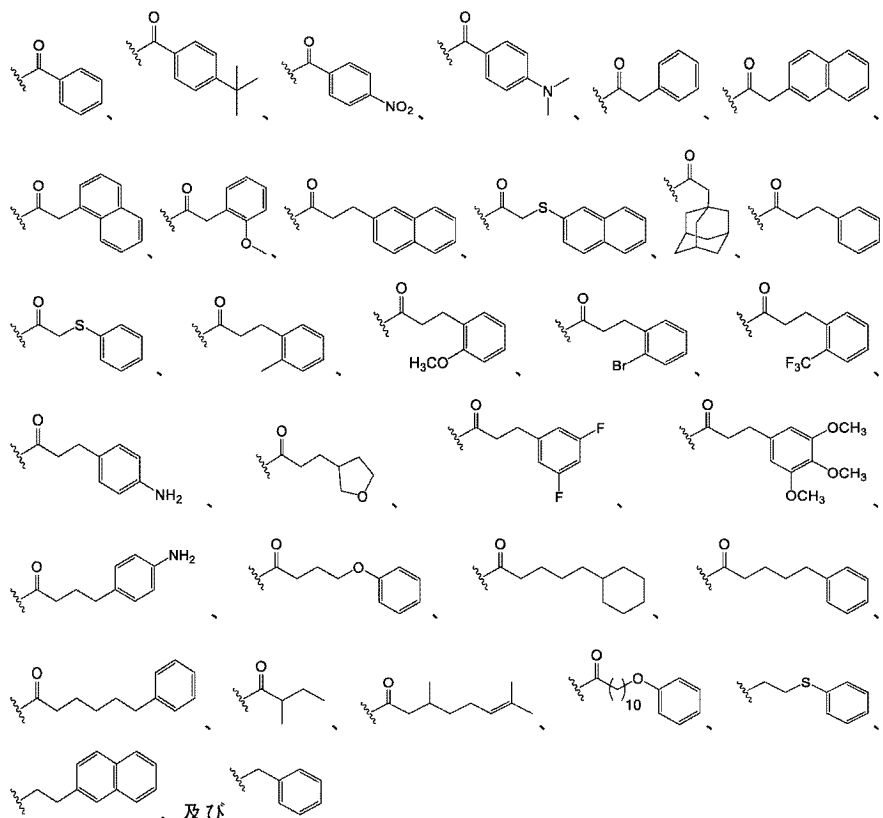
20

30

40

50

【化 3 5 9】



10

20

から選択され、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、 R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される]

のウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤が含まれる。本明細書中で使用する場合、「ノイラミニダーゼ活性を阻害する」という用語は、例えば本明細書中の実施例2におけるノイラミニダーゼ阻害アッセイに従って測定したときの、 $1,000\text{ nM}$ 以下の IC_{50} を意味する。具体的には、 IC_{50} は、試験管内での 50% 阻害に必要とされるインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤の濃度を表す。いくつかの態様において、ノイラミニダーゼ阻害アッセイによる IC_{50} が 100 nM 以下または 10 nM 以下であることは、化合物がノイラミニダーゼ活性を阻害していることを示唆している。

30

【0474】

「ウイルス感染症」とは、宿主生物（例えばヒト対象）における病原となるウイルス（例えばインフルエンザウイルス）成長を意味する。ウイルス感染症は、ウイルス集団（複数可）の存在が宿主の体に損傷を与えている任意の状況であり得る。したがって、過剰な量のウイルス集団が対象の体の中もしくは上に存在する場合、またはウイルス集団（複数可）の存在が対象の細胞もしくは他の組織に損傷を与えている場合、対象はウイルス感染症に「罹患している」。

40

【0475】

本明細書中で使用する場合、「Fcドメイン単量体」という用語は、少なくともヒンジドメインと、第2及び第3抗体定常ドメイン（ C_H2 及び C_H3 ）またはそれらの機能性断片（例えば、(i)別のFcドメイン単量体と二量体化してFcドメインを形成すること及び(ii)Fc受容体に結合することができる断片）とを含むポリペプチド鎖を指す。Fcドメイン単量体は、IgG、IgE、IgM、IgAまたはIgDを含めた任意の免疫グロブリン抗体アイソタイプ（例えばIgG）であり得る。加えて、Fcドメイン単量体はIgGサブタイプ（例えば、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3または

50

I g G 4) (例えば I g G 1) であってもよい。F c ドメイン単量体は、抗原認識領域として作用することができる免疫グロブリンの部分、例えば可変ドメインまたは相補性決定領域 (C D R) を何ら含まない。本明細書に記載の複合体の中の F c ドメイン単量体は、F c ドメインと F c 受容体との相互作用を変化させる、野生型 F c ドメイン単量体配列からの 1 つ以上の変更 (例えば、1 ~ 1 0、1 ~ 8、1 ~ 6、1 ~ 4 個のアミノ酸置換、付加または欠失) を含有し得る。好適な変更の例は当技術分野で知られている。ある実施形態では、ヒト F c ドメイン単量体 (例えば、I g G 重鎖、例えば I g G 1) は、A s n 2 0 8、G l u 2 1 6、A s p 2 2 1、L y s 2 2 2 または C y s 2 2 6 のいずれかから L y s 4 4 7 にある重鎖のカルボキシ末端まで延びている領域を含む。F c 領域の C 末端 L y s 4 4 7 は、F c 領域の構造または安定性に影響を与えることなく、存在していてもいなくてもよい。本明細書中で特に明記しない限り、I g G または F c ドメイン単量体の中のアミノ酸残基の付番は、例えば K a b a t e t a l., S e q u e n c e s o f P r o t e i n s o f I m m u n o l o g i c a l I n t e r e s t, 5 t h E d . P u b l i c H e a l t h S e r v i c e, N a t i o n a l I n s t i t u t e s o f H e a l t h, B e t h e s d a, M D, 1 9 9 1 に記載されているような、K a b a t E U 指標とも呼称される抗体のための E U 付番体系に従う。

【0476】

本明細書中で使用する場合、「F c ドメイン」という用語は、F c 受容体に結合することができる 2 つの F c ドメイン単量体の二量体を指す。野生型 F c ドメインにおいて 2 つの F c ドメイン単量体は、2 つの C_H3 抗体定常ドメインの間の相互作用によって二量体化し、いくつかの実施形態では、二量体化している 2 つの F c ドメイン単量体のヒンジドメインの間に 1 つ以上のジスルフィド結合が形成される。「共有結合している」という用語は、複合体の 2 つの部分、複合体の当該 2 つの部分の中の 2 つの原子の間に形成された共有結合によって互いに繋がっていることを意味する。

【0477】

本明細書中で使用する場合、「F c 結合ペプチド」という用語は、F c ドメイン、例えば本明細書に記載の F c ドメインのいずれかに対する親和性及び結合機能を有する 5 ~ 5 0 (例えば、5 ~ 4 0、5 ~ 3 0、5 ~ 2 0、5 ~ 1 5、5 ~ 1 0、1 0 ~ 5 0、1 0 ~ 3 0、または 1 0 ~ 2 0) アミノ酸残基のアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。F c 結合ペプチドペプチドは由来が様々であり得、例えば、合成、ヒト、マウスまたはラットに由来し得る。本発明の F c 結合ペプチドには、本発明の化合物との複合 (例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合) のための部位を提供し得るものである溶媒曝露システインまたはリジン残基を 1 つ以上 (例えば、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つ) 含むように操作された F c 結合ペプチドが含まれる。F c 結合ペプチドは、単一の溶媒曝露システインまたはリジンを含んでこれによって本発明の化合物の部位特異的な複合を可能にしていることが最も好ましかろう。F c 結合ペプチドは、天然に存在するアミノ酸残基のみを含んでいてもよいし、または天然に存在しないアミノ酸残基を 1 つ以上含んでいてもよい。天然に存在しないアミノ酸残基 (例えば、天然に存在しないアミノ酸残基の側鎖) は、含まれている場合、本発明の化合物 (例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体) に対する結合点として使用され得る。本発明の F c 結合ペプチドは、直鎖状であってもよいし、または環状であってもよい。本発明の F c 結合ペプチドには、当業者に知られている任意の F c 結合ペプチドが含まれる。

【0478】

本明細書で使用する場合、「アルブミンタンパク質」という用語は、天然に存在するアルブミンタンパク質 (例えばヒト血清アルブミン) またはその変異体、例えば天然に存在するアルブミンタンパク質の操作型変異体に対応するアミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。アルブミンタンパク質の変異体には、多型、断片、例えばドメイン及びサブドメイン、ならびに融合タンパク質 (例えば、C 末端または N 末端に融合、例えばポリペプチドリンカーを有するアルブミンタンパク質) が含まれる。好ましくは、アルブミンタンパク

10

20

30

40

50

質は、ヒト血清アルブミン（HSA）、またはその変異体もしくは断片、最も好ましくはその機能性変異体もしくは断片のアミノ酸配列を有する。本発明のアルブミンタンパク質は、配列番号69～71のいずれか1つとの少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有するタンパク質を含む。本発明のアルブミンタンパク質には、本発明の化合物との複合（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合）のための部位を提供し得るものである溶媒曝露システインまたはリジン残基を1つ以上（例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ）含むように操作されたアルブミンタンパク質が含まれる。アルブミンタンパク質は、単一の溶媒曝露システインまたはリジンを含有してこれによって本発明の化合物の部位特異的な複合を可能にしていることが最も好ましかろう。アルブミンタンパク質は、天然に存在するアミノ酸残基のみを含んでいてもよいし、または天然に存在しないアミノ酸残基を1つ以上含んでいてもよい。天然に存在しないアミノ酸残基（例えば、天然に存在しないアミノ酸残基の側鎖）は、含まれている場合、本発明の化合物（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体）に対する結合点として使用され得る。

【0479】

本明細書中で使用する場合、「アルブミンタンパク質結合ペプチド」という用語は、アルブミンタンパク質、例えば本明細書に記載のアルブミンタンパク質のいずれかに対する親和性及び結合機能を有する5～50（例えば、5～40、5～30、5～20、5～15、5～10、10～50、10～30、または10～20）アミノ酸残基のアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。好ましくは、アルブミンタンパク質結合ペプチドは、天然に存在する血清アルブミン、最も好ましくはヒト血清アルブミンに結合する。アルブミンタンパク質結合ペプチドは由来が様々であり得、例えば、合成、ヒト、マウスまたはラットに由来し得る。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドには、本発明の化合物との複合（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合）のための部位を提供し得るものである溶媒曝露システインまたはリジン残基を1つ以上（例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ）含むように操作されたアルブミンタンパク質結合ペプチドが含まれる。アルブミンタンパク質結合ペプチドは、単一の溶媒曝露システインまたはリジンを含有してこれによって本発明の化合物の部位特異的な複合を可能にしていることが最も好ましかろう。アルブミンタンパク質結合ペプチドは、天然に存在するアミノ酸残基のみを含んでいてもよいし、または天然に存在しないアミノ酸残基を1つ以上含んでいてもよい。天然に存在しないアミノ酸残基（例えば、天然に存在しないアミノ酸残基の側鎖）は、含まれている場合、本発明の化合物（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体）に対する結合点として使用され得る。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドは、直鎖状であってもよいし、または環状であってもよい。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドには、当業者に知られている任意のアルブミンタンパク質結合ペプチドが含まれ、その例は本明細書中に提供されている。さらなる例示的なアルブミンタンパク質結合ペプチドは米国特許出願第2005/0287153号に示されており、参照によりこの全体を本明細書に援用する。

【0480】

本明細書中で使用する場合、「表面露出アミノ酸」または「溶媒曝露アミノ酸」、例えば、表面露出システインまたは表面露出リジンは、タンパク質を取り囲んでいる溶媒との接触が可能なアミノ酸を指す。表面露出アミノ酸は、天然に存在するものであってもよいし、またはタンパク質の操作型変異体（例えば置換または挿入）であってもよい。いくつかの実施形態では、表面露出アミノ酸は、置換されたときにタンパク質の三次元構造を実質的に変化させないアミノ酸である。

【0481】

「リンカー」、「L」及び「L'」という用語は、本明細書中で使用される場合、複合体中の2つ以上の構成要素の間（例えば、本明細書に記載の複合体の中の2つのノイラミニ

10

20

30

40

50

ダーゼ阻害剤の間、本明細書に記載の複合体の中のノイラミニダーゼ阻害剤とFcドメインまたはアルブミンタンパク質との間、及び本明細書に記載の複合体の中の2つのノイラミニダーゼ阻害剤の二量体とFcドメインまたはアルブミンタンパク質との間)の共有結合リンケージまたは連結子を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は、三価の構造を有するリンカー(例えば三価リンカー)を含有し得る。三価リンカーは3本のアームを有し、各アームは複合体の構成要素に共有結合で繋がられている(例えば、第1アームは第1ノイラミニダーゼ阻害剤と複合しており、第2アームは第2ノイラミニダーゼ阻害剤と複合しており、第3アームはFcドメインまたはアルブミンタンパク質と複合している)。

【0482】

リンカーとして使用され得る分子は、同じまたは異なるものであり得る少なくとも2つの官能基、例えば、2つのカルボン酸基、2つのアミン基、2つのスルホン酸基、カルボン酸基とマレイミド基、カルボン酸基とアルキン基、カルボン酸基とアミン基、カルボン酸基とスルホン酸基、アミン基とマレイミド基、アミン基とアルキン基、またはアミン基とスルホン酸基を含む。第1官能基は複合体中の第1構成要素との共有結合リンケージを形成し得、第2官能基は複合体中の第2構成要素との共有結合リンケージを形成し得る。三価リンカーのいくつかの実施形態では、リンカーの2本のアームは2つのジカルボン酸を含有し得、ここで、第1カルボン酸は複合体中の第1ノイラミニダーゼ阻害剤との共有結合リンケージを形成するものであり得、第2カルボン酸は複合体中の第2ノイラミニダーゼ阻害剤との共有結合リンケージを形成するものであり得、そして、リンカーの3本目のアームは複合体中のFcドメインまたはアルブミンタンパク質との共有結合リンケージのためのものであり得る。ジカルボン酸の例は本明細書中にさらに記載されている。いくつかの実施形態では、1つ以上のマレイミド基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、マレイミド基は複合体中の構成要素(例えばFcドメインまたはアルブミンタンパク質)の中のシステインとの炭素-硫黄リンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルキン基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、アルキン基は複合体中の構成要素(例えばFcドメインまたはアルブミンタンパク質)の中のアジドとの1, 2, 3-トリアゾールリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のアジド基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、アジド基は複合体中の構成要素(例えばFcドメインまたはアルブミンタンパク質)の中のアルキンとの1, 2, 3-トリアゾールリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のビススルホン基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、ビススルホン基は複合体中の構成要素(例えばFcドメインまたはアルブミンタンパク質)のアミン基とのリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のスルホン酸基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、スルホン酸基は複合体中の構成要素とのスルホンアミドリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のイソシアネート基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、イソシアネート基は複合体中の構成要素との尿素リンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のハロアルキル基を含有する分子がリンカーとして使用され得、この場合、ハロアルキル基は複合体中の構成要素との共有結合リンケージ、例えばC-N及びC-Oリンケージを形成し得る。

【0483】

いくつかの実施形態では、リンカーは2つ以上の構成要素の間に空間、剛直性及び／または柔軟性を提供する。いくつかの実施形態では、リンカーは結合、例えば共有結合であり得る。「結合」という用語は、化学結合、例えば、アミド結合、ジスルフィド結合、C-O結合、C-N結合、N-N結合、C-S結合、または化学反応、例えば化学的複合によって作り出された任意の種類の結合を指す。いくつかの実施形態では、リンカーは250個以下の原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは250個以下の非水素原子を含む。いくつかの実施形態では、リンカーの主鎖は250個以下の原子を含む。リンカーの「主鎖」は、複合体のある部分から複合体の別の部分までの最短経路(例えば、第1

10

20

30

40

50

ノイラミニダーゼ阻害剤と第2ノイラミニダーゼ阻害剤とを繋げている最短経路)を一緒に形成しているリンカー中の原子を指す。リンカーの主鎖中の原子は、複合体のある部分と複合体の別の部分との繋ぎ(例えば、第1ノイラミニダーゼ阻害剤と第2ノイラミニダーゼ阻害剤との繋ぎ)に直接関与している。例えば、リンカーの主鎖中の炭素に結合している水素原子は、複合体のある部分と複合体の別の部分との繋ぎに直接関与しているとはみなされない。

【0484】

いくつかの実施形態では、リンカーは、例えば合成ポリマー(例えばポリエチレングリコール(PEG)ポリマー)に由来する合成基を含み得る。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、例えばD-またはL-アミノ酸残基を含み得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列(例えば、1~25アミノ酸、1~10アミノ酸、1~9アミノ酸、1~8アミノ酸、1~7アミノ酸、1~6アミノ酸、1~5アミノ酸、1~4アミノ酸、1~3アミノ酸、1~2アミノ酸または1アミノ酸配列)の残基であり得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、1個以上、例えば、1~100個、1~50個、1~25個、1~10個、1~5個、または1~3個の任意選択的に置換されたアルキレン、任意選択的に置換されたヘテロアルキレン(例えばPEG単位)、任意選択的に置換されたアルケニレン、任意選択的に置換されたヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたアルキニレン、任意選択的に置換されたヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたシクロアルキレン、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたアリーレン、任意選択的に置換されたヘテロアリーレン(例えばピリジン)、O、S、NRⁱ(Rⁱは、H、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたシクロアルケニル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたシクロアルキニル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたアリール、または任意選択的に置換されたヘテロアリールである)、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み得る。例えば、リンカーは、1つ以上の任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン(例えばPEG単位)、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン(例えばC2アルケニレン)、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン(例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン)、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン(例えばC6アリーレン)、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン(例えば、イミダゾール、ピリジン)、O、S、NRⁱ(Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-

10

20

30

40

50

C 2 0 ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換された C 5 - C 1 5 アリール、または任意選択的に置換された C 2 - C 1 5 ヘテロアリールである)、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み得る。

【0485】

本明細書中で使用する場合、「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、置換されていないときにC及びHのみを含有する、直鎖及び分岐鎖の一価置換基ならびにこれらの組合せを含む。アルキル基が少なくとも1つの炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合を含んでいる場合、当該アルキル基はそれぞれ「アルケニル」または「アルキニル」基と呼称され得る。アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が一価であることは、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基に任意選択の置換基が付いていることを含まない。例えば、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が化合物に結合している場合、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基が一価であることが意味するのは、それが化合物に結合しており、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基上に存在し得る追加の置換基を何ら含んでいない、ということである。いくつかの実施形態では、アルキルまたはヘテロアルキル基は、例えば、1~20、1~18、1~16、1~14、1~12、1~10、1~8、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含有し得る（例えば、C1-C20、C1-C18、C1-C16、C1-C14、C1-C12、C1-C10、C1-C8、C1-C6、C1-C4、またはC1-C2）。いくつかの実施形態では、アルケニル、ヘテロアルケニル、アルキニルまたはヘテロアルキニル基は、例えば、2~20、2~18、2~16、2~14、2~12、2~10、2~8、2~6、または2~4個の炭素原子を含有し得る（例えば、C2-C20、C2-C18、C2-C16、C2-C14、C2-C12、C2-C10、C2-C8、C2-C6、またはC2-C4）。例としては、メチル、エチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、2-プロペニル、及び3-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0486】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書中で使用される場合、一価の飽和または不飽和の非芳香環式アルキル基を表す。シクロアルキルは例えば3~20個の炭素を有し得る（例えば、C3-C7、C3-C8、C3-C9、C3-C10、C3-C11、C3-C12、C3-C14、C3-C16、C3-C18、またはC3-C20シクロアルキル）。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基が少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む場合、当該シクロアルキル基は「シクロアルケニル」基と呼称され得る。シクロアルケニルは例えば4~20個の炭素を有し得る（例えば、C4-C7、C4-C8、C4-C9、C4-C10、C4-C11、C4-C12、C4-C14、C4-C16、C4-C18、またはC4-C20シクロアルケニル）。例示的なシクロアルケニル基としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプテニルが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基が少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む場合、当該シクロアルキル基は「シクロアルキニル」基と呼称され得る。シクロアルキニルは例えば8~20個の炭素を有し得る（例えば、C8-C9、C8-C10、C8-C11、C8-C12、C8-C14、C8-C16、C8-C18、またはC8-C20シクロアルキニル）。「シクロアルキル」という用語は、1つ以上の炭素が単環の2つの非隣接構成員を架橋している架橋型多環式構造を有する環式化合物、例えばビスシクロ[2.2.1]ヘプチル及びアダマンタンも含む。「シクロアルキル」という用語は、二環式、三環式及び四環式縮合環構造、例えばデカリン及びスピロ環式化合物も含む。

【0487】

「アリール」という用語は、本明細書中で使用される場合、環系全体にわたる電子分布に関して芳香族性の特徴を有する任意の単環系または縮合二環もしくは三環系、例えば、フェニル、ナフチルまたはフェナントレンを指す。いくつかの実施形態では、環系は、5~15個の環構成員原子または5~10個の環構成員原子を含有する。アリール基は例え

10

20

30

40

50

ば5～15個の炭素を有し得る（例えば、C5-C6、C5-C7、C5-C8、C5-C9、C5-C10、C5-C11、C5-C12、C5-C13、C5-C14、またはC5-C15アリール）。「ヘテロアリール」という用語も、O、S及びNから選択される1つ以上、例えば、1～4、1～3、1、2、3または4個のヘテロ原子を含有するそのような単環系または縮合二環系を指す。ヘテロアリール基は例えば2～15個の炭素を有し得る（例えば、C2-C3、C2-C4、C2-C5、C2-C6、C2-C7、C2-C8、C2-C9、C2-C10、C2-C11、C2-C12、C2-C13、C2-C14、またはC2-C15ヘテロアリール）。ヘテロ原子を含むことによって、5員環を含むことを6員環と同様に芳香族とみなすことが可能になる。かくして、典型的なヘテロアリール系には、例えば、ピリジル、ピリミジル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル及びイミダゾリルが含まれる。互変異性体が可能であるため、フタルイミドなどの基もヘテロアリールとみなされる。いくつかの実施形態では、1～2個の窒素原子を任意選択的に含有するアリールまたはヘテロアリール基は5員または6員芳香環系である。いくつかの実施形態では、アリールまたはヘテロアリール基は、任意選択的に置換されたフェニル、ピリジル、インドリル、ピリミジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルまたはイミダゾピリジニルである。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、アリール置換基などの置換基で任意選択的に置換されたもの、例えばビフェニルであり得る。

【0488】

「アルカリール」という用語は、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基に連結されているアリール基を指す。化合物がアルカリール基に結合している場合、大抵、アルカリールのアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分が化合物に結合している。いくつかの実施形態では、アルカリールは、C6-C35アルカリール（例えば、C6-C16、C6-C14、C6-C12、C6-C10、C6-C9、C6-C8、C7またはC6アルカリール）であり、ここで、炭素の数は、アルカリールのアリール部分とアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分との両方の炭素の総数を表す。アルカリールの例としては、(C1-C8)アルキレン(C6-C12)アリール、(C2-C8)アルケニレン(C6-C12)アリール、または(C2-C8)アルキニレン(C6-C12)アリールが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルカリールはベンジルまたはフェネチルである。ヘテロアルカリールにおいては、N、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子が、アルカリール基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分の中に存在していてもよく、及び／またはアルカリール基のアリール部分の中に存在していてもよい。任意選択的に置換されたアルカリールにおいて置換基は、アルカリール基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分上に存在していてもよく、及び／またはアルカリール基のアリール部分上に存在していてもよい。

【0489】

「アミノ」という用語は、本明細書中で使用される場合、 $-N(R^x)_2$ 、または $-N^+(R^x)_3$ を表し、式中の各 R^x は、独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、シクロアルキルであるか、または2つの R^x が合わさってヘテロシクロアルキルを形成している。いくつかの実施形態では、アミノ基は $-NH_2$ である。

【0490】

「アルカミノ」という用語は、本明細書に記載のアミノ基がアルキレン（例えばC1-C5アルキレン）、アルケニレン（例えばC2-C5アルケニレン）またはアルキニレン基（例えばC2-C5アルキニレン）に結合したものを指す。化合物がアルカミノ基に結合している場合、大抵、アルカミノのアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分が化合物に結合している。アルカミノのアミノ部分は、 $-N(R^x)_2$ 、または $-N^+(R^x)_3$ を指し、式中の各 R^x は、独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリー

ル、アルカリール、シクロアルキルであるか、または2つの R^x が合わさってヘテロシクロアルキルを形成している。いくつかの実施形態では、アルカミノのアミノ部分は $-NH_2$ である。アルカミノ基の一例はC1-C5アルカミノ、例えばC2アルカミノ（例えば $CH_2CH_2NH_2$ または $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ）である。ヘテロアルカミノ基においては、N、O及びSから選択される1つ以上、例えば、1~4、1~3、1、2、3または4個のヘテロ原子がヘテロアルカミノ基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分の中に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルカミノ基は任意選択的に置換されていてもよい。置換されているアルカミノ基において置換基は、アルカミノ基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分中に存在していてもよく、及び／またはアルカミノ基のアミノ部分上に存在していてもよい。

10

【0491】

「アルカミド」という用語は、本明細書中で使用される場合、アミド基がアルキレン（例えばC1-C5アルキレン）、アルケニレン（例えばC2-C5アルケニレン）またはアルキニレン（例えばC2-C5アルキニレン）基に結合したものを指す。化合物がアルカミド基に結合している場合、大抵、アルカミドのアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分が化合物に結合している。アルカミドのアミド部分は、 $-C(O)-N(R^x)_2$ を指し、式中の各 R^x は、独立してH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルカリール、シクロアルキルであるか、または2つの R^x が合わさってヘテロシクロアルキルを形成している。いくつかの実施形態では、アルカミドのアミド部分は、 $-C(O)NH_2$ である。アルカミド基は、 $-(CH_2)_2-C(O)NH_2$ または $-CH_2-C(O)NH_2$ であり得る。ヘテロアルカミド基においては、N、O及びSから選択される1つ以上、例えば、1~4、1~3、1、2、3または4個のヘテロ原子がヘテロアルカミド基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分の中に存在し得る。いくつかの実施形態では、アルカミド基は任意選択的に置換されていてもよい。置換されているアルカミド基において置換基は、アルカミド基のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン部分中に存在していてもよく、及び／またはアルカミド基のアミド部分上に存在していてもよい。

20

【0492】

「アルキレン」、「アルケニレン」及び「アルキニレン」という用語は、本明細書中で使用される場合、指定の大きさを有する二価基を指す。いくつかの実施形態では、アルキレンは、例えば、1~20、1~18、1~16、1~14、1~12、1~10、1~8、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含有し得る（例えば、C1-C20、C1-C18、C1-C16、C1-C14、C1-C12、C1-C10、C1-C8、C1-C6、C1-C4、またはC1-C2）。いくつかの実施形態では、アルケニレンまたはアルキニレンは、例えば、2~20、2~18、2~16、2~14、2~12、2~10、2~8、2~6、または2~4個の炭素原子（例えば、C2-C20、C2-C18、C2-C16、C2-C14、C2-C12、C2-C10、C2-C8、C2-C6、またはC2-C4）を含有し得る。アルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレンには直鎖及び分岐鎖形態ならびにこれらの組合せが含まれる。アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基が二価であることは、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基に任意選択の置換基が付いていることを含まない。例えば、2つのノイラミニダーゼ阻害剤は、アルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレンまたはその組合せを含むリンカーによって互いに結合していてもよい。リンカー中のアルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレン基の各々は、アルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレン基の両端にある2つの結合に関して二価であるとみなされる。例えば、リンカーが、 $-(任意選択的に置換されたアルキレン)-(任意選択的に置換されたアルケニレン)-(任意選択的に置換されたアルキレン)-$ を含む場合、アルケニレンは、それとリンカーの端部にある2つのアルキレンとの結合に関して二価であるとみなされる。アルケニレンに任意選択の置換基が付いていることは、アルケニレンが二価であることには含まれない。アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基（例えば、リンカー中のアル

30

40

50

キレン、アルケニレンまたはアルキニレン基)の二価的性質は、基の両端に関するものであり、アルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基中に存在し得る任意選択の置換基を含まない。それらは二価であるので、それらは複合体の複数(例えば2つ)の部分、例えば第1ノイラミニダーゼ阻害剤及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤を繋ぎ合わせることができる。アルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレン基は、本明細書中に示されるアルキル、アルケニル及びアルキニル基の置換基として典型的に適した基で置換され得る。例えばC=Oは、オキソ(=O)で置換されたC1アルキレンである。例えばH-C-R-C≡C-は、任意選択的に置換されたアルキニレンとみなされ得、任意選択の置換基Rを有していても二価基とみなされる。ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン及び／またはヘテロアルキニレン基は、アルキレン、アルケニレン及び／またはアルキニレン基が1つ以上、例えば、1~4、1~3、1、2、3または4個のヘテロ原子、例えば、N、O及びSを含んだものを指す。例えば、ポリエチレングリコール(PEG)ポリマーまたはPEGポリマー中のPEG単位-(CH₂)₂-O-は、1つ以上の酸素原子を含有するヘテロアルキレンとみなされる。

【0493】

「シクロアルキレン」という用語は、本明細書中で使用される場合、化合物の2つの部分を繋ぎ合わせている二価の環式基を指す。例えば、シクロアルキレン基中の1つの炭素が化合物の1つの部分に繋がられ得る一方、シクロアルキレン基中の別の炭素は化合物の別の部分に繋がられ得る。シクロアルキレン基は、飽和または不飽和の非芳香環基を含み得る。シクロアルキレンはシクロアルキレンの環部分に例えば3~20個の炭素を有し得る(例えば、C3-C7、C3-C8、C3-C9、C3-C10、C3-C11、C3-C12、C3-C14、C3-C16、C3-C18、またはC3-C20シクロアルキレン)。シクロアルキレン基が少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む場合、シクロアルキレン基は「シクロアルケニレン」基と呼称され得る。シクロアルケニレンはシクロアルケニレンの環部分に例えば4~20個の炭素を有し得る(例えば、C4-C7、C4-C8、C4-C9、C4-C10、C4-C11、C4-C12、C4-C14、C4-C16、C4-C18、またはC4-C20シクロアルケニル)。シクロアルキレン基が少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む場合、シクロアルキレン基は「シクロアルキニレン」基と呼称され得る。シクロアルキニレンはシクロアルキニレンの環部分に例えば4~20個の炭素を有し得る(例えば、C4-C7、C4-C8、C4-C9、C4-C10、C4-C11、C4-C12、C4-C14、C4-C16、C4-C18、またはC8-C20シクロアルキニレン)。シクロアルキレン基は、本明細書中に示されるアルキル、アルケニル及びアルキニル基の置換基として典型的に適した基で置換され得る。ヘテロシクロアルキレンは、シクロアルキレン基が1つ以上、例えば、1~4、1~3、1、2、3または4個のヘテロ原子、例えば、N、O及びSを含んだものを指す。シクロアルキレンの例としてはシクロプロピレン及びシクロブチレンが挙げられるが、これらに限定されない。テトラヒドロフランはヘテロシクロアルキレンとみなされ得る。

【0494】

「アリーレン」という用語は、本明細書中で使用される場合、化合物の複数の(例えば2つまたは3つの)部分を繋ぎ合わせている多価(例えば二価または三価)アリール基を指す。例えば、アリーレン基中の1つの炭素が化合物の1つの部分に繋がられ得る一方、アリーレン基中の別の炭素は化合物の別の部分に繋がられ得る。アリーレンは、アリーレンのアリール部分に例えば5~15個の炭素を有し得る(例えば、C5-C6、C5-C7、C5-C8、C5-C9、C5-C10、C5-C11、C5-C12、C5-C13、C5-C14、またはC5-C15アリーレン)。アリーレン基は、本明細書中に示されるアルキル、アルケニル及びアルキニル基の置換基として典型的に適した基で置換され得る。ヘテロアリーレンは、芳香族基が1つ以上、例えば、1~4、1~3、1、2、3または4個のヘテロ原子、例えば、N、O及びSを含んだものを指す。ヘテロアリーレン基は例えば2~15個の炭素を有し得る(例えば、C2-C3、C2-C4、C2-C5、C2-C6、C2-C7、C2-C8、C2-C9、C2-C10、C2-C11、

C 2 - C 1 2、C 2 - C 1 3、C 2 - C 1 4、またはC 2 - C 1 5ヘテロアリーレン)。
【0495】

「任意選択的に置換された」という用語は、本明細書中で使用される場合、0個、1個またはそれより多くの置換基、例えば、0～25、0～20、0～10または0～5個の置換基を有することを意味する。置換基には、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アルカリール、アシル、ヘテロアリーール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロアルカリール、ハロゲン、オキソ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルカミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、カルボニル、カルバモイル、グアニジニル、ウレイド、アミジニル、上記の基または部分のいずれか、及び上記の基または部分のいずれかのヘテロ型が含まれるが、これらに限定されない。置換基としては、限定されないが、F、Cl、メチル、フェニル、ベンジル、OR、NR₂、SR、SOR、SO₂R、OCOR、NRCOR、NRCONR₂、NRCOOR、OCONR₂、RCO、COOR、アルキル-OOCR、SO₃R、CONR₂、SO₂NR₂、NRSO₂NR₂、CN、CF₃、OCF₃、SiR₃及びNO₂が挙げられ、式中の各Rは独立してH、アルキル、アルケニル、アリーール、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニルまたはヘテロアリーールであり、同一または隣接原子上の任意選択の置換基のうち2つが結び合わさって、3～8個の環構成員を含有する任意選択的に置換された芳香または非芳香縮合環を形成していることもあるし、または同一原子上の任意選択の置換基のうち2つが結び合わさって、3～8個の環構成員を含有する任意選択的に置換された芳香または非芳香、飽和または不飽和の環を形成していることもある。

【0496】

任意選択的に置換された基または部分は、原子の1つ（例えば水素原子）が任意選択的に別の置換基で置き換えられた基または部分（例えば上記の基または部分のいずれか1つ）を指す。例えば、任意選択的に置換されたアルキルは、メチル基の水素原子が例えばOHで置き換えられている任意選択的に置換されたメチルであり得る。別の例を挙げると、ヘテロアルキルまたはその二価対応物であるヘテロアルキレンに付いている置換基が、炭素に付いている水素、またはNなどのヘテロ原子に付いている水素に取って代わっていてもよい。例えば、基-R-NH-R-の中の水素原子が、アルカミド置換基、例えば-R-N[(CH₂C(O)N(CH₃)₂)-Rに置き換わっていてもよい。

【0497】

大抵において、任意選択の置換基は非妨害性置換基である。「非妨害性置換基」は、ウイルス・ノイラミニダーゼとの結合かインフルエンザウイルスの増殖の阻害かのどちらかを行う本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体)の能力を残しておく置換基を指す。したがって、いくつかの実施形態では、置換基はそのような活性の度合いを変化させることがある。しかしながら、複合体がウイルス・ノイラミニダーゼとの結合能力またはウイルス増殖阻害能力を保持している限り、置換基は「非妨害性」として分類されることになる。例えば、非妨害性置換基は、ウイルスプラーク減少アッセイで10 μM以下のIC₅₀値、例えば実施例2でインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼに対する500 nM以下のIC₅₀値に基づく抗ウイルス有効性を提供する化合物の能力を残しておくであろう。したがって、置換基はプラーク減少またはインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害に基づく阻害の度合いを変化させることがある。しかしながら、本明細書の化合物、例えば、式(A-I)、(A-II)、(A-III)、(A-IV)、(A-V)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII)、(A-IX)、(A-X)、(A-XI)及び(A-XII)の化合物がインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ活性阻害能力を保持している限り、置換基は「非妨害性」として分類されることになる。ウイルスプラーク減少、または任意の化合物のインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害能力を決定するための複数のアッセイが当技術分野で利用可能であり、いくつかは以下の実施例の中で例示されている。

【0498】

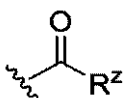
「ヘテロ」という用語は、化学基または部分を表現するために使用される場合、炭素または水素ではない少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、N、O及びSを有することを意味する。上記の基または部分のいずれか1つは、それが少なくとも1つのヘテロ原子を含有する場合、ヘテロと呼称され得る。例えば、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニルまたはヘテロシクロアルキニル基は、例えばN、O及びSから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子をシクロアルキル、シクロアルケニルまたはシクロアルキニル基が有したものを指す。ヘテロシクロアルケニル基の一例はマレイミドである。例えば、ヘテロアリール基は、例えばN、O及びSから独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を芳香族基が有したものを指す。本明細書に記載の基または部分の中の水素原子を置き換えた置換基の中に1つ以上のヘテロ原子が含まれていてもよい。例えば、任意選択的に置換されたヘテロアリール基は、ヘテロアリール基中の水素原子の1つが置換基（例えばメチル）で置換されている場合、置換基が1つ以上のヘテロ原子を含有していてもよい（例えばメタノール）。

10

【0499】

「アシル」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化360】



20

〔式中、 R^Z は、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、アルカリール、アルカミノ、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロアリール、ヘテロアルカリールまたはヘテロアルカミノである〕を有する基を指す。

【0500】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、本明細書中で使用される場合、任意のハロゲン原子、例えば、F、Cl、BrまたはIを指す。本明細書に記載の基または部分のいずれか1つは、それがハロアルキルのように少なくとも1つのハロゲン原子を含有する場合、「ハロ部分」と呼称され得る。

30

【0501】

「ヒドロキシル」という用語は、本明細書中で使用される場合、-OH基を表す。

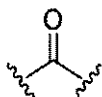
【0502】

「オキソ」という用語は、本明細書中で使用される場合、原子と酸素原子との間に二重結合が存在する構造=Oを有する置換基を指す。

【0503】

「カルボニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化361】



40

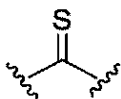
を有する基を指す。

【0504】

「チオカルボニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

50

【化 3 6 2】

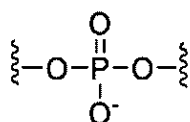


を有する基を指す。

【0 5 0 5】

「ホスフェート」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化 3 6 3】



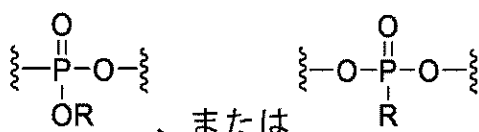
10

を有する基を表す。

【0 5 0 6】

「ホスホリル」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化 3 6 4】



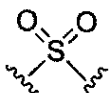
20

を有する基を表す。

【0 5 0 7】

「スルホニル」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化 3 6 5】



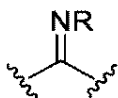
30

を有する基を表す。

【0 5 0 8】

「イミノ」という用語は、本明細書中で使用される場合、構造：

【化 3 6 6】



〔式中、R は任意選択の置換基である〕

40

を有する基を表す。

【0 5 0 9】

「N保護基」という用語は、本明細書中で使用される場合、合成手順の間にアミノ基を望ましくない反応から守ることを意図した基を表す。一般的に使用されるN保護基は、Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 5th Edition (John Wiley & Sons, New York, 2014) の中で開示されており、参照によりこれを本明細書に援用する。N保護基としては、例えば、アシル、アリーロイル、及びカルバミル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキ

50

シアセチル、 α -クロロブチリル、ベンゾイル、カルボキシベンジル (C B z)、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、及び不斉補助剤、例えば保護されているまたは保護されていないD、LまたはD、L-アミノ酸残基、例えば、アラニン、ロイシン、フェニルアラニン；スルホニル含有基、例えばベンゼンスルホニル及びp-トルエンスルホニル；カルバメート形成基、例えば、ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニリル)-1-メチルエトキシカルボニル、 α , α -ジメチル-3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル (B O C)、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル (F m o c)、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、及びフェニルチオカルボニル；アルカリール基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル及びベンジルオキシメチル；ならびにシリル基、例えばトリメチルシリルが挙げられる。

【0510】

「アミノ酸」という用語は、本明細書中で使用される場合、天然に存在するアミノ酸及び天然に存在しないアミノ酸を意味する。

【0511】

「天然に存在するアミノ酸」という用語は、本明細書中で使用される場合、A l a、A r g、A s n、A s p、C y s、G l n、G l u、G l y、H i s、I l e、L e u、L y s、M e t、P h e、P r o、S e r、T h r、T r p、T y r、及びV a lを含むアミノ酸を意味する。

【0512】

「天然に存在しないアミノ酸」という用語は、本明細書中で使用される場合、哺乳動物において天然に産生されることまたは見つかることがないアルファアミノ酸を意味する。天然に存在しないアミノ酸の例としては、D-アミノ酸；システインの硫黄原子に結合したアセチルアミノメチル基を有するアミノ酸；ペグ化アミノ酸；式 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 〔式中、nは2-6である〕のオメガアミノ酸、中性非極性アミノ酸、例えば、サルコシン、t-ブチルアラニン、t-ブチルグリシン、N-メチルイソロイシン、及びノルロイシン；オキシメチオニン；フェニルグリシン；シトルリン；メチオニンスルホキシド；システイン酸；オルニチン；ジアミノ酪酸；3-アミノアラニン；3-ヒドロキシーD-プロリン；2, 4-ジアミノ酪酸；2-アミノペンタン酸；2-アミノオクタン酸、2-カルボキシピペラジン；ピペラジン-2-カルボン酸、2-アミノ-4-フェニルブタン酸；3-(2-ナフチル)アラニン、及びヒドロキシプロリンが挙げられる。他のアミノ酸は、 α -アミノ酪酸、 α -アミノ- α -メチルブチレート、アミノシクロプロパン-カルボキシレート、アミノイソ酪酸、アミノノルボルニル-カルボキシレート、L-シクロヘキシルアラニン、シクロペンチルアラニン、L-N-メチルロイシン、L-N-メチルメチオニン、L-N-メチルノルバリン、L-N-メチルフェニルアラニン、L-N-メチルプロリン、L-N-メチルセリン、L-N-メチルトリプトファン、D-オルニチン、L-N-メチルエチルグリシン、L-ノルロイシン、 α -メチル-アミノイソブチレート、 α -メチルシクロヘキシルアラニン、D- α -メチルアラニン、D- α -メチルアルギニン、D- α -メチルアスパラギン、D- α -メチルアスパルテート、D- α -メチルシステイン、D- α -メチルグルタミン、D- α -メチルヒスチジン、D- α -メチルイソロイシン、D- α -メチルロイシン、D- α -メチルリジン、D- α -メチルメチオ

ニン、D- α -メチルオルニチン、D- α -メチルフェニルアラニン、D- α -メチルプロリン、D- α -メチルセリン、D-N-メチルセリン、D- α -メチルスレオニン、D- α -メチルトリプトファン、D- α -メチルチロシン、D- α -メチルバリン、D-N-メチルアラニン、D-N-メチルアルギニン、D-N-メチルアスパラギン、D-N-メチルアスパルテート、D-N-メチルシステイン、D-N-メチルグルタミン、D-N-メチルグルタメート、D-N-メチルヒスチジン、D-N-メチルイソロイシン、D-N-メチルロイシン、D-N-メチルリジン、N-メチルシクロヘキシルアラニン、D-N-メチルオルニチン、N-メチルグリシン、N-メチルアミノイソブチレート、N-(1-メチルプロピル)グリシン、N-(2-メチルプロピル)グリシン、D-N-メチルトリプトファン、D-N-メチルチロシン、D-N-メチルバリン、 γ -アミノ酪酸、L- ϵ -ブチルグリシン、L-エチルグリシン、L-ホモフェニルアラニン、L- α -メチルアルギニン、L- α -メチルアスパルテート、L- α -メチルシステイン、L- α -メチルグルタミン、L- α -メチルヒスチジン、L- α -メチルイソロイシン、L- α -メチルロイシン、L- α -メチルメチオニン、L- α -メチルノルバリン、L- α -メチルフェニルアラニン、L- α -メチルセリン、L- α -メチルトリプトファン、L- α -メチルバリン、N-(N-(2,2-ジフェニルエチル)カルバミルメチルグリシン、1-カルボキシ-1-(2,2-ジフェニル-エチルアミノ)シクロプロパン、4-ヒドロキシプロリン、オルニチン、2-アミノベンゾイル(アントラニロイル)、D-シクロヘキシルアラニン、4-フェニル-フェニルアラニン、L-シトルリン、 α -シクロヘキシルグリシン、L-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、L-チアゾリジン-4-カルボン酸、L-ホモチロシン、L-2-フリルアラニン、L-ヒスチジン(3-メチル)、N-(3-グアニジノプロピル)グリシン、O-メチル-L-チロシン、O-グリカン-セリン、メタ-チロシン、ノル-チロシン、L-N, N', N''-トリメチルリジン、ホモリジン、ノルリジン、N-グリカンアスパラギン、7-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-フルオロフェニルアラニン、4-メチルフェニルアラニン、ビス-(2-ピコリル)アミン、ペンタフルオロフェニルアラニン、インドリン-2-カルボン酸、2-アミノ安息香酸、3-アミノ-2-ナフトエ酸、不斉ジメチルアルギニン、L-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸、D-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸、1-アミノ-シクロヘキサノ酢酸、D/L-アシルグリシン、4-アミノ安息香酸、1-アミノ-シクロブタンカルボン酸、2または3または4-アミノシクロヘキサノカルボン酸、1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸、1-アミノインダン-1-カルボン酸、4-アミノ-ピロリジン-2-カルボン酸、2-アミノテトラリン-2-カルボン酸、アゼチジン-3-カルボン酸、4-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸、 ϵ -ブチルグリシン、 β -(ベンゾチアゾリル-2-イル)-アラニン、 β -シクロプロピルアラニン、5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸、(2R,4S)4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸、(2S,4S)及び(2S,4R)-4-(2-ナフチルメトキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸、(2S,4S)及び(2S,4R)4-フェノキシ-ピロリジン-2-カルボン酸、(2R,5S)及び(2S,5R)-5-フェニル-ピロリジン-2-カルボン酸、(2S,4S)-4-アミノ-1-ベンゾリル-ピロリジン-2-カルボン酸、 ϵ -ブチルアラニン、(2S,5R)-5-フェニル-ピロリジン-2-カルボン酸、1-アミノメチル-シクロヘキサノ酢酸、3,5-ビス-(2-アミノ)エトキシ-安息香酸、3,5-ジアミノ-安息香酸、2-メチルアミノ-安息香酸、N-メチルアントラニル酸、L-N-メチルアラニン、L-N-メチルアルギニン、L-N-メチルアスパラギン、L-N-メチルアスパラギン酸、L-N-メチルシステイン、L-N-メチルグルタミン、L-N-メチルグルタミン酸、L-N-メチルヒスチジン、L-N-メチルイソロイシン、L-N-メチルリジン、L-N-メチルノルロイシン、L-N-メチルオルニチン、L-N-メチルスレオニン、L-N-メチルチロシン、L-N-メチルバリン、L-N-メチル- ϵ -ブチルグリシン、L-ノルバリン、 α -メチル- γ -アミノブチレート、4,4'-ビフェニルアラニン、 α -メチルシクロペンチルアラニン、 α -メチル- α -ナフチルアラニン、

10

20

30

40

50

α -メチルペニシラミン、N-(4-アミノブチル)グリシン、N-(2-アミノエチル)グリシン、N-(3-アミノプロピル)グリシン、N-アミノ- α -メチルブチレート、 α -ナフチルアラニン、N-ベンジルグリシン、N-(2-カルバミルエチル)グリシン、N-(カルバミルメチル)グリシン、N-(2-カルボキシエチル)グリシン、N-(カルボキシメチル)グリシン、N-シクロブチルグリシン、N-シクロデシルグリシン、N-シクロヘプチルグリシン、N-シクロヘキシルグリシン、N-シクロデシルグリシン、N-シクロドデシルグリシン、N-シクロオクチルグリシン、N-シクロプロピルグリシン、N-シクロウンデシルグリシン、N-(2,2-ジフェニルエチル)グリシン、N-(3,3-ジフェニルプロピル)グリシン、N-(3-グアニジノプロピル)グリシン、N-(1-ヒドロキシエチル)グリシン、N-(ヒドロキシエチル)グリシン、N-(イミダゾリルエチル)グリシン、N-(3-インドリルエチル)グリシン、N-メチル- γ -アミノブチレート、D-N-メチルメチオニン、N-メチルシクロペンチルアラニン、D-N-メチルフェニルアラニン、D-N-メチルプロリン、D-N-メチルスレオニン、N-(1-メチルエチル)グリシン、N-メチル- α -ナフチルアラニン、N-メチルペニシラミン、N-(p-ヒドロキシフェニル)グリシン、N-(チオメチル)グリシン、ペニシラミン、L- α -メチルアラニン、L- α -メチルアスパラギン、L- α -メチル- ϵ -ブチルグリシン、L-メチルエチルグリシン、L- α -メチルグルタメート、L- α -メチルホモフェニルアラニン、N-(2-メチルチオエチル)グリシン、L- α -メチルリジン、L- α -メチルノルロイシン、L- α -メチルオルニチン、L- α -メチルプロリン、L- α -メチルスレオニン、L- α -メチルチロシン、L-N-メチル-ホモフェニルアラニン、N-(N-(3,3-ジフェニルプロピル)カルバミルメチル)グリシン、L-ピログルタミン酸、D-ピログルタミン酸、O-メチル-L-セリン、O-メチル-L-ホモセリン、5-ヒドロキシリジン、 α -カルボキシグルタメート、フェニルグリシン、L-ピペコリン酸(ホモプロリン)、L-ホモロイシン、L-リジン(ジメチル)、L-2- α -ナフチルアラニン、L-ジメチルドパまたはL-ジメトキシフェニルアラニン、L-3-ピリジルアラニン、L-ヒスチジン(ベンゾイルオキシメチル)、N-シクロヘプチルグリシン、L-ジフェニルアラニン、O-メチル-L-ホモチロシン、L- β -ホモリジン、O-グリカン-スレオニン、オルト-チロシン、L-N, N'-ジメチルリジン、L-ホモアルギニン、ネオトリプトファン、3-ベンゾチエニルアラニン、イソキノリン-3-カルボン酸、ジアミノプロピオン酸、ホモシステイン、3,4-ジメトキシフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、L-1,2,3,4-テトラヒドロノルハルマン-3-カルボン酸、アダマンチルアラニンアラニン、対称性ジメチルアルギニン、3-カルボキシチオモルホリン、D-1,2,3,4-テトラヒドロノルハルマン-3-カルボン酸、3-アミノ安息香酸、3-アミノ-1-カルボキシメチル-ピリジン-2-オン、1-アミノ-1-シクロヘキサノカルボン酸、2-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸、2-アミノインダン-2-カルボン酸、4-アミノ-テトラヒドロチオピラン-4-カルボン酸、アゼチジン-2-カルボン酸、b-(ベンゾチアゾール-2-イル)-アラニン、ネオペンチルグリシン、2-カルボキシメチルピペリジン、b-シクロブチルアラニン、アリルグリシン、ジアミノプロピオン酸、ホモ-シクロヘキシルアラニン、(2S,4R)-4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、(2S,4R)及び(2S,4R)-4-(2- α -ナフチル)、ピロリジン-2-カルボン酸、ニペコチン酸、(2S,4R)及び(2S,4S)-4-(4-フェニルベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸、(3S)-1-ピロリジン-3-カルボン酸、(2S,4S)-4-トリチルメルカプト-ピロリジン-2-カルボン酸、(2S,4S)-4-メルカプトプロリン、 ϵ -ブチルグリシン、N,N-ビス(3-アミノプロピル)グリシン、1-アミノ-シクロヘキサン-1-カルボン酸、N-メルカプトエチルグリシン、ならびにセレノシステインである。いくつかの実施形態では、アミノ酸残基は荷電性または極性であり得る。荷電アミノ酸としては、アラニン、リジン、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸、またはその天然に存在しない類縁体が挙げられる。極性アミノ酸としては、グルタミン、アス

10

20

30

40

50

パラギン、ヒスチジン、セリン、スレオニン、チロシン、メチオニンもしくはトリプトファン、またはその天然に存在しない類縁体が挙げられる。特に、いくつかの実施形態ではアミノ酸中の末端アミノ基がアミド基またはカルバメート基であり得ることが企図される。
【0513】

本明細書中で使用する場合、「同一性パーセント(%)」という用語は、配列を整列させ必要に応じてギャップを導入して最大の同一性パーセントを得た後に基準配列のアミノ酸残基と同一となっている、候補配列、例えば F c I g G、またはその断片のアミノ酸残基の百分率を指す(つまり、ギャップは最適なアラインメントのために候補及び基準配列の片方または両方に導入され得、非相同配列は比較目的のために無視され得る)。同一性パーセントを決定する目的のためのアラインメントは、当技術分野の様々な方法によって、例えば公的に入手可能であるコンピュータソフトウェア、例えば、BLAST、ALIGN または Megalign (DNASTAR) ソフトウェアを使用して、成し遂げられ得る。当業者であれば、比較する配列の完全長にわたって最大限のアラインメントを成し遂げるのに必要な何らかのアルゴリズムを含めた、アラインメントを測定するための適切なパラメータを決定することができる。いくつかの実施形態では、所与の基準配列に対する、それとの、またはそれと対比したときの、所与の候補配列(あるいは、所与の基準配列に対する、それとの、またはそれと対比したときの特定のアミノ酸配列同一性パーセントを有するまたは含む所与の候補配列、とも表現され得る)のアミノ酸配列同一性パーセントは、以下:

$$100 \times (A / B \text{ の分数})$$

のとおり計算され、式中、A は、候補配列と基準配列とのアラインメントにおいて同一であると評価されたアミノ酸残基の数であり、B は、基準配列中のアミノ酸残基の総数である。候補配列の長さが基準配列の長さと同じでないいくつかの実施形態では、基準配列に対する候補配列のアミノ酸配列同一性パーセントは、候補配列に対する基準配列のアミノ酸配列同一性パーセントと等しくはならないであろう。

【0514】

2つのポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列は、上記のように最大限の一致のためのアラインメントを行ったときに2つの配列の中のヌクレオチドまたはアミノ酸の配列が同じである場合に、「同一である」といわれている。2つの配列の比較は通常、配列が類似している局所領域の同定及び比較のために配列を比較枠にわたって比較することによって実施される。本明細書中で使用する場合、「比較枠」は、配列と同じ連続位置数の基準配列との比較が2つの配列の最適なアラインメントの後に行われ得る、少なくとも約15連続位置、約20連続位置、約25連続位置の、またはそれより大きな(例えば、約30～約75連続位置、または約40～約50連続位置の)セグメントを指す。

【0515】

「治療すること(treating)」または「治療すること(to treat)」という用語は、本明細書中で使用される場合、対象におけるウイルス感染症(例えばインフルエンザ感染症などのウイルス感染症)の治療処置を指す。いくつかの実施形態では、治療処置は、ウイルス感染症の進行を減速させるもの、対象の転帰を改善するもの、及び／または感染症を排除するものであり得る。いくつかの実施形態では、対象におけるウイルス感染症の治療処置は、治療処置の非存在下でのウイルス感染症の状態及び／または症状と比較して、ウイルス感染症に関連する1つ以上の症候または症状を緩和または改善(alleviate or ameliorate of)するもの、ウイルス感染症の程度を弱めるもの、ウイルス感染症の状態を安定させる(つまり悪化させない)もの、ウイルス感染症の拡散を防止するもの、及び／またはウイルス感染症の進行を遅らせるもしくは減速させるものであり得る。

【0516】

「Tの平均値」という用語は、本明細書中で使用される場合、複合体の集団の中でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に複合しているノイラミニダーゼ阻害剤の単量体またはノイラミニダーゼ阻害剤の二量体の平均数を指す。いくつかの実施形態では、複合体

10

20

30

40

50

の集団の中で、Fcドメイン単量体に複合しているノイラミニダーゼ阻害剤の単量体またはノイラミニダーゼ阻害剤の二量体の平均数は1～20であり得る（例えば、Tの平均値は1～2、1～3、1～4、1～5、5～10、10～15、または15～20である）。いくつかの実施形態では、Tの平均値は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である。

【0517】

「対象」という用語は、本明細書中で使用される場合、ヒト、非ヒト霊長類または他の哺乳動物、例えば、限定されないが、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、シチメンチョウ、ヤギ、魚類、サル、ニワトリ、ラット、マウス、及びヒツジであり得る。

【0518】

「治療の有効量」という用語は、本明細書中で使用される場合、対象において所望の効果をもたらす上で、または本明細書に記載の症状もしくは障害（例えばウイルス感染症、例えばインフルエンザ感染症）を有する対象を治療する上で有効である量、例えば薬学的用量を指す。本明細書において「治療の有効量」が、1回分以上の用量または任意の投薬量もしくは経路及び／または単独もしくは他の治療剤（例えば本明細書に記載の抗ウイルス剤）との組合せで所望の治療的及び／または予防的効果をもたらす量と解釈され得ることも、理解されるべきである。例えば、ウイルス感染症の治療のために使用される本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）を投与することに関して、複合体の有効量は、例えば、複合体の投与なしで得られる応答と比較してウイルス感染症の進行を予防する、減速させるまたは逆転させるのに十分な量である。

【0519】

本明細書中で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、少なくとも1つの有効成分（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）、ならびに有効成分を投与方法に適したものにすることを可能にする1つ以上の賦形剤及び希釈剤を含有する、医療用または医薬製剤を指す。本開示の医薬組成物は、本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）に適合する薬学的に許容される成分を含む。

【0520】

本明細書中で使用する場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物中の賦形剤または希釈剤を指す。例えば、薬学的に許容される担体は、活性な複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、または（M-I）～（M-VI）のいずれか1つの複合体）を懸濁または溶解させることができるビヒクルであり得る。薬学的に許容される担体は、製剤の他成分との相溶性を有しレシピエントに有害でないものでなければならない。本開示において、薬学的に許容される担体は、本明細書に記載の複合体に十分な薬学的安定性を提供するものでなければならない。担体の性質は投与様式によって様々である。例えば、経口投与のためには固体担体が好ましく、静脈内投与のためには水溶液担体（例えば、WFI、及び／または緩衝液）が一般的に使用される。

【0521】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書中で使用される場合、健全な医学的判断の範囲内で過度の毒性、刺激及び／またはアレルギー反応を伴わずに本明細書に記載の方法における使用に適する、本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）の塩を表す。薬学的に許容される塩は当技術分野でよく知られている。例えば、薬学的に許容される塩は、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Eds. P. H. Stahl and C. G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008に記載されている。塩は、本明細書に記載の複合体の最終的な単離及び精製の間に系中で調製され得るか、または別々に、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによって調製され得る。

【0522】

「薬物抗体比」または「DAR」という用語は、本明細書に記載の抗体、Fcドメインまたはアルブミンタンパク質に複合している低分子薬部分（例えば、低分子薬単量体または二量体の平均数）の平均数を指す。本明細書に記載のいくつかの実施形態では、DARは（例えば式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）の中の）「T」で表される。本明細書中で使用する場合、Fcドメイン、抗体またはアルブミンタンパク質に複合している各単量体部分（例えば各々のザナミビルまたはペラミビル単量体）または各二量体部分（例えば各々のザナミビル二量体またはペラミビル二量体）は1.0のDAR値（例えば1.0の「T」値）に相当する。例えば、4つのザナミビル単量体に複合したFcドメインは4.0のDAR（例えば4.0の「T」）を有することになる。4つのザナミビル二量体（例えば計8つのザナミビル分子）に複合したFcドメインも4.0のDAR（例えば4.0の「T」）を有することになる。DARは、分子の集団、例えば、Fcドメイン、抗体またはアルブミンタンパク質の集団の平均DARとしても算出され得る。DAR値は、薬物の有効性、力価、薬物動態または毒性に影響を与え得る。

10

【0523】

「約」という用語は、本明細書中で使用される場合、±5%の偏差（a d e b y w a y o f t i o n）を表す。例えば、約10%は9.5%～10.5%を意味する。

【0524】

値の範囲に示されるいかなる値も、上限と下限の両方、ならびに上限及び下限の範囲の中に入っている任意の値を含む。

20

【0525】

「（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）」という用語は、本明細書中で使用される場合、（1）、（2）、（3）、（4）、（5）、（D-I）、（D-II）、（D-II-1）、（D-II-2）、（D-II-3）、（D-II-4）、（D-II-5）、（D-II-6）、（D-II-7）、（D-II-8）、（D-II-9）、（D-II-10）、（D-III）、（D-III-1）、（D-III-2）、（D-III-3）、（D-III-4）、（D-III-5）、（D-III-6）、（D-III-7）、（D-III-8）、（D-III-9）、（D-IV）、（D-IV-1）、（D-IV-2）、（D-V）、（D-V-1）、（D-V-2）、（D-V-3）、（D-V-4）、（D-V-5）、（D-V-6）、（D-V-7）、（D-V-8）、（D-V-9）、（D-V-10）、（D-VI）、（D-VI-1）、（D-VI-2）、（D-VI-3）、（D-VI-4）、（D-VI-5）、（D-VI-6）、（D-VI-7）、（D-VI-8）、（D-VI-9）、（D-VII）、（D-VIII）、（D-VIII-1）、（D-VIII-2）、（D-VIII-3）、（D-VIII-4）、（D-VIII-5）、（D-VIII-6）、（D-VIII-7）、（D-VIII-8）、（D-VIII-9）、（D-VIII-10）、（D-VIII-11）、（D-IX）、（D-IX-1）、（D-IX-2）、（D-IX-3）、（D-IX-4）、（D-IX-5）、（D-IX-6）、（D-X）、（D-X-1）、（D-X-2）、（D-X-3）、（D'-I）、（M-I）、（M-II）、（M-II-1）、（M-II-2）、（M-II-3）、（M-II-4）、（M-II-5）、（M-II-6）、（M-II-7）、（M-II-8）、（M-II-9）、（M-II-10）、（M-III）、（M-III-1）、（M-III-2）、（M-III-3）、（M-III-4）、（M-III-5）、（M-III-6）、（M-III-7）、（M-III-8）、（M-III-9）、（M-IV）、（M-IV-1）、（M-IV-2）、（M-V）、（M-V-1）、（M-V-2）、（M-V-3）、（M-V-4）、（M-V-5）、（M-V-6）、（M-V-7）、（M-V-8）、（M-V-9）、（M-V-10）、（M-VI）、（M-VI-1）、（M-VI-2）、（M-VI-3）、（M-VI-4）、（M-VI-5）、（M-VI-6）、（M-VI-7）、（M-VI-8）

30

40

50

)、(M-VI-9)、(M-VII)、(M-VIII)、(M-VIII-1)、(M-VIII-2)、(M-VIII-3)、(M-VIII-4)、(M-VIII-5)、(M-VIII-6)、(M-VIII-7)、(M-VIII-8)、(M-VIII-9)、(M-VIII-10)、(M-VIII-11)、(M-IX)、(M-IX-1)、(M-IX-2)、(M-IX-3)、(M-IX-4)、(M-IX-5)、(M-IX-6)、(M-X)、(M-X-1)、(M-X-2)、(M-X-3)、または(M'-I)のいずれか1つの式を表す。

【0526】

本明細書に記載の複合体の他の特徴及び利点は以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0527】

【図1】ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体をFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに例えばリンカーによって複合させる例示的な方法を描写した画像である。

【図2】配列番号1の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図3】配列番号3の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図4】配列番号5の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図5】配列番号7の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図6】配列番号9の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図7】配列番号12の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図8】配列番号14の配列を有するFcドメイン単量体から形成されたFcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEならびに模式図を示す。

【図9】複合体1の非還元SDS-PAGEを示す。

【図10】複合体2の非還元SDS-PAGEを示す。

【図11】複合体3の非還元SDS-PAGEを示す。

【図12】複合体4の非還元SDS-PAGEを示す。

【図13】複合体5の非還元SDS-PAGEを示す。

【図14】複合体6の非還元SDS-PAGEを示す。

【図15】Int-2及び複合体1のH1N1ノイラミニダーゼ阻害アッセイからのIC50値を示すグラフである。

【図16】複合体1～6のH1N1ノイラミニダーゼ阻害アッセイからのIC50値を示すグラフである。

【図17】複合体1～6のH3N2ノイラミニダーゼ阻害アッセイからのIC50値を示すグラフである。

【図18】A～Cは、複合体3(A)、複合体4(B)または複合体6(C)で処理されたA549細胞の細胞生存率(the cell by way of bility)を示す一連のグラフである。

【図19-1】A～Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W SN/33 H1N1(A)、A/Wyoming/3/03 H3N2(B)、A/California/04/09 H1N1 pdm(C)、A/Vietnam/1203/04 H5N1 HALo(D)、またはB/Lee/40 Victoria(E)の成長を阻害する複合体3の能力を示す一連のグラフである。

【図19-2】A～Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W

10

20

30

40

50

SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、A/Vietnam/1203
/04 H5N1 HALo (D)、またはB/Lee/40 Victoria (E) の
成長を阻害する複合体3の能力を示す一連のグラフである。

【図20-1】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、A/Vietnam/1203
/04 H5N1 HALo (D)、またはB/Lee/40 Victoria (E) の
成長を阻害する複合体4の能力を示す一連のグラフである。

【図20-2】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、A/Vietnam/1203
/04 H5N1 HALo (D)、またはB/Lee/40 Victoria (E) の
成長を阻害する複合体4の能力を示す一連のグラフである。

【図21-1】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、A/Vietnam/1203
/04 H5N1 HALo (D)、またはB/Lee/40 Victoria (E) の
成長を阻害する複合体6の能力を示す一連のグラフである。

【図21-2】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、A/Vietnam/1203
/04 H5N1 HALo (D)、またはB/Lee/40 Victoria (E) の
成長を阻害する複合体6の能力を示す一連のグラフである。

【図22-1】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、B/Lee/40 Victo
ria (D)、またはA/Vietnam/1203/04 (E) の成長を阻害する複合
体6の能力をオセルタミビルと比較して示す一連のグラフである。

【図22-2】A~Eは、ヒト上皮細胞において病原性インフルエンザウイルス株A/W
SN/33 H1N1 (A)、A/Wyoming/3/03 H3N2 (B)、A/Ca
lifornia/04/09 H1N1 pdm (C)、B/Lee/40 Victo
ria (D)、またはA/Vietnam/1203/04 (E) の成長を阻害する複合
体6の能力をオセルタミビルと比較して示す一連のグラフである。

【図23】Fc(hIgG1) 単独と比較して複合体6の相対マウス血清濃度を示すグラ
フである。

【図24】致死性マウスインフルエンザモデルにおけるマウス体重に対する複合体6の影
響を示すグラフである。試験は実施例29に記載のとおり実施した。

【図25】致死性マウスインフルエンザモデルにおける生存率に対する複合体6の影響を
示すグラフである。試験は実施例29に記載のとおり実施した。

【図26】致死性マウスインフルエンザモデルにおけるマウス体重に対する複合体6の影
響を示すグラフである。試験は実施例30に記載のとおり実施した。

【図27】致死性マウスインフルエンザモデルにおける生存率に対する複合体6の影響を
示すグラフである。試験は実施例30に記載のとおり実施した。

【図28】アミノ酸残基、例えば表面露出リジンの窒素原子に対するオキシム複合によっ
てノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体をFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc
結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに例え
ばリンカーによって複合させる方法を描写した画像である。

【図29】アミノ酸残基、例えば表面露出リジンの窒素原子に対するチオエーテル複合によ
ってノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体をFcドメイン単量体、Fcドメイン

10

20

30

40

50

、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに例えばリンカーによって複合させる方法を描写した画像である。

【図30】再架橋システイン複合、例えばFcドメイン単量体またはFcドメインにおける2つのヒンジシステインの硫黄原子対に対する再架橋システイン複合によってノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体をFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに例えばリンカーによって複合させる方法を描写した画像である。

【図31】A～Fは、致死性マウスインフルエンザモデルにおける複合体6で処理されたマウスの生存率を示す一連のグラフである。オセルタミビル（タミフル（商標））対照、20mg/kg、1日2回、感染の8時間後から開始（A）；複合体6、50mg/kg、感染の28日前に1回分の用量（B）；複合体6、10mg/kg、感染の28日前に1回分の用量（C）；複合体6、5mg/kg、感染の28日前に1回分の用量（D）；複合体6、2.5mg/kg、感染の28日前に1回分の用量（E）；または複合体6、1.25mg/kg、感染の28日前に1回分の用量（F）のいずれかでマウスを処理した。この試験は実施例33に記載のとおり実施した。

【図32】A～Fは、致死性マウスインフルエンザモデルにおける生存率によって判定したとき複合体6がオセルタミビル（タミフル（商標））と比較して処理枠を広げることを示す一連のグラフである。感染の4時間前にビヒクル（PBS）、Fc単独 10mpk、もしくは複合体6（A）；感染の8時間後に複合体6もしくはオセルタミビル（タミフル（商標））（B）；感染の24時間後に複合体6もしくはオセルタミビル（タミフル（商標））（C）；感染の48時間後に複合体6もしくはオセルタミビル（タミフル（商標））（D）；感染の72時間後に複合体6もしくはオセルタミビル（タミフル（商標））（E）；または感染の96時間後に複合体6もしくはオセルタミビル（タミフル（商標））（F）のいずれかでマウスを処理した。試験は実施例34に記載のとおり実施した。

【図33】14日間ラット用量範囲探索毒性試験において複合体6の投与後に体重増加に対する有意な影響が全く認められなかったことを示すグラフである。試験は実施例35に記載のとおり実施した。

【図34】A～Dは、致死性マウスインフルエンザモデルにおける生存率によって判定したとき複合体6がオセルタミビル（タミフル（商標））と比較して処理枠を広げることを示す一連のグラフである。オセルタミビル（タミフル（商標））対照、20mg/kg、1日2回、感染の8時間後から開始（A）；複合体6、10mg/kg、感染の4時間前に1回分の用量（B）；複合体6、2mg/kg、感染の4時間前に1回分の用量（C）；または複合体6、0.4mg/kg、感染の4日前に1回分の用量（D）のいずれかでマウスを処理した。試験は実施例37に記載のとおり実施した。

【図35】致死性マウスインフルエンザモデルにおけるマウス体重に対する複合体6の影響を示すグラフである。試験は実施例37に記載のとおり実施した。

【図36】複合体6をIV投与した後の7日間ラット薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例38に記載のとおり実施した。

【図37】複合体6をIV投与した後の14日間ラット薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例39に記載のとおり実施した。

【図38】複合体6のIV及びSC投与を比較する28日間ラット薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例40に記載のとおり実施した。

【図39】複合体6をIV投与した後の28日間非ヒト霊長類薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例41に記載のとおり実施した。

【図40】複合体6をIV投与した後のマウス肺分布薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例42に記載のとおり実施した。

【図41】複合体6のIV、SC及びIM投与を比較する5日間マウス薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例43に記載のとおり実施した。

【図42】複合体8の非還元SDS-PAGEを示す。

【図43】複合体6の構造を示す。

10

20

30

40

50

【図 4 4】37℃で24時間インキュベートされた複合体6を対照及び無希釈化合物と比較する、試験管内での24時間マウス血漿中安定性試験を示すグラフである。

【図 4 5】37℃で24時間インキュベートされた複合体6を対照及び無希釈化合物と比較する、試験管内での24時間ヒト血漿中安定性試験を示すグラフである。

【図 4 6】マウス肝臓ミクロソーム細胞において37℃で24時間インキュベートされた複合体6を、対照としての加熱殺滅マウス肝臓ミクロソーム細胞と比較する、24時間マウス肝臓ミクロソーム安定性試験を示すグラフである。

【図 4 7】ヒト肝臓ミクロソーム細胞において37℃で24時間インキュベートされた複合体6を、対照としての加熱殺滅マウス肝臓ミクロソーム細胞と比較する、24時間ヒト肝臓ミクロソーム安定性試験を示すグラフである。

【図 4 8】ウイルス攻撃後の15日間にわたるマウスにおける体重変化%を示すグラフである。試験は実施例66に記載のとおり実施した。

【図 4 9】ウイルス攻撃後の15日間にわたるマウスの生存率%を示すグラフである。試験は実施例66に記載のとおり実施した。

【図 5 0】hIgG1 Fc (WT) 及び hIgG1 Fc (N297A) と比較して複合体6及び複合体12のFcγ受容体IIIAに対する結合性を示すグラフである。試験は実施例67に記載のとおり実施した。

【図 5 1】Fcγ受容体IIIAに対する複合体6及び複合体の結合性を示すグラフである。試験は実施例67に記載のとおり実施した。

【図 5 2】複合体6をIV投与した後の7日間非ヒト霊長類毒物動態試験を示すグラフである。試験は実施例68に記載のとおり実施した。

【図 5 3】複合体6のIV及びSC投与を比較する28日間非ヒト霊長類薬物動態試験を示すグラフである。試験は実施例68に記載のとおり実施した。

【図 5 4】複合体12の非還元SDS-PAGEを示す。

【図 5 5】異なる薬物抗体比(DAR)の値を有する複合体13(複合体13a、複合体13b、複合体13c、複合体13d、複合体13e、複合体13f及び複合体13g)の非還元SDS-PAGEを示す。

【図 5 6】ウイルス攻撃後の35日間にわたる免疫低下マウスの生存率%を示すグラフである。0.3mg/kg 複合体6処理群は100%の生存率のままであったが、明確に示すためにグラフ中で少しずらされている。試験は実施例95に記載のとおり実施した。

【図 5 7】ウイルス攻撃後の35日間にわたる免疫低下マウスにおける体重変化%を示すグラフである。試験は実施例95に記載のとおり実施した。

【図 5 8】A型インフルエンザ(H1N1)に感染したマウスモデルの肺において複合体6の投与が用量依存的ウイルスクリアランスをもたらすこと、及びこのウイルスクリアランスがPBS対照、Fc単独対照またはオセルタミビル対照に比べてより大きいことを示すグラフである。この試験は実施例96に記載のとおり実施した。

【図 5 9】A型インフルエンザ(H1N1)に感染したマウスモデルの肺において複合体6の投与が炎症性サイトカインの用量依存的減少をもたらすことを示すグラフである。この試験は実施例97に記載のとおり実施した。

【図 6 0】BALB/c SCID(免疫低下)マウス及びCD-1マウス(免疫正常)における複合体6の薬物動態を示すグラフである。この試験は実施例98に記載のとおり実施した。

【図 6 1】複合体33を描いた画像である。

【図 6 2】A~Bは、LD₅₀の3倍のマウス適合性A型インフルエンザPR/8/1934(H1N1)で鼻腔内攻撃されたBALB/cマウスにおける体重変化(%)を示すグラフである。この試験は実施例133に記載のとおり実施した。

【図 6 3 A】感染後4日目のウイルス負担量を示すグラフである。この試験は実施例133に記載のとおり実施した。

【図 6 3 B】感染後4日目のウイルス負担量の対数減少を示すグラフである。この試験は実施例133に記載のとおり実施した。

10

20

30

40

50

【図 6 4 A】P B S 対照または F c 単独対照と比較して A 型インフルエンザ（H 1 N 1）に感染したマウスモデルにおいて複合体 3 3 の投与がウイルス負担量の用量依存的減少をもたらすことを示すグラフである。この試験は実施例 1 3 3 に記載のとおり実施した。

【図 6 4 B】感染後 4 日目のウイルス負担量の対数減少を示すグラフである。この試験は実施例 1 3 3 に記載のとおり実施した。

【図 6 5】A ～ E は、複合体 3 3 の投与が T N F - α （A）、I L - 6（B）、I N F - γ （C）、M C P - 1（D）、及び M I P - 1 α （E）のサイトカインレベルの用量依存的倍率減少をもたらすことを示す一連の棒グラフである。この試験は実施例 1 3 3 に記載のとおり実施した。

【図 6 6】3 7 °C 及び 6 0 °C でのインキュベーション 7 日目における I n t - 8 0 の安定性を I n t - 4 と比較して示すクロマトグラフである。この試験は実施例 1 4 2 に記載のとおり実施した。

【図 6 7】ウイルス阻害剤による淘汰圧の下での薬剤耐性突然変異ウイルス株の出現の可能性を評価するために、複合体 6、オセルタミビル、バロキサビルまたは P B S 対照の存在下での A 5 4 9 細胞における A / C A / 0 9 p d m の連続継代を示すグラフである。この試験は実施例 1 4 7 に記載のとおり実施した。

【図 6 8】ウイルス阻害剤による淘汰圧の下での薬剤耐性突然変異ウイルス株の出現の可能性を評価するために、複合体 6、複合体 3 3、オセルタミビル、バロキサビルまたは P B S 対照の存在下での M D C K 細胞における A / W S N / 1 9 3 3 の連続継代を示すグラフである。この試験は実施例 1 4 7 に記載のとおり実施した。

【発明を実施するための形態】

【0 5 2 8】

本開示は、ウイルス感染症（例えばインフルエンザウイルス感染症）を治療するための複合体、組成物及び方法の特徴とする。本明細書に開示される複合体は、F c 単量体、F c ドメイン、F c 結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに複合した、ウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル、ペラミビル、またはその類縁体）の単量体または二量体を含む。複合体中のノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル、ペラミビル、またはその類縁体）はウイルス粒子の表面上のノイラミニダーゼを指向する。複合体中の F c 単量体または F c ドメインは免疫細胞上、例えば好中球上の F c γ R（例えば、F c R n、F c γ R I、F c γ R I I a、F c γ R I I c、F c γ R I I I a 及び F c γ R I I I b）に結合して食作用及びエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害（A D C C）を活性化させ、かくして、免疫細胞によるウイルス粒子の貪食及び破壊が引き起こされ、複合体の抗ウイルス活性がさらに増強される。アルブミンまたはアルブミン結合ペプチドは、例えばアルブミンとリサイクリング胎児性 F c 受容体との結合によって、複合体の半減期を延ばし得る。そのような組成物は、ウイルス成長を阻害する方法、ならびにウイルス感染症、例えば、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス及び C 型インフルエンザウイルスに起因するものを治療する方法において有用である。

【0 5 2 9】

I. ウイルス感染症

本明細書に記載の化合物及び医薬組成物（例えば、式（1）～（5）、（D - I）～（D - X）、（D' - I）、（M - I）～（M - X）、または（M' - I））は、ウイルス感染症（例えばインフルエンザウイルス感染症、例えば、A 型、B 型、C 型インフルエンザ、またはパラインフルエンザ）を治療するために使用され得る。

【0 5 3 0】

ウイルス感染症とは、宿主生物（例えばヒト対象）における病原となるウイルス（例えばインフルエンザウイルス）成長を意味する。ウイルス感染症は、ウイルス集団（複数可）の存在が宿主の体に損傷を与えている任意の状況であり得る。したがって、過剰量のウイルス集団が対象の体の中もしくは上に存在する場合、またはウイルス集団（複数可）の存在が対象の細胞もしくは他の組織に損傷を与えている場合、対象はウイルス感染症に

10

20

30

40

50

罹患している。

【0531】

インフルエンザは、「インフル」として一般に知られているが、インフルエンザウイルスによって引き起こされる感染性疾患である。症候は軽度～重度であり得る。最も一般的な症候としては、高熱、鼻水、喉の痛み、筋肉痛、頭痛、咳及び疲労感が挙げられる。これらの症候は典型的にはウイルスへの曝露の2日後から始まり、ほとんどのものは持続しても1週間未満である。しかしながら、咳は2週間よりも長く持続することがある。小児では吐き気及び嘔吐があり得るが、成人ではこれらはあまり一般的でない。インフルエンザの合併症には、ウイルス性肺炎、二次性細菌性肺炎、副鼻腔感染症、及び健康問題既往、例えば喘息既往もしくは心不全既往の悪化が含まれ得る。重度の合併症は、免疫系が弱っている対象、例えば、若年者、高齢者、免疫系を弱める病気を有する者、及び治療処置を受けている結果として免疫系が弱っている者において起こり得る。

10

【0532】

3種類のインフルエンザウイルス、すなわちA型、B型及びC型がヒト対象を侵す。大抵、ウイルスは咳またはくしゃみによって空気を介して拡散される。これは、大概は比較的短い距離にわたって起こると考えられている。それは、ウイルスで汚染された表面に触ってその後に口または目を触ることによっても拡散され得る。人は症候を示す前及び間の両方において他人への感染力を有し得る。感染は、ウイルスの存在について喉、痰または鼻を検査することによって確認され得る。複数の高速検査が利用可能であるが、結果が陰性であってもなお感染している可能性がある。インフルエンザ感染の診断にはウイルスのRNAを検出するポリメラーゼ連鎖反応の一種が用いられ得る。

20

【0533】

II. 本開示の複合体

本明細書では、ウイルス感染症（例えばインフルエンザ感染症）の治療に有用な合成複合体を提供する。本明細書に開示される複合体は、1つ以上の単量体ノイラミニダーゼ阻害剤に、または1つ以上の、2つのノイラミニダーゼ阻害剤の二量体（例えば、ザナミビル、スルホザナミビル、ペラミビル、A-315675、またはその類縁体から選択されるノイラミニダーゼ阻害剤）に複合した、Fcドメインまたはアルブミンタンパク質を含む。2つのノイラミニダーゼ阻害剤の二量体は、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、式（A-I）、（A-II）、（A-III）、（A-IV）、（A-V）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）、（A-IX）、（A-X）、（A-XI）または（A-XII）の第1ノイラミニダーゼ阻害剤）、及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、式（A-I）、（A-II）、（A-III）、（A-IV）、（A-V）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）、（A-IX）、（A-X）、（A-XI）または（A-XII）の第2ノイラミニダーゼ阻害剤）を含む。第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤はリンカーによって互いに繋がっている。

30

【0534】

理論に拘泥するものではないが、いくつかの態様において、本明細書に記載の複合体は、複合体中のノイラミニダーゼ阻害剤部分とウイルス粒子の表面上のタンパク質との相互作用によってウイルス粒子の表面に結合する（例えば、インフルエンザウイルス粒子の表面上のウイルス・ノイラミニダーゼ酵素に結合する）。ノイラミニダーゼ阻害剤は、感染宿主細胞の表面上のグリカン構造からシアル酸、すなわち末端ノイラミン酸残基を切り離して子孫ウイルスを遊離させ宿主細胞から周囲の未感染細胞へのウイルスの拡散を可能にするエンベロープ糖タンパク質であるノイラミニダーゼを妨害する。

40

【0535】

本発明の複合体は、Fcドメイン、Fc単量体またはFc結合ペプチドに複合したノイラミニダーゼ阻害剤単量体及び二量体を含む。本明細書に記載の複合体の中のFcドメインは免疫細胞上のFcγR（例えば、FcRn、FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIc、FcγRIIIa及びFcγRIIIb）に結合する。本明細書に記載の複合体の中のFcドメインと、免疫細胞上のFcγRとの結合は食作用及びエフェクター機能、

50

例えば抗体依存性細胞傷害（ADCC）を活性化させ、かくして、免疫細胞によるウイルス粒子の貪食及び破壊が引き起こされ、複合体の抗ウイルス活性がさらに増強される。

【0536】

本発明の複合体は、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに複合したノイラミニダーゼ阻害剤単量体及び二量体を含む。アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドは、例えばアルブミンとリサイクリング胎児性Fc受容体との結合によって、複合体の半減期を延ばし得る。

【0537】

本明細書に提供される複合体は、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つで表される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は、Fcドメインまたはアルブミンタンパク質に複合した1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は、Fcドメインまたはアルブミンタンパク質に複合した1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体を含む。いくつかの実施形態では、nが2である場合、E（Fcドメイン単量体）は二量体化してFcドメインを形成する。

【0538】

本明細書に記載の複合体は、当技術分野の利用可能な化学合成技術を用いて合成され得る。官能基が複合体形成で利用可能でない場合には、分子を当技術分野でよく知られている従来の化学合成技術を用いて誘導体化してもよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は1つ以上のキラル中心を含有する。複合体は、単離された各立体異性体、及びラセミ混合物を含めた様々な度合いのキラル純度の立体異性体の混合物を含む。それはまた、形成され得る様々なジアステレオマー、エナンチオマー及び互変異性体も包含する。

【0539】

ノイラミニダーゼ阻害剤

本明細書に記載の複合体の構成要素は、インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤部分である。インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤は、感染宿主細胞の表面上のグリカン構造からシアル酸、すなわち末端ノイラミン酸残基を切り離して子孫ウイルスを遊離させ宿主細胞から周囲の未感染細胞へのウイルスの拡散を可能にするエンベロープ糖タンパク質であるノイラミニダーゼを妨害する。インフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤の例としては、ザナミビル（リレンザ）、スルホザナミビル、A-315675、及びペラミビルが挙げられる。加えて、ザナミビル、スルホザナミビル、A-315675及びペラミビルの誘導体、例えば文献中に見出されるものは、ノイラミニダーゼ阻害剤活性を有し、本明細書の化合物のノイラミニダーゼ阻害剤部分として有用である（例えば、Hadhazi et al. A sulfozanamivir analogue has potent anti-influenza virus activity. ChemMedChem Comm. 13:785-789 (2018)、及びIn vitro characterization of A-315675, a highly potent inhibitor of A and B strain of influenza virus neuraminidases and influenza virus replication. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 46(4):1014-1021 (2002)を参照されたい）。

【0540】

本明細書に記載の複合体は2種類に分かれる：（1）Fcドメインまたはアルブミンタンパク質にノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が1つ以上複合したもの、及び（2）Fcドメインまたはアルブミンタンパク質にノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が1つ以上複合したもの。ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体は、リンカー、例えば本明細書に記載のリンカーによって互いに繋がっている。

【0541】

10

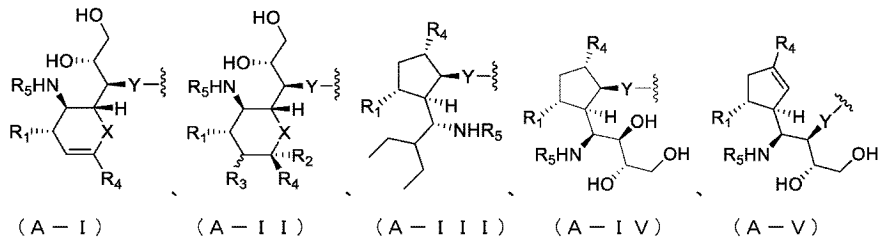
20

30

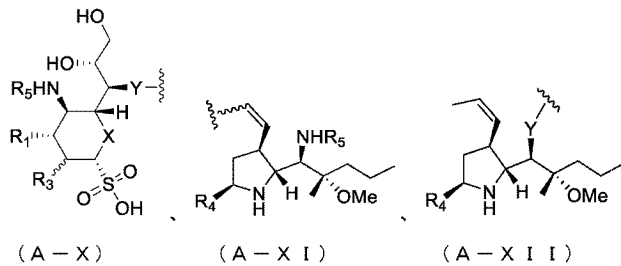
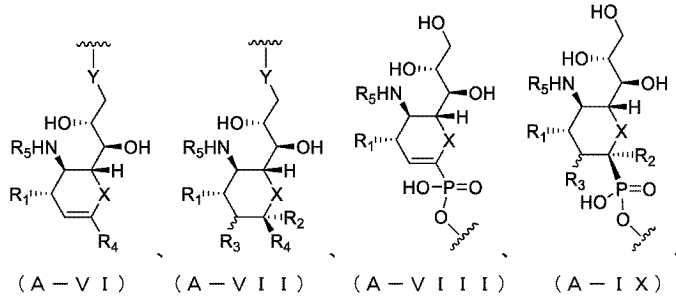
40

50

本発明のウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤には、ザナミビル、スルホザナミビル、A-315675、ペラマビル、及びその類縁体、例えば、式(A-I)～(A-XII)：【化367】



10



20

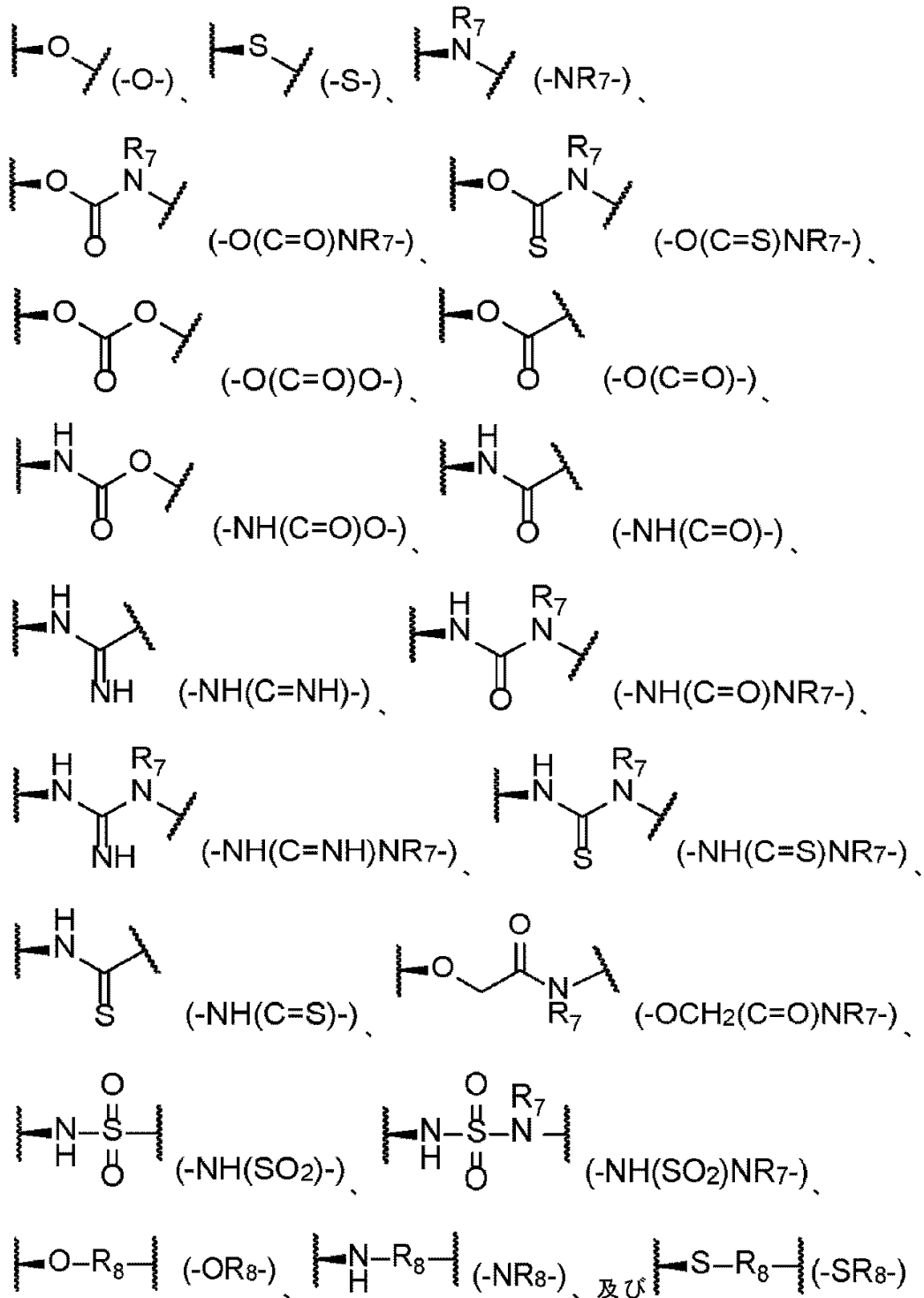
〔式中、 R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、 R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-Br$ から選択され、 R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、 R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、 X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、 Y は、

30

40

50

【化 3 6 8】

から選択され、R₆は、

10

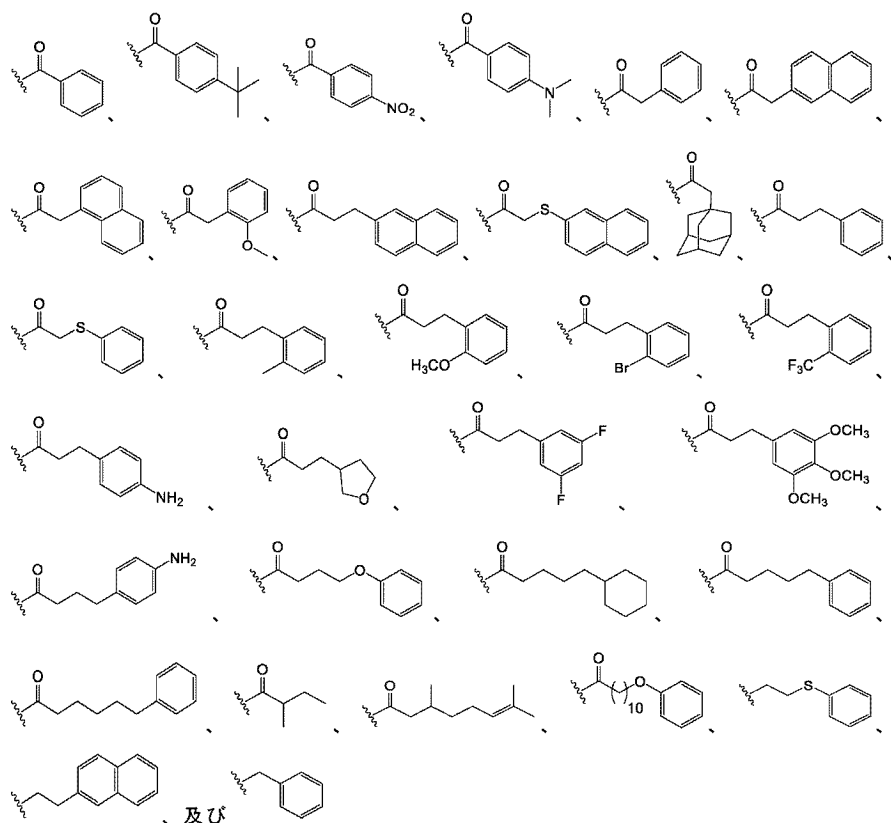
20

30

40

50

【化 3 6 9】



10

20

から選択され、R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択される]

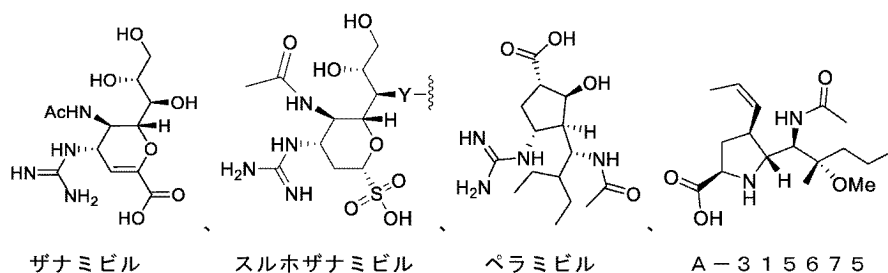
のウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤が含まれる。式 (A-I)、(A-II)、(A-III)、(A-IV)、(A-V)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII)、(A-IX)、(A-X)、(A-XI) または (A-XII) のウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤は、Y を介して複合体に共有結合しているのが最も好ましい。

30

【0542】

好ましくは、ウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤は、ザナミビル、スルホザナミビル、ペラミビルまたは A-315675:

【化 3 7 0】



ザナミビル

スルホザナミビル

ペラミビル

A-315675

40

から選択される。

【0543】

Fcドメインまたはアルブミンタンパク質にノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が繋がられている複合体

本明細書に記載の複合体は、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられた、Fcドメイン、Fc単量体、Fc結合ペプチド、及びアルブミンタンパク質

50

またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含む。2つのノイラミニダーゼ阻害剤の二量体は、第1ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、式（A-I）～（A-XII）の第1ウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤）、及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、式（A-I）～（A-XII）の第2ウイルス・ノイラミニダーゼ阻害剤）を含む。第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤は、リンカー、例えば本明細書に記載のリンカーによって互いに繋がっている。ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体のいくつかの実施形態では、第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤は同じである。いくつかの実施形態では、第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤は異なっている。

【0544】

ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体には、ザナミビルまたはその類縁体（例えば、（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）または（A-IX））のホモ二量体が含まれる。例えば、本発明のノイラミニダーゼ阻害剤二量体には、各A₁及び各A₂が、（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）及び（A-IX）から選択されるものである、構造A₁-L-A₂を有する二量体が含まれる。

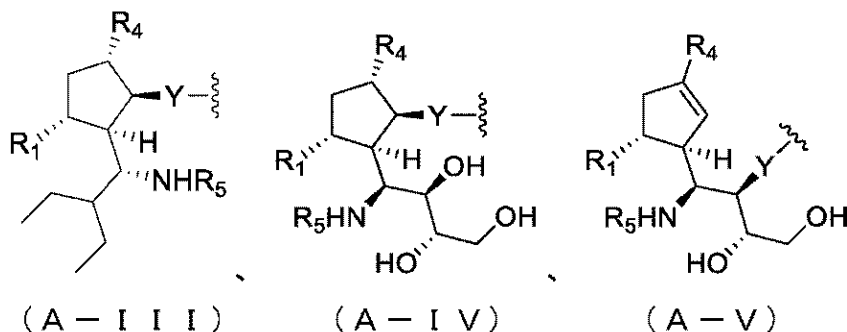
【0545】

ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体には、ペラミビルまたはその類縁体（例えば、（A-III）、（A-IV）または（A-V））のホモ二量体が含まれる。例えば、本発明のノイラミニダーゼ阻害剤二量体には、各A₁及び各A₂を（A-III）、（A-IV）及び（A-V）から選択されるものとする構造A₁-L-A₂を有する二量体が含まれる。ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体には、ザナミビルまたはその類縁体とその類縁体のペラミビル（peramivir of analogs thereof）（例えば（A-I）～（A-IX））を含んだヘテロ二量体が含まれる。例えば、本発明のノイラミニダーゼ阻害剤二量体には、各A₁を（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）及び（A-IX）から選択されるものとし、各A₂を（A-III）、（A-IV）及び（A-V）から選択されるものである、構造A₁-L-A₂を有する二量体が含まれる。

【0546】

いくつかの実施形態では、Tが1よりも大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各A₁-L-A₂は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載のA₁-L-A₂構造のいずれかから独立して選択され得る）。いくつかの実施形態では、Eは、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれより多くの異なるA₁-L-A₂部分と複合し得る。いくつかの実施形態では、Eは、第1A₁-L-A₂部分及び第2A₁-L-A₂部分と複合している。いくつかの実施形態では、第1A₁-L-A₂部分のA₁及びA₂は、式（A-III）～（A-V）：

【化371】



のいずれか1つから独立して選択され、第2A₁-L-A₂部分のA₁及びA₂は、式（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）または（A-IX）：

10

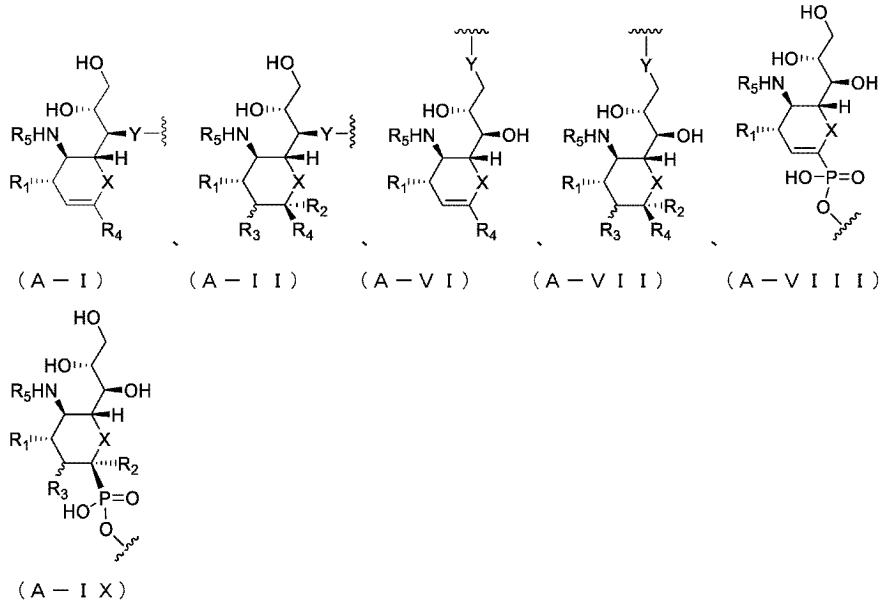
20

30

40

50

【化 3 7 2】



10

のいずれか 1 つから独立して選択される。

【0547】

20

いくつかの実施形態では、第 1 A₁ - L - A₂ 部分は E のリジン残基（例えば E の表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合しており、第 2 A₁ - L - A₂ 部分は E のシステイン残基（例えば E の表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合している。いくつかの実施形態では、第 1 A₁ - L - A₂ 部分は E のシステイン残基（例えば E の表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合しており、第 2 A₁ - L - A₂ 部分は E のリジン残基（例えば E の表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合している。

【0548】

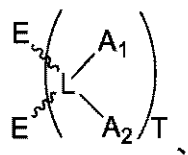
いくつかの実施形態では、本開示は、以下の式で表される複合体またはその薬学的に許容される塩を提供する：

30

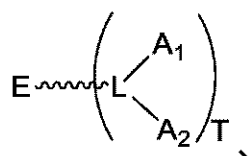
40

50

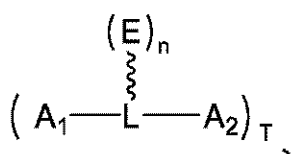
【化 3 7 3】



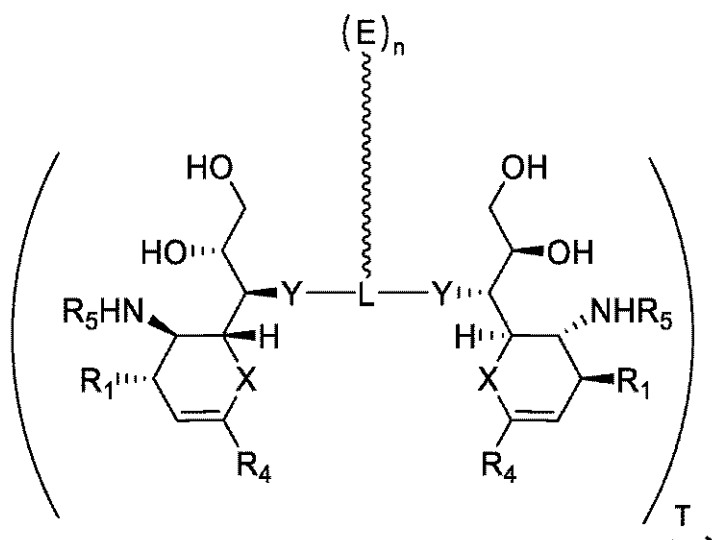
(1)



(3)



(D - I)



(D - I I)

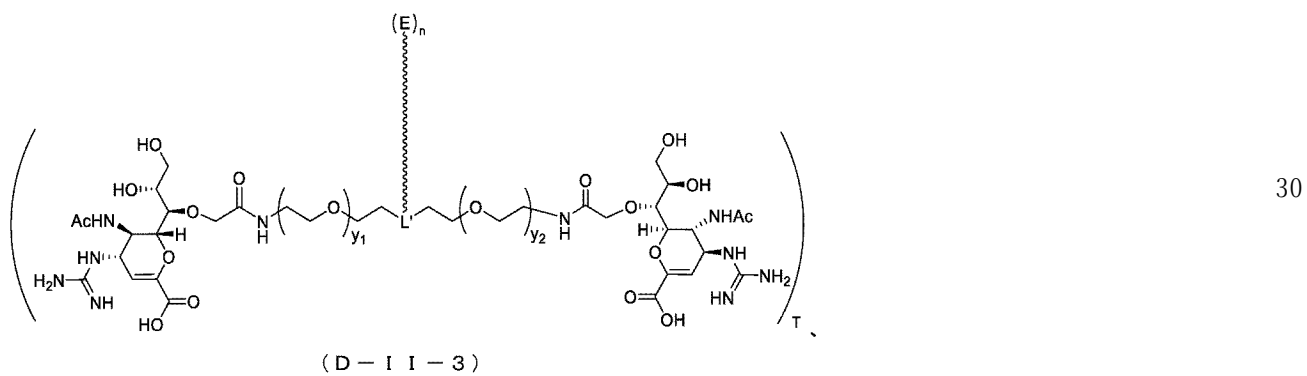
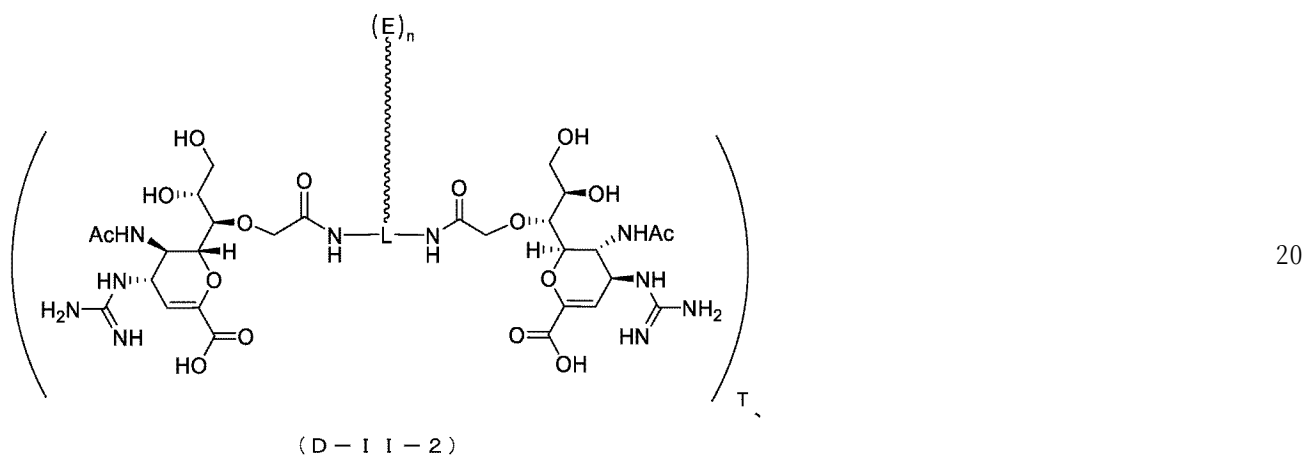
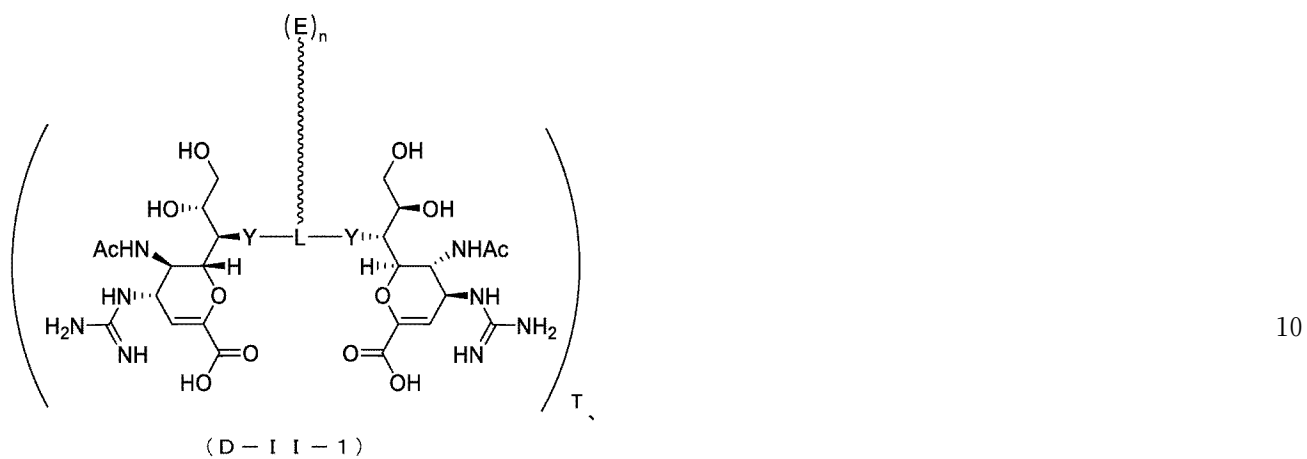
10

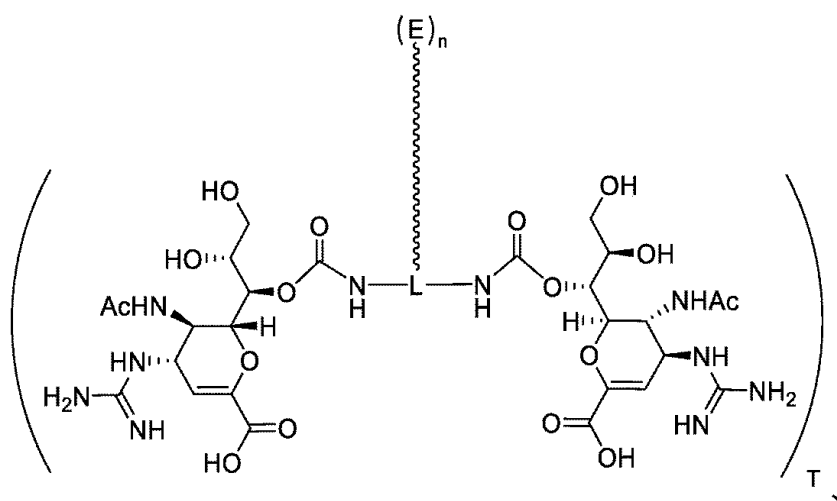
20

30

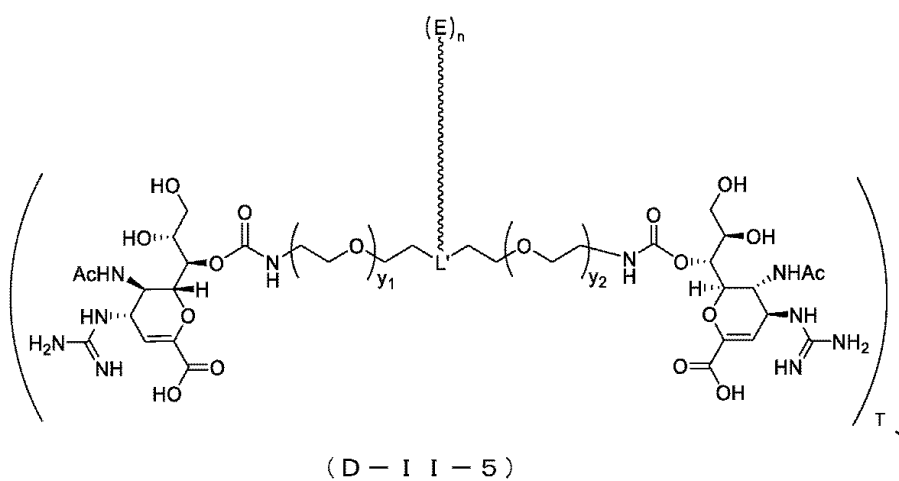
40

50

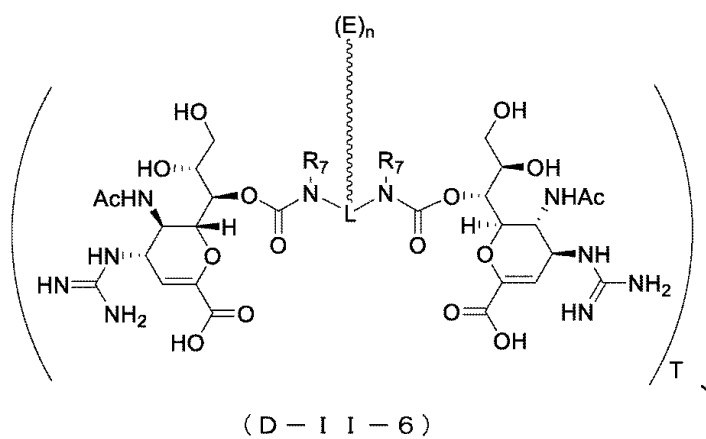




10



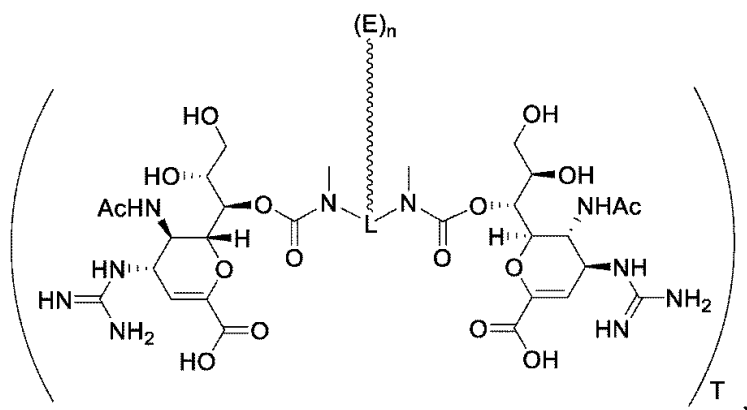
20



30

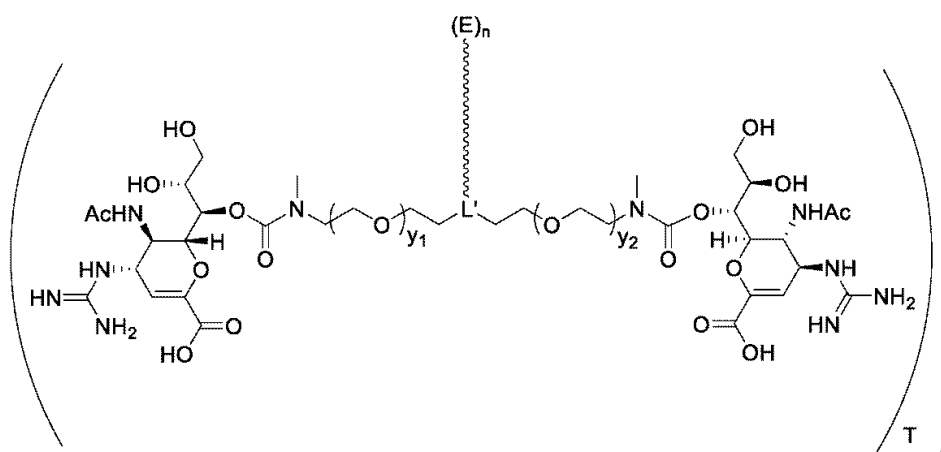
40

50



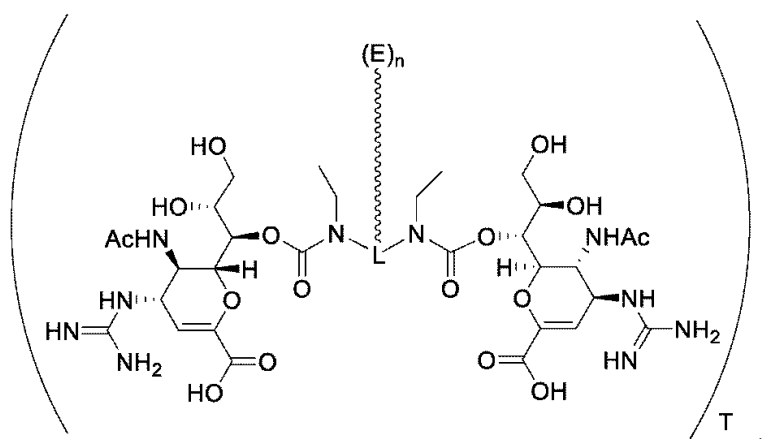
(D-III-7)

10



(D-III-8)

20

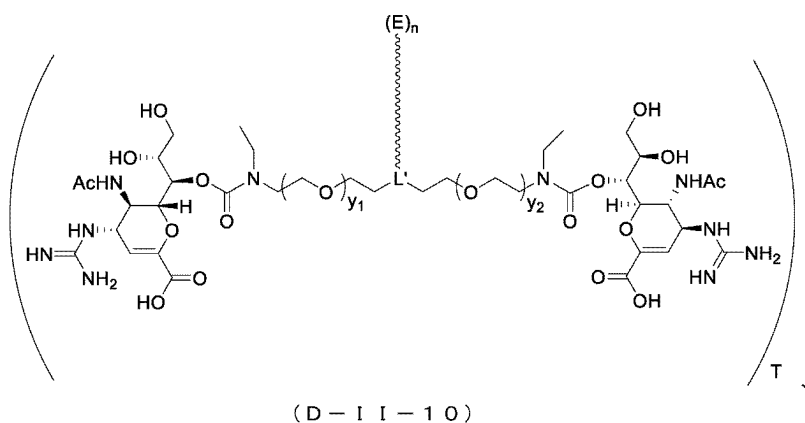


(D-III-9)

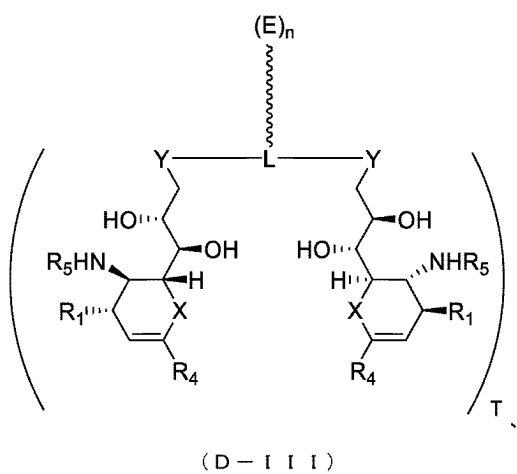
30

40

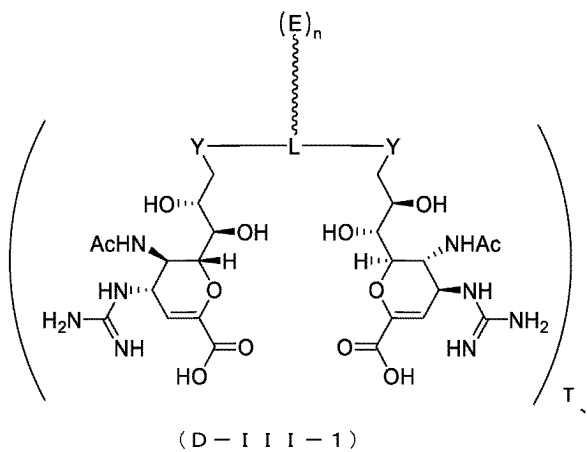
50



10



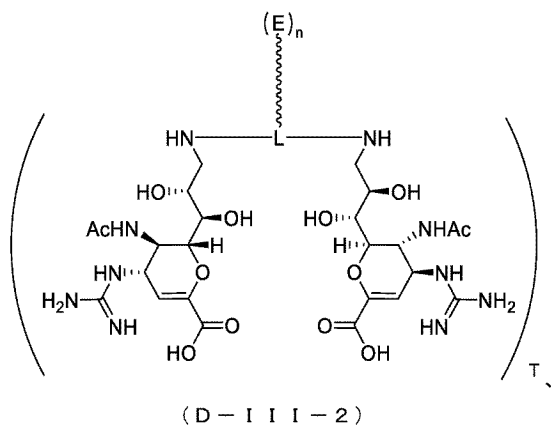
20



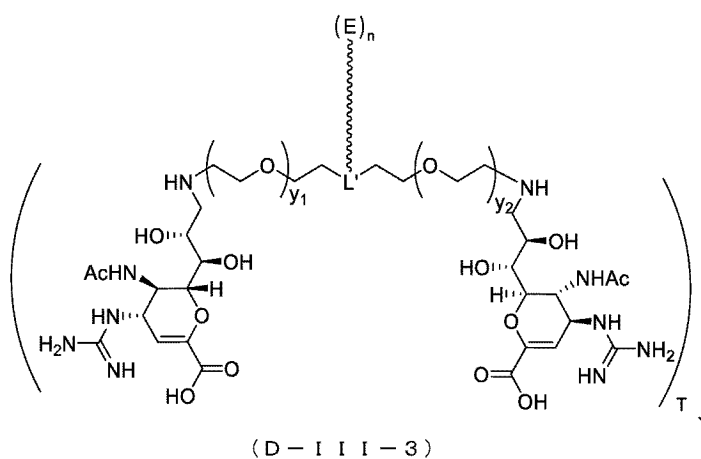
30

40

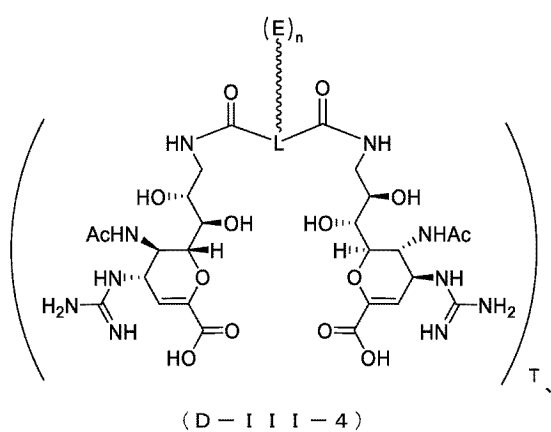
50



10



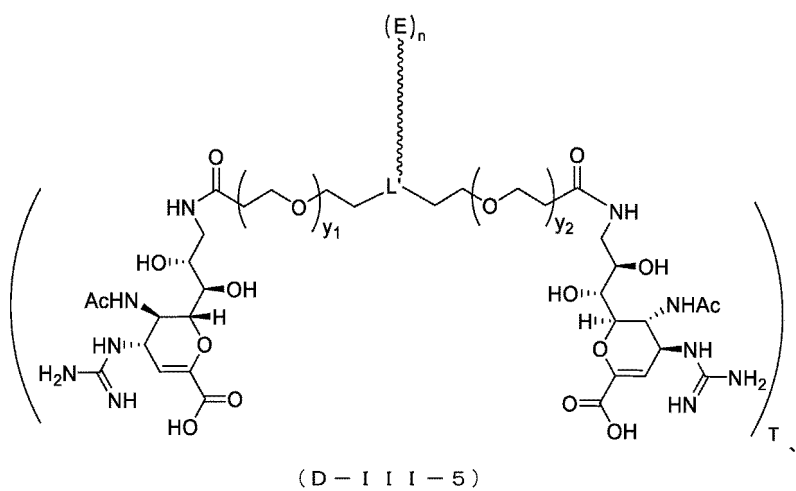
20



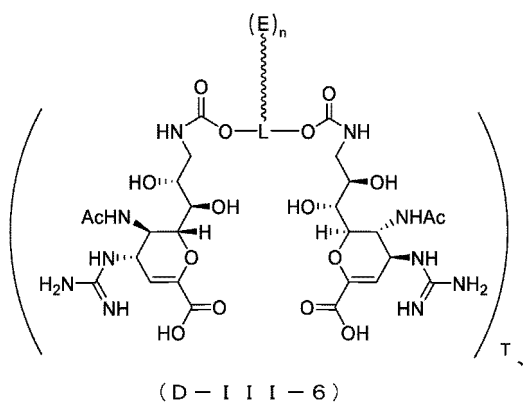
30

40

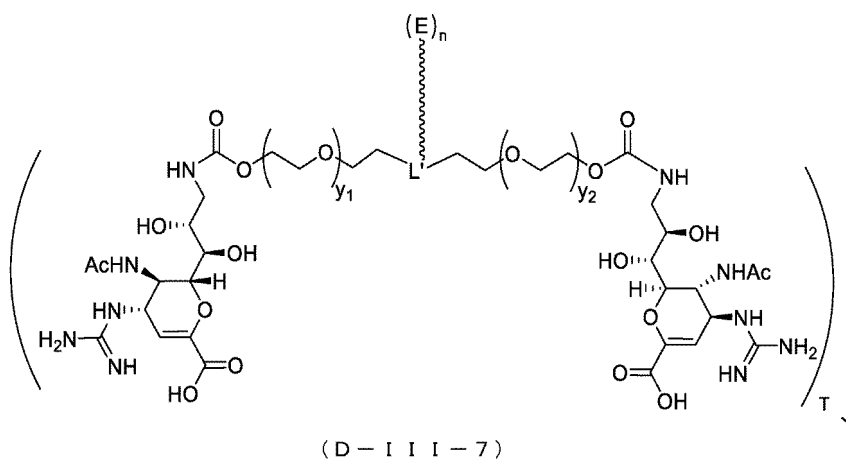
50



10



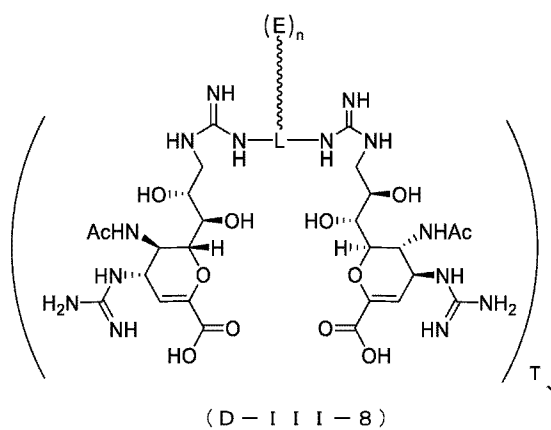
20



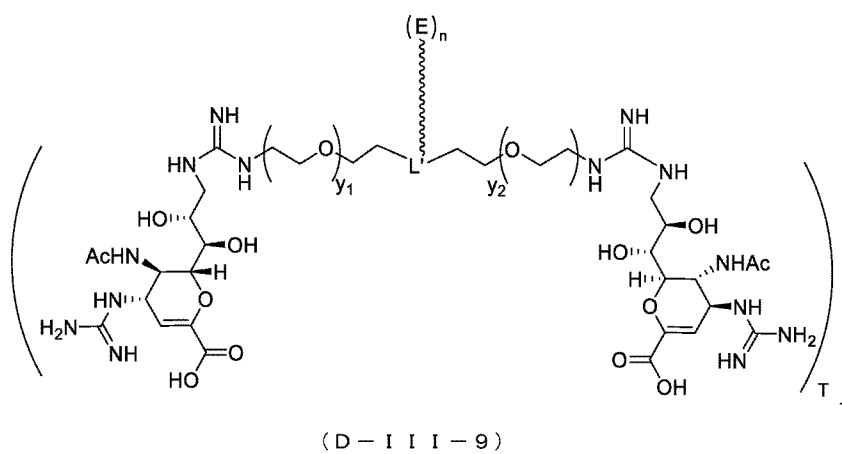
30

40

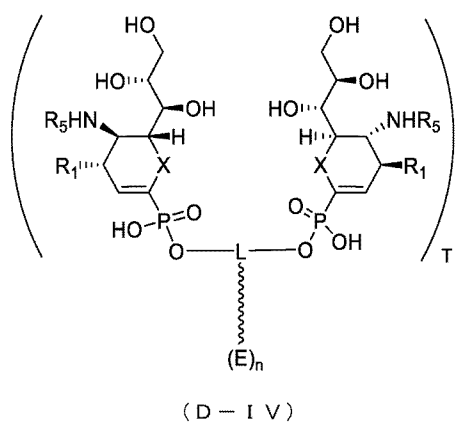
50



10



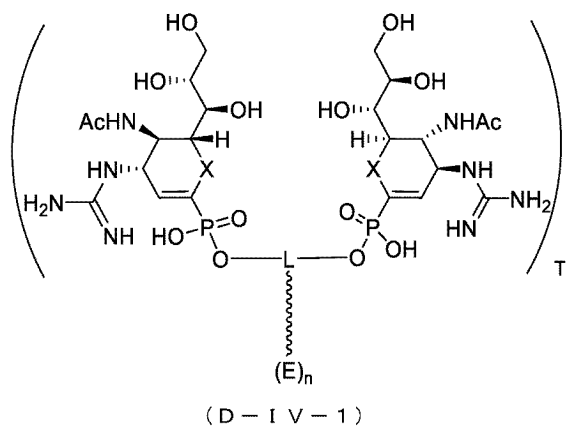
20



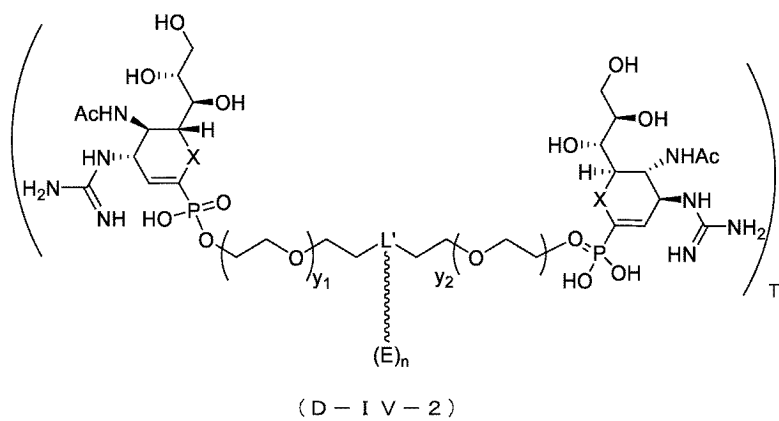
30

40

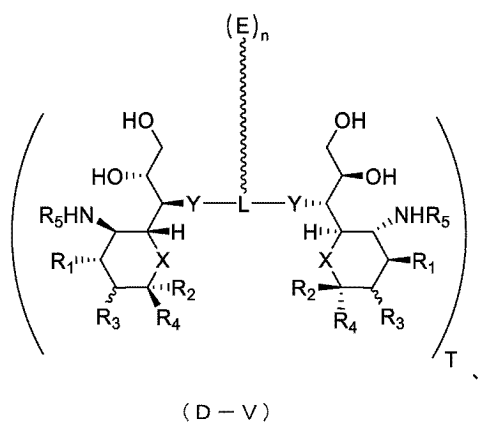
50



10



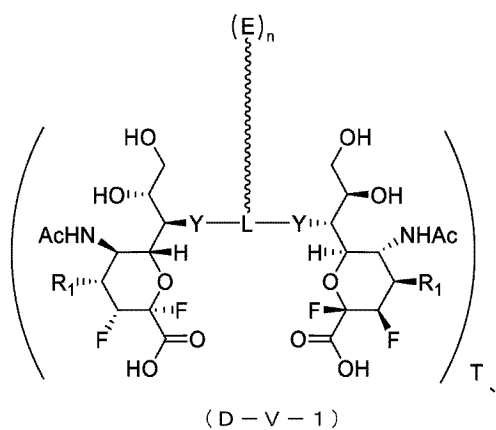
20



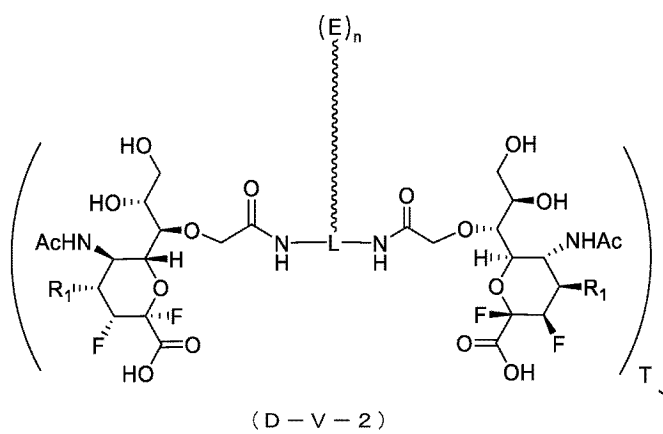
30

40

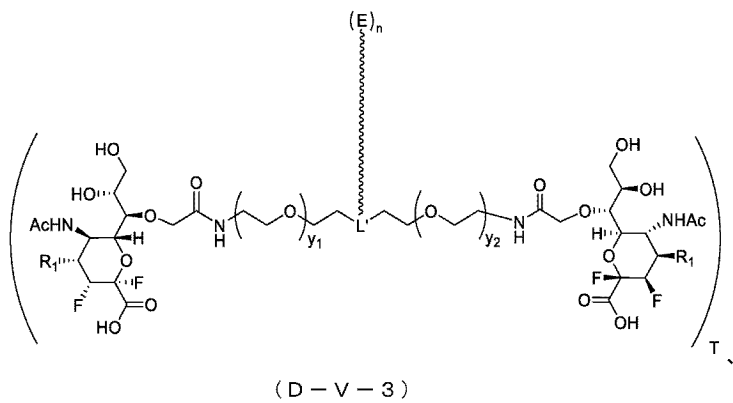
50



10



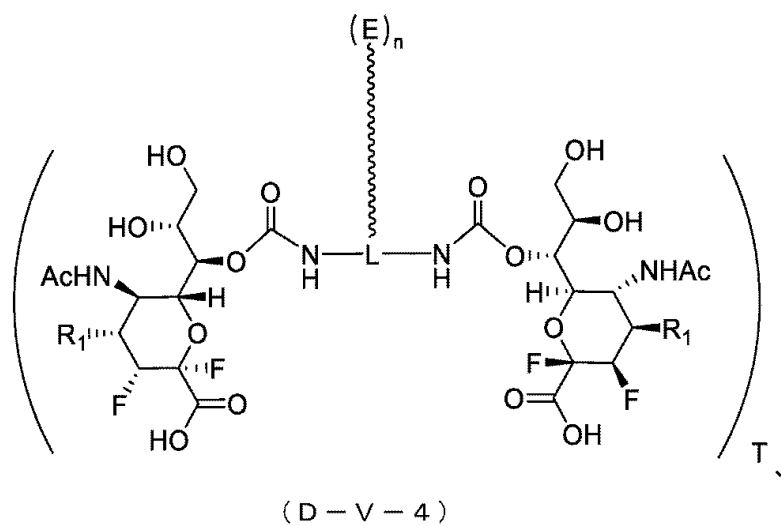
20



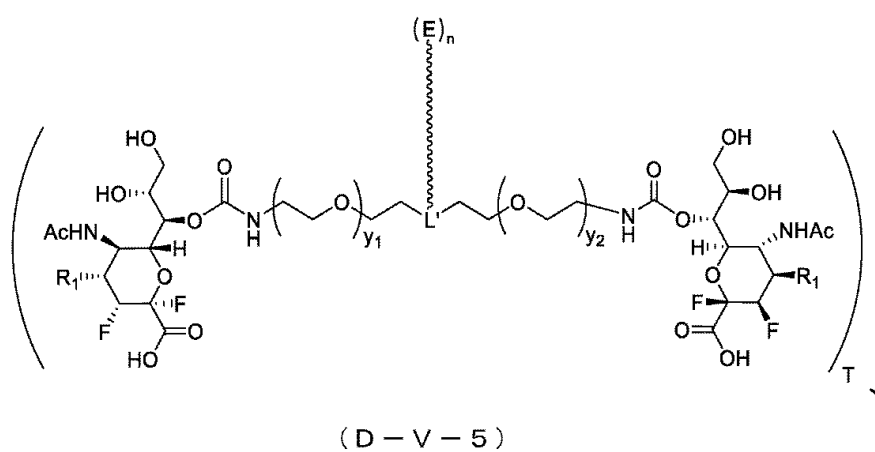
30

40

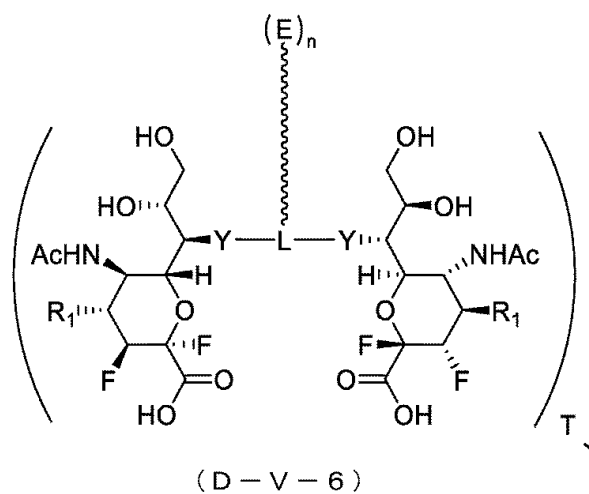
50



10



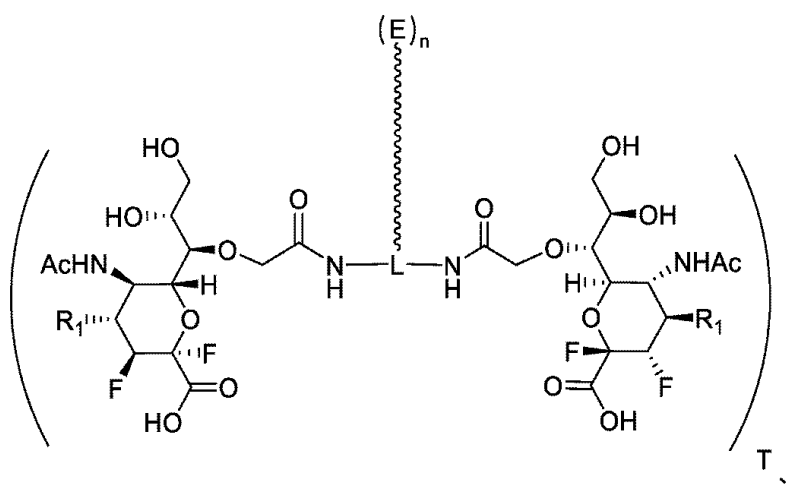
20



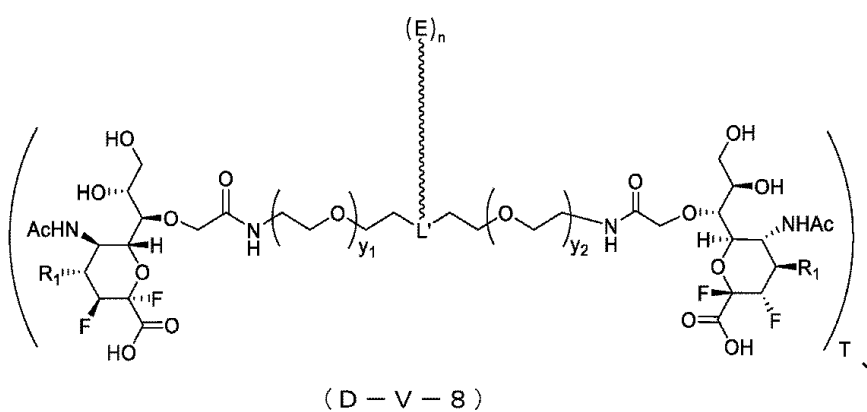
30

40

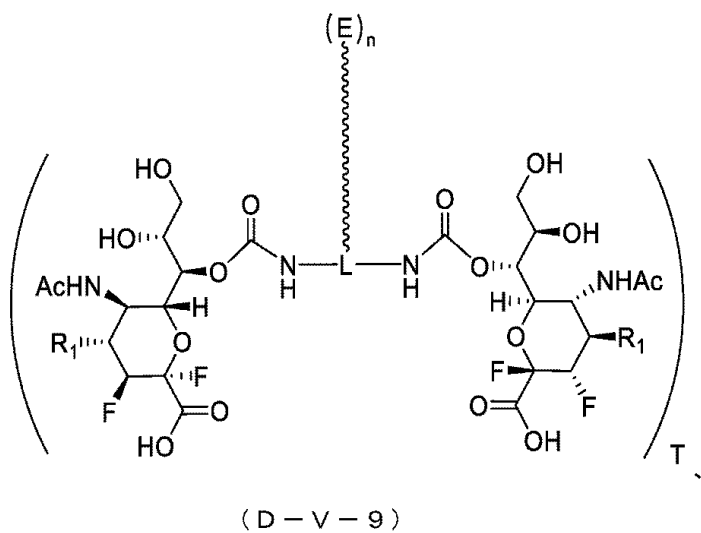
50



10



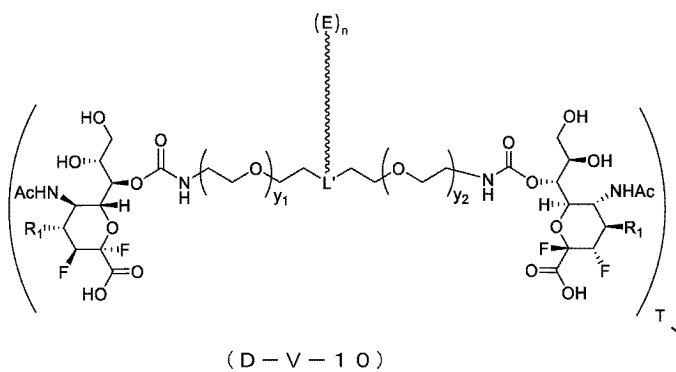
20



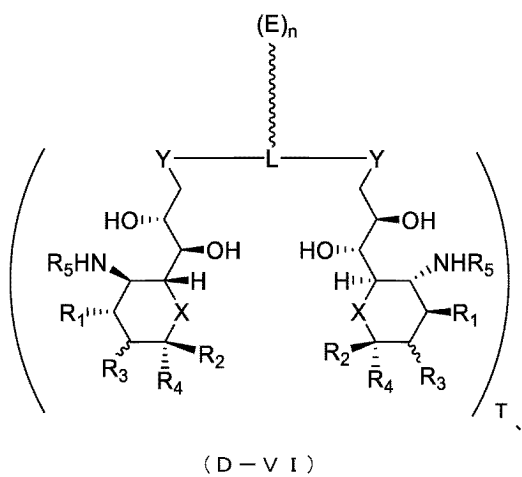
30

40

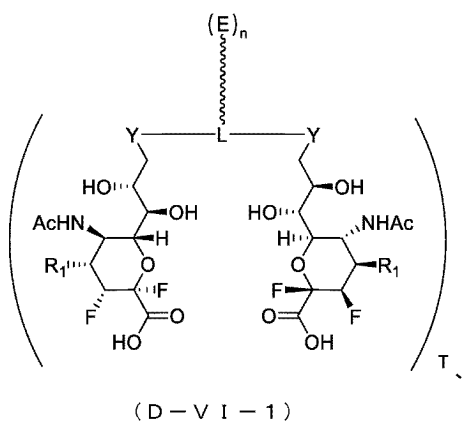
50



10



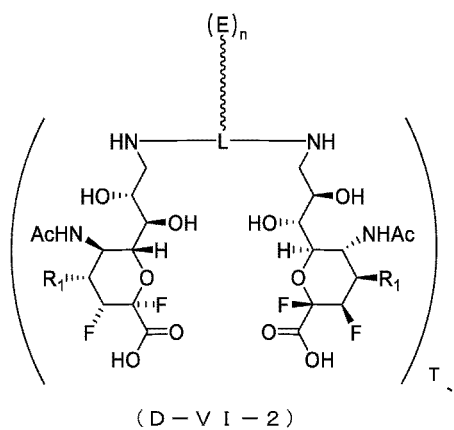
20



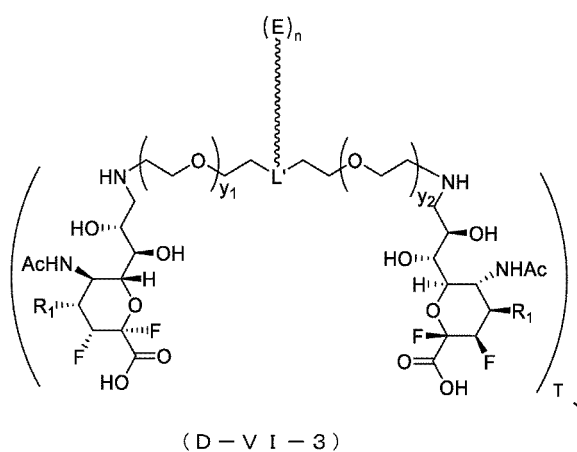
30

40

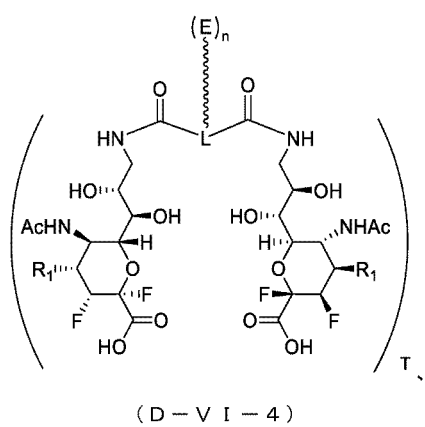
50



10



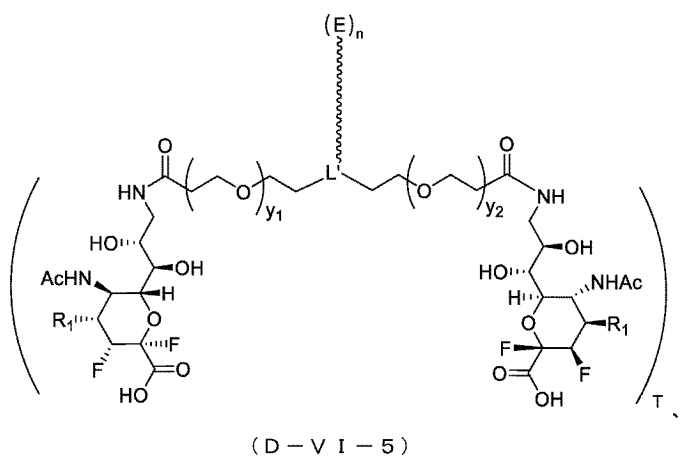
20



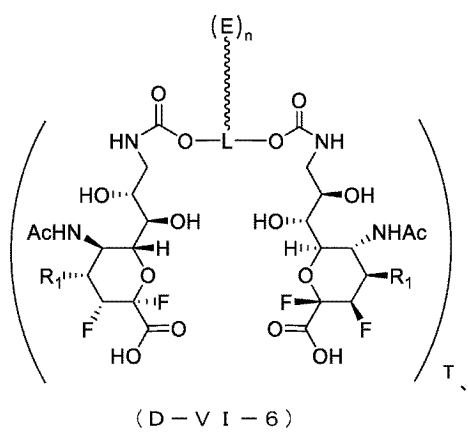
30

40

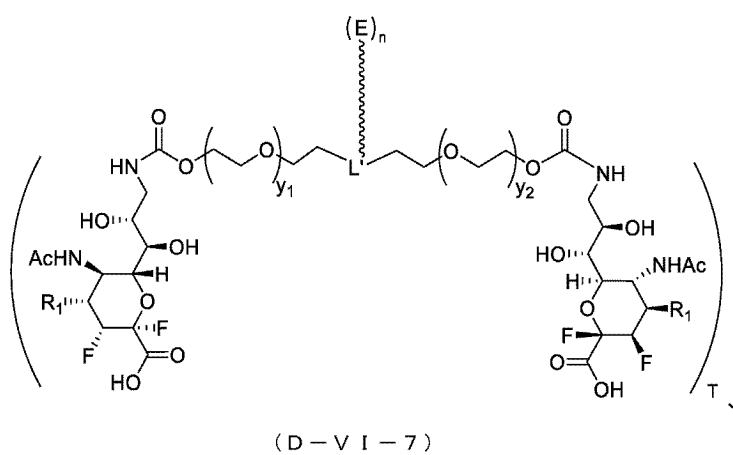
50



10



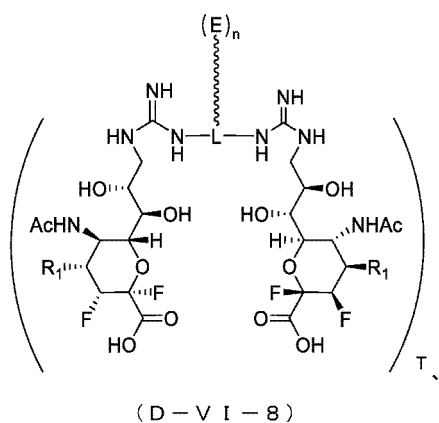
20



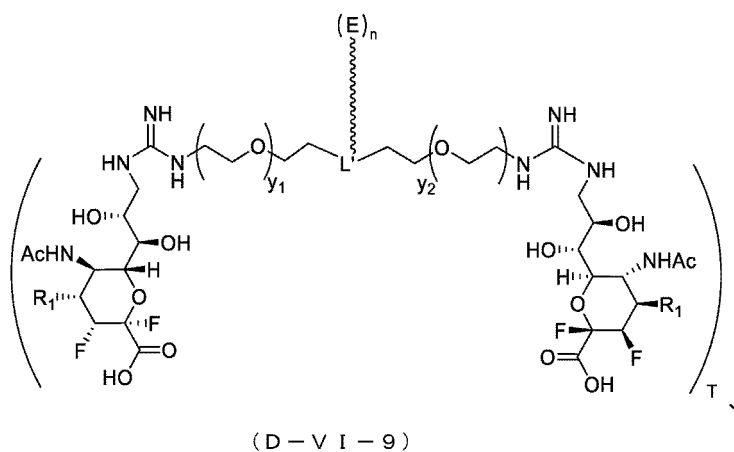
30

40

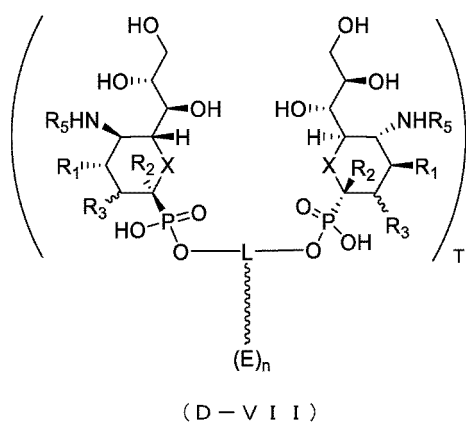
50



10



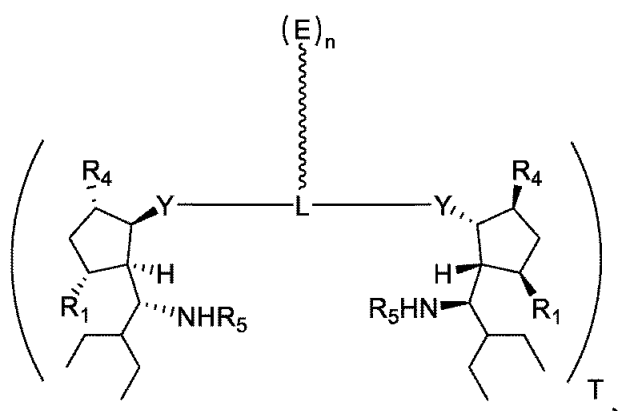
20



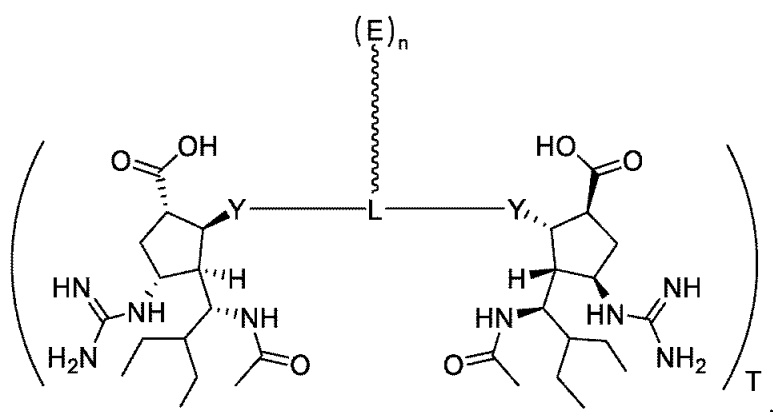
30

40

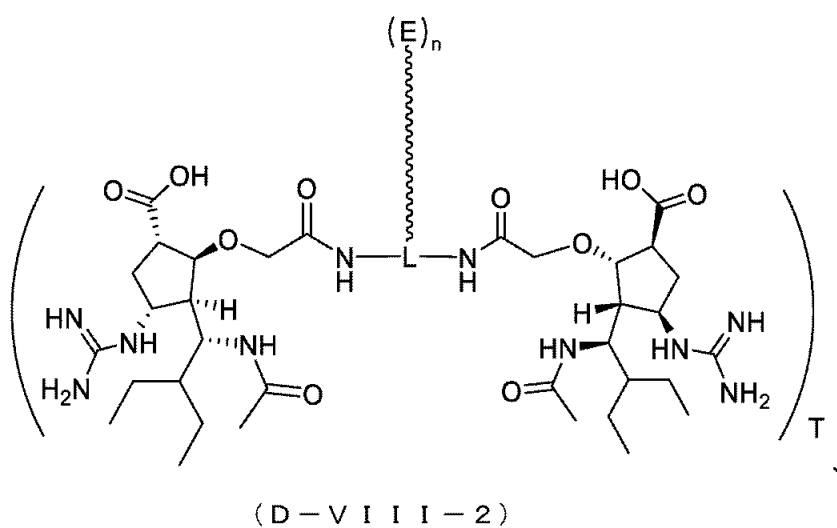
50



10



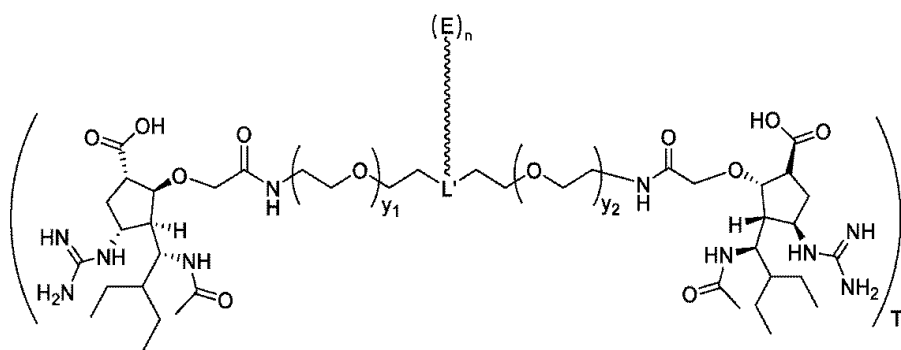
20



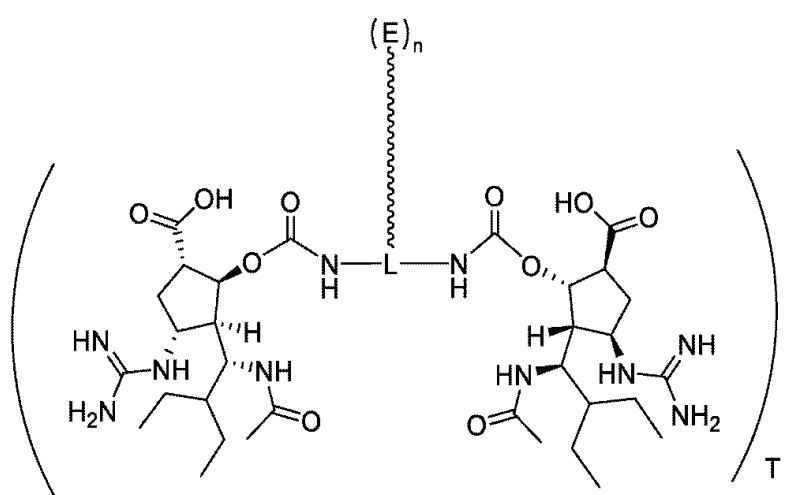
30

40

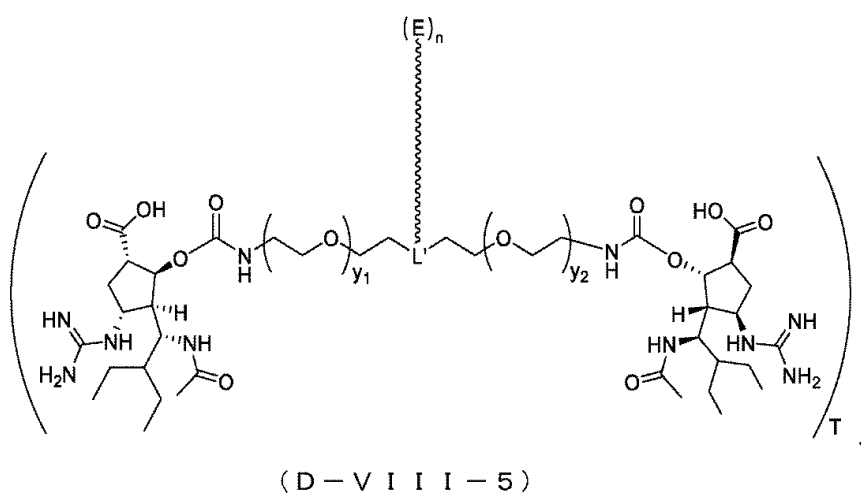
50



10



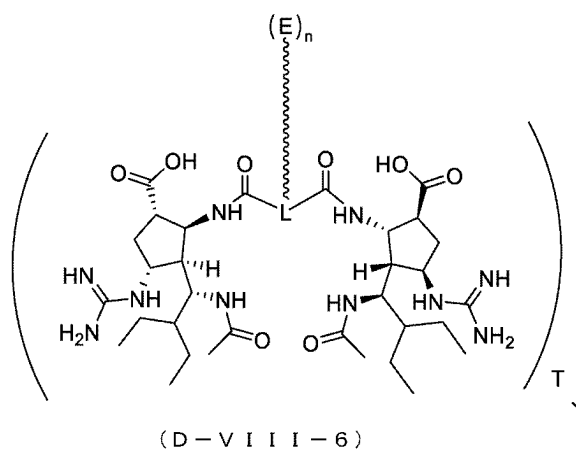
20



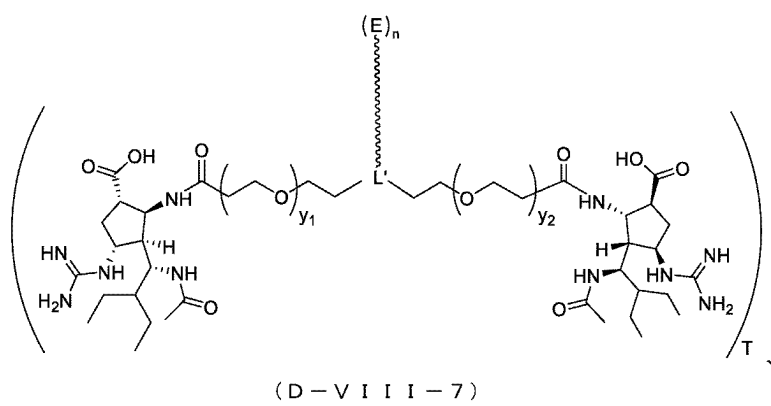
30

40

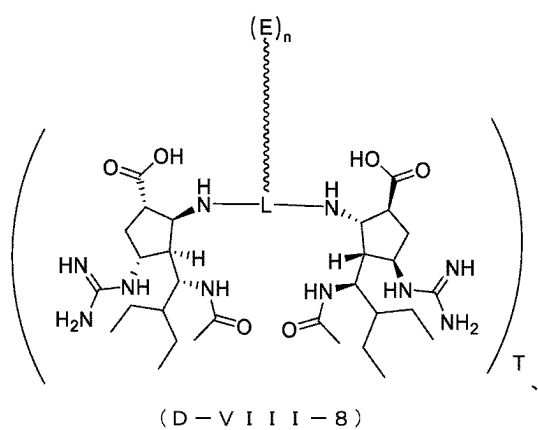
50



10



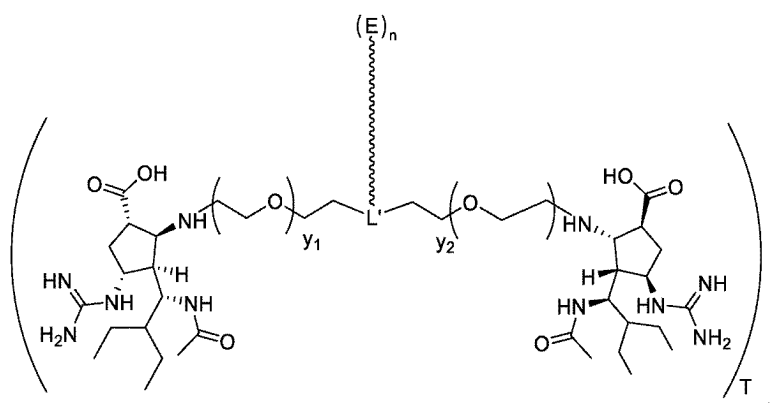
20



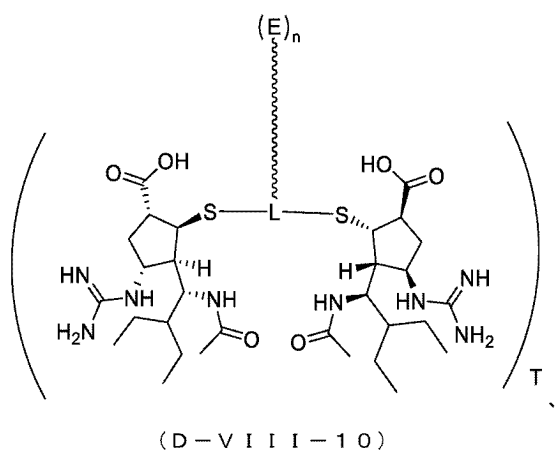
30

40

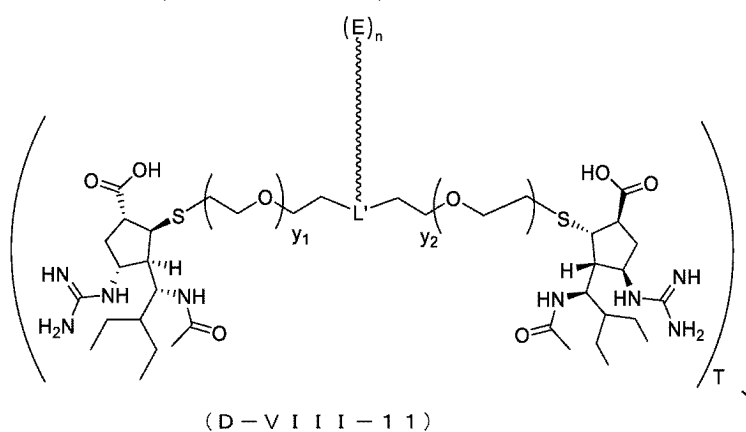
50



10



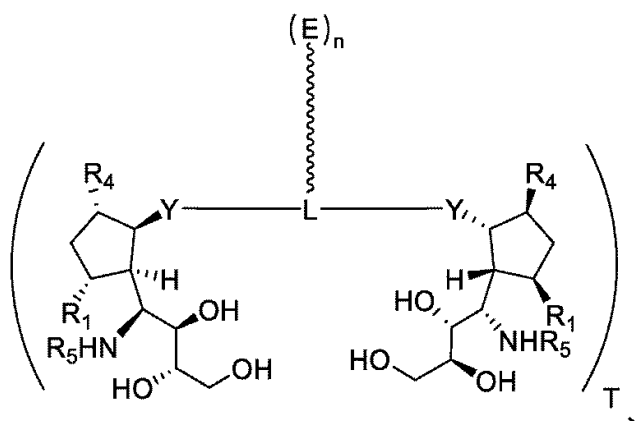
20



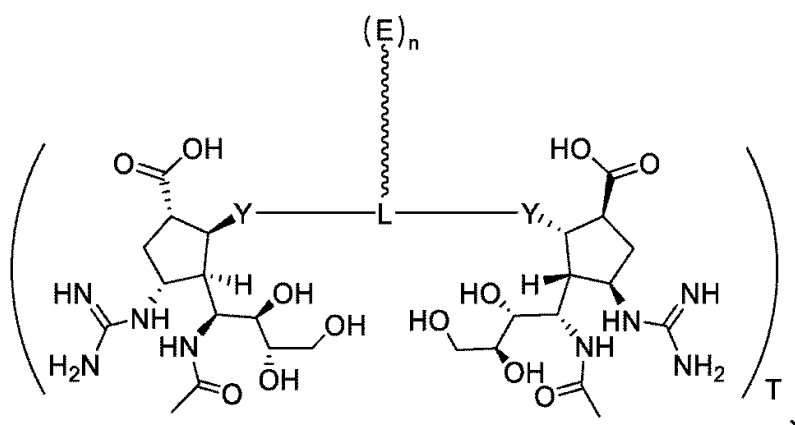
30

40

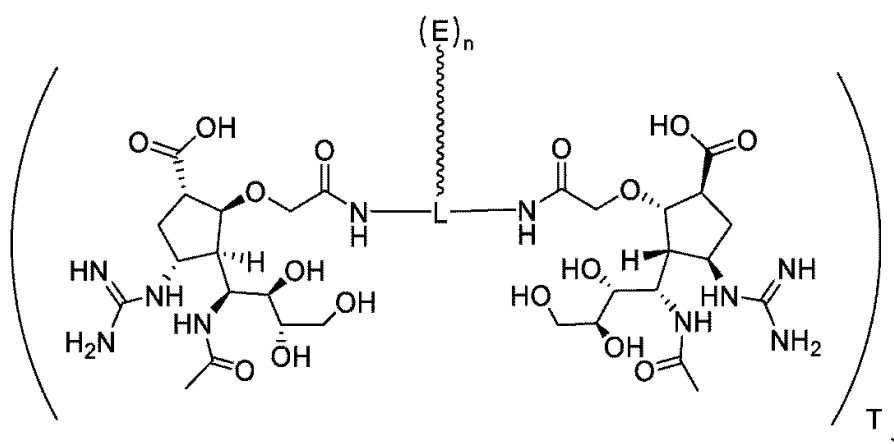
50



(D-IX)



(D-IX-1)



(D-IX-2)

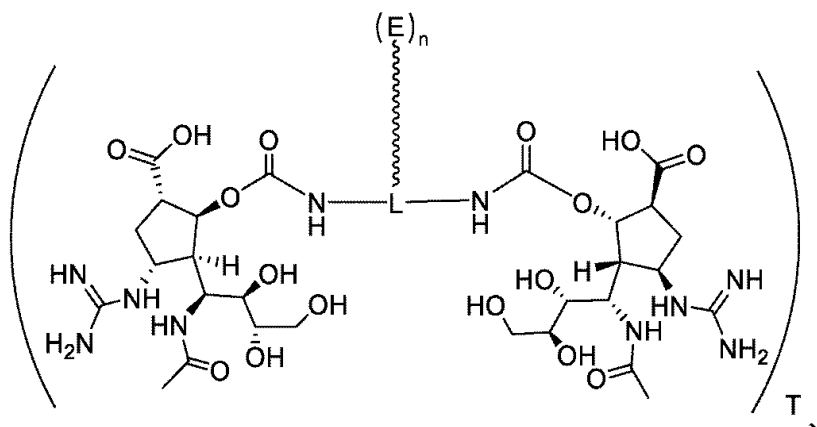
10

20

30

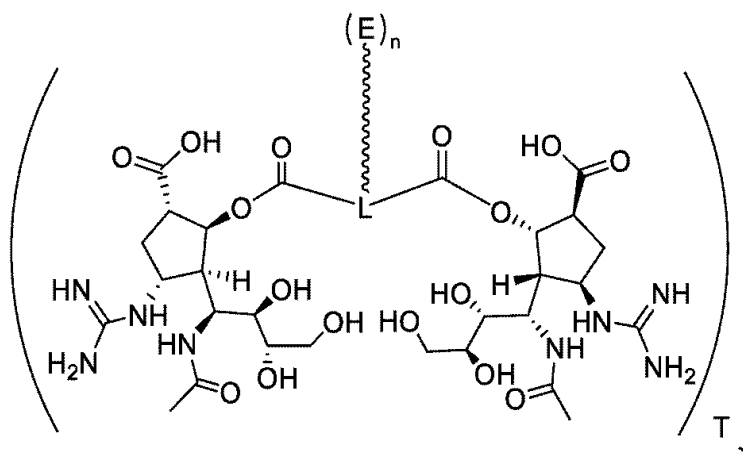
40

50



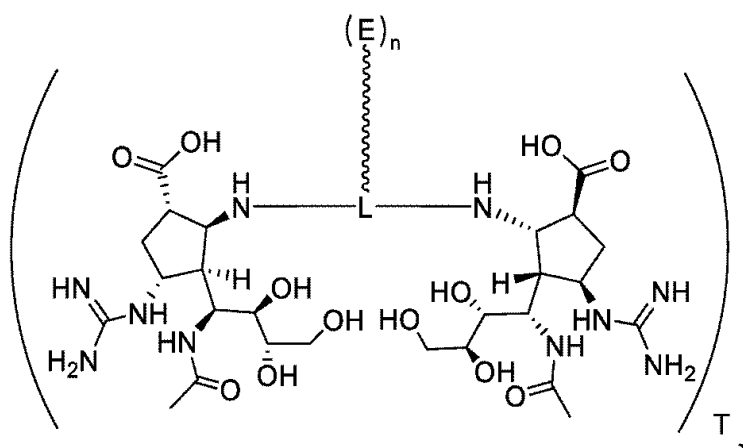
10

(D-IX-3)



20

(D-IX-4)

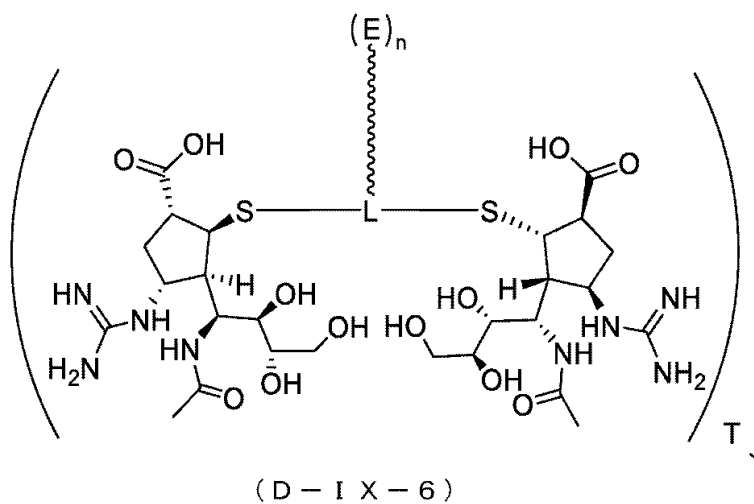


30

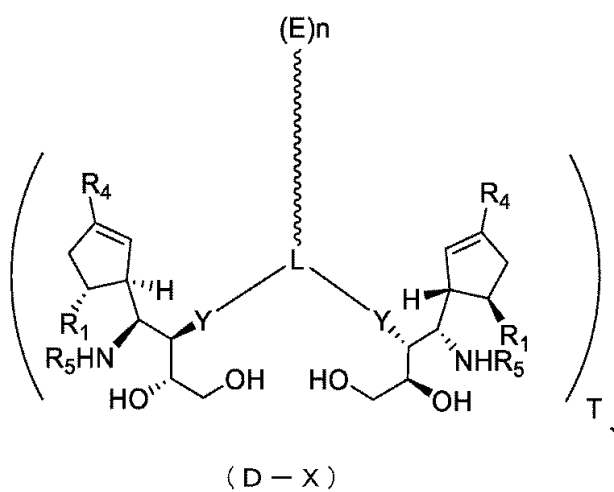
(D-IX-5)

40

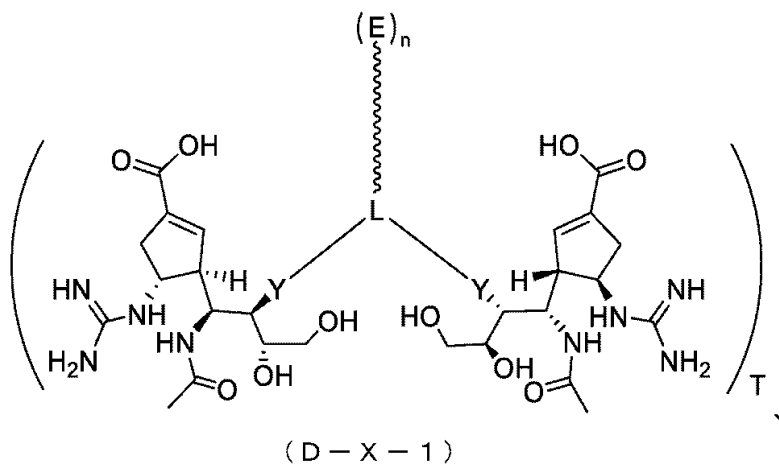
50



10



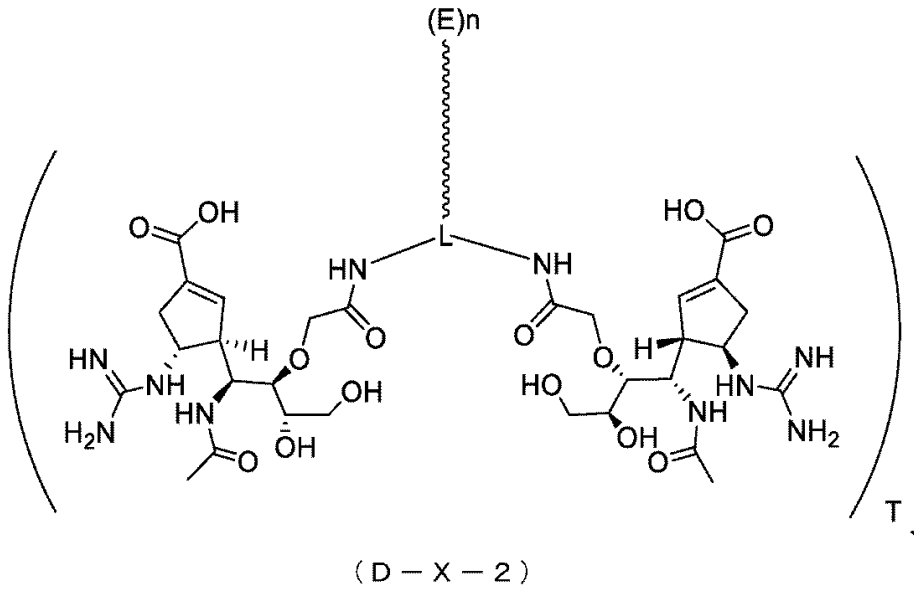
20



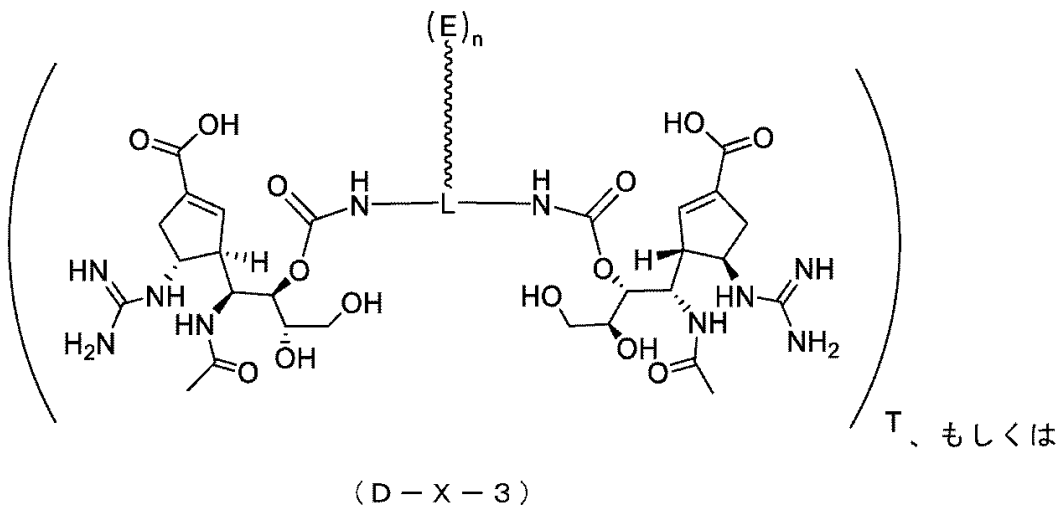
30

40

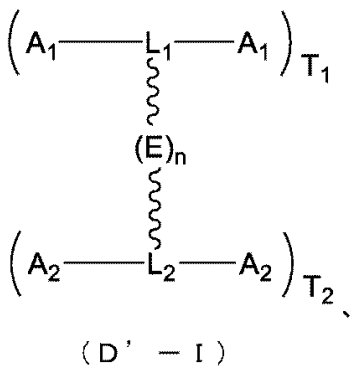
50



10



20



30

40

またはその薬学的に許容される塩。

【0549】

本明細書に記載の複合体において、Eに連結された波線は、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドにノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が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または20個）結合し得ることを表す。いくつかの実施形態では、nが1である場合、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドにノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が1つ以上（例えば、1、2、

50

3、4、5、6、7、8、9または10個)結合し得る。いくつかの実施形態では、 n が2である場合、Fcドメインにノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が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または20個)結合し得る。本明細書に記載の複合体の中の波線は、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体とFcドメインまたはアルブミンタンパク質の中の原子との間の単一の結合とみなされるべきでない。いくつかの実施形態では、 T が1である場合、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子にノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が1つ結合し得る。いくつかの実施形態では、 T が2である場合、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子にノイラミニダーゼ阻害剤の二量体が2つ結合し得る。

【0550】

本明細書中でさらに説明されるように、本明細書に記載の複合体の中のリンカー(例えば L または L')は分岐構造であってもよい。本明細書中でさらに説明されるように、本明細書に記載の複合体の中のリンカー(例えば L または L')は、多価構造、例えば、それぞれ2本または3本のアームを有する二価または三価構造であってもよい。リンカーが3本のアームを有するときのいくつかの実施形態では、アームのうち2本は第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤に結合し得、第3のアームはFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに結合し得る。

【0551】

上記式で表される、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメインを有する複合体において、 n が2である場合、2つのFcドメイン単量体(各Fcドメイン単量体は E で表される)が二量体化してFcドメインを形成する。

【0552】

Fcドメインまたはアルブミンタンパク質にノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が繋がられている複合体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられた、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含む。Fcドメイン単量体またはアルブミンタンパク質と、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体との複合体は、リンカー、例えば本明細書に記載のリンカーのいずれかを介してノイラミニダーゼ阻害剤の単量体の各々にFcドメインまたはアルブミンタンパク質を繋げることによって形成され得る。

【0553】

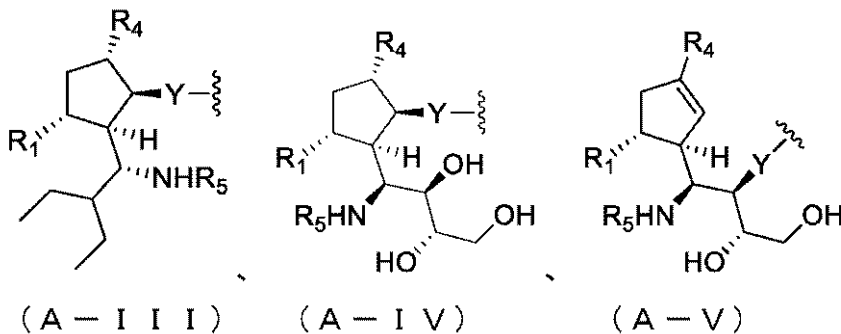
本明細書に記載の1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメインまたはアルブミンタンパク質を有する複合体において、 E に連結された波線は、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドにノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個)結合し得ることを表す。いくつかの実施形態では、 n が1である場合、Fcドメイン単量体またはアルブミンタンパク質にノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が1つ以上(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個)結合し得る。いくつかの実施形態では、 n が2である場合、Fcドメインにノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が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または20個)結合し得る。本明細書に記載の複合体の中の波線は、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体とFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子との間の単一の結合とみなされるべきでない。いくつかの実施形態では、 T が1である場合、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc

結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子にノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が1つ結合し得る。いくつかの実施形態では、Tが2である場合、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子にノイラミニダーゼ阻害剤の単量体が2つ結合し得る。

【0554】

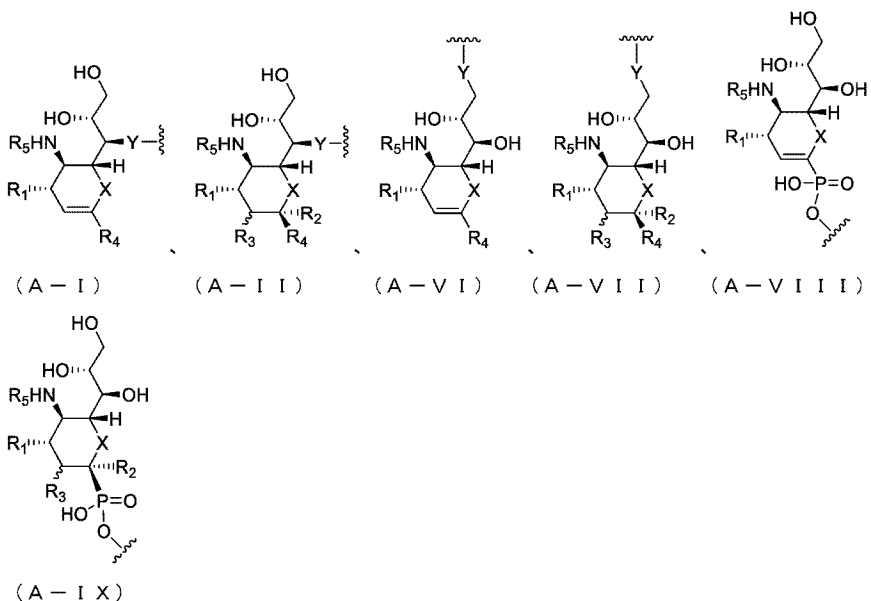
いくつかの実施形態では、Tが1より大きい（例えばTが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）場合、各 A_1-L は独立して選択され得る（例えば、本明細書に記載の A_1-L 構造のいずれかから独立して選択され得る）。いくつかの実施形態では、Eは、2、3、4、5、6、7、8、9、10個またはそれより多くの異なる A_1-L 部分と複合し得る。いくつかの実施形態では、Eは第1 A_1-L 部分及び第2 A_1-L 部分と複合している。いくつかの実施形態では、第1 A_1-L 部分の A_1 は式（A-III）～（A-V）：

【化374】



のいずれか1つから選択され、第2 A_1-L 部分の A_1 は、式（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）または（A-IX）：

【化375】



のいずれか1つから選択される。

【0555】

いくつかの実施形態では、第1 A_1-L 部分はEのリジン残基（例えば、Eの表面露出リジン残基の窒素原子）と特異的に複合しており、第2 A_1-L 部分はEのシステイン残基（例えば、Eの表面露出システイン残基の硫黄原子）と特異的に複合している。いくつかの実施形態では、第1 A_1-L 部分はEのシステイン残基（例えば、Eの表面露出シス

テイン残基の硫黄原子)と特異的に複合しており、第2 A₁-L部分はEのリジン残基(例えば、Eの表面露出リジン残基の窒素原子)と特異的に複合している。

【0556】

本明細書にさらに記載されるとおり、本明細書に記載の1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを有する複合体の中のリンカー(例えばLまたはL')は、2本のアームを有する二価構造であり得る。二価リンカー中の片方のアームはノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に結合し得、もう片方のアームは、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに結合し得る。

10

【0557】

いくつかの実施形態では、本明細書中で提供される1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含有する複合体は、以下の式：

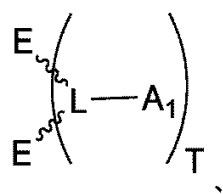
20

30

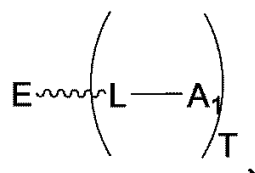
40

50

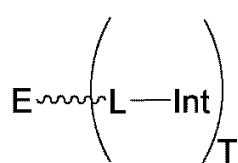
【化 3 7 6】



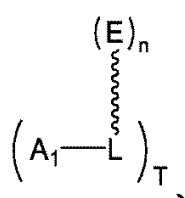
(2)



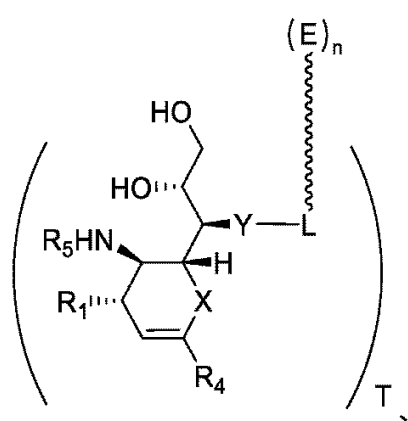
(4)



(5)



(M - I)



(M - I I)

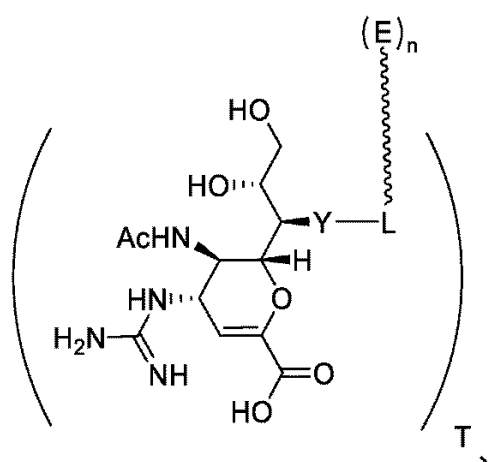
10

20

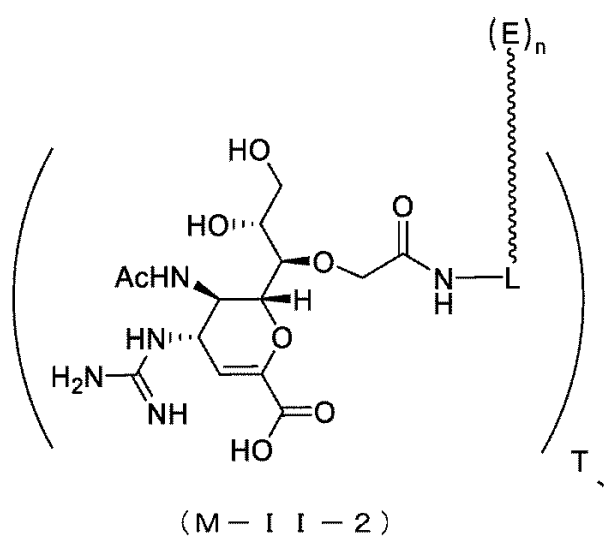
30

40

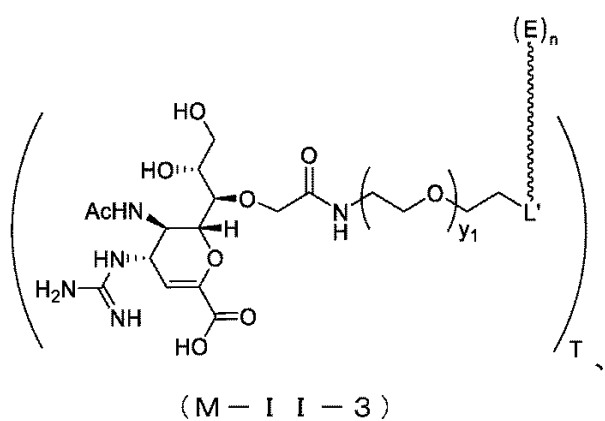
50



10



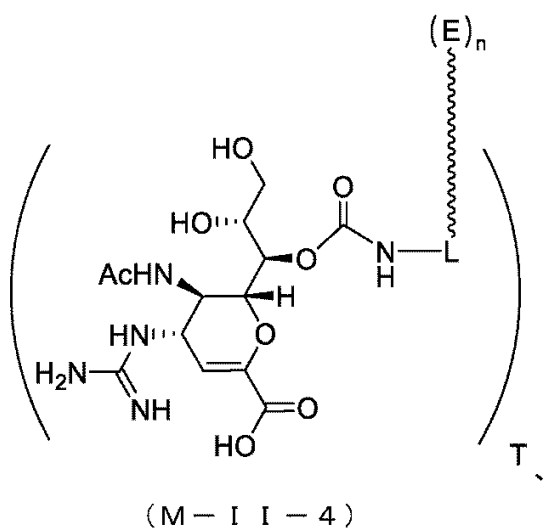
20



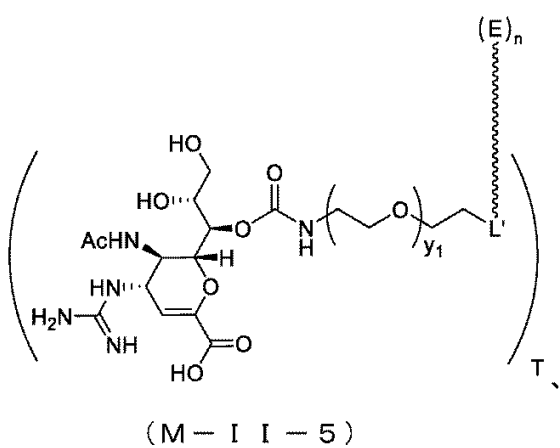
30

40

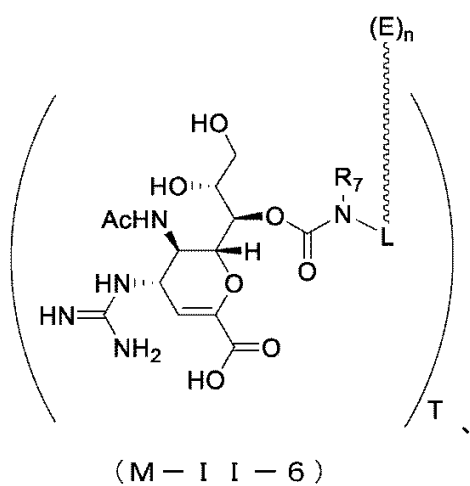
50



10



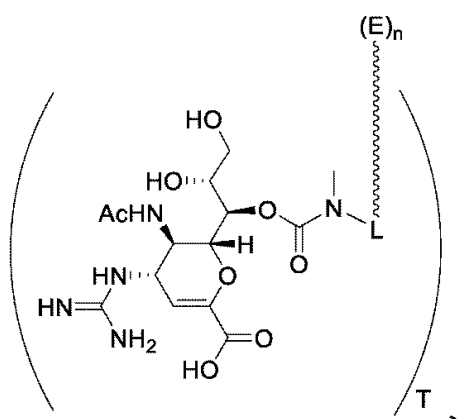
20



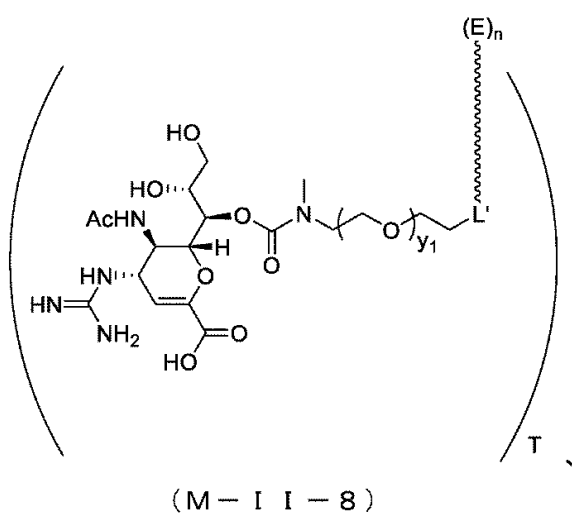
30

40

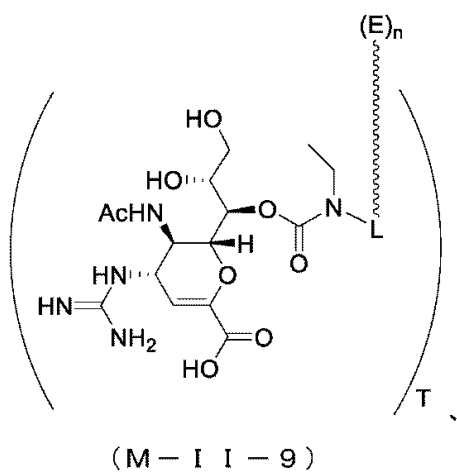
50



10



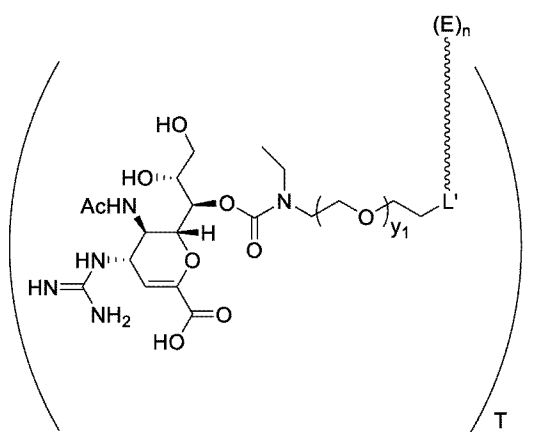
20



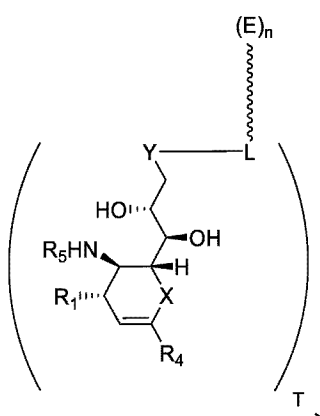
30

40

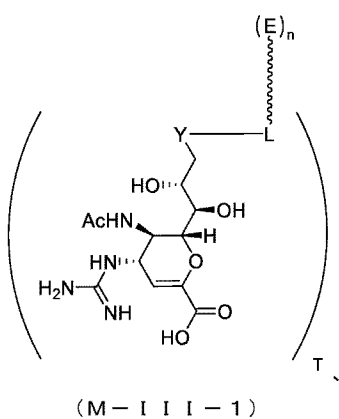
50



10



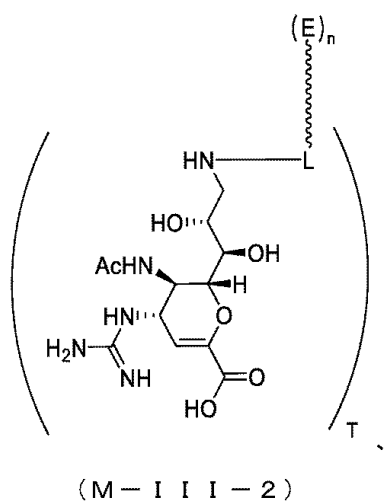
20



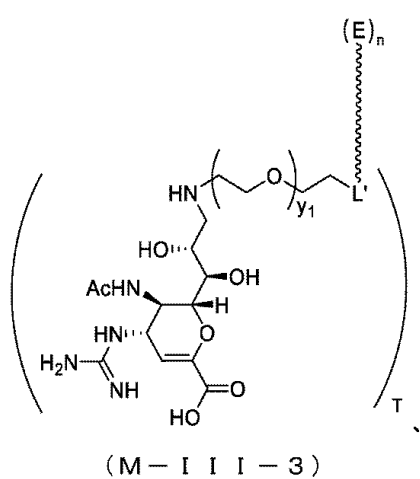
30

40

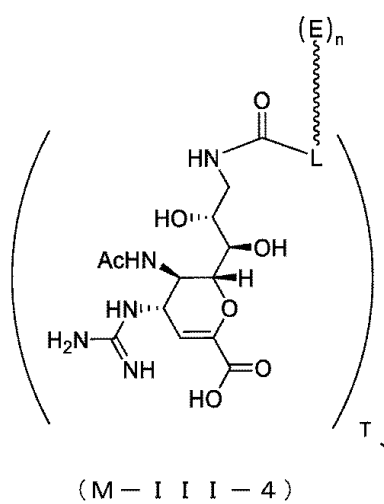
50



10



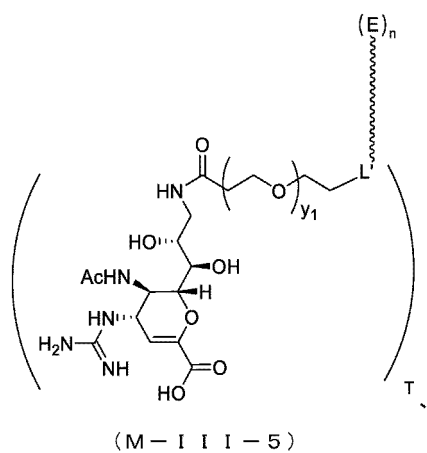
20



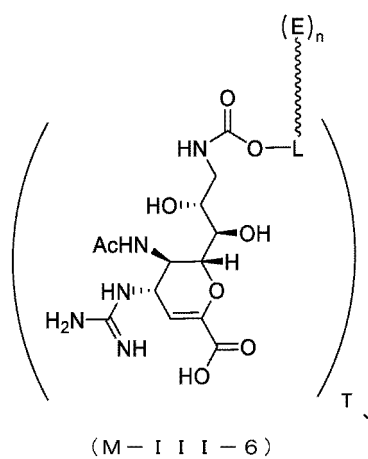
30

40

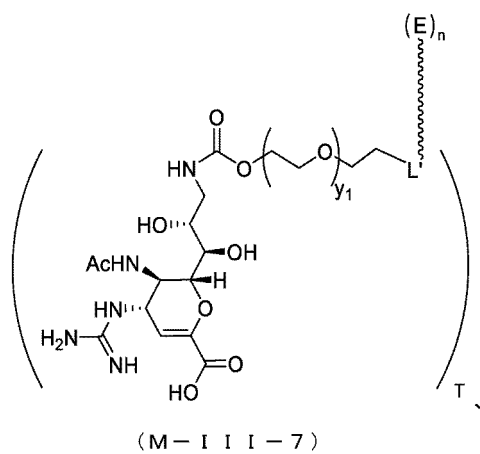
50



10



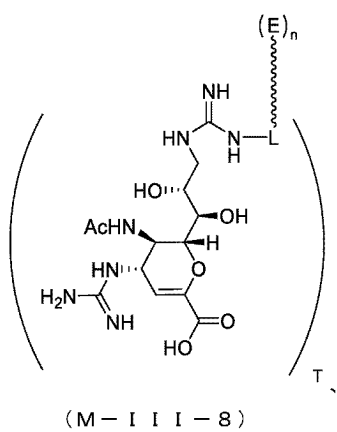
20



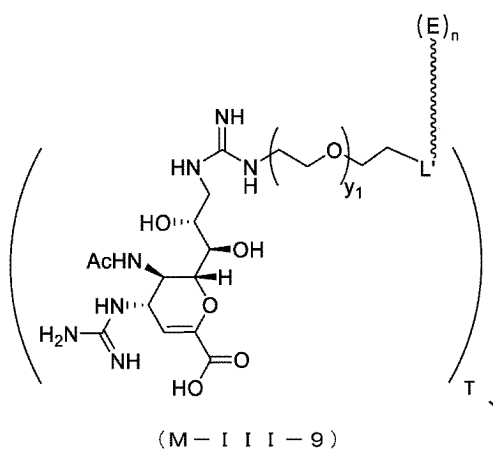
30

40

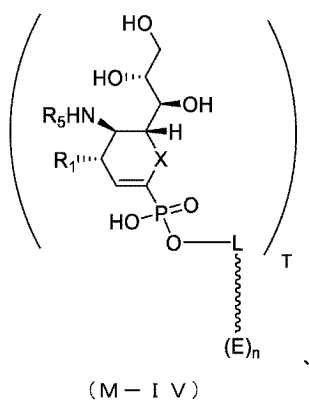
50



10



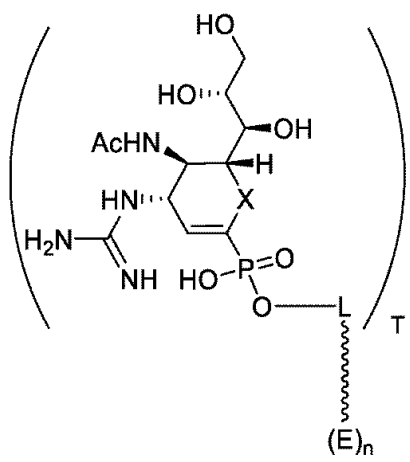
20



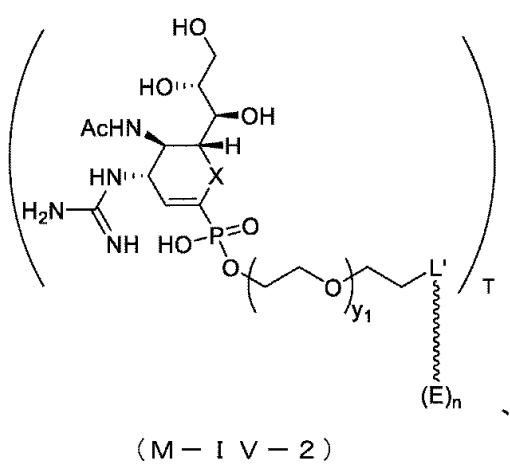
30

40

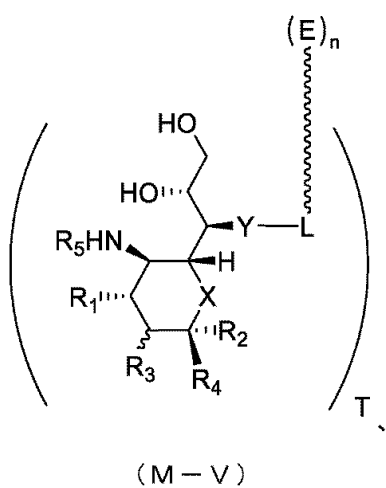
50



10



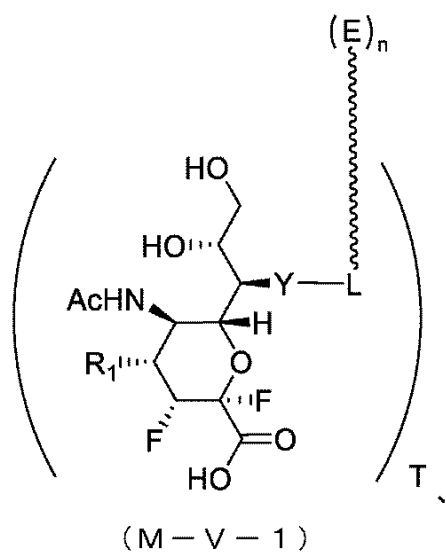
20



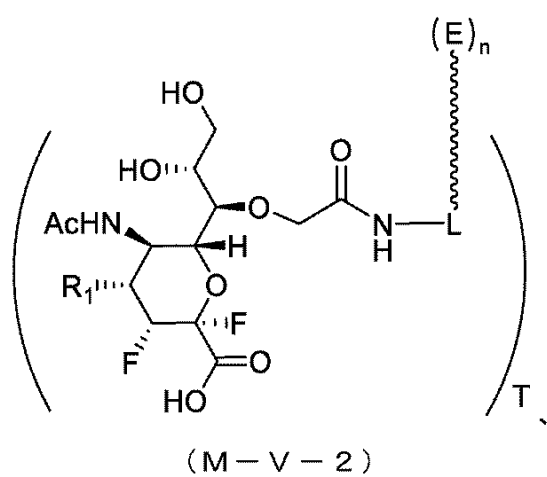
30

40

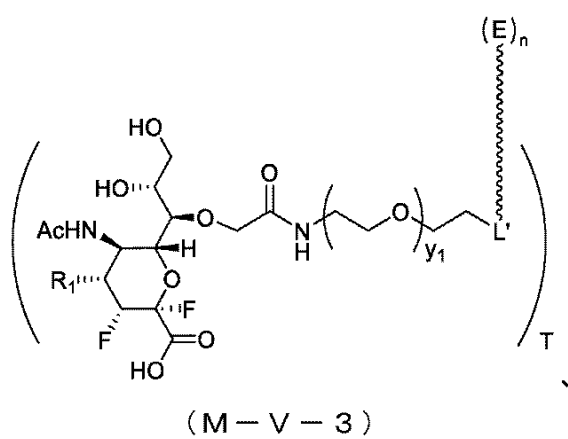
50



10



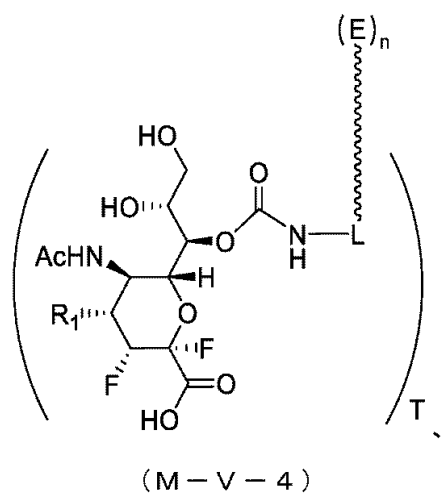
20



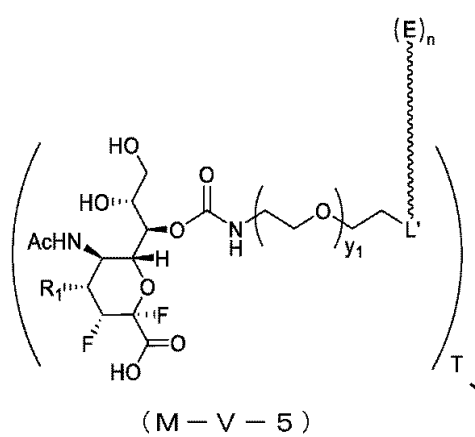
30

40

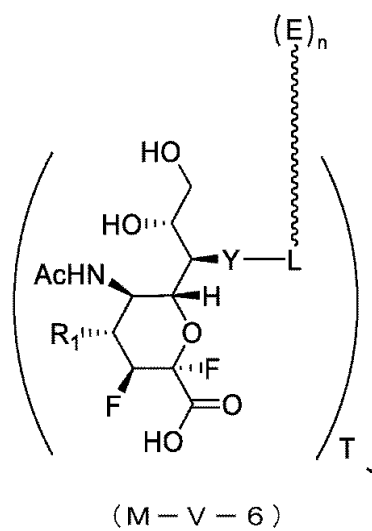
50



10



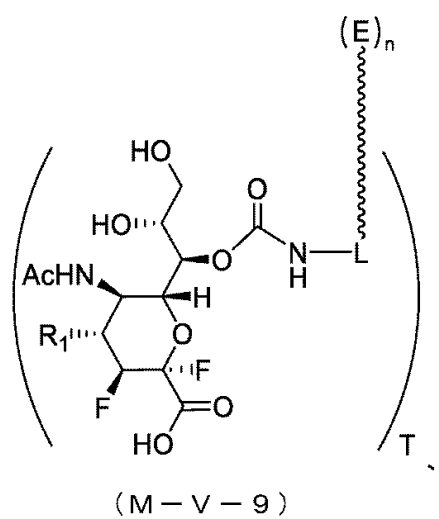
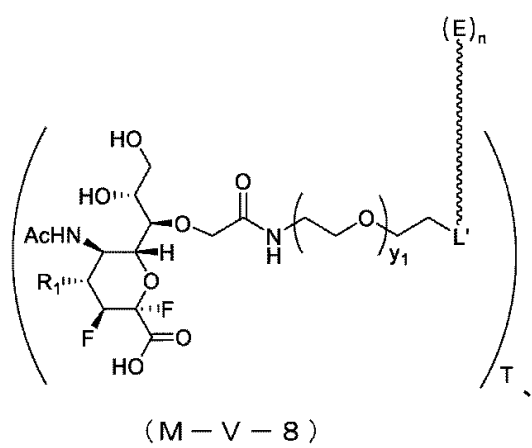
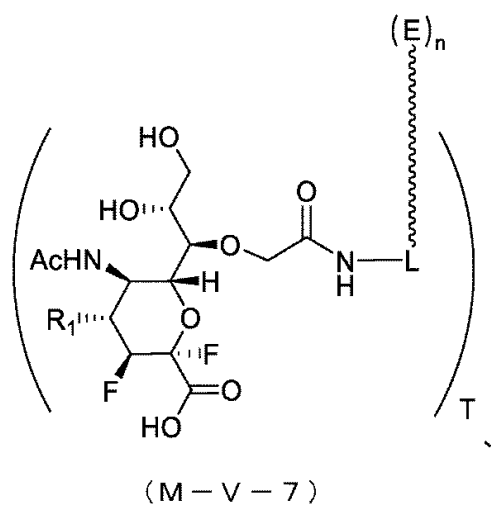
20

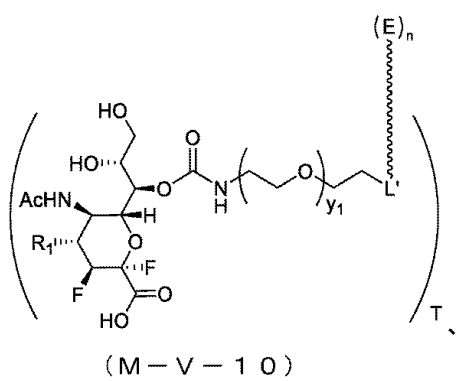


30

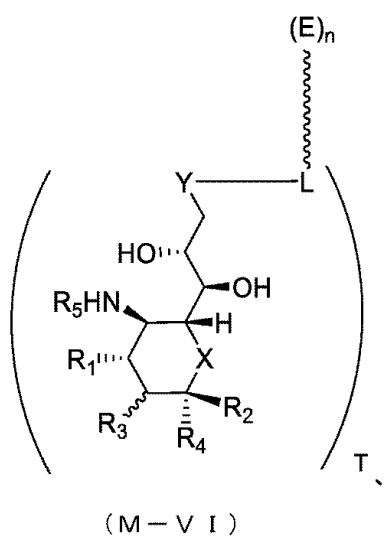
40

50

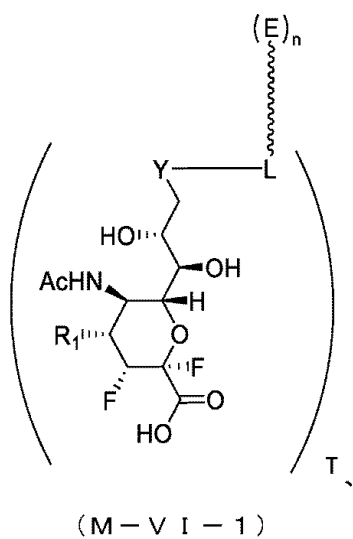




10



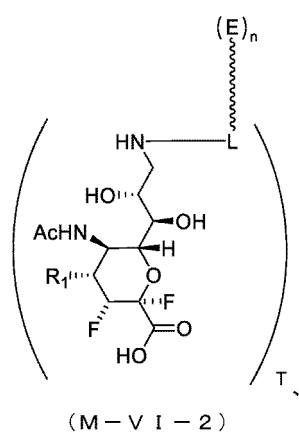
20



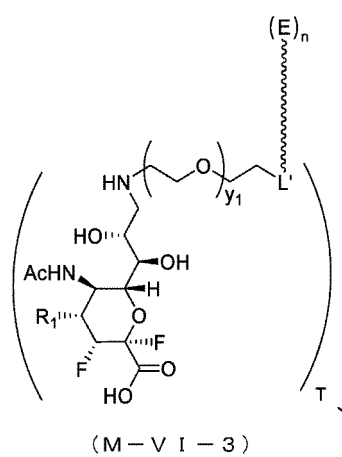
30

40

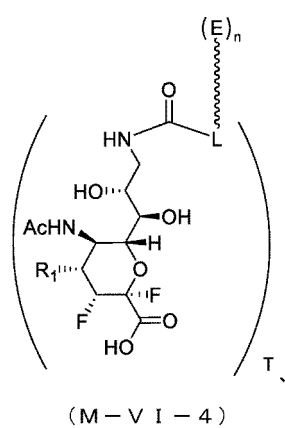
50



10



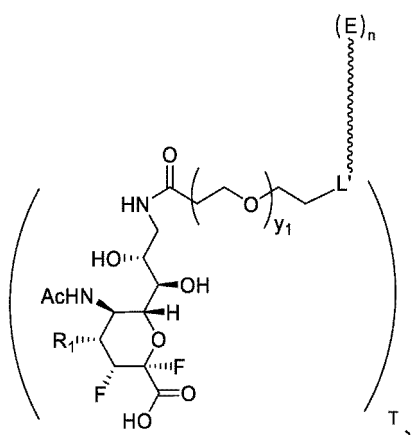
20



30

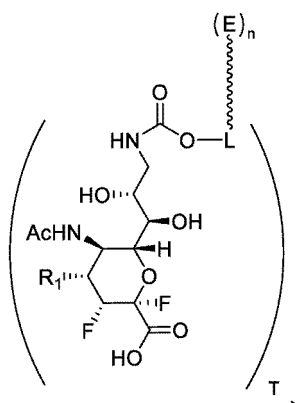
40

50



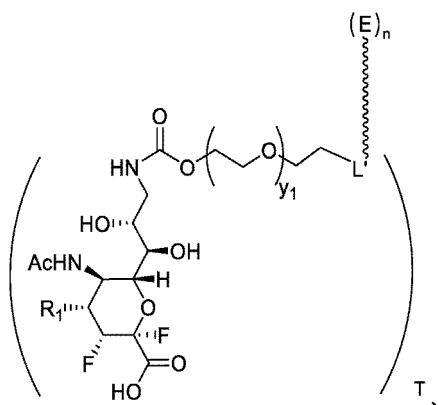
(M-VI-5)

10



(M-VI-6)

20

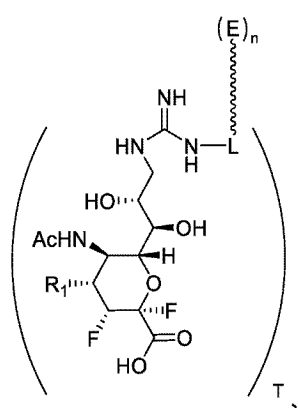


(M-VI-7)

30

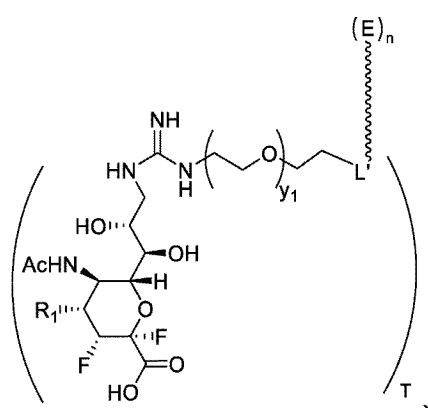
40

50



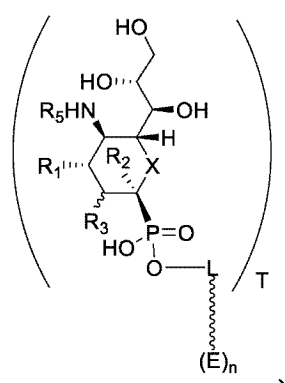
(M-VI-8)

10



(M-VI-9)

20

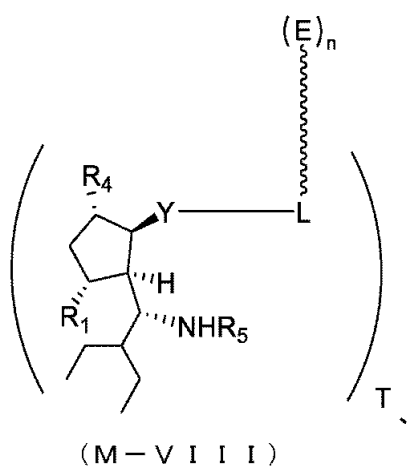


(M-VI-10)

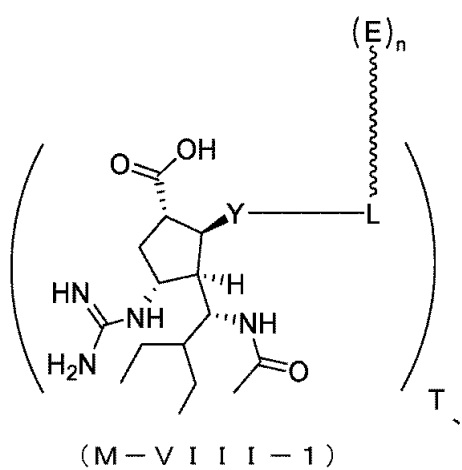
30

40

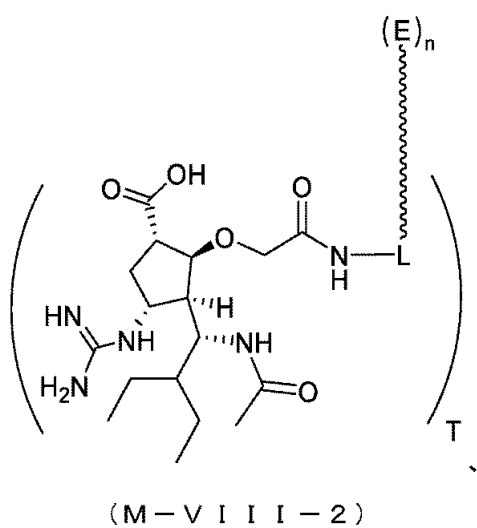
50



10



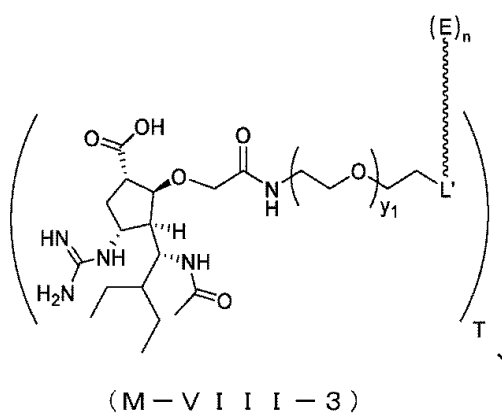
20



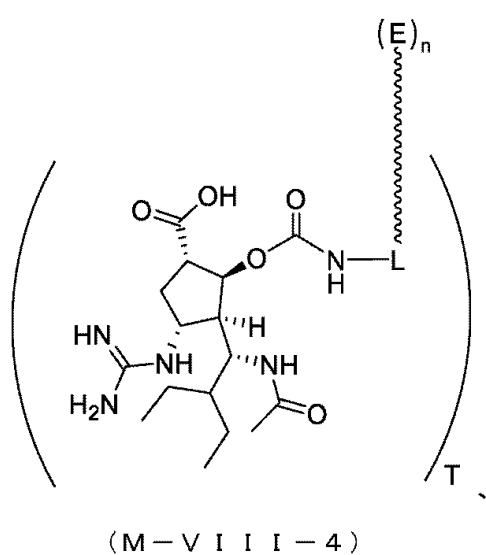
30

40

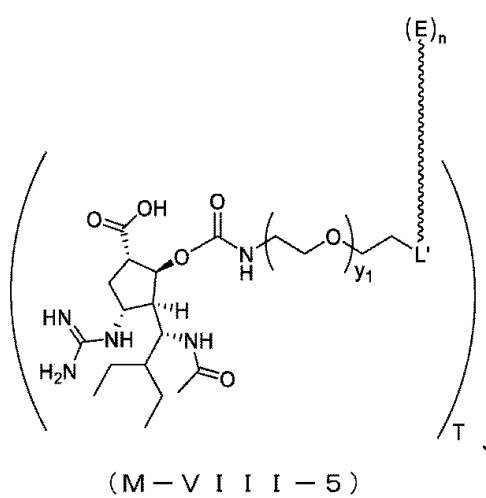
50



10



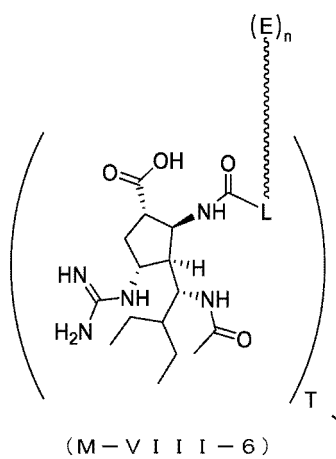
20



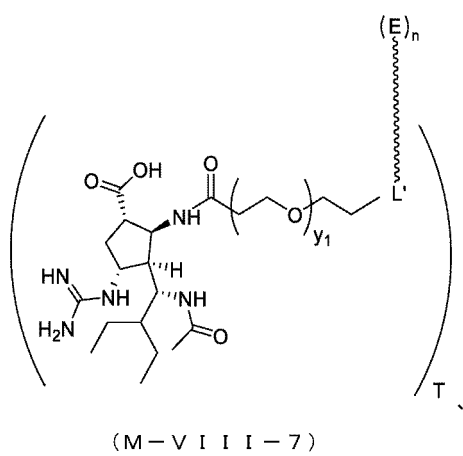
30

40

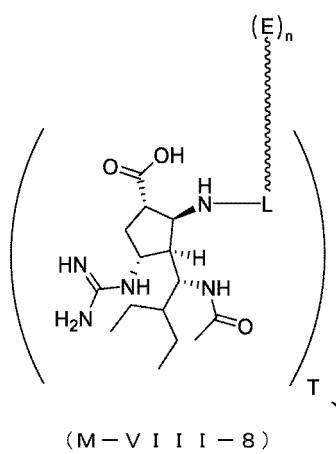
50



10



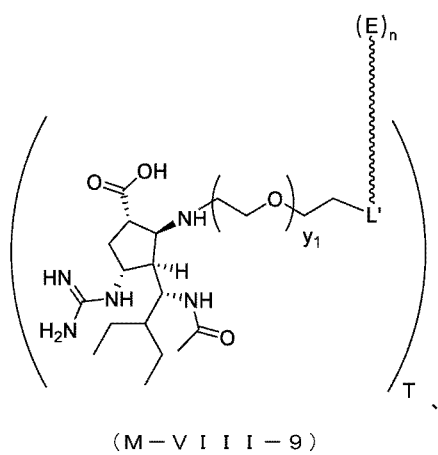
20



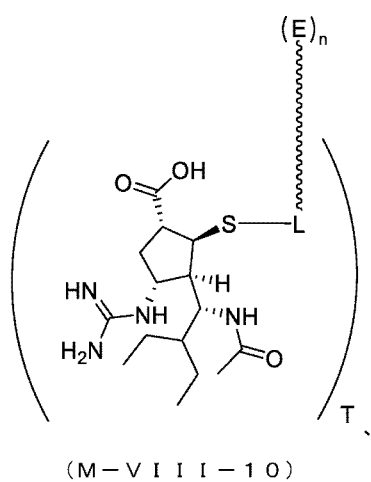
30

40

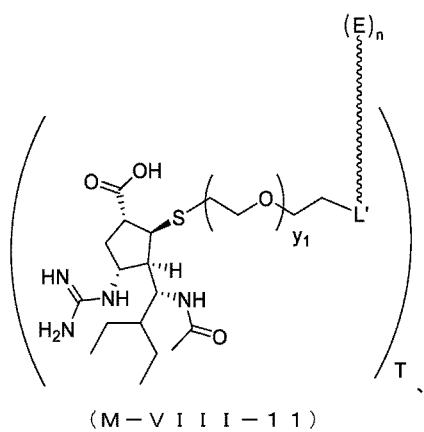
50



10



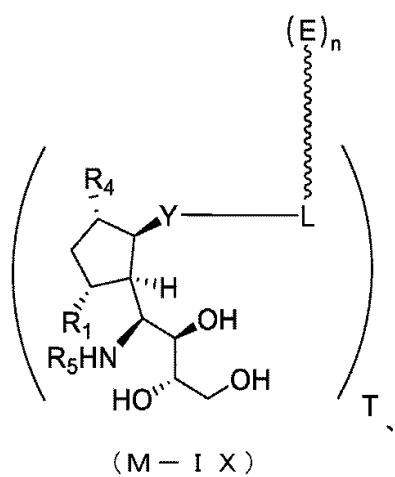
20



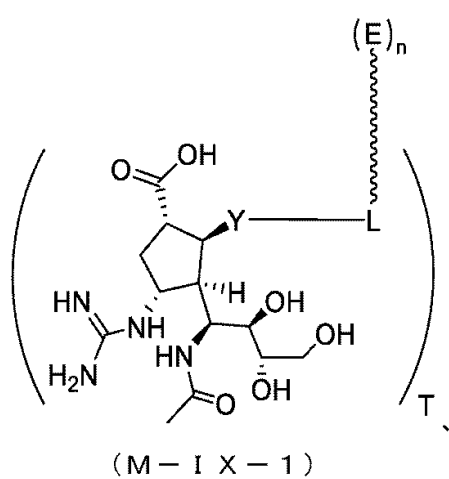
30

40

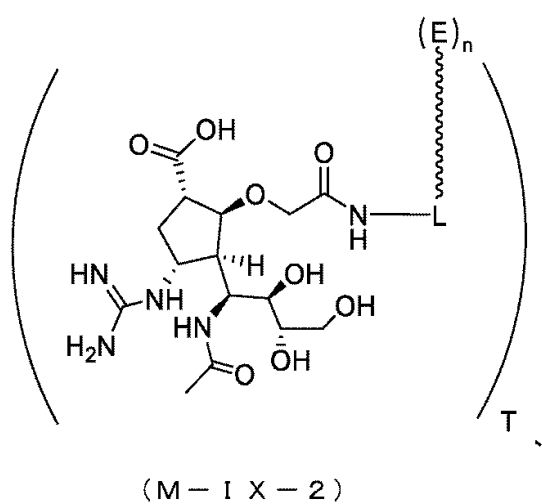
50



10



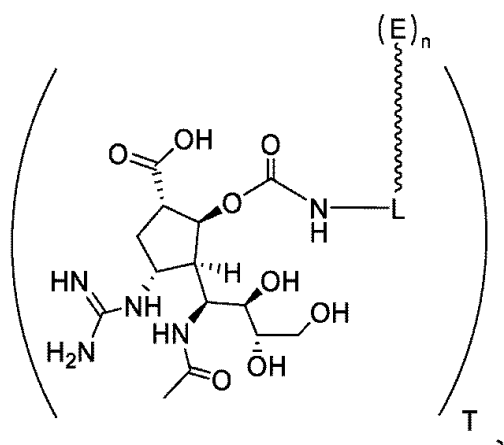
20



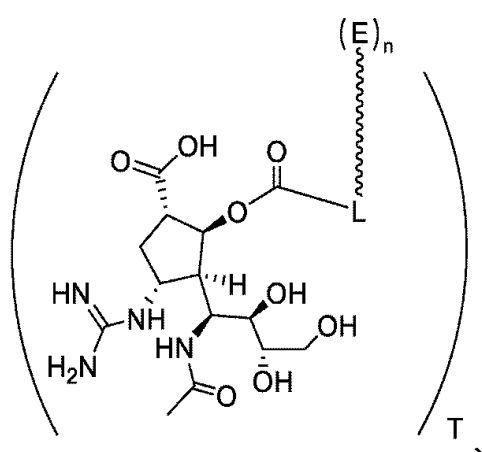
30

40

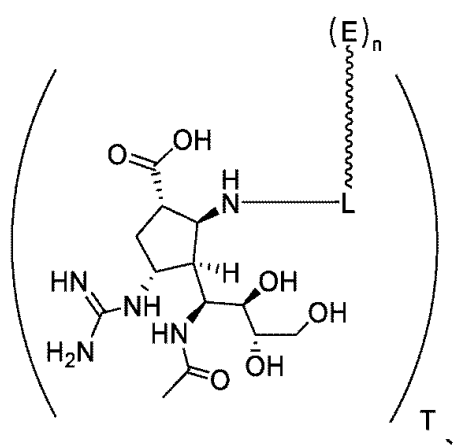
50



10



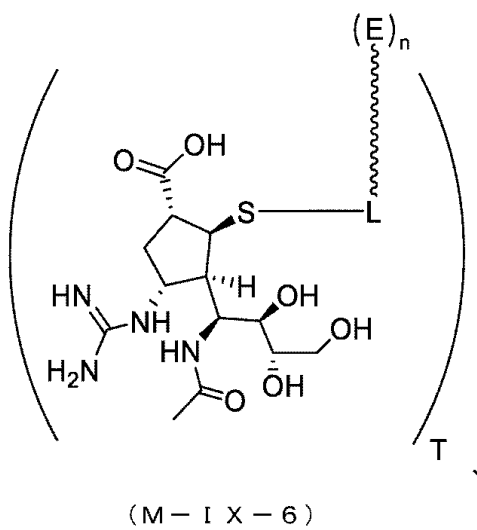
20



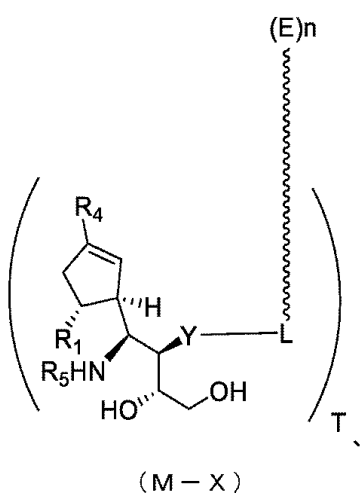
30

40

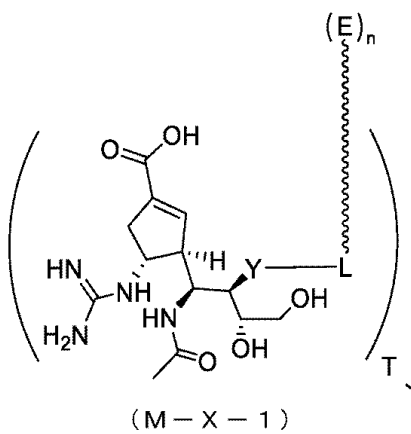
50



10



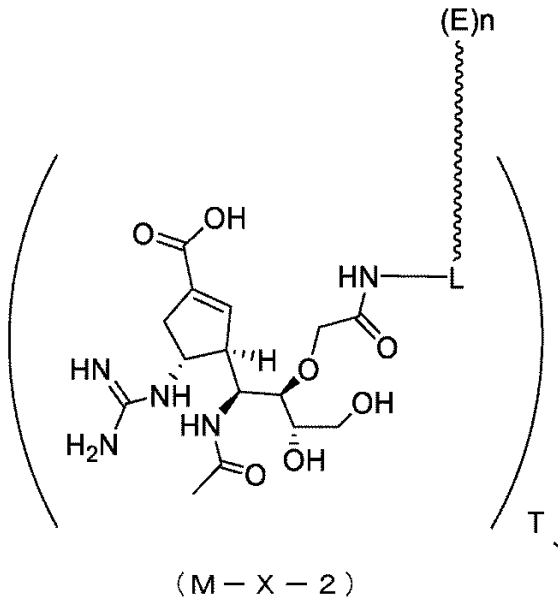
20



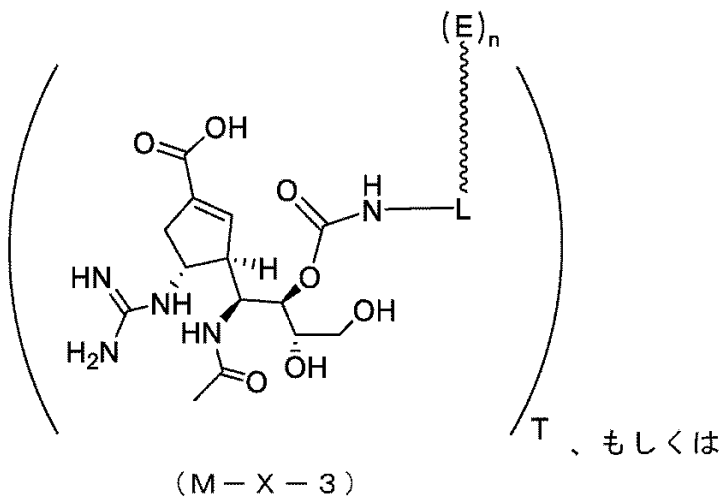
30

40

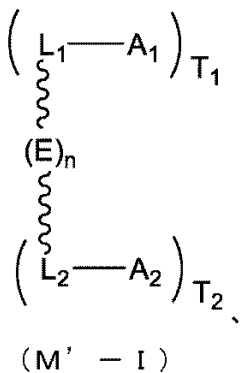
50



10



20



30

40

のいずれか1つで表され、またはその薬学的に許容される塩である。

【0558】

上記式で表される、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメインを有する複合体において、nが2である場合、2つのFcドメイン単量体（各Fcドメイン単量体はEで表される）は二量体化してFcドメインを形成する。

【0559】

ザナビビルまたはその類縁体を含む複合体の位置異性体

複合体（例えば本明細書中に詳しく記載される単量体型または二量体型複合体）は、混合物または位置異性体として製造され得る。合成の容易さ、熱安定性、酸化安定性、薬物

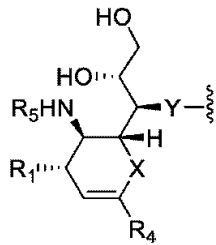
50

動態（例えば代謝安定性または生物学的利用能）、エフェクター結合性または治療有効性などの理由により、特定の位置異性体または位置異性体の混合物が好まれ得る。

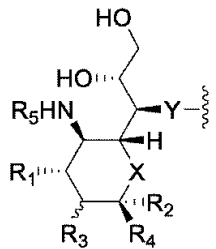
【0560】

いくつかの実施形態では、本発明の複合体は、ザナミビルまたはその類縁体（例えば、（A-I）、（A-II）、（A-VI）、（A-VII）、（A-VIII）、（A-IX）または（A-X）のいずれか）を含む。ザナミビルまたはその類縁体は、例えばC7位（例えば、（A-I）、（A-II）または（A-X）を参照されたい）またはC9位（例えば（A-VI）または（A-VII）を参照されたい）を介して、Fcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合され得る：

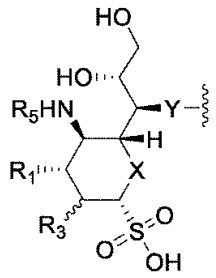
【化377】



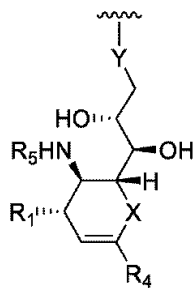
（A-I）、C7での複合、



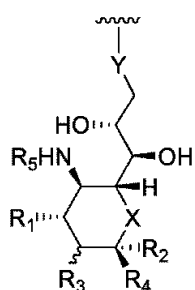
（A-II）、C7での複合、



（A-X）、C7での複合、



（A-VI）、C9での複合、



（A-VII）、C9での複合。

10

20

30

40

50

【0561】

本開示は単量体型複合体の集団（例えば式（M-I）の複合体の集団）を含み、複合体の当該集団は、本明細書に記載の単量体型複合体のいずれか、及びその対応する位置異性体の1つ以上を含む。例えば、複合体の集団は、（1）ザナミビルまたはその類縁体がC7位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合したもの、及び（2）ザナミビルまたはその類縁体がC9位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合したものを含有する。

【0562】

単量体型複合体の集団は、C9連結複合体に対するC7連結複合体の指定の比率を有し得る。例えば、複合体の集団は、実質的に100%のC7連結複合体及び実質的に0%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約95%のC7連結複合体及び約5%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約90%のC7連結複合体及び約10%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約85%のC7連結複合体及び約15%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約80%のC7連結複合体及び約20%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約75%のC7連結複合体及び約25%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約70%のC7連結複合体及び約30%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約65%のC7連結複合体及び約35%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約60%のC7連結複合体及び約40%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約55%のC7連結複合体及び約45%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約50%のC7連結複合体及び約50%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約45%のC7連結複合体及び約55%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約40%のC7連結複合体及び約60%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約35%のC7連結複合体及び約65%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約30%のC7連結複合体及び約70%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約25%のC7連結複合体及び約75%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約20%のC7連結複合体及び約80%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約15%のC7連結複合体及び約85%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、約10%のC7連結複合体及び約90%のC9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、実質的に0%のC7連結複合体及び実質的に100%のC9連結複合体を有し得る。

【0563】

複合体の集団は、99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、60%、65%、60%、55%または50%より多くのC7連結複合体を有し得る。

【0564】

複合体の集団は、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%または1%より少ないC9連結複合体を有し得る。

【0565】

本開示はまた、二量体型複合体の集団（例えば、式（D-I）の複合体の集団）も含み、複合体の当該集団は、本明細書に記載の二量体型複合体のいずれか、及びその対応する位置異性体の1つ以上を含む。例えば、複合体の集団は、（1）C7-C7二量体（例えば、二量体の両方のザナミビルまたはその類縁体の部分がそれらの各C7位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合している）、（2）、C9-C9二量体（例えば、二量体の両方のザナミビルまたはその類縁体の部分がそれらの各C9位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合している）、及び／または（3）C7-C7二量体（例えば、片方のザナミビルまたはその類縁体の部分がそのC7位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合しており、もう片方のザナミビルまたはその類縁体の部分がそのC9位でFcドメインまたはアルブミンタンパク質に（例えばリンカーによって）複合している）を含有する。

【0566】

二量体型複合体の集団は、C7-C9連結複合体、C9-C9連結複合体に対するC7-C7連結複合体の指定の比率を有し得る。例えば、複合体の集団は、実質的に100%のC7-C7連結複合体、及び実質的に0%のC7-C9またはC9-C9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、実質的に100%のC9-C9連結複合体、及び実質的に0%のC7-C7またはC7-C9連結複合体を有し得る。複合体の集団は、実質的に100%のC7-C9連結複合体、及び実質的に0%のC7-C7またはC9-C9連結複合体を有し得る。

【0567】

複合体の集団は、99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、60%、65%、60%、55%または50%より多いC7-C7連結複合体を有し得る。

【0568】

複合体の集団は、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%または1%より少ないC9-C9連結複合体を有し得る。

【0569】

複合体の集団は、50%、40%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%または1%より少ないC7-C9連結複合体を有し得る。

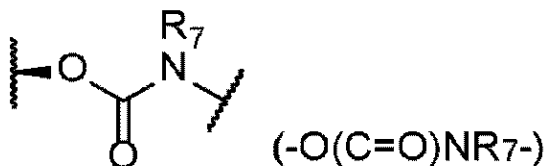
【0570】

位置異性体の上記集団のいずれかにおいて、(例えば(M-I)または(D-I)の) A_1 及び/または A_2 は、ザナミビルまたは本明細書に記載のザナミビル類縁体のいずれか(例えば、(A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII)、(A-IX)または(A-X)のいずれか)から選択され得る。詳しくは、C7連結ザナミビルまたはその類縁体は、(A-I)、(A-II)及び(A-X)で表され、C9連結ザナミビルまたはその類縁体は(A-VI)または(A-VII)で表される。位置異性体、例えば、C7、C9、C7-C7、C7-C9、及びC9-C9連結位置異性体を調製する例示的方法は、実施例100~103、123及び124に記載されている。場合によっては、95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上、または実質的に100%のC7連結単量体型複合体またはC7-C7連結二量体型複合体を有するのが好ましいことがある。これらの場合、例えば実施例103及び実施例123に記載の方法のような、実質的にC7連結単量体型またはC7-C7連結二量体型の中間体を形成する方法で中間体を調製するのが好ましいことがある。実施例103の方法は、主としてC7またはC7-C7連結中間体を得るために用いられる方法の例であり、本明細書に記載の任意の中間体を調製するために用いられ得る。

【0571】

好ましい実施形態では、複合体は、式(D-I)~(D-X)、(D'-I)、(M-I)~(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体であり、 A_1 及び/または A_2 が式(A-I)、(A-II)または(A-X)で表され、Yが、

【化378】



であり、式中、 R_7 は、H、C1-C20アルキル、C3-C20シクロアルキル、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択される。好ましい実施形態では、 A_1 及び/または A_2 は式(A-I)(例えばザナミビル)で表される。好ましい実施形態では、 R_7 はC1-C20アルキル(例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃)である。そのような複合体は、C

7 リンケージの安定性の向上を呈して C 7 から C 9 への転位がより少なくなることが示された。したがって、得られる生成物は、より均質であり有効性の向上を呈すると予測される。

【0572】

III. Fcドメイン単量体及びFcドメイン

Fcドメイン単量体は、ヒンジドメイン、C_H2抗体定常ドメイン、及びC_H3抗体定常ドメインを含む。Fcドメイン単量体は、免疫グロブリン抗体アイソタイプIgG、IgE、IgM、IgAまたはIgDのものであり得る。Fcドメイン単量体は、任意の免疫グロブリン抗体アイソタイプ（例えば、IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3またはIgG4）のものであってもよい。Fcドメイン単量体は、任意の免疫グロブリン抗体アロタイプ（例えば、IGHG1*01（すなわちG1m（za））、IGHG1*07（すなわちG1m（za_x））、IGHG1*04（すなわちG1m（za_v））、IGHG1*03（G1m（f））、IGHG1*08（すなわちG1m（fa））、IGHG2*01、IGHG2*06、IGHG2*02、IGHG3*01、IGHG3*05、IGHG3*10、IGHG3*04、IGHG3*09、IGHG3*11、IGHG3*12、IGHG3*06、IGHG3*07、IGHG3*08、IGHG3*13、IGHG3*03、IGHG3*14、IGHG3*15、IGHG3*16、IGHG3*17、IGHG3*18、IGHG3*19、IGHG2*04、IGHG4*01、IGHG4*03またはIGHG4*02）のもの（例えば、Vidarsson et al. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector function. *Frontiers in Immunology*. 5 (520): 1-17 (2014) に記載されているもの）であってよい。Fcドメイン単量体はまた、任意の種（例えば、ヒト、ネズミまたはマウス）のものであり得る。Fcドメイン単量体の二量体は、白血球の表面上に位置する受容体であるFc受容体に結合することができるFcドメインである。

【0573】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体は、配列番号1～68のいずれか1つの配列を有するFcドメイン単量体と比較して1つ以上のアミノ酸置換、付加及び／または欠失を含有し得る。いくつかの実施形態では、N結合型グリコシル化を防ぐためにFc本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体中のAsnがAlaに置き換わっていてもよい（例えば、AsnからAlaへの置換を*で標示した配列番号12～15を参照されたい）。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体はさらに、追加でCys付加を含有していてもよい（例えば、Cys付加を*で標示した配列番号9、10及び11を参照されたい）。

【0574】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体は、Fcドメイン単量体のN末端またはC末端に結合した付加的部分、例えば、アルブミン結合ペプチド、精製ペプチド（例えば6ヒスチジンペプチド（HHHHHH（配列番号72））またはシグナル配列（例えばIL2シグナル配列MYRMQLLSCLALSALVNTNS（配列番号73））を含む。いくつかの実施形態では、複合体中のFcドメイン単量体は、いかなる抗体可変領域、例えば、V_H、V_L、相補性決定領域（CDR）または超可変領域（HVR）も含有しない。

【0575】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体は、以下に示す配列番号1～68のいずれか1つの配列と少なくとも95%同一（例えば、97%、99%または99.5%同一）である配列を有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中のFcドメイン単量体は、以下に示す配列番号1～68のいずれか1つの配列を有し得る。

【0576】

10

20

30

40

50

配列番号 1 : N 末端に I L 2 シグナル配列 (太字) を有するネズミ F c - I g G 2 a
MYRMQLLS**CIALSLALVTNS**PRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL**MISL**SPIVTCVVVDVS
EDDPDVQISWVFNNEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTIS
KPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFM
YSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

配列番号 2 : 成熟ネズミ F c - I g G 2 a
PRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL**MISL**SPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVHTA
QTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEE
MTTKQVTLTCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSC
SVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

配列番号 3 : N 末端に I L 2 シグナル配列 (太字) を有し、N 末端に M V R S アミノ酸
残基 (下線部) が付加されたヒト F c - I g G 1

MYRMQLLS**CIALSLALVTNS**MVRSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号 4 : N 末端に M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加された成熟ヒト F c -
I g G 1

MVRSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

配列番号5：N末端にI L 2シグナル配列（太字）を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有するネズミFc-IgG2a

MYRMQLLSICIALSLALVTNSPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKHHHHHH

配列番号6：C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有する成熟ネズミFc-IgG2a

PRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSGGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKHHHHHH

10

配列番号7：N末端にI L 2シグナル配列（太字）を有し、N末端にM V R Sアミノ酸残基（下線部）が付加され、C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有するヒトFc-IgG1

MYRMQLLSICIALSLALVTNSMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH

配列番号8：C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有し、N末端にM V R Sアミノ酸残基（下線部）が付加された成熟ヒトFc-IgG1

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH

20

配列番号9：N末端にI L 2シグナル配列（太字）を有し、N末端にM V R Sアミノ酸残基（下線部）が付加され、ヒンジ領域内に2つの付加システイン（*）を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有するヒトFc-IgG1

MYRMQLLSICIALSLALVTNSMVRSDKTHTCPPCPPC*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH

配列番号10：N末端にM V R Sアミノ酸残基（下線部）が付加され、ヒンジ領域内に2つの付加システイン（*）を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド（斜体）を有する成熟ヒトFc-IgG1

MVRSDKTHTCPPCPPC*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH

30

40

50

配列番号 11: N末端にM V R S アミノ酸残基(下線部)が付加され、ヒンジ領域内に2つの付加システイン(*)を有する成熟ヒトFc-IgG1

MVRSDKTHTCPPCP*KC*PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV

配列番号 12: N末端にIL2シグナル配列(太字)を有し、AsnからAlaへの置換(*)を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド(斜体)を有するネズミFc-IgG2a

MYRQQLSCIALSLALVTNSPRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNVEVHTAQTQTHREDYA*STLRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVLTLCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKHHHHHH

配列番号 13: AsnからAlaへの置換(*)を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド(斜体)を有する成熟ネズミFc-IgG2a

PRGPTIKCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVFNNVEVHTAQTQTHREDYA*STLRVVSALPIQHQQDWMGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVLTLCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGKHHHHHH

配列番号 14: N末端にIL2シグナル配列(太字)を有し、N末端にM V R S アミノ酸残基(下線部)が付加され、AsnからAlaへの置換(*)を有し、C末端に6ヒスチジンペプチド(斜体)を有するヒトFc-IgG1

MYRQQLSCIALSLALVTNSMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA*STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV

配列番号 15: AsnからAlaへの置換(*)を有し、N末端にM V R S アミノ酸残基(下線部)が付加され、C末端に6ヒスチジンペプチド(斜体)を有する成熟ヒトFc-IgG1

MVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA*STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHHTTKSLSLSPGKHHHHHH

配列番号 16: N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列(太字)を有し、N末端にISAMVRSアミノ酸残基(下線部)が付加されたヒトIgG1-Fc

IMKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHHTTKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

配列番号 17 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に c-Myc タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 18 : N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に c-Myc タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 19 : ヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、リジンからセリンへの変換 (*) をこの部位でのリジン複合の防止のために有するヒト I g G 1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPS*DTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG

配列番号 20 : N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、リジンからセリンへの変換 (*) をこの部位でのリジン複合の防止のために有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPS*DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG

配列番号 21 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、リジンからセリンへの変換 (*) をこの部位でのリジン複合の防止のために有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に C-Myc タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPS(*)DTLMISRTPEVTCVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSEQKLISEEDL

10

20

30

40

50

配列番号 22 : N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、リジンからセリンへの改変 (*) をこの部位でのリジン複合の防止のために有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に C - M y c タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPS(*)DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 23 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、A s n から A l a への置換 (*) を有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に C - m y c タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA(*)STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 24 : N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、A s n から A l a への置換 (*) を有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に C - m y c タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYA(*)STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 25 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、F c R n 結合を妨害するための H 3 1 0 A (*) 及び H 4 3 5 A (*) 突然変異を有し、C末端に G 4 S (斜体) を有し、C末端に C - m y c タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLA(*)QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKA(*)KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

配列番号 26 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、F c R n 結合を妨害するための H 3 1 0 A (*) 及び H 4 3 5 A (*) 突然変異を有し、C末端に G 4 S (斜体) を有し、C末端に C - m y c タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLA(*)QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA(*)KGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNAYTQKSLSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

10

20

30

40

50

配列番号 27 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に突然変異 (リジンからフェニルアラニンへ、太字) C - m y c タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWWTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQFLISEEDL

配列番号 28 : N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に突然変異 (リジンからフェニルアラニンへ、太字) C - m y c タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQFLISEEDL

配列番号 29 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、N末端に I S A M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、A s n から A l a への置換 (*) を有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に突然変異 (リジンからフェニルアラニンへ、太字) C - m y c タグ (下線付き斜体) を有するヒト I g G 1 F c

MKWWTFISLLFLFSSAYSISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA(*)STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQFLISEEDL

配列番号 30 : N末端に M V R S アミノ酸残基 (下線部) が付加され、A s n から A l a への置換 (*) を有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に突然変異 (リジンからフェニルアラニンへ、太字) C - m y c タグ (下線付き斜体) を有する成熟ヒト I g G 1 F c

ISAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYA(*)STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQFLISEEDL

配列番号 31 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、アロタイプ G 1 m (f a) (太字斜体) を有し、C末端に G 4 S リンカー (斜体) を有し、C末端に突然変異 (リジンからフェニルアラニンへ、太字) C - m y c タグ (下線部) を有するヒト I g G 1 F c

MKWWTFISLLFLFSSAYSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSEQFLISEEDL

10

20

30

40

50

配列番号 32 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、アロタイプ G1m (f a) (太字斜体) を有するヒト Ig G1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号 33 : YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、N末端に MVR S アミノ酸残基 (下線部) が付加された成熟ヒト Ig G1 F c

MVRSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

配列番号 34 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、成熟ヒト Ig G1 F c の N末端上の全ヒンジ領域 (下線部)、C y s から S e r への置換 (#) を含む残基 E P K S S を含有し、アロタイプ G1m (f a) (太字斜体) を有するヒト Ig G1 F c

MKWVTFISLLFLFSSAYSEPKSS(#)DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号 35 : N末端にネズミ Ig シグナル配列 (太字) を有し、成熟ヒト Ig G1 F c の N末端からの E P K S S D ヒンジ残基が除去され、アロタイプ G1m (f a) (太字斜体) を有するヒト Ig G1 F c

MGWSCILFLVATATGVHSKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

配列番号 36 : YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、成熟ヒト Ig G1 F c の N末端からの E P K S S D ヒンジ残基が除去され、アロタイプ G1m (f a) (太字斜体) を有する成熟ヒト Ig G1 F c

KHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号 37 : L S 二重突然変異 (下線付き太字) を有し、成熟ヒト Ig G1 F c の N末端からの E P K S S D ヒンジ残基が除去され、アロタイプ G1m (f a) (太字斜体) を有する成熟ヒト Ig G1 F c

KHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

40

50

配列番号 38 : N末端にヒト血清アルブミンシグナル配列 (太字) を有し、YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、アロタイプ G1m (fa) (太字斜体) を有し、C末端に G4S リンカー (斜体) を有し、C末端に C-myc タグ (下線部) を有する成熟ヒト IgG1 Fc

MKWVTFISLLFLFSSAYS DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG EQKLISEEDL

配列番号 39 : X₁がMetまたはTrpであり、X₂がSerまたはThrであり、X₃がThrまたはGluであり、X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetであり、X₆がMetまたはLeuであり、X₇がAsnまたはSerである成熟ヒトFc IgG1

DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLX₁X₂RX₃PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVX₆HEALHX₇HYTQKSLSLSPG

配列番号 40 : X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetである成熟ヒトFc IgG1

DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 41 : YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetである成熟ヒトFc IgG1

DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 42 : YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、アロタイプ G1m (fa) (太字斜体) を有する成熟ヒトFc IgG1

DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

配列番号 43 : YTE 三重突然変異 (下線付き太字) を有し、アロタイプ G1m (f) (太字斜体) を有する成熟ヒトFc IgG1

DKHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

20

30

40

50

配列番号44: L S 二重突然変異 (下線付き太字) を有し、X₄がA s pまたはG l uであり、X₅がL e uまたはM e tである成熟ヒトF c I g G 1

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV
LHEALHSHY₅TQKSLSLSPG

配列番号45: L S 二重突然変異 (下線付き太字) を有し、アロタイプG 1 m (f a) (太字斜体) を有する成熟ヒトF c I g G 1

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVL
HEALHSHY₅TQKSLSLSPG

10

配列番号46: L S 二重突然変異 (下線付き太字) を有し、アロタイプG 1 m (f) (太字斜体) を有する成熟ヒトF c I g G 1

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVL
HEALHSHY₅TQKSLSLSPG

配列番号47: マウス重鎖M I g G V h シグナル配列 (太字) を有し、C y s からS e r への置換 (#) を有し、X₁がM e tまたはT r pであり、X₂がS e rまたはT h rであり、X₃がT h rまたはG l uであり、X₄がA s pまたはG l uであり、X₅がL e uまたはM e tであり、X₆がM e tまたはL e uであり、X₇がA s nまたはS e rである成熟ヒトF c I g G 1

20

MGWSCILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(#)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLX₁IX₂RX₃PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVX₆HEALHX₇HYTQKSLSLSPG

配列番号48: マウス重鎖M I g G V h シグナル配列 (太字) を有し、C y s からS e r への置換 (#) を有し、アロタイプG 1 m (f a) (太字斜体) を有する成熟ヒトI g G 1 F c

MGWSCILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(#)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

30

配列番号49: マウス重鎖M I g G V h シグナル配列 (太字) を有し、C y s からS e r への置換 (#) を有し、アロタイプG 1 m (f) (太字斜体) を有する成熟ヒトI g G 1 F c

MGWSCILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(#)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

40

配列番号50:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、M428L、N434S突然変異(太字/下線部)を有し、アロタイプG1m(fa)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G1 F c

MGWSCIILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTKSLSPGK

配列番号51:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、M428L、N434S突然変異(太字/下線部)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G1 F c

MGWSCIILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTKSLSPGK

配列番号52:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、YTE三重突然変異(下線付き太字)を有し、アロタイプG1m(fa)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G1 F c

MGWSCIILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHNHYTKSLSPGK

配列番号53:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、YTE三重突然変異(下線付き太字)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G1 F c

MGWSCIILFLVATATGVHSNVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHNHYTKSLSPGK

配列番号54:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、N末端にI S A M V R Sアミノ酸残基(斜体)が付加され、M428L、N434S突然変異(太字/下線部)を有し、G4Sリンカー(斜体)を有し、C末端にC-m y cタグ(斜体)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G1 F c

MGWSCIILFLVATATGVHS/SAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTKSLSPGGGGGSEQKLISEEDL

10

20

30

40

50

配列番号55:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、N末端にI S A M V R Sアミノ酸残基(斜体)が付加され、M 4 2 8 L、N 4 3 4 S突然変異(太字/下線部)を有し、G 4 Sリンカー(斜体)を有し、C末端にC-m y cタグ(下線部)を有し、アロタイプG 1 m (f a)(太字斜体)を有し成熟ヒトI g G 1 F c

MGWSCIIILFLVATATGVHS/SAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV~~L~~HEALH~~S~~HYTQKSLSLSPGGGGGSE~~QKLISEEDL~~

配列番号56:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、N末端にI S A M V R Sアミノ酸残基(斜体)が付加され、Y T E三重突然変異体(太字/下線部)を有し、G 4 Sリンカー(斜体)を有し、C末端にC-m y cタグ(斜体)を有し、アロタイプG 1 m (f)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G 1 F c

MGWSCIIILFLVATATGVHS/SAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYIT~~RE~~PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR~~EEM~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSE~~QKLISEEDL~~

配列番号57:マウス重鎖M I g G V hシグナル配列(太字)を有し、N末端にI S A M V R Sアミノ酸残基(斜体)が付加され、Y T E三重突然変異体(太字/下線部)を有し、G 4 Sリンカー(斜体)を有し、C末端にC-m y cタグ(下線部)を有し、アロタイプG 1 m (f a)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G 1 F c

MGWSCIIILFLVATATGVHS/SAMVRSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYIT~~RE~~PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSE~~QKLISEEDL~~

配列番号58:マウス重鎖M I g G 1シグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、C末端にG 4 S(斜体)を有し、C末端にI g Aペプチド(下線部)を有し、アロタイプG 1 m (f a)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G 1

MGWSCIIILFLVATATGVHSEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGS~~QRNPRLRLIRRHPTLRIPPI~~

配列番号59:マウス重鎖M I g G 1シグナル配列(太字)を有し、C y sからS e rへの置換(＃)を有し、M 4 2 8 L、N 4 3 4 S突然変異(太字/下線部)を有し、C末端にG 4 S(斜体)を有し、C末端にI g Aペプチド(下線部)を有し、アロタイプG 1 m (f a)(太字斜体)を有する成熟ヒトI g G 1

MGWSCIIILFLVATATGVHSEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV~~L~~HEALH~~S~~HYTQKSLSLSPGGGGGS~~QRNPRLRLIRRHPTLRIPPI~~

10

20

30

40

50

配列番号60: Z₁がCysまたはSerであり、X₁がMetまたはTrpであり、X₂がSerまたはThrであり、X₃がThrまたはGluであり、X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetであり、X₆がMetまたはLeuであり、X₇がAsnまたはSerである成熟ヒトFc IgG1

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSZ₁DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLX₁IX₂RX₃PEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVX₆HEALHX₇HYTQKSLSLSPGK

配列番号61: CysからSerへの置換(＃)を有し、X₁がMetまたはTrpであり、X₂がSerまたはThrであり、X₃がThrまたはGluであり、X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetであり、X₆がMetまたはLeuであり、X₇がAsnまたはSerである成熟ヒトFc IgG1

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLX₁IX₂RX₃PEVTCVVDVSH
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
SKAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVX₆HEALHX₇HYTQKSLSLSPGK

配列番号62: CysからSerへの置換(＃)を有し、X₄がAspまたはGluであり、X₅がLeuまたはMetである成熟ヒトIgG1 Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRX₄EX₅TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号63: CysからSerへの置換(＃)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1 Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR**EE**MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号64: CysからSerへの置換(＃)を有し、アロタイプG1m(fa)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1 Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR**DEL**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号65: CysからSerへの置換(＃)を有し、M428L、N434S突然変異(太字/下線部)を有し、アロタイプG1m(fa)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1 Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR**DEL**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

配列番号66: CysからSerへの置換(＃)を有し、M428L、N434S突然変異(太字／下線部)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR~~EE~~MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFC~~SV~~LHEALH~~SH~~YHTQKSLSLSPGK

配列番号67: CysからSerへの置換(＃)を有し、YTE三重突然変異(下線付き太字)を有し、アロタイプG1m(fa)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI~~IRE~~PEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFC~~SV~~MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

配列番号68: CysからSerへの置換(＃)を有し、YTE三重突然変異(下線付き太字)を有し、アロタイプG1m(f)(太字斜体)を有する成熟ヒトIgG1Fc

NVNHKPSNTKVDKKVEPKSS(＃)DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI~~IRE~~PEVTCVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSR~~EE~~MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFC~~SV~~MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0577】

本明細書中で定義されるとおり、Fcドメインは、CH3抗体定常ドメイン間の相互作用、及び二量体化する2つのFcドメイン単量体のヒンジドメイン間に形成される1つ以上のジスルフィド結合によって二量体化する、2つのFcドメイン単量体を含む。Fcドメインは、Fc受容体、例えば、Fcガンマ受容体(すなわちFcγ受容体(FcγR))、Fcアルファ受容体(すなわちFcα受容体(FcαR))、Fcイプシロン受容体(すなわちFcε受容体(FcεR))及び／または胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する最小限の構造を形成する。いくつかの実施形態では、本発明のFcドメインは、Fcγ受容体(例えば、FcRn、FcγRI(CD64)、FcγRIIa(CD32)、FcγRIIb(CD32)、FcγRIIIa(CD16a)、FcγRIIIb(CD16b))、及び／またはFcγRIV及び／または胎児性Fc受容体(FcRn)に結合する。

【0578】

いくつかの実施形態では、本発明のFcドメイン単量体またはFcドメインは、非グリコシル化Fcドメイン単量体またはFcドメイン(例えば、Fc受容体(例えばFcRn))との係合を維持するFcドメイン単量体または及びFcドメインである。例えば、Fcドメインは、Fc受容体との係合を維持する非グリコシル化IgG1変異体(例えば、グリコシル化モチーフのN297及び／またはT299にアミノ酸置換を有するIgG1)である。例示的な非グリコシル化Fcドメイン、及び非グリコシル化Fcドメインを作る方法は、例えば本明細書に全体が援用されるSazinsky S. L. et al., A glycosylated immunoglobulin G1 variants productively engage activating Fc receptors, PNAS, 2008, 105(51): 20167-20172に記載されているように、当技術分野において既知である。

【0579】

いくつかの実施形態では、本発明のFcドメインまたはFcドメイン単量体は、胎児性Fc受容体(FcRn)に対する結合性を増強するように操作される。例えば、Fcドメインは、M252Y／S254T／T256E(YTE)に対応する三重突然変異を含み得る(例えば、YTE突然変異を有するヒトまたはヒト化IgG1などのIgG1、例えば、配列番号33、配列番号36、配列番号38、配列番号39、配列番号41、配列番号42、配列番号43、配列番号52、配列番号53、配列番号56または配列番号57

10

20

30

40

50

）。Fcドメインは、M428L／N434S（LS）に対応する二重突然変異体を含んでいてもよい（例えば、LS突然変異を有するヒトまたはヒト化IgG1などのIgG1、例えば、配列番号37、配列番号39、配列番号44、配列番号45、配列番号46、配列番号50、配列番号51、配列番号54、配列番号55または配列番号59）。Fcドメインは、N434Hに対応する単一の突然変異体を含んでいてもよい（例えば、N434H突然変異を有するヒトまたはヒト化IgG1などのIgG1）。Fcドメインは、C220Sに対応する単一の突然変異体を含んでいてもよい（例えば、C220S突然変異を有するヒトまたはヒト化IgG1などのIgG1、例えば、配列番号34、配列番号47、配列番号48、配列番号49、配列番号50、配列番号51、配列番号52、配列番号53、配列番号58、配列番号59、配列番号61、配列番号62、配列番号63、配列番号64、配列番号65、配列番号66、配列番号67、配列番号68）。Fcドメインは、FcRnに対する結合性を増強する上記突然変異の1つ以上の組合せを含んでいてもよい。FcRnに対する結合性が増強されるとFcドメイン含有複合体の半減期が延び得る。例えば、FcRnに対する結合性を向上させる1つ以上のアミノ酸突然変異（例えば、YTE突然変異、LS突然変異またはN434H突然変異）を組み込むと複合体の半減期は、FcRn結合性を増強する突然変異を有していない対応するFcドメインを有する複合体に比べて5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%またはそれより大きく延び得る。FcRnに対する結合性が増強された例示的なFcドメイン、及びFcRnに対する結合性が増強されたFcドメインを作る方法は、例えば本明細書に全体が援用されるMaeda, A. et al., Identification of human IgG1 variant with enhanced FcRn binding and without increased binding to rheumatoid factor autoantibody, MABS, 2017, 9(5): 844-853に記載されているように、当技術分野において既知である。本明細書中で使用する場合、（例えば特定の配列番号の）特定のアミノ酸残基「に対応する」アミノ酸は、（例えば特定の配列の）特定の残基と並ぶことが当業者によって理解されるであろう任意のアミノ酸残基を含むと理解されるべきである。例えば、アミノ酸配列の「対応する残基」を突然変異させることによって、配列番号1～68のいずれか1つが突然変異してYTE突然変異、LS突然変異及び／またはN434H突然変異を含んでいてもよい。

【0580】

本明細書中で使用する場合、特定の配列番号の特定のシステイン残基「に対応する」硫黄原子は、特定の配列の特定のシステインと並ぶことが当業者によって理解されるであろう任意のシステイン残基の硫黄原子を含むと理解されるべきである。ヒトIgG1（UniProtKB: P01857；配列番号94）と、ヒトIgG2（UniProtKB: P01859；配列番号95）と、ヒトIgG3（UniProtKB: P01860；配列番号96）と、ヒトIgG4（UniProtKB: P01861；配列番号97）とのタンパク質配列アラインメントを以下に示す（Clustal Omegaマルチプルペアワイズアラインメントを用いて整列させた）。アラインメントは、（四角内に符号・で示される）互い「に対応している」システイン残基（例えばシステイン残基の硫黄原子）を示している。当業者であれば、本明細書に記載の特定の配列番号（例えば配列番号1～68のいずれか1つ）の特定のシステインの任意の硫黄原子に対応するシステインの硫黄原子を決定するために本発明の任意のIgG変異体とのそのようなアラインメントを容易に実施することができよう。例えば、当業者であれば、配列番号10のCys10（Fcドメインのヒンジ領域の保存されたCPPCモチーフの最初のシステイン）が例えば、IgG1のCys109、IgG2のCys106、IgG3のCys156、配列番号1のCys29、配列番号2のCys9、配列番号3のCys30、または配列番号10のCys10に対応していることを容易に判定できよう。

【0581】

いくつかの実施形態では、本発明のFcドメインまたはFcドメイン単量体は配列番号

39～68のいずれか1つの配列を有し、N末端に付加アミノ酸(Xaa)xを、及び／またはC末端に付加アミノ酸(Xaa)zをさらに含んでもよく、ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり、x及びzは、0以上の自然数であり、大抵は100未満、好ましくは10未満、より好ましくは0、1、2、3、4または5である。いくつかの実施形態では、付加アミノ酸は配列番号94の1つ以上の連続アミノ酸と少なくとも70%（例えば、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%または100%）同一である。例えば、付加アミノ酸は、IgG1（配列番号94）のLys330に対応するC末端上の単一のアミノ酸(amino acid)であってもよい。

【0582】

本明細書中で使用する場合、特定の配列番号の特定のリジン残基「に対応する」窒素原子は、特定の配列の特定のリジンと並ぶことが当業者によって理解されるであろう任意のリジン残基の窒素原子を含むと理解されるべきである。ヒトIgG1(UniProtKB:P01857;配列番号94)と、ヒトIgG2(UniProtKB:P01859;配列番号95)と、ヒトIgG3(UniProtKB:P01860;配列番号96)と、ヒトIgG4(UniProtKB:P01861;配列番号97)とのタンパク質配列アラインメントを以下に示す(Clustal Omegaマルチプルペアワイズアラインメントを用いて整列させた)。アラインメントは、(四角内に符号*で示される)互い「に対応している」リジン残基(例えばリジン残基の窒素原子)を示している。当業者であれば、本明細書に記載の特定の配列番号(例えば配列番号1～68のいずれか1つ)の特定のリジンの任意の窒素原子に対応するリジンの窒素原子を決定するために本発明の任意のIgG変異体とのそのようなアラインメントを容易に実施することができよう。例えば、当業者であれば、配列番号10のLys35が例えば、IgG1のLys129、IgG2のLys126、IgG3のLys176、配列番号1のLys51、配列番号2のLys31、配列番号3のLys50、または配列番号10のLys30に対応していることを容易に判定できよう。

【0583】

10

20

30

40

50

I g G 1 (配列番号 9 4) と、I g G 2 (配列番号 9 5) と、I g G 3 (配列番号 9 6) と、
I g G 4 (配列番号 9 7) とのタンパク質配列アラインメント

```

ヒト_IgG1  ASTKGPSVFPLAPCSKSTSGGTAALGCLVMDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
ヒト_IgG2  ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVMDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
ヒト_IgG3  ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVMDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
ヒト_IgG4  ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVMDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

```

* * * *

```

ヒト_IgG1  GLYSLSVWVTPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKVE-----
ヒト_IgG2  GLYSLSVWVTPSSNFGIQTYYICNVNHPSPNTKVDKVERKC-----
ヒト_IgG3  GLYSLSVWVTPSSSLGTQTYICNVNHPSPNTKVDKRVELMTPLGDTTHTCPRCPEPKSC
ヒト_IgG4  GLYSLSVWVTPSSSLGTNTTYICNVNHPSPNTKVDKRVESK-----

```

*

*

*

*

```

ヒト_IgG1  -----PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
ヒト_IgG2  -----C---VECPKCPAPP-VAGGPSVFLFPPKPKDT
ヒト_IgG3  DTPPPCPRCPKSCDTPPPCPRCPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
ヒト_IgG4  -----YGPFCFSPAPFELGGPSVFLFPPKPKDT

```

*

*

*

*

*

```

ヒト_IgG1  LMISRIPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNANKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLH
ヒト_IgG2  LMISRIPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNANKTKPREEQYNSTIFRVVSVLTIVVH
ヒト_IgG3  LMISRIPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNANKTKPREEQYNSTIFRVVSVLTIVLH
ヒト_IgG4  LMISRIPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNANKTKPREEQYNSTYRVVSVLTIVLH

```

*

* *

```

ヒト_IgG1  QDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELINQVSLTCLVK
ヒト_IgG2  QDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVK
ヒト_IgG3  QDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVK
ヒト_IgG4  QDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK

```

*

**

*

*

*

*

*

*

*

```

ヒト_IgG1  GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTIPTPLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMH
ヒト_IgG2  GFYPSDISVEWESNGQPENNYKTIPTPLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMH
ヒト_IgG3  GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTIPTPLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMH
ヒト_IgG4  GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTIPTPLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFTSCSVMH

```

*

*

*

```

ヒト_IgG1  ALHNHYTQKLSLSLSPGK
ヒト_IgG2  ALHNHYTQKLSLSLSPGK
ヒト_IgG3  ALHNRYTQKLSLSLSPGK
ヒト_IgG4  ALHNHYTQKLSLSLSPGK

```

*

*

【0584】

免疫細胞の活性化

F c ガンマ受容体 (F c γ R) は免疫グロブリン G (I g G) の F c 部分と結合し、免疫賦活及び調節において重要な役割を果たす。例えば、免疫複合体 (I C) 中の I g G F c ドメインは高いアビディティで F c γ R に係合し、かくして、免疫細胞活性化を調節するシグナル伝達カスケードが誘発される。ヒト F c γ R ファミリーはいくつかの活性化型受容体 (F c γ R I、F c γ R I I a、F c γ R I I c、F c γ R I I I a 及び F c γ R I I I b) 及び 1 つの抑制型受容体 (F c γ R I I b) を含有する。F c γ R シグナル伝達は、活性化型 F c γ R のための免疫チロシン活性化モチーフ (I T A M)、及び抑制

10

20

30

40

50

型受容体 $Fc\gamma RIIb$ のための免疫チロシン抑制モチーフ (ITIM) を含有する細胞内ドメインによって媒介される。いくつかの実施形態では、 $Fc\gamma R$ と Fc ドメインとの結合は Src ファミリーキナーゼによる ITAM リン酸化をもたらす、これが Syk ファミリーキナーゼを活性化させ、 $PI3K$ 及び Ras 経路を含む下流シグナル伝達網を誘起する。

【0585】

本明細書に記載の複合体において、複合体のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体または二量体を含んでいる部分は、ウイルス・ノイラミニダーゼに結合してそれを阻害し、ウイルス複製の阻害をもたらすが、一方、複合体の Fc ドメイン部分は免疫細胞上の $Fc\gamma R$ (例えば、 $FcRn$ 、 $Fc\gamma RI$ 、 $Fc\gamma RIIa$ 、 $Fc\gamma RIIc$ 、 $Fc\gamma RIIIIa$ 及び $Fc\gamma RIIIIb$) に結合して食作用及びエフェクター機能、例えば抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を活性化させ、かくして、免疫細胞によるウイルス粒子の貪食及び破壊が引き起こされ、複合体の抗ウイルス活性がさらに増強される。本明細書に記載の複合体によって活性化され得る免疫細胞の例としては、マクロファージ、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、濾胞樹状細胞、ナチュラルキラー細胞及びマスト細胞が挙げられるが、これらに限定されない。

【0586】

IV. アルブミンタンパク質及びアルブミンタンパク質結合ペプチド

アルブミンタンパク質

本発明のアルブミンタンパク質は、天然に存在するアルブミン、またはその変異体、例えば天然に存在するアルブミンタンパク質の操作型変異体であり得る。変異体には、多型、断片、例えばドメイン及びサブドメイン、ならびに融合タンパク質が含まれる。アルブミンタンパク質は、いかなる供給源から得られるアルブミンタンパク質の配列を含んでもよい。好ましくは、供給源は哺乳動物、例えばヒトまたはウシである。最も好ましくは、アルブミンタンパク質はヒト血清アルブミン (HSA) またはその変異体である。ヒト血清アルブミンには、ヒトに天然に存在するアミノ酸配列を有する任意のアルブミンタンパク質、及びその変異体が含まれる。アルブミンタンパク質コード配列は、ヒト遺伝子に対応する cDNA の単離及び配列決定のための当業者に知られている方法によって得ることができる。本発明のアルブミンタンパク質は、配列番号 69 もしくは配列番号 70 に示されるヒト血清アルブミン (HSA) のアミノ酸配列、または配列番号 71 に示されるマウス血清アルブミン (MSA) のアミノ酸配列、またはその変異体もしくは断片、好ましくはその機能性変異体もしくは断片を含み得る。断片または変異体は、機能性であってもなくてもよいし、またはアルブミンの機能をある程度保持していてもよい。例えば、断片または変異体は、HSA または MSA などのアルブミン受容体と結合する能力を、親アルブミン (例えば、断片または変異体を得る元となる親アルブミン) の能力の少なくとも 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100% または 105% 保持していてもよい。相対結合能は、当技術分野で知られている方法、例えば表面プラズモン共鳴によって決定され得る。

【0587】

アルブミンタンパク質は、ヒト血清アルブミンなどのアルブミンタンパク質の天然に存在する多型変異体であってもよい。ヒト血清アルブミンの変異体または断片は、大抵、ヒト血清アルブミンまたはマウス血清アルブミンのリガンド結合活性の少なくとも 5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60% または 70%、好ましくは 80%、90%、95%、100% または 105%、またはそれ以上を有しているものである。

【0588】

アルブミンタンパク質はウシ血清アルブミンのアミノ酸配列を含んでもよい。ウシ血清アルブミンタンパク質には、ウシに天然に存在するアミノ酸配列を有する任意のアルブミン、例えば、*Swissprot* 受託番号 P02769 で表されるもの、及び本明細書中で定義されるその変異体が含まれる。ウシ血清アルブミンタンパク質には、完全長ウシ血清アルブミンまたは本明細書中で定義されるその変異体の断片も含まれる。

【0589】

アルブミンタンパク質は、イヌ（例えばSwissprot受託番号P49822-1）、ブタ（例えばSwissprot受託番号P08835-1）、ヤギ（例えばSigma製品番号A2514またはA4164）、ネコ（例えばSwissprot受託番号P49064-1）、ニワトリ（例えばSwissprot受託番号P19121-1）、オボアルブミン（例えばニワトリオボアルブミン）（例えばSwissprot受託番号P01012-1）、シチメンチョウオボアルブミン（例えばSwissprot受託番号O73860-1）、ロバ（例えばSwissprot受託番号Q5XLE4-1）、モルモット（例えばSwissprot受託番号Q6WDN9-1）、ハムスター（例えば、DeMarco et al. International Journal for Parasitology 37 (11) : 1201-1208 (2007) に記載のもの）、ウマ（例えばSwissprot受託番号P35747-1）、アカゲザル（例えばSwissprot受託番号Q28522-1）、マウス（例えばSwissprot受託番号P07724-1）、ハト（例えば、Khan et al. Int. J. Biol. Macromol. 30 (3-4) : 171-8 (2002) で定義されているもの）、ウサギ（例えばSwissprot受託番号P49065-1）、ラット（例えばSwissprot受託番号P02770-1）、またはヒツジ（例えばSwissprot受託番号P14639-1）からの血清アルブミンの1つに由来するアルブミンの配列を含み得、本明細書中で定義されるその変異体及び断片を含む。

10

【0590】

アルブミンの多くの天然に存在する突然変異体形態が当業者に知られている。アルブミンの天然に存在する突然変異体形態は例えば、Peters, et al. All About Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical Applications, Academic Press, Inc., San Diego, Calif., p. 170-181 (1996) に記載されている。

20

【0591】

本発明のアルブミンタンパク質には、天然に存在するアルブミンタンパク質の変異体が含まれる。変異体アルブミンは、保存的か非保存的かのどちらかである少なくとも1つのアミノ酸突然変異、例えば、挿入、欠失または置換によって生じるアミノ酸突然変異を有するアルブミンタンパク質を指し、但し、そのような変更は、少なくとも1つの基本的特性が大幅に変化していない（例えば、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%よりも大きく変化していない）アルブミンタンパク質をもたらすものであることを条件とする。アルブミンタンパク質の活性を定義し得る例示的な特性としては、結合活性（例えば、ビリルビンまたは脂肪酸、例えば長鎖脂肪酸に対する結合特異性または親和性を含む）、浸透圧、または特定pH範囲での挙動が挙げられる。

30

【0592】

典型的にはアルブミンタンパク質変異体は、天然に存在するアルブミンタンパク質、例えば配列番号69~71のいずれか1つのアルブミンタンパク質との少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、好ましくは少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なく

40

【0593】

組換えヒトアルブミンを製造及び精製する方法は十分に確立されており（Sleep et al. Biotechnology, 8 (1) : 42-6 (1990)）、薬学的用途のための組換えヒトアルブミンの製造（Bosse et al. J Clin Pharmacol 45 (1) : 57-67 (2005)）を含む。HSAの三次元構造はX線結晶構造解析によって明らかにされている（Carter et al. Science. 244 (4909) : 1195-8 (1998)）、Sugio et al. Protein Eng. 12 (6) : 439-46 (1999)）。HSAポリペプチド鎖は35個のシステイン残基を有するが、これらは、17個のジスルフィド結合と、成熟タン

50

パク質の位置 34 にある対形成していない（例えば遊離の）1 個のシステインとを形成している。HSA の Cys-34 は、分子とアルブミンとの複合のために使用されたことがあり（Leger et al. Bioorg Med Chem Lett 14 (17) : 4395-8 (2004)、Thibaudau et al. Bioconj Chem 16 (4) : 1000-8 (2005)）、部位特異的な複合のための部位を提供する。

【0594】

配列番号 69（ヒト血清アルブミン（HSA）、変異体 1）

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLF
GDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYL
YEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASLQKFGER
AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECC
EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLLLRL
AKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS
TPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCF
SALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCC
KADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

10

【0595】

配列番号 70（ヒト血清アルブミン（HSA）、変異体 2）

RGVFRDDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCD
KSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNP NLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE
TFLKKYLYEARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDEL RDEGKASSAKQRLK CASL
QKFGERAFAKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLT KVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISS
KLKECC EKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV
VLLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNC ELFELGEYKFQNALLVRYTKK
VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVN
RRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF
VEKCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

20

30

【0596】

配列番号 71（マウス血清アルブミン（MSA））

RGVFRREAHKSEIAHRYNDLGEQHFGLVLI AFSSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK
SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECF LQHKDDNP SLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTF
MGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSM
QKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADF AEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQATISS
KLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSV
SLLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK
APQVSTPTLVEAARNLGRVGT KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVER
RPCFSALTVD ETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAE LVKHKPKATAEQLKTVMD DFAQFL
DTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA

40

【0597】

アルブミンタンパク質の複合

50

本発明のアルブミンタンパク質は、（例えば、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体のリンカー部分によって）本発明の任意の化合物に（例えば共有結合で）複合され得る。アルブミンタンパク質は、低分子タンパク質複合体を製造するための当業者によく知られている任意の方法によって本発明の任意の化合物に複合され得る。これは、溶媒曝露システインまたはリジンなどの溶媒曝露アミノ酸に対する共有結合による複合を含み得る。例えば、ヒト血清アルブミンは、配列番号69のCys34または配列番号70のCys40に対応する硫黄原子に対する共有結合リンケージによって本発明の化合物に複合され得る。本発明のアルブミンタンパク質は、アルブミンタンパク質のC末端部またはN末端部の10アミノ酸残基以内に位置するアミノ酸によって本発明の任意の化合物に複合され得る。アルブミンタンパク質は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15または20個以上のアミノ酸のC末端またはN末端ポリペプチド融合を含み得る。C末端またはN末端ポリペプチド融合は、1つ以上の溶媒曝露システインまたはリジン残基を含み得、これが本発明の化合物の共有結合による複合（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合）に使用され得る。

【0598】

本発明のアルブミンタンパク質には、本発明の化合物との複合（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合）のための部位を提供し得るものである1つ以上の溶媒曝露システインまたはリジン残基を含むように操作された任意のアルブミンタンパク質が含まれる。アルブミンタンパク質は、単一の溶媒曝露システインまたはリジンを含有してこれによって本発明の化合物の部位特異的な複合を可能にしていることが最も好ましかろう。1つ以上の複合可能システイン残基を含んだアルブミンタンパク質の操作型変異体を製造する例示的な方法は米国特許出願第2017/0081389号に示されており、参照によりこの全体を本明細書に援用する。手短に述べると、好ましいアルブミンタンパク質変異体は、対形成していない（例えば遊離の）単一の溶媒曝露システイン残基を含んでこれによってリンカーとシステイン残基との部位特異的な複合を可能にしているものである。

【0599】

対形成していない溶媒曝露システイン残基との化学的複合を可能にする操作がなされたアルブミンタンパク質としては、以下のアルブミンタンパク質変異体が挙げられる：

（a）配列番号69のL585、D1、A2、D562、A364、A504、E505、T79、E86、D129、D549、A581、D121、E82、S270、Q397及びA578のいずれかに対応するアミノ酸残基のところにシステインによる非システインアミノ酸残基の置換を有するアルブミンタンパク質、

（b）配列番号69のL585、D1、A2、D562、A364、A504、E505、T79、E86、D129、D549、A581、D121、E82、S270、Q397及びA578のいずれかに対応するアミノ酸残基のNもしくはC末端側に隣接する位置にシステインの挿入を有するアルブミンタンパク質、

（c）配列番号69のC369、C361、C91、C177、C567、C316、C75、C169、C124もしくはC558のいずれかに対応する残基のところに、遊離チオール基を有する対形成していないシステインを有するように操作されたものであり、配列番号69のC360、C316、C75、C168、C558、C361、C91、C124、C169もしくはC567に対応する残基の欠失もしくは置換によって作り出されていてもいなくてもよい、アルブミンタンパク質、及び／または

（d）アルブミンタンパク質のNもしくはC末端にシステインを付加したもの。

本発明のいくつかの実施形態では、（a）、（b）、（c）及び／または（d）の置換、欠失、付加または挿入事象の最終的結果としてポリペプチド配列の複合可能システイン残基の数が親アルブミン配列に比べて増加する。本発明のいくつかの実施形態では、（a）、（b）、（c）及び／または（d）の置換、欠失、付加または挿入事象の最終的結果としてポリペプチド配列の複合可能システイン残基の数は1つになり、かくして、部位特異的な複合が可能になる。

【0600】

単一の溶媒曝露リジン残基を有してこれによってリンカーとリジン残基との部位特異的な複合を可能にしているアルブミンタンパク質も、好ましいアルブミンタンパク質変異体として挙げられる。そのような変異体は、上記方法のいずれかを含めたアルブミンタンパク質の操作（例えば、挿入、欠失、置換、またはC末端もしくはN末端融合）によって作り出され得る。

【0601】

アルブミンタンパク質結合ペプチド

生物活性化合物とアルブミンタンパク質結合ペプチドとを複合させることで生物活性化合物の薬力学の変化、例えば、組織取込み、浸透及び拡散の変化をもたらすことができる。好ましい実施形態では、アルブミンタンパク質結合ペプチドと本発明の化合物（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体）とを複合させることで、化合物単独の場合と比較して有効性が向上する、または化合物の毒性が低下する。

【0602】

本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドは、アルブミンタンパク質、例えば本明細書に記載のアルブミンタンパク質のいずれかに対する親和性及び結合機能を有する5～50（例えば、5～40、5～30、5～20、5～15、5～10、10～50、10～30、または10～20）アミノ酸残基のアミノ酸配列を有する任意のポリペプチドを含む。好ましくは、アルブミンタンパク質結合ペプチドは、天然に存在する血清アルブミン、最も好ましくはヒト血清アルブミンに結合する。アルブミンタンパク質結合ペプチドは由来が様々であり得、例えば、合成、ヒト、マウスまたはラットに由来し得る。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドには、本発明の化合物との複合（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体との複合）のための部位を提供し得るものである溶媒曝露システインまたはリジン残基を1つ以上（例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ）含むように操作されたアルブミンタンパク質結合ペプチドが含まれる。アルブミンタンパク質結合ペプチドは、単一の溶媒曝露システインまたはリジンを含有してこれによって本発明の化合物の部位特異的な複合を可能にしていることが最も好ましかろう。アルブミンタンパク質結合ペプチドは、天然に存在するアミノ酸残基のみを含んでいてもよいし、または天然に存在しないアミノ酸残基を1つ以上含んでいてもよい。天然に存在しないアミノ酸残基（例えば、天然に存在しないアミノ酸残基の側鎖）は、含まれている場合、本発明の化合物（例えば、リンカーによる場合を含めて、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体）に対する結合点として使用され得る。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドは、直鎖状であってもよいし、または環状であってもよい。本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドには、当業者に知られている任意のアルブミンタンパク質結合ペプチドが含まれ、その例は本明細書中に提供されている。

【0603】

好ましくは、アルブミンタンパク質結合ペプチド、及びアルブミンタンパク質結合ペプチドを含む複合体は、約100 μ M未満、好ましくは約100 nM未満の解離定数K_dによって特徴付けられる親和性でアルブミンタンパク質（例えばヒト血清アルブミン）に結合し、最も好ましくは他の血漿タンパク質に実質的に結合しない。そのような化合物の具体例は直鎖状または環状ペプチドであり、好ましくはその長さが約10～20アミノ酸残基であり、任意選択的にN末端もしくはC末端またはその両方において修飾されている。

【0604】

アルブミンタンパク質結合ペプチドには、以下の一般式を含む直鎖状及び環状ペプチドが含まれ、式中、X a aは任意のアミノ酸である：

10

20

30

40

50

配列番号74

Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Xaa-Cys-Xaa-Xaa-Phe-Cys-Xaa-Asp-Trp-Pro-Xaa-Xaa-Xaa-Ser-Cys

配列番号75

Val-Cys-Tyr-Xaa-Xaa-Xaa-Ile-Cys-Phe

配列番号76

Cys-Tyr-Xaa-Pro-Gly-Xaa-Cys

10

配列番号77

Asp-Xaa-Cys-Leu-Pro-Xaa-Trp-Gly-Cys-Leu-Trp

配列番号78

Trp-Cys-Asp-Xaa-Xaa-Leu-Xaa-Ala-Xaa-Asp-Leu-Cys

配列番号79

Asp-Leu-Val-Xaa-Leu-Gly-Leu-Glu-Cys-Trp

20

【0605】

本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドにはさらに、直鎖状または環状であり得る以下のペプチド配列のいずれかが含まれる：

配列番号80	DLCLRDWGCLW
配列番号81	DICLPRWGCLW
配列番号82	MEDICLPRWGCLWGD
配列番号83	QRLMEDICLPRWGCLWEDDE
配列番号84	QGLIGDICLPRWGCLWGRSV
配列番号85	QGLIGDICLPRWGCLWGRSVK
配列番号86	EDICLPRWGCLWEDD
配列番号87	RLMEDICLPRWGCLWEDD
配列番号88	MEDICLPRWGCLWEDD
配列番号89	MEDICLPRWGCLWED
配列番号90	RLMEDICLARWGCLWEDD
配列番号91	EVRSFCTRWPAEKSCKPLRG
配列番号92	RAPESFVCYWETICFERSEQ
配列番号93	EMCYFPGICWM

30

40

【0606】

配列番号74～93のアルブミンタンパク質結合ペプチドは、N末端に付加アミノ酸（Xaa）xを、及び／またはC末端に付加アミノ酸（Xaa）zをさらに含んでもよく、ここで、Xaaは任意のアミノ酸であり、x及びzは、0以上の自然数であり、大抵は100未満、好ましくは10未満、より好ましくは0、1、2、3、4または5である。

【0607】

50

さらなる例示的なアルブミンタンパク質結合ペプチドは米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 2 8 7 1 5 3 号に示されており、参照によりこの全体を本明細書に援用する。

【0608】

アルブミンタンパク質結合ペプチドの複合

本発明のアルブミンタンパク質結合ペプチドは、（例えば、ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体のリンカー部分によって）本発明の任意の化合物に（例えば共有結合で）複合され得る。アルブミンタンパク質結合ペプチドは、ペプチド-低分子複合体を製造するための当業者に知られている任意の方法によって本発明の任意の化合物に複合され得る。これは、アミノ酸残基、例えば、システイン、リジンまたは非天然アミノ酸の側鎖基に対する共有結合による複合を含み得る。あるいは、共有結合による複合が、C末端で（例えば、C末端カルボン酸に対して、またはC末端残基の側鎖基に対して）、またはN末端で（例えば、N末端アミノ基に対して、またはN末端アミノ酸の側鎖基に対して）起こってもよい。

【0609】

V. リンカー

リンカーは、本明細書に記載の複合体の中の2つ以上の構成要素の間（例えば、本明細書に記載の複合体の中の2つのノイラミニダーゼ阻害剤の間、本明細書に記載の複合体の中のノイラミニダーゼ阻害剤とFcドメインまたはアルブミンタンパク質との間、及び本明細書に記載の複合体の中の2つのノイラミニダーゼ阻害剤の二量体とFcドメインまたはアルブミンタンパク質との間）のリンケージまたは連結子を指す。

【0610】

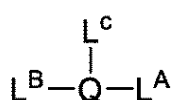
ノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメインまたはアルブミンタンパク質を有する複合体の中のリンカー

本明細書に記載の1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含有する複合体において、複合体中のリンカー（例えばLまたはL'）は分岐構造であってもよい。本明細書にさらに記載されるように、本明細書に記載の複合体の中のリンカー（例えばLまたはL'）は多価構造、例えばそれぞれ二価または三価構造であってもよい。リンカーが3本のアームを有する場合のいくつかの実施形態では、アームのうち2本は第1及び第2ノイラミニダーゼ阻害剤と結合し得、3本目のアームは、Fcドメイン単量体及びFcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドと結合し得る。リンカーが2本のアームを有する場合のいくつかの実施形態では、片方のアームはFcドメインまたはアルブミンタンパク質に結合し得、もう片方のアームは、2つのノイラミニダーゼ阻害剤のうちの1つに結合し得る。他の実施形態では、2本のアームを有するリンカーは、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメインまたはアルブミンタンパク質を含有する複合体に2つのノイラミニダーゼ阻害剤を結合させるために使用され得る。

【0611】

いくつかの実施形態では、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメインまたはアルブミンタンパク質を有する複合体の中のリンカーは、式(D-L-I)：

【化379】



(L-I)

〔式中、L^Aは、式G^{A1}-(Z^{A1})_{g1}-(Y^{A1})_{h1}-(Z^{A2})_{i1}-(Y^{A2})_{j1}-(Z^{A3})_{k1}-(Y^{A3})_{l1}-(Z^{A4})_{m1}-(Y^{A4})_{n1}-(Z^{A5})_{o1}-G

A^2 で表され、 L^B は、式 $G^{B1} - (Z^{B1})_{g2} - (Y^{B1})_{h2} - (Z^{B2})_{i2} - (Y^{B2})_{j2} - (Z^{B3})_{k2} - (Y^{B3})_{l2} - (Z^{B4})_{m2} - (Y^{B4})_{n2} - (Z^{B5})_{o2} - G^{B2}$ で表され、 L^C は、式 $G^{C1} - (Z^{C1})_{g3} - (Y^{C1})_{h3} - (Z^{C2})_{i3} - (Y^{C2})_{j3} - (Z^{C3})_{k3} - (Y^{C3})_{l3} - (Z^{C4})_{m3} - (Y^{C4})_{n3} - (Z^{C5})_{o3} - G^{C2}$ で表され、 G^{A1} は式 $(D-L-I)$ 中の Q との結合であり、 G^{A2} は第1ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば A_1 ）との結合であり、 G^{B1} は式 $(D-L-I)$ 中の Q との結合であり、 G^{B2} は第2ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば A_2 ）との結合であり、 G^{C1} は式 $(D-L-I)$ 中の Q との結合であり、 G^{C2} は、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質もしくはアルブミンタンパク質結合ペプチドとの結合であり、またはFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質もしくはアルブミンタンパク質結合ペプチドに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、 Z^{A1} 、 Z^{A2} 、 Z^{A3} 、 Z^{A4} 、 Z^{A5} 、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、 Z^{B3} 、 Z^{B4} 、 Z^{B5} 、 Z^{C1} 、 Z^{C2} 、 Z^{C3} 、 Z^{C4} 及び Z^{C5} の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、 Y^{A1} 、 Y^{A2} 、 Y^{A3} 、 Y^{A4} 、 Y^{B1} 、 Y^{B2} 、 Y^{B3} 、 Y^{B4} 、 Y^{C1} 、 Y^{C2} 、 Y^{C3} 及び Y^{C4} の各々は独立して、O、S、 NR^i 、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、 R^i は、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールであり、 $g1$ 、 $h1$ 、 $i1$ 、 $j1$ 、 $k1$ 、 $l1$ 、 $m1$ 、 $n1$ 、 $o1$ 、 $g2$ 、 $h2$ 、 $i2$ 、 $j2$ 、 $k2$ 、 $l2$ 、 $m2$ 、 $n2$ 、 $o2$ 、 $g3$ 、 $h3$ 、 $i3$ 、 $j3$ 、 $k3$ 、 $l3$ 、 $m3$ 、 $n3$ 及び $o3$ の各々は独立して0または1であり、 Q は、窒素原子、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンである]

で表される。

10

20

30

40

50

【0612】

いくつかの実施形態では、 L^C はFcドメイン（例えば2つの G^C2 ）に対する2つの結合点を有し得る。いくつかの実施形態では、 L はポリエチレングリコール（PEG）リンカーを含む。PEGリンカーには、繰り返し単位構造 $(-CH_2CH_2O-)_n$ を有するリンカーが含まれ、式中、 n は2～100の整数である。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式 $(M-I) \sim (M-X)$ のいずれか1つの複合体において）ノイラミニダーゼ阻害剤とEとを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式 $(D-I) \sim (D-X)$ のいずれか1つの複合体において）第1ノイラミニダーゼ阻害剤と第2ノイラミニダーゼ阻害剤とを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、（例えば式 $(D-I) \sim (D-X)$ のいずれか1つの複合体において）ノイラミニダーゼ阻害剤二量体とEとを共有結合で結び合わせ得る。ポリエチレングリコールリンカーは、 $PEG_2 \sim PEG_{100}$ （例えば、 PEG_2 、 PEG_3 、 PEG_4 、 PEG_5 、 $PEG_5 \sim PEG_{10}$ 、 $PEG_{10} \sim PEG_{20}$ 、 $PEG_{20} \sim PEG_{30}$ 、 $PEG_{30} \sim PEG_{40}$ 、 $PEG_{50} \sim PEG_{60}$ 、 $PEG_{60} \sim PEG_{70}$ 、 $PEG_{70} \sim PEG_{80}$ 、 $PEG_{80} \sim PEG_{90}$ 、 $PEG_{90} \sim PEG_{100}$ ）のいずれか1つから選択され得る。いくつかの実施形態では、 L^C はPEGリンカーを含み、 L^C がQ及びEの各々と共有結合している。

10

【0613】

本明細書に記載の複合体に使用され得る式 $(D-L-I)$ のリンカーとしては、

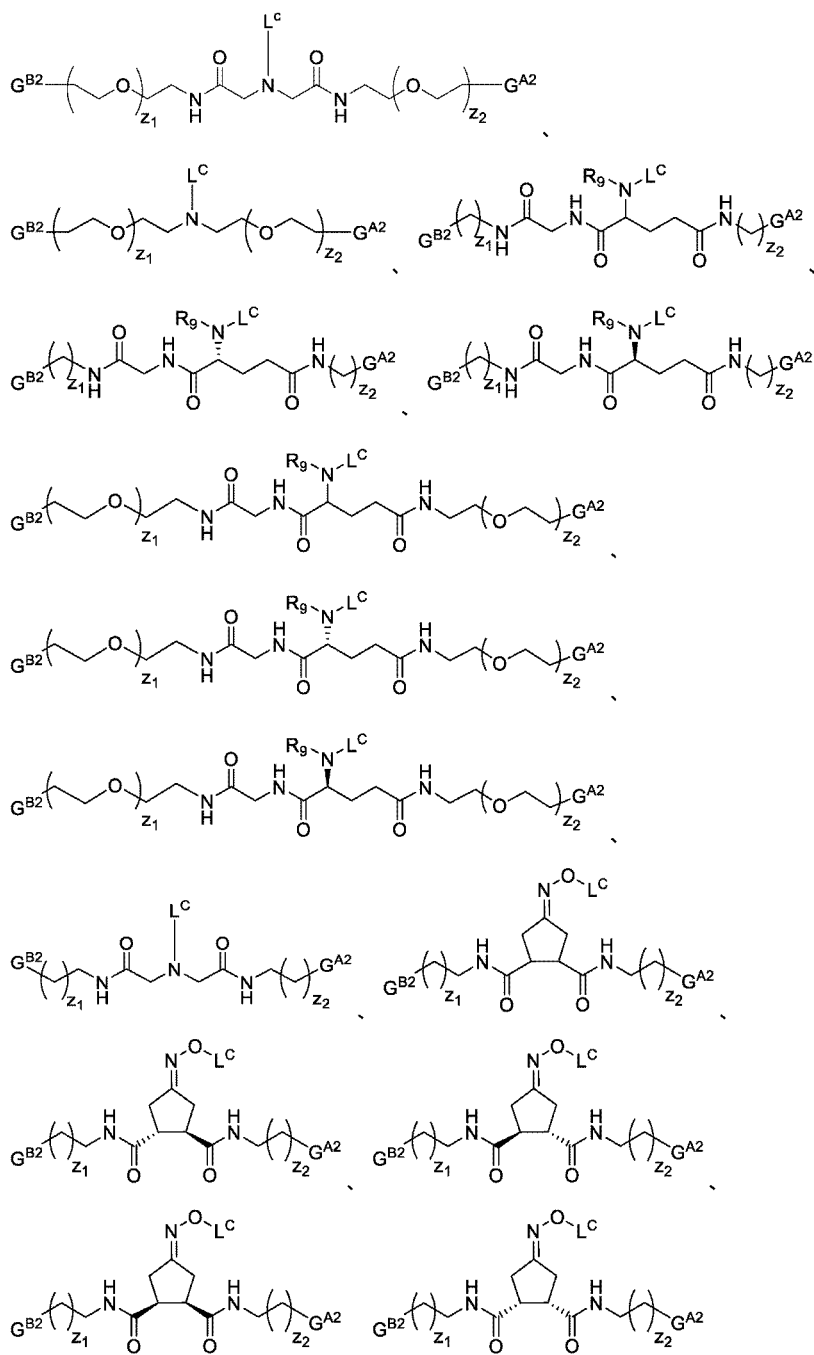
20

30

40

50

【化 3 8 0】



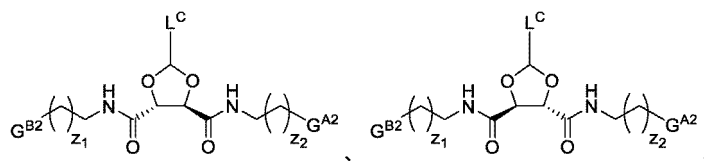
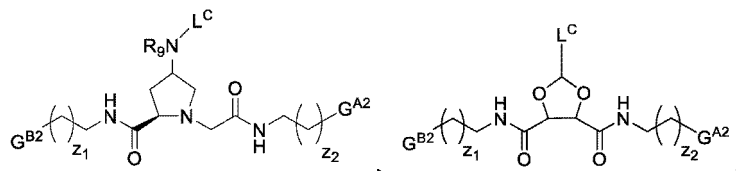
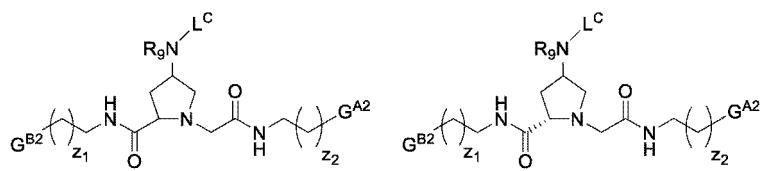
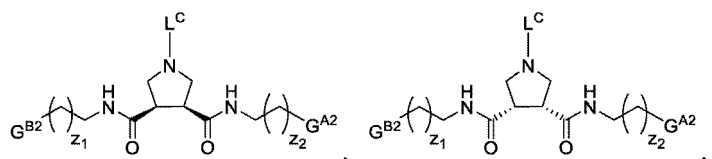
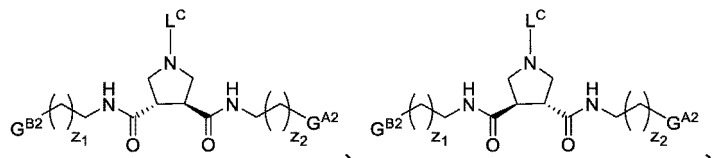
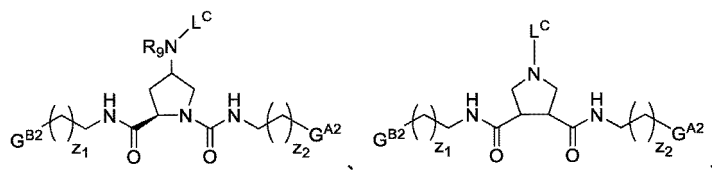
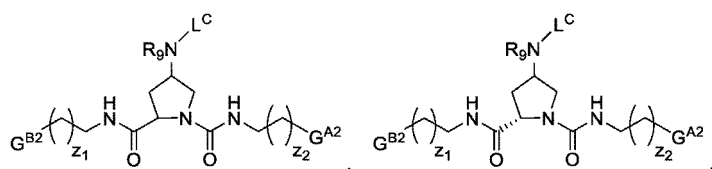
10

20

30

40

50



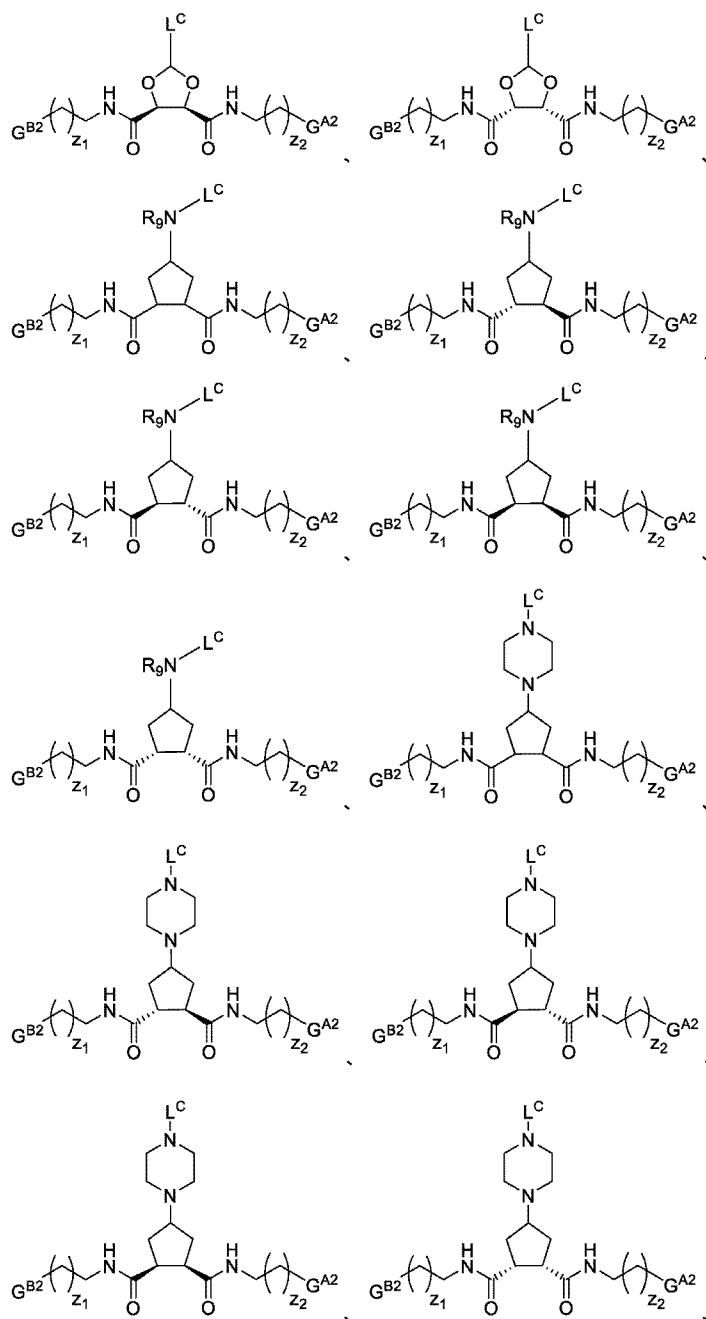
10

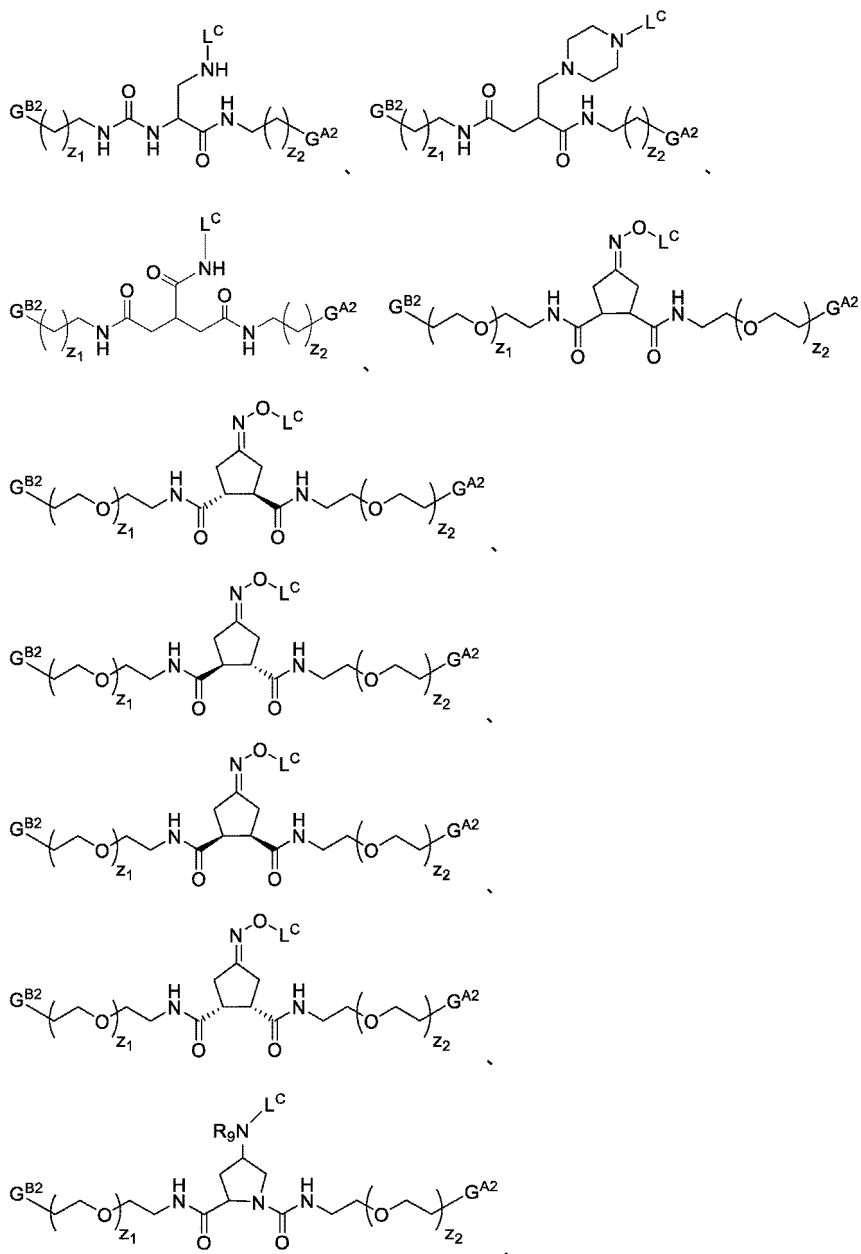
20

30

40

50





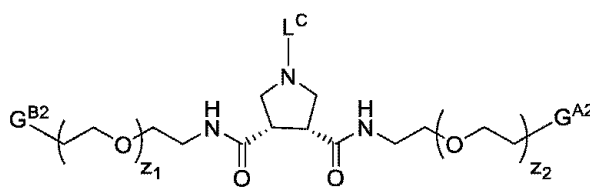
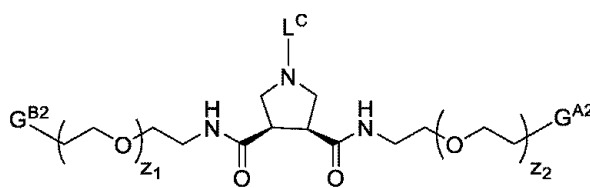
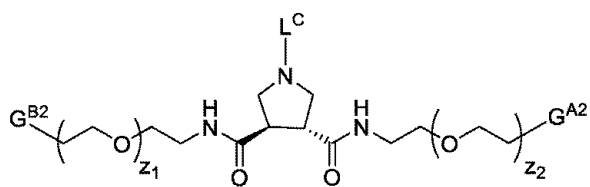
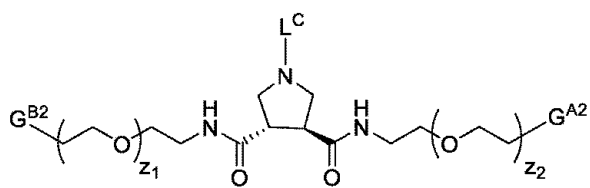
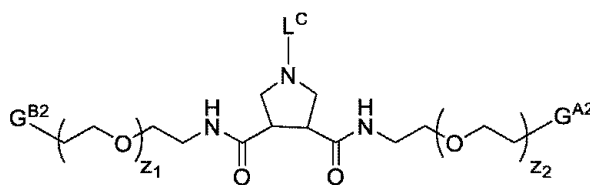
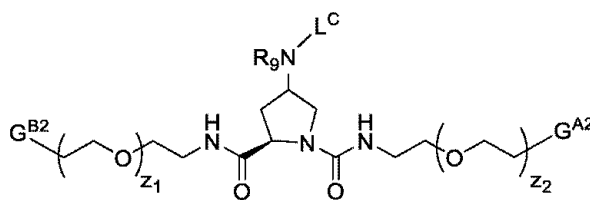
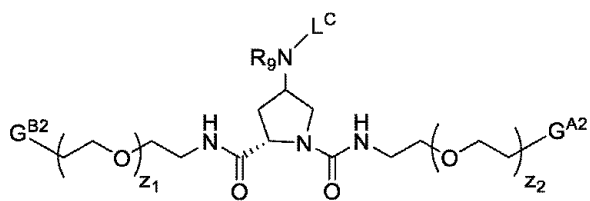
10

20

30

40

50



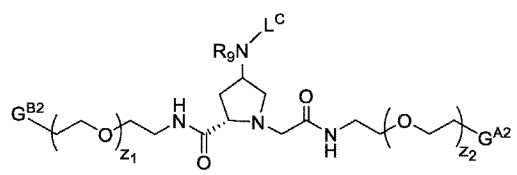
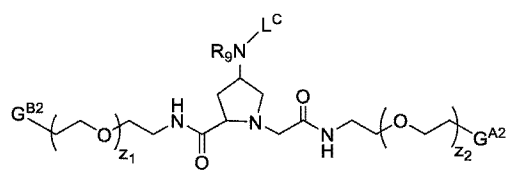
10

20

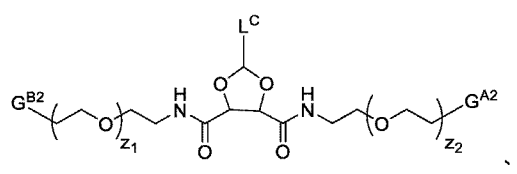
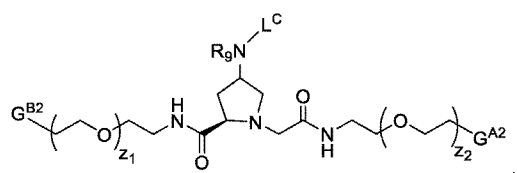
30

40

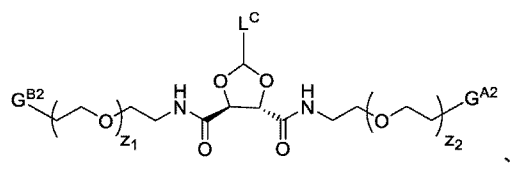
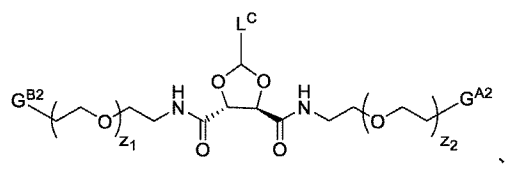
50



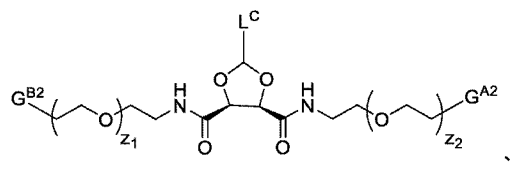
10



20

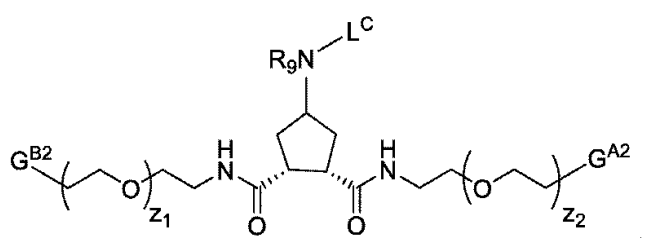
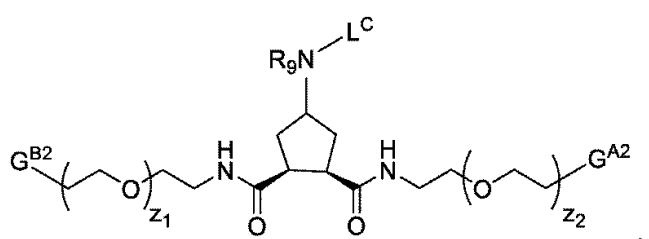
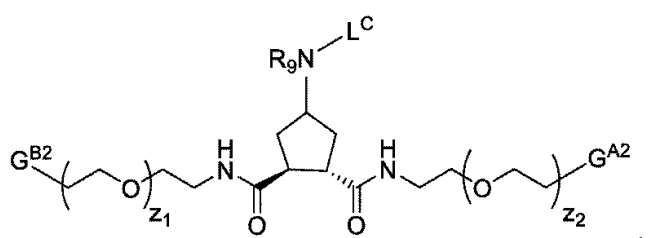
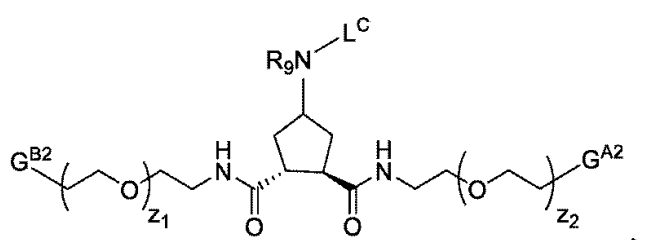
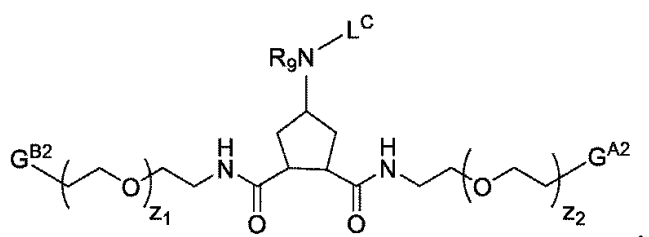
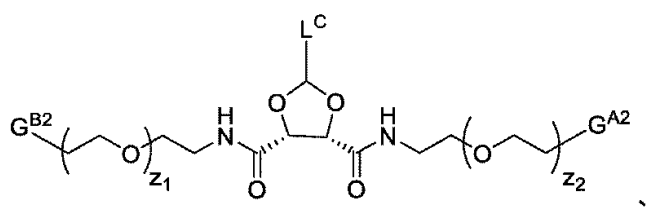


30



40

50



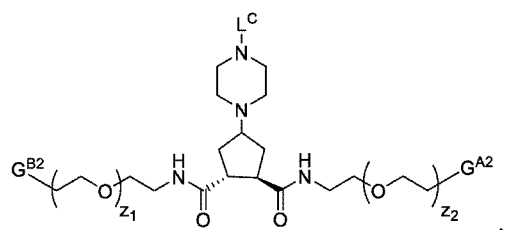
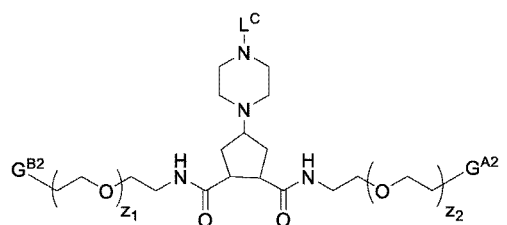
10

20

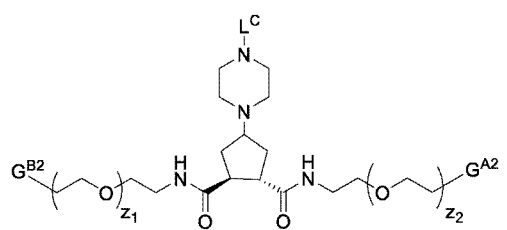
30

40

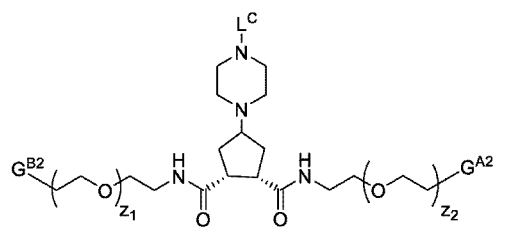
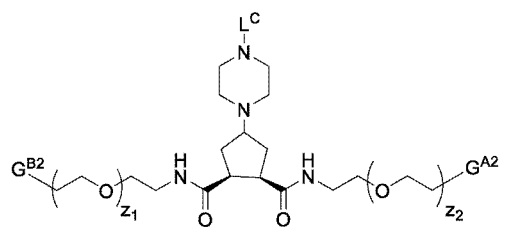
50



10



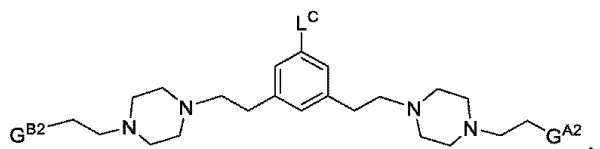
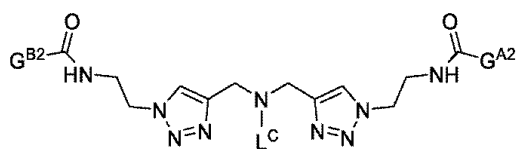
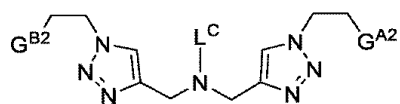
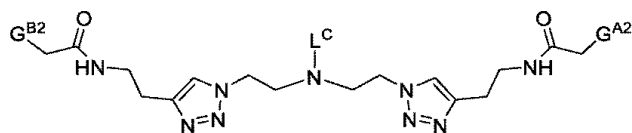
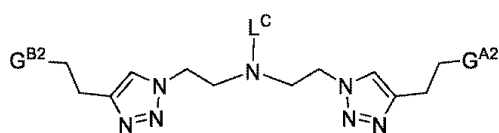
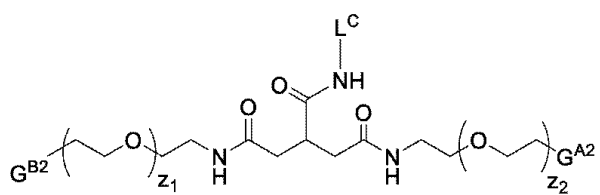
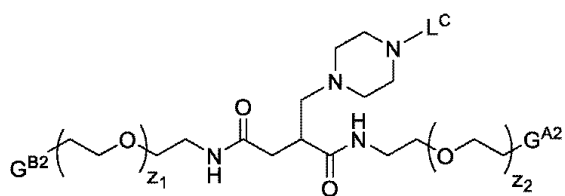
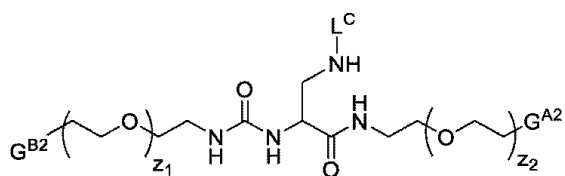
20



30

40

50



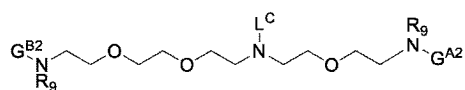
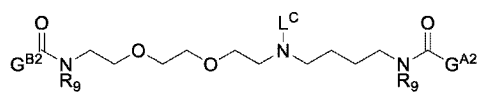
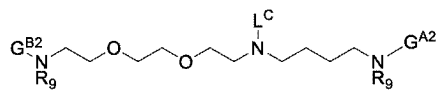
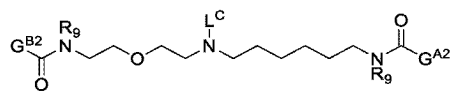
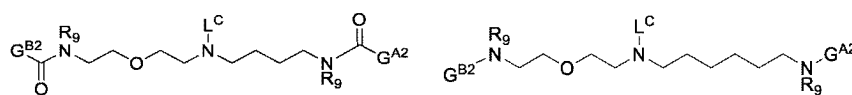
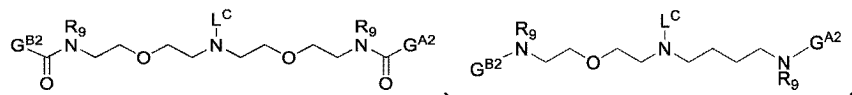
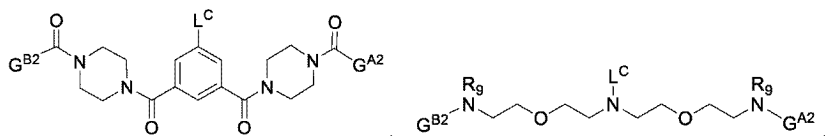
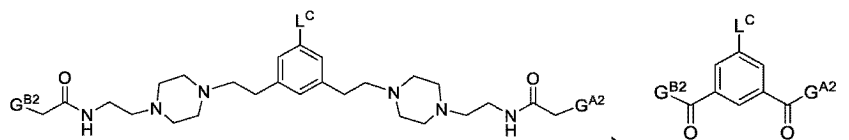
10

20

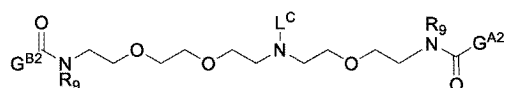
30

40

50



、または



〔式中、 z_1 及び z_2 は各々独立して 1～20 の整数であり、 R_9 は、H、C1～C20 アルキル、C3～C20 シクロアルキル、C3～C20 ヘテロシクロアルキル、C5～C15 アリール、及び C2～C15 ヘテロアリールから選択される〕
が挙げられるが、これらに限定されない。

【0614】

式 (D-L-I) のリンカーにはまた、

10

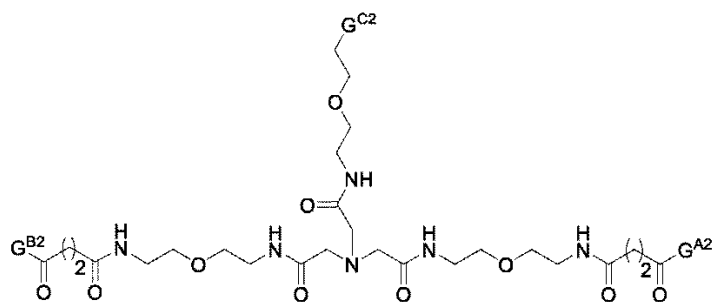
20

30

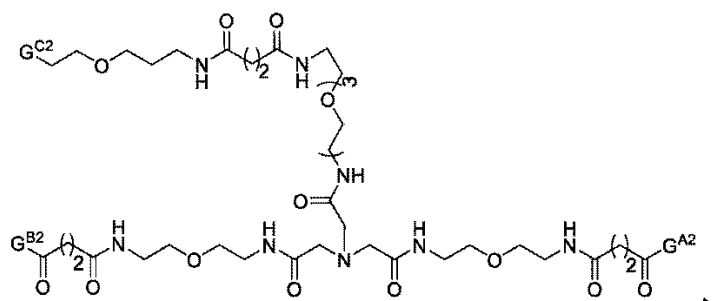
40

50

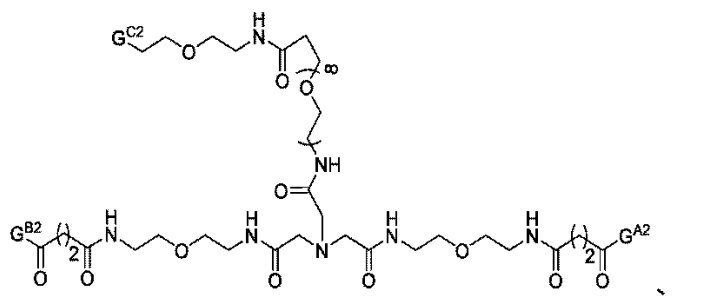
【化 3 8 1】



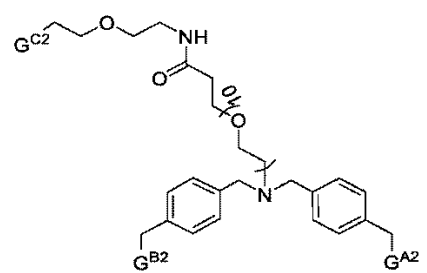
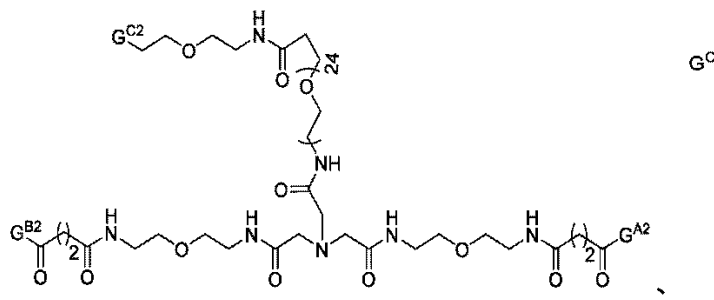
10



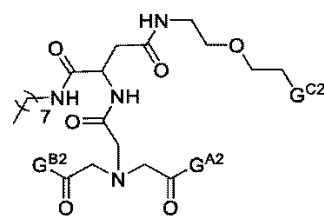
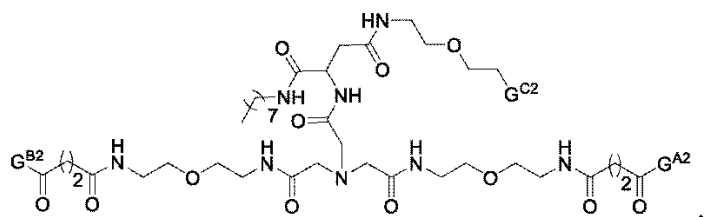
20



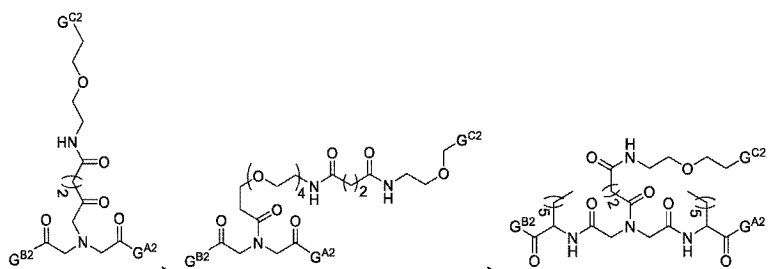
30



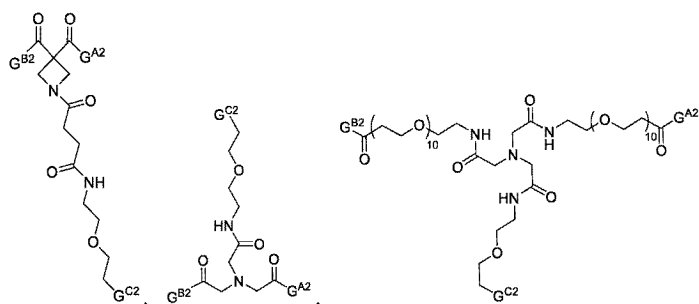
40



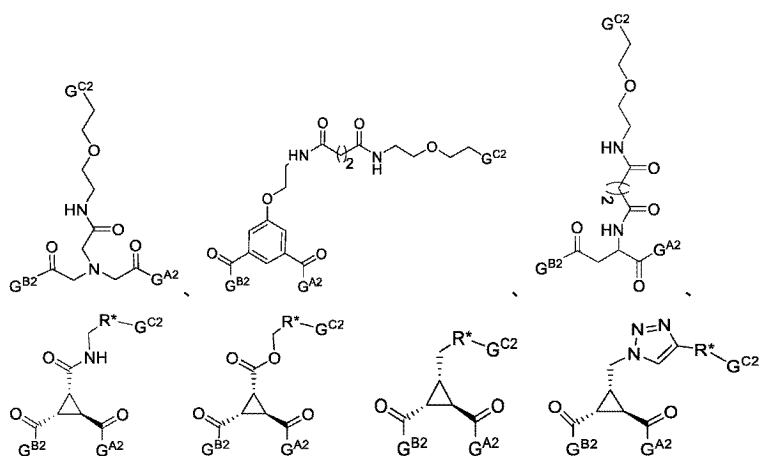
50



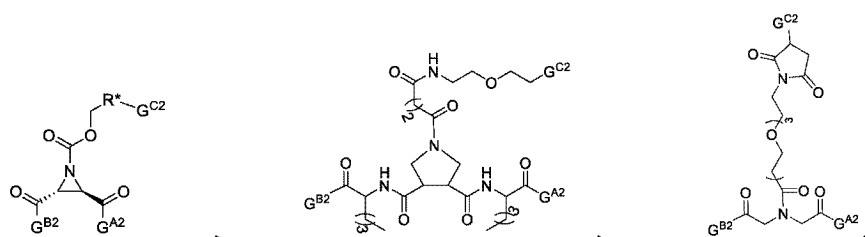
10



20

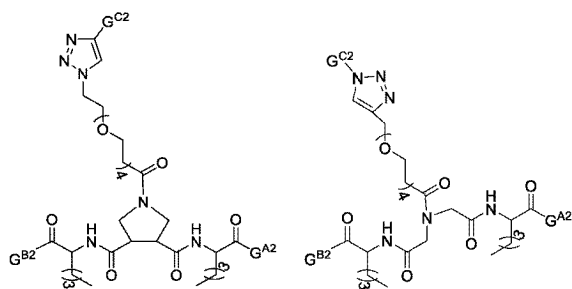


30

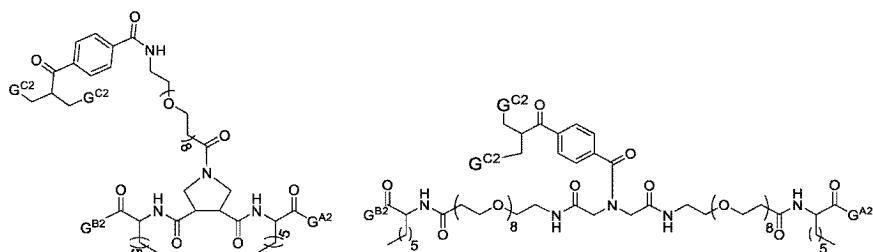


40

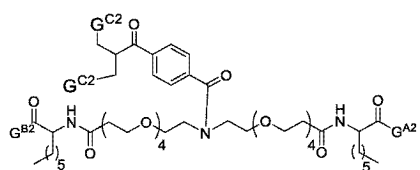
50



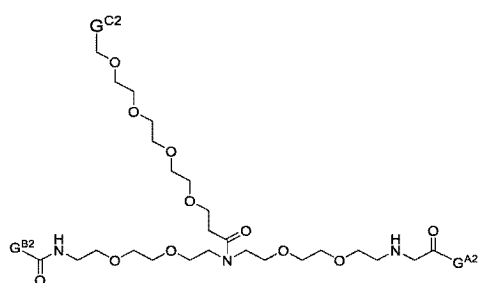
10



20

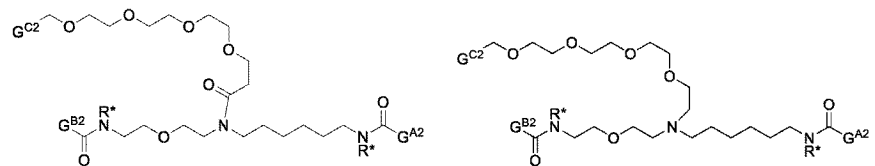
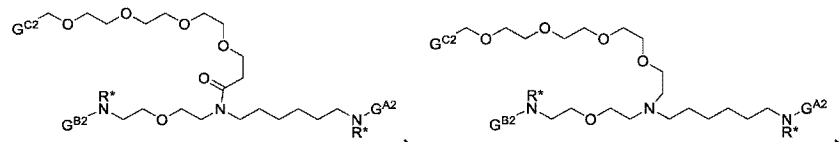
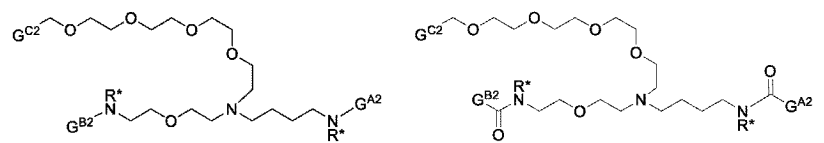
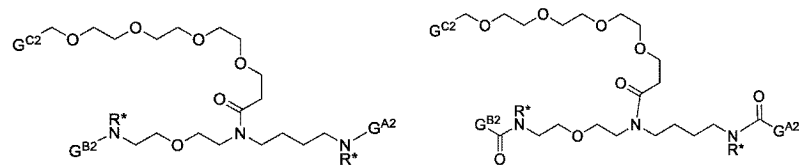
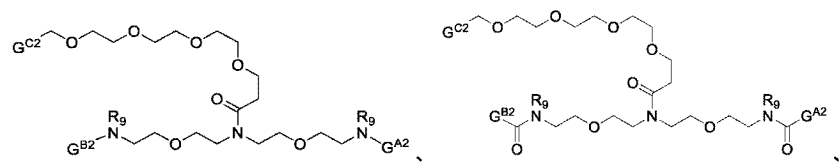
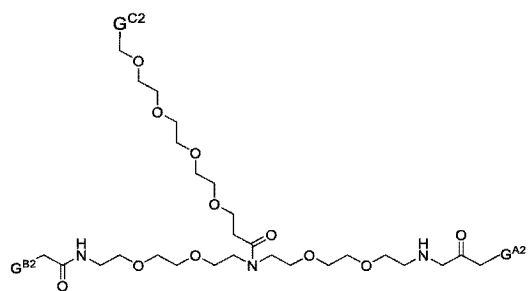


30



40

50



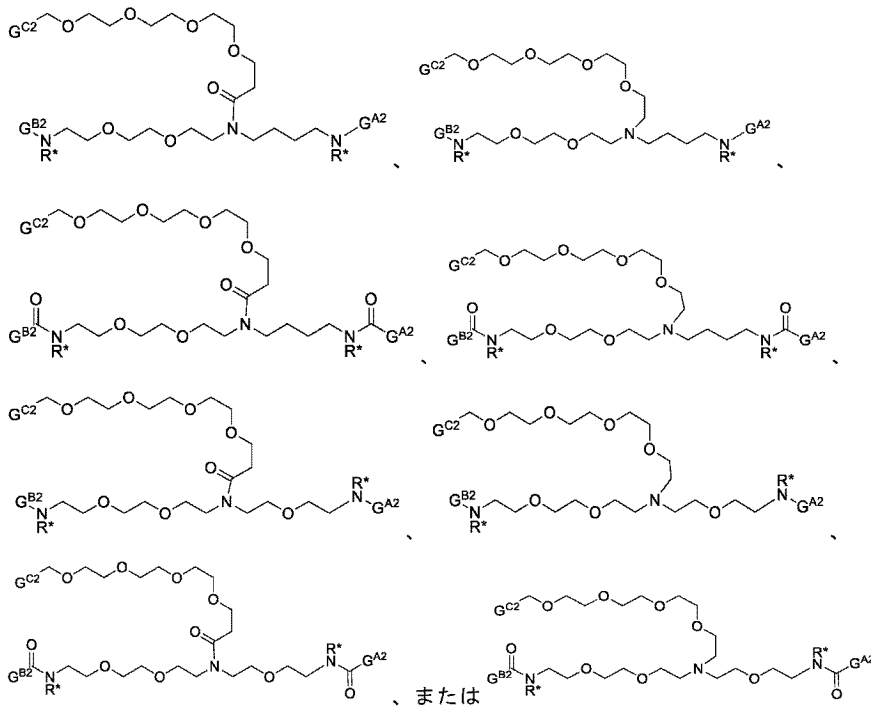
10

20

30

40

50



のいずれかも含まれ得る。

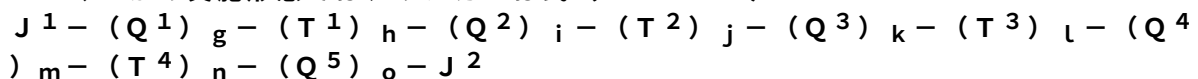
【0615】

ノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメインまたはアルブミンタンパク質を有する複合体の中のリンカー

本明細書に記載の1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に共有結合で繋がられたFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含有する複合体において、複合体中のリンカー（例えばLまたはL'）は、2本のアームを有する二価構造であり得る。二価リンカー中の片方のアームはノイラミニダーゼ阻害剤の単量体に結合し得、もう片方のアームは、Fcドメイン単量体及びFcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに結合し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体の中の1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の単量体は各々独立して、Fcドメイン単量体及びFcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドの中の原子に連結され得る。

【0616】

いくつかの実施形態では、リンカーは式（M-L-I）：



〔式中、J¹はノイラミニダーゼ阻害剤との結合であり、J²は、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質もしくはアルブミンタンパク質結合ペプチドとの結合であり、またはFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質もしくはアルブミンタンパク質結合ペプチドに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、Q¹、Q²、Q³、Q⁴及びQ⁵の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン

、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 の各々は独立して、O、S、 NR^i 、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、 R^i は、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールであり、g、h、i、j、k、l、m、n及びoの各々は独立して0または1である〕で表される。

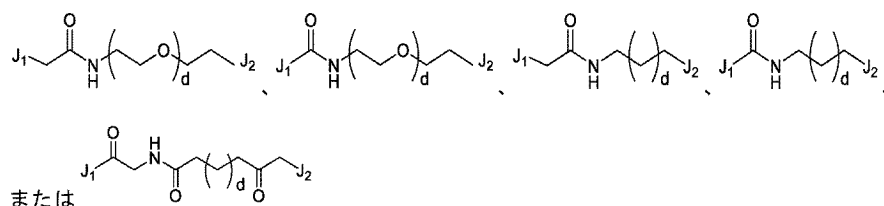
【0617】

いくつかの実施形態では、 J^2 は、Fcドメイン単量体及びFcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する2つの結合点（例えば2つの J^2 ）を有し得る。

【0618】

本明細書に記載の複合体に使用され得る式(M-L-I)のリンカーとしては、

【化382】



〔式中、dは1～20の整数である（例えば、dは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕が挙げられるが、これらに限定されない。

【0619】

本明細書に記載の複合体に使用され得る式(M-L-I)のリンカーとしては、

10

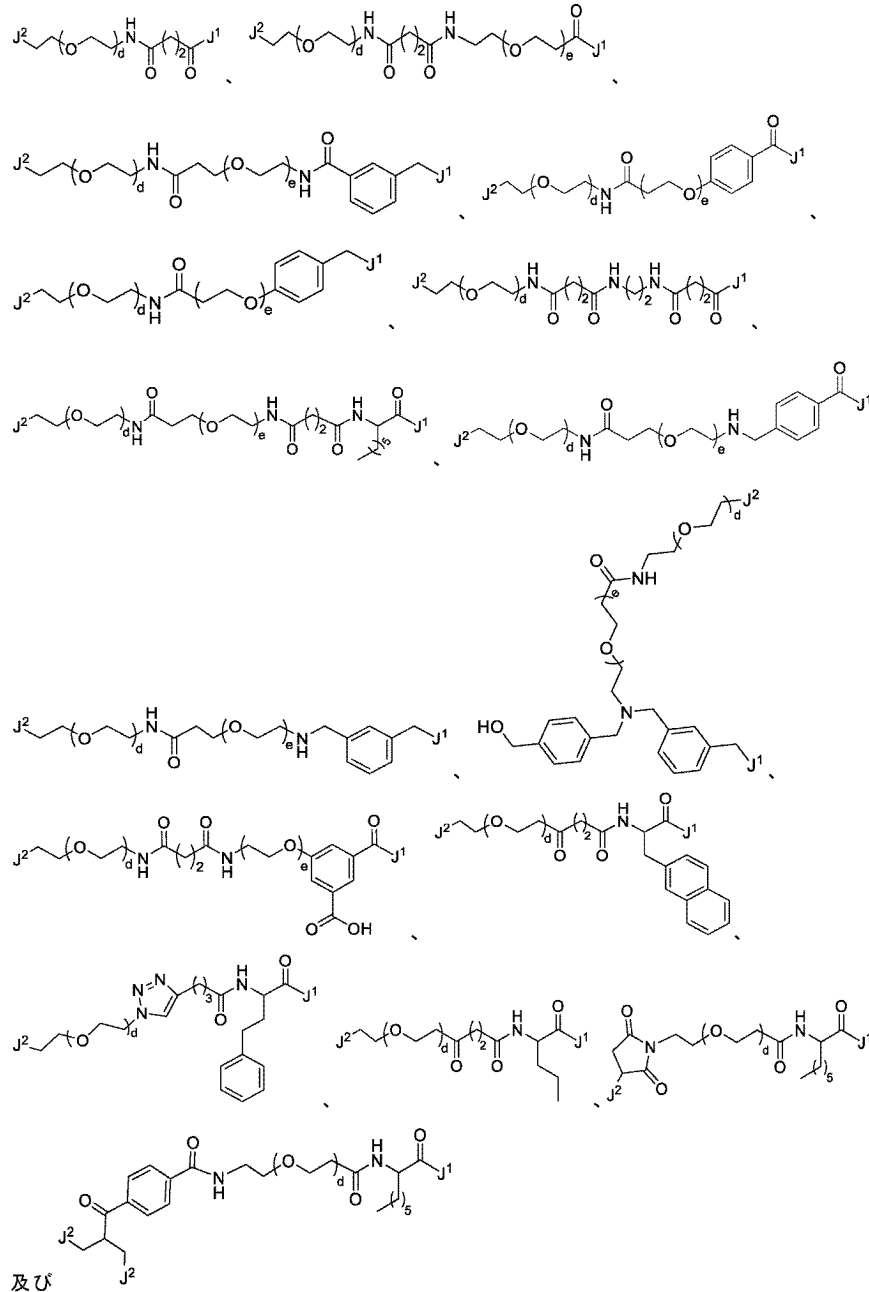
20

30

40

50

【化 3 8 3】



〔式中、d 及び e の各々は独立して 1～26 の整数である〕
 が挙げられるが、これらに限定されない。

【0620】

連結基

いくつかの実施形態では、リンカーは、本明細書に記載の複合体の中のノイラミニダーゼ阻害剤と、Fcドメイン単量体及びFcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質もしくはアルブミンタンパク質結合ペプチドとの間に、または本明細書に記載の複合体の中の2つのノイラミニダーゼ阻害剤の間に空間、剛直性及び／または柔軟性を提供する。いくつかの実施形態では、リンカーは、結合、例えば共有結合、例えば、アミド結合、ジスルフィド結合、C—O結合、C—N結合、N—N結合、C—S結合、または化学反応、例えば化学的複合によって作り出された任意の種類の結合であり得る。いくつかの実施形態では、リンカー（式（1）～（5）、（D—I）～（D—X）、（D'—I）、（M—I）～（M—X）、または（M'—I）のいずれか1つに示されるLまたはL'）は250個以下の原子（例えば、1～2、1～4、1～6、1～8、1～10、1～12、1

10

20

30

40

50

～14、1～16、1～18、1～20、1～25、1～30、1～35、1～40、1～45、1～50、1～55、1～60、1～65、1～70、1～75、1～80、1～85、1～90、1～95、1～100、1～110、1～120、1～130、1～140、1～150、1～160、1～170、1～180、1～190、1～200、1～210、1～220、1～230、1～240、または1～250個の原子（複数可）；250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、28、26、24、22、20、18、16、14、12、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1個の原子（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、リンカー（LまたはL'）は250個以下の非水素原子（例えば、1～2、1～4、1～6、1～8、1～10、1～12、1～14、1～16、1～18、1～20、1～25、1～30、1～35、1～40、1～45、1～50、1～55、1～60、1～65、1～70、1～75、1～80、1～85、1～90、1～95、1～100、1～110、1～120、1～130、1～140、1～150、1～160、1～170、1～180、1～190、1～200、1～210、1～220、1～230、1～240、または1～250個の非水素原子（複数可）；250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、28、26、24、22、20、18、16、14、12、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1個の非水素原子（複数可）を含む。いくつかの実施形態では、リンカー（LまたはL'）の主鎖は、250個以下の原子（例えば、1～2、1～4、1～6、1～8、1～10、1～12、1～14、1～16、1～18、1～20、1～25、1～30、1～35、1～40、1～45、1～50、1～55、1～60、1～65、1～70、1～75、1～80、1～85、1～90、1～95、1～100、1～110、1～120、1～130、1～140、1～150、1～160、1～170、1～180、1～190、1～200、1～210、1～220、1～230、1～240、または1～250個の原子（複数可）；250、240、230、220、210、200、190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、28、26、24、22、20、18、16、14、12、10、9、8、7、6、5、4、3、2または1個の原子（複数可）を含む。リンカーの「主鎖」は、複合体のある部分から複合体の別の部分までの最短経路を一緒になって形成しているリンカー中の原子を指す。リンカーの主鎖中の原子は、複合体のある部分と複合体の別の部分との繋ぎに直接関与している。例えば、リンカーの主鎖中の炭素に結合している水素原子は、複合体のある部分と複合体の別の部分との繋ぎに直接関与しているとはみなされない。

【0621】

リンカー（LまたはL'）を作るために使用され得る分子は、少なくとも2つの官能基、例えば2つのカルボン酸基を含む。三価リンカーのいくつかの実施形態では、リンカーの2本のアームは2つのジカルボン酸を含有し得、ここで、第1カルボン酸は複合体中の第1ノイラミニダーゼ阻害剤との共有結合リンケージを形成するものであり得、第2カルボン酸は複合体中の第2ノイラミニダーゼ阻害剤との共有結合リンケージを形成するものであり得、そして、リンカーの3本目のアームは複合体中のFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドとの共有結合リンケージ（例えばC-O結合）のためのものであり得る。二価リンカーのいくつかの実施形態では、二価リンカーは2つのカルボン酸を含有し得、ここで、第1カルボン酸は複合体中のある構成要素（例えばノイラミニダーゼ阻害剤）との共有結合リンケージを形成するものであり得、第2カルボン酸は複合体中の別の構成要素（例えば、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチド）との共有結合リンケージ（例えばC-S結合またはC

10

20

30

40

50

— N 結合) を形成するものであり得る。

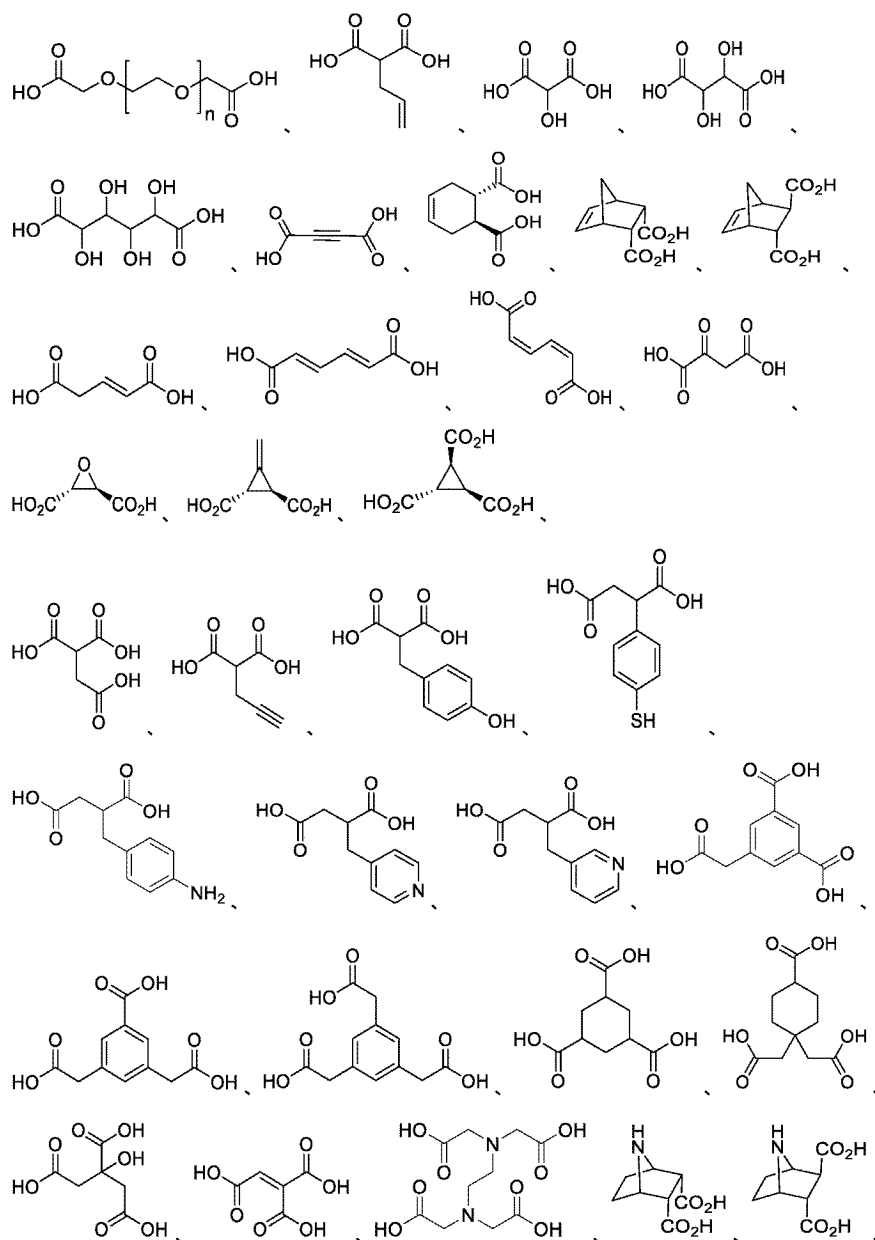
【 0 6 2 2 】

いくつかの実施形態では、ジカルボン酸分子がリンカー（例えばジカルボン酸リンカー）として使用され得る。例えば、1つ以上のノイラミニダーゼ阻害剤の二量体に共有結合で繋がられたFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドを含有する複合体において、ジカルボン酸分子中の第1カルボン酸は第1ノイラミニダーゼ阻害剤のヒドロキシルまたはアミン基と共有結合リンケージを形成し得、第2カルボン酸は第2ノイラミニダーゼ阻害剤のヒドロキシルまたはアミン基と共有結合リンケージを形成し得る。

【 0 6 2 3 】

リンカーを形成するために使用され得るジカルボン酸分子の例としては、

【化 3 8 4】



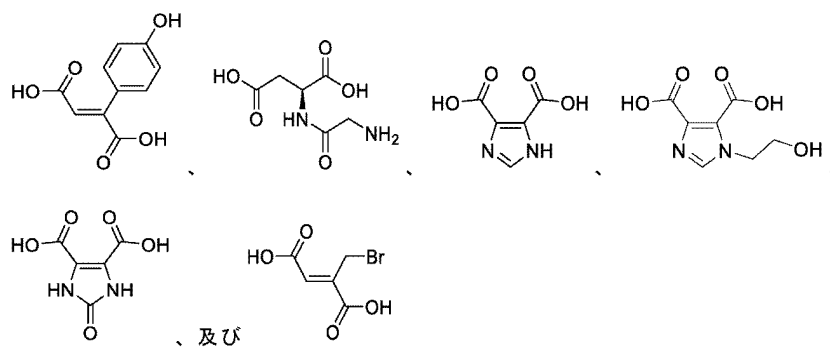
10

20

30

40

50



10

〔式中、 n は1～20の整数である（例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕が挙げられるが、これらに限定されない。

【0624】

リンカーを形成するために使用され得るジカルボン酸分子の他の例としては、

20

30

40

50

10



30

40

50

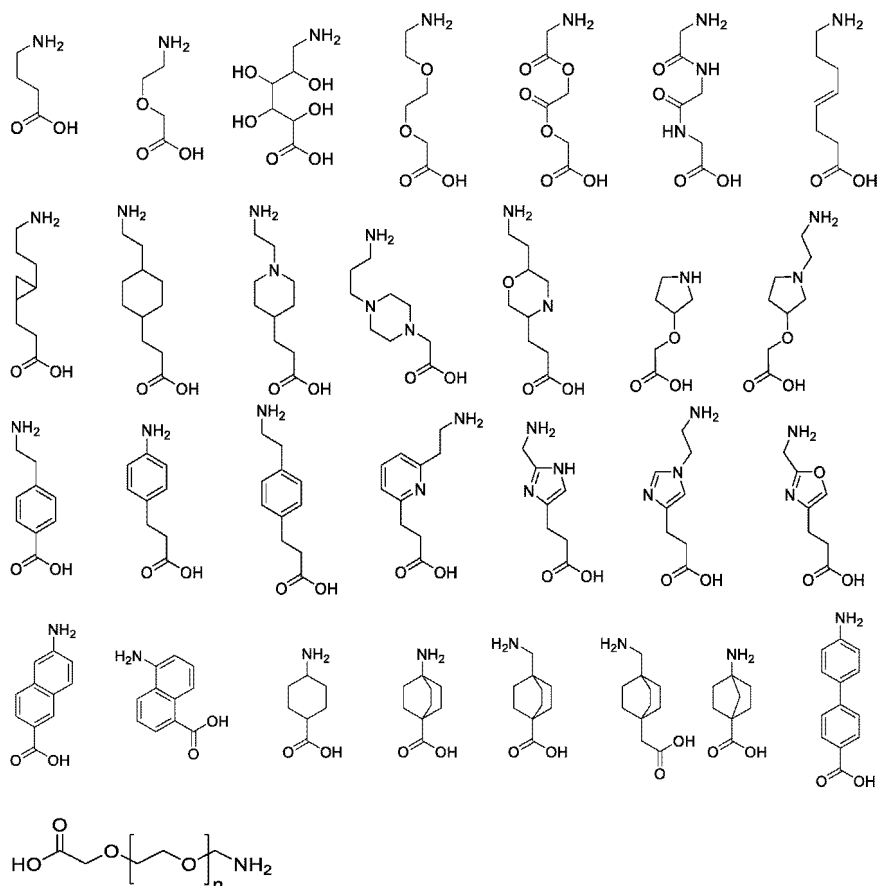
【0625】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているものなどのジカルボン酸分子は、1つ以上の追加の置換基を含有するようにさらに官能化され得る。ジカルボン酸がさらに官能化されて、例えば、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する（例えば、PEGリンカーなどのリンカーによる）結合点を提供していてもよい。

【0626】

いくつかの実施形態では、ノイラミニダーゼ阻害剤がFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに結合している場合、連結基は、原子1～25個分の間隔で離隔したカルボン酸部分及びアミノ部分を含む部分を含み得る。そのような連結基の例としては、

【化386】

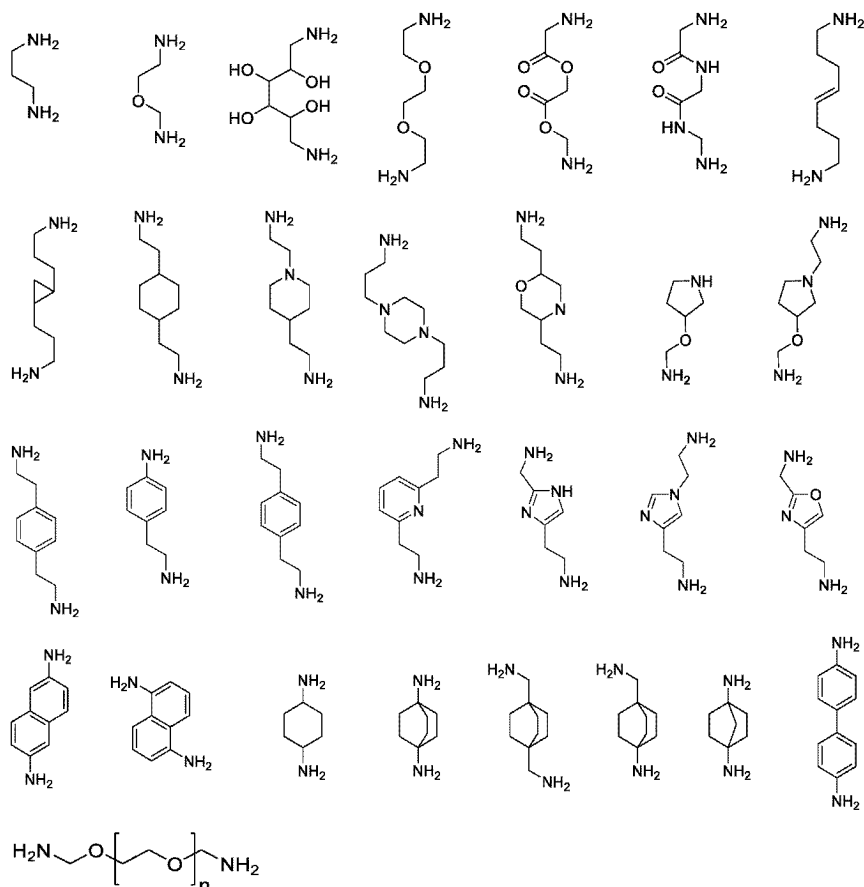


〔式中、 n は1～20の整数である（例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕が挙げられるが、これらに限定されない。

【0627】

いくつかの実施形態では、連結基は、カルボン酸部分及びアミノ酸部分を含む部分、例えば本明細書に記載のものを含み得、1つ以上の追加の官能基を含有するようにさらに官能化され得る。そのような連結基は、例えばFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する（例えば、PEGリンカーなどのリンカーによる）結合点を提供するようにさらに官能化され得る。いくつかの実施形態では、ノイラミニダーゼ阻害剤がFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに結合している場合、連結基は、原子1～25個分の間隔で離隔した2つのまたはアミノ部分（two or amino moieties）（例えばジアミノ部分）を含む部分を含み得る。そのような連結基の例としては、

【化 3 8 7】



10

20

〔式中、 n は1～20の整数である（例えば、 n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20である）〕が挙げられるが、これらに限定されない。

【0628】

いくつかの実施形態では、連結基は、ジアミノ部分、例えば本明細書に記載のものを含み得、1つ以上の追加の官能基を含有するようにさらに官能化され得る。そのようなジアミノ連結基は、例えばFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに対する（例えば、PEGリンカーなどのリンカーによる）結合点を提供するようにさらに官能化され得る。

30

【0629】

いくつかの実施形態では、アジド基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、アジド基はアルキンとの環化付加を経て1，2，3-トリアゾールリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、アルキン基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、アルキン基はアジドとの環化付加を経て1，2，3-トリアゾールリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、マレイミド基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、マレイミド基はシステインと反応してC-Sリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のスルホン酸基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、スルホン酸基はノイラミニダーゼ阻害剤中の連結される窒素とのスルホンアミドリンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のイソシアネート基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、イソシアネート基はノイラミニダーゼ阻害剤中の連結される窒素との尿素リンケージを形成し得る。いくつかの実施形態では、1つ以上のハロアルキル基を含有する分子を使用してリンカーが形成され得、この場合、ハロアルキル基はノイラミニダーゼ阻害剤との共有結合リンケージ、例えばC-N及びC-Oリンケージを形成し得る。

40

【0630】

50

いくつかの実施形態では、リンカー（LまたはL'）は、例えば合成ポリマー（例えばポリエチレングリコール（PEG）ポリマー）に由来する合成基を含み得る。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み得る。いくつかの実施形態では、リンカーは、アミノ酸配列（例えば、1～25アミノ酸、1～10アミノ酸、1～9アミノ酸、1～8アミノ酸、1～7アミノ酸、1～6アミノ酸、1～5アミノ酸、1～4アミノ酸、1～3アミノ酸、1～2アミノ酸または1アミノ酸配列）であり得る。いくつかの実施形態では、リンカー（LまたはL'）は、1つ以上の任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン（例えばPEG単位）、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン（例えばC2アルケニレン）、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン（例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン）、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン（例えばC6アリーレン）、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン（例えば、イミダゾール、ピリジン）、O、S、NRⁱ（Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールである）、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み得る。

【0631】

複合体形成化学

（例えば式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体の中の）ノイラミニダーゼ阻害剤単量体または二量体は、当業者に知られている任意の標準的な複合体形成化学によってFcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドに例えばリンカーで複合され得る。以下の複合体形成化学が、例えばPEGリンカー（例えば官能化PEGリンカー）と、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチドとの複合のために特に企図される。

【0632】

リンカーを使用する、複合体中の2つ以上の構成要素の共有結合による複合は、よく知られている有機化学合成技術及び方法を用いて成し遂げられ得る。2つの構成要素に付いている相補的な官能基が互いに反応して共有結合を形成し得る。相補的な反応性官能基の例としては、例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジンが挙げられるが、これらに限定されない。ポリペプチド（例えば、Fcドメイン単量体、Fcドメイン、Fc結合ペプチド、アルブミンタンパク質またはアルブミンタンパク質結合ペプチド）に対する部位特異的な複合は、当技術分野で知られている技術を用いて成し遂げられ得る。Fcドメインに対する小分子の部位特異的な複合のための例示的な技術は、Agarwall, P., et al. Bioconjugate

Chem. 26:176-192 (2015) の中で提供されている。

【0633】

アミノ基と反応することができる官能基の他の例としては、例えばアルキル化及びアシル化剤が挙げられる。代表的なアルキル化剤としては、(i) α -ハロアセチル基、例えば、 $\text{XCH}_2\text{CO}-$ (式中、 $\text{X}=\text{Br}$ 、 Cl または I)、(ii) マイケル型反応か、環カルボニル基に対する付加によるアシル化かのどちらかによってアミノ基と反応するものであるN-マレイミド基、(iii) アリールハライド、例えば、ニトロハロ芳香族基、(iv) アルキルハライド、(v) アミノ基とのシッフ塩基形成が可能なアルデヒドまたはケトン、(vi) アミノ、スルフヒドリルまたはフェノール性ヒドロキシル基と反応し得るものであるエポキシド、例えばエピクロロヒドリン及びビスオキシラン、(vii) アミノ、スルフヒドリル及びヒドロキシル基などの求核剤に対する反応性を有するものである塩素含有s-トリアジン、(viii) 開環によるアミノ基などの求核剤に対する反応性を有するものであるアジリジン、(ix) スクアリン酸ジエチルエステル、ならびに(x) α -ハロアルキルエーテルが挙げられる。

10

【0634】

アミノ反応性アシル化基の例としては、例えば、(i) イソシアネート及びイソチオシアネート、(ii) 塩化スルホニル、(iii) 酸ハライド、(iv) 活性エステル、例えばニトロフェニルエステルもしくはN-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、またはその誘導体 (例えば、アジド-PEG₂-PEG₄₀-NHSESTER)、(v) 酸無水物、例えば、混成、対称またはN-カルボン酸無水物、(vi) アシルアジド、ならびに(vii) イミドエステルが挙げられる。アルデヒド及びケトンはアミンと反応してシッフ塩基を形成し得、これは還元的アミノ化によって安定化され得る。

20

【0635】

反応前に特定の官能基を例えばさらなる反応性または選択性の付与のために他の官能基に変換してもよいことは理解されよう。この目的のために有用な方法の例としては、ジカルボン酸無水物などの試薬を使用するアミンからカルボキシルへの変換；N-アセチルホモシステインチオラクトン、S-アセチルメルカプトコハク酸無水物、2-イミノチオランまたはチオール含有スクシンイミジル誘導体などの試薬を使用するアミンからチオールへの変換； α -ハロアセテートなどの試薬を使用するチオールからカルボキシルへの変換；エチレンジアミンまたは2-ブromoエチルアミンなどの試薬を使用するチオールからアミンへの変換；カルボジイミドなどの試薬に続いてジアミンを使用するカルボキシルからアミンへの変換；ならびにトシルクロリドなどの試薬の使用に続いてチオアセテートによるエステル交換及び酢酸ナトリウムによるチオールへの加水分解を行う、アルコールからチオールへの変換が挙げられる。

30

【0636】

いくつかの実施形態では、本発明のリンカー (例えばLまたはL'、例えばD-L-EのL^C) を (例えば本明細書に記載の方法のいずれかによって) E (例えばFcドメインまたはアルブミンタンパク質) と複合させる。本発明の好ましい実施形態では、リンカーを、(a) Eのリジンに対するチオ尿素リンケージ (すなわち、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}-$)、(b) Eのリジンに対するカルバメートリンケージ (すなわち、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$)、(c) 還元的アミノ化によるE及びリジンとの間のアミンリンケージ (すなわち、 $-\text{NHCH}_2$)、(d) Eのリジンに対するアミド (すなわち、 $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$)、(e) リンカーのマレイミドとEのシステインとの間のシステイン-マレイミド複合体、(f) リンカーとEの炭水化物 (例えばFcドメイン単量体またはFcドメインのグリコシル基) との間の還元的アミノ化によるアミンリンケージ (すなわち、 $-\text{NHCH}_2$)、(g) Eの2つのシステインにリンカーが複合した再架橋システイン複合体、(h) リンカーとEの炭水化物 (例えばFcドメイン単量体またはFcドメインのグリコシル基) との間のオキシムリンケージ、(i) リンカーとEのアミノ酸残基との間のオキシムリンケージ、(j) リンカーとEとの間のアジドリネージ、(k) Eに対するリンカーの直接的アシル化、または(l) リンカーとEとの間のチオエーテルリンケージによって複

40

50

合させる。

【0637】

いくつかの実施形態では、リンカーはEと複合しており、リンケージが構造-NH (C=NH) X-を含み、式中のXは、O、HNまたは結合である。いくつかの実施形態では、リンカーはEと複合しており、リンカーの残部とEとの間のリンケージが構造-NH (C=O) NH-を含む。

【0638】

いくつかの実施形態では、リンカー（例えば活性エステル、例えばニトロフェニルエステルもしくはN-ヒドロキシスクシンイミジルエステル、またはその誘導体（例えば官能化PEGリンカー（例えば、アジド-PEG₂~PEG₄₀-NHSエステル）はEと複合しており、T（例えばDAR）が0.5~10.0、例えば、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、0、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9または10.0である。これらの場合、E-(PEG₂~PEG₄₀)-アジドはクリック複合体形成によって、末端アルキンリンカー（例えばLまたはL'、例えばD-L-IのL^C）を有するIntと反応し得る。クリック複合体形成の間、アジド（例えば、Fc-(PEG₂~PEG₄₀)-アジド）とアルキン（例えば、末端アルキンリンカー（例えばLまたはL'、例えばD-L-IのL^C）を有するInt）との銅触媒反応で5員ヘテロ原子環が形成される。いくつかの実施形態では、Eに複合するリンカーは末端アルキンであり、末端アジドを有するIntと複合する。E-(PEG₂~PEG₄₀)-アジドの調製物例示的な調製については実施例7、8、61、84、88及び124に記載されている。クリック複合体形成によって調製された複合体の例示的な図は図43及び図61に描かれている。当業者であればクリックケミストリー複合体形成による最終生成物を容易に理解するであろう。

【0639】

例示的な連結方策（例えば、ノイラミニダーゼ阻害剤の単量体または二量体をEに例えばリンカーによって繋げる方法）は図1、28、29、30、43及び61にさらに描かれている。

【0640】

VI. 併用療法

抗ウイルス剤

いくつかの実施形態では、1つ以上の抗ウイルス剤を本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)~(5)、(D-I)~(D-X)、(D'-I)、(M-I)~(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体）と組み合わせて投与（例えば、実質的に同時に（例えば、同じ医薬組成物として、または別個の医薬組成物として）投与、または異なる時間に別々に投与）してもよい。

【0641】

いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤はインフルエンザウイルスの治療のための抗ウイルス剤である。例えば、抗ウイルス剤は、M2イオンチャネル遮断薬、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば長時間作用性ノイラミニダーゼ阻害剤）、ポリメラーゼ阻害剤、ヘマグルチニン阻害剤、融合タンパク質阻害剤、COX-2阻害剤、またはPPARアゴニストであり得る。抗ウイルス剤はウイルスか宿主対象かのどちらかを標的とし得る。本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)~(5)、(D-I)~(D-X)、(D'-I)、(

10

20

30

40

50

M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) と併用される、インフルエンザウイルスの治療のための抗ウイルス剤は、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、CS-8958、アマンタジン、リマンタジン、シアノビリン-N、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤 (例えば、バロキサビル マルボキシル)、ポリメラーゼ阻害剤 (例えば、T-705)、PB2阻害剤 (例えば、JNJ-63623872)、複合体型シアリダーゼ (例えばDAS181)、チアゾリド (例えばニタゾキサニド)、COX阻害剤、PPARアゴニスト、ヘマグルチニン指向性抗体 (例えば、CR6261、CR8020、MEDI8852、MHAA4549AまたはVIS410などのモノクローナル抗体)、または宿主もしくはウイルス遺伝子を標的とする siRNA、またはそのプロドラッグ、またはその薬学的に許容される塩から選択され得る。

10

【0642】

抗ウイルスワクチン

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体のいずれか1つ (例えば、式(1) ~ (5)、(D-I) ~ (D-X)、(D'-I)、(M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) を抗ウイルスワクチン (例えば、対象におけるウイルスに対して向けられる免疫応答を誘発する組成物) と組み合わせて投与する。抗ウイルスワクチンは、複合体と実質的に同時に (例えば、同じ医薬組成物として、または別個の医薬組成物として) 投与されてもよいし、または複合体よりも前もしくは後に (例えば、1日、2日、5日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月または12ヶ月またはそれより長い期間の内に) 投与されてもよい。

20

【0643】

いくつかの実施形態では、ウイルスワクチンは、対象におけるA型、B型、C型インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスに対する免疫応答を誘発する免疫原を含む。いくつかの実施形態では、免疫原は不活化ウイルスである (例えば、ワクチンは、A型、B型、C型インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスまたはその任意の組合せの精製及び不活化された材料を含有する3価インフルエンザワクチンである)。いくつかの実施形態では、ワクチンを筋肉内注射として与える。いくつかの実施形態では、ワクチンは、減毒 (弱毒化) された生ウイルスを含有する生ウイルスワクチンである。いくつかの実施形態では、ワクチンは鼻腔用スプレーとして投与される。

【0644】

30

VII. 方法

本明細書に記載の方法は、例えば、対象におけるウイルス感染症 (例えばインフルエンザウイルス感染症) を防御または治療する方法、及びウイルス粒子の成長を防止する、安定させる、または阻害する方法を含む。対象におけるウイルス感染症 (例えばインフルエンザウイルス感染症) を治療する方法は、本明細書に記載の複合体 (例えば、式(1) ~ (5)、(D-I) ~ (D-X)、(D'-I)、(M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) またはその医薬組成物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症はインフルエンザウイルス (例えば、A型、B型、C型インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルス) によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、ウイルス感染症はウイルスの耐性株によって引き起こされる。ウイルス粒子の成長を防止する、安定させる、もしくは阻害する、またはウイルスの複製及び拡散を防止する方法は、ウイルスを、またはウイルス成長が許容されやすい部位を本明細書に記載の複合体 (例えば、式(1) ~ (5)、(D-I) ~ (D-X)、(D'-I)、(M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) またはその医薬組成物に接触させることを含む。

40

【0645】

さらに、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の複合体 (例えば、式(1) ~ (5)、(D-I) ~ (D-X)、(D'-I)、(M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) を対象に投与することによって対象におけるウイルス感染症を防御または治療する方法も含む。いくつかの実施形態では、方法は、抗ウイルス剤また

50

は抗ウイルスワクチンを対象に投与することをさらに含む。

【0646】

本明細書に記載の方法はまた、(1) 本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体）、及び(2) 抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを対象に投与することによって上記対象におけるウイルス感染症を防御または治療する方法も含む。本明細書に記載の方法はまた、ウイルスを、またはウイルス成長が許容されやすい部位を(1) 本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体）、及び(2) 抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンに接触させることによって、ウイルス粒子の成長を防止する、安定させる、もしくは阻害する、またはウイルスの複製もしくは拡散を防止する方法も含む。

【0647】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体）を先に投与し、続いて抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを単独で投与する。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを先に投与し、続いて本明細書に記載の複合体を単独で投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体、及び抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを実質的に同時に（例えば、同じ医薬組成物として、または別個の医薬組成物として）投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体、または抗ウイルス剤もしくは抗ウイルスワクチンを先に投与し、続いて本明細書に記載の複合体、及び抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを実質的に同時に（例えば、同じ医薬組成物として、または別個の医薬組成物として）投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体、及び抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンを先に実質的に同時に（例えば、同じ医薬組成物として、または別個の医薬組成物として）投与し、続いて本明細書に記載の複合体、または抗ウイルス剤もしくは抗ウイルスワクチンを単独で投与する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つの複合体）と、抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンとを一緒に（例えば、同じもしくは別個の医薬組成物として実質的に同時に、または同じ治療計画の中で別個に）投与する場合、複合体及び抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンの各々によるウイルス複製の阻害は、各々を治療計画の中で単独で使

【0648】

VIII. 医薬組成物及び調製

本明細書に記載の複合体は、本明細書に記載の方法に使用するための医薬組成物に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は単独で医薬組成物に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体は抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンと組み合わせて医薬組成物に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の複合体（例えば、式(1)～(5)、(D-I)～(D-X)、(D'-I)、(M-I)～(M-X)、または(M'-I)のいずれか1つで表される複合体）、ならびに薬学的に許容される担体及び賦形剤を含む。

【0649】

医薬組成物に許容される担体及び賦形剤は、採用される投薬量及び濃度でレシピエントに対して無毒である。許容される担体及び賦形剤には、緩衝剤、例えば、ホスフェート、シトレート、HEPES及びTAE、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸及びメチオニン、保存剤、例えば、塩化ヘキサメトニウム、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、レゾルシノール及び塩化ベンザルコニウム、タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、ゼラチン、デキストラン及び免疫グロブリン、親水性ポリマー、例えばポリビニル

ピロリドン、アミノ酸残基、例えば、グリシン、グルタミン、ヒスチジン及びリジン、ならびに炭水化物、例えば、グルコース、マンノース、スクロース及びソルビトールが含まれ得る。

【0650】

他の賦形剤の例としては、付着防止剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素、保湿剤、乳化剤、フィラー（希釈剤）、膜形成剤またはコーティング剤、香味剤、香料、滑剤（流動性増強剤）、滑沢剤、収着剤、懸濁もしくは分散剤、または甘味剤が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポビドン、アルファ化澱粉、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、セラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、澱粉グリコール酸ナトリウム、ソルビトール、澱粉（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0651】

本明細書の複合体は、薬学的に許容される塩としての調製が可能であるように電離基を有し得る。これらの塩は、無機もしくは有機酸を含んだ酸付加塩であり得、または本明細書の複合体の酸形態の場合には塩は無機もしくは有機塩基から調製され得る。複合体は、薬学的に許容される酸または塩基の付加生成物として調製された薬学的に許容される塩として調製または使用されることが多い。好適な薬学的に許容される酸及び塩基は当技術分野でよく知られており、例えば、酸付加塩を形成するためには塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸または酒石酸であり、塩基性塩を形成するためには水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、種々のアミンなどである。適切な塩を調製する方法は当技術分野で十分に確立されている。

【0652】

代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、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、カンファー酸塩、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、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、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、ペクチニン酸塩、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、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩及び吉草酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム、ならびに無毒のアンモニウム、第四級アンモニウム及びアミンカチオン、例えば、限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン及びエチルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0653】

投与経路及び投薬量に応じて、本明細書に記載の方法に使用される本明細書の複合体またはその医薬組成物を、容易な送達を可能にするのに適した医薬組成物に製剤化することになる。複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（

10

20

30

40

50

M-I) ~ (M-X)、または (M'-I) のいずれか1つの複合体) またはその医薬組成物は、筋肉内、静脈内 (例えば、静脈内への使用に適した溶媒系に溶かした無菌溶液として)、皮内、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸腔内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜、皮下、結膜下、小嚢内、粘膜、心嚢内、臍帯内、眼内、経口 (例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤またはシロップ剤)、局所 (例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤または軟膏剤)、局部、吸入、注射、または輸注 (例えば、連続輸注、標的細胞を直接曝露させる局部的灌流、カテーテル、洗浄、クリームまたは脂質組成物) 投与されるように製剤化され得る。投与経路に応じて本明細書の複合体またはその医薬組成物は例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、乳剤、液剤、ハイドロゲルを含めたゲル剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、膏薬、ドレンチ剤、浸透圧薬物送達装置、坐剤、浣腸剤、注射剤、埋植剤、スプレー剤、イオン導入による送達に適した調製物、またはエアゾール剤の形態であり得る。組成物は従来の薬務に従って製剤化され得る。

10

【0654】

本明細書に記載の複合体は、当技術分野で知られている様々な方法で製剤化され得る。ヒト及び動物対象の治療として使用するためには本明細書に記載の複合体は医薬組成物または動物用組成物として製剤化され得る。治療する対象 (例えばヒト)、投与様式、及び望まれる治療の種類、例えば予防または療法に応じて、本明細書に記載の複合体はこれらのパラメータに添った方法で製剤化される。そのような技術の概要は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins (2012)、及びEncyclopedia of Pharmaceutical Technology, 4th Edition, J. Swarbrick and J. C. Boylan, Marcel Dekker, New York (2013) の中に見出され、参照によりこれらの各々を本明細書に援用する。

20

【0655】

製剤は、全身投与または局所もしくは局部投与に適した方法で調製され得る。全身製剤は、注射 (例えば、筋肉内、静脈内または皮下注射) のために設計されたものを含み、または経皮、経粘膜もしくは経口投与のために調製されたものであってもよい。製剤は一般に、希釈剤、ならびに場合によって佐薬、緩衝剤及び保存剤を含むことになる。複合体は、リポソーム製剤またはマイクロエマルジョンとしても投与され得る。全身投与には、比較的 non-invasive な方法、例えば、坐剤、経皮パッチの使用、経粘膜送達、及び鼻腔内投与も含まれ得る。経口投与も本明細書の複合体に適している。好適な形態としては、当技術分野で理解されるようにシロップ剤、カプセル剤及び錠剤が挙げられる。

30

【0656】

医薬組成物を注射製剤の形態で非経口投与することもできる。注射用の医薬組成物は、無菌溶液または任意の薬学的に許容される脂質をビヒクルとして使用して製剤化され得る。脂質による溶液または懸濁液に適した固体形態として製剤を調製してもよい。薬学的に許容されるビヒクルとしては、無菌水、生理食塩水、及び細胞培地 (例えば、ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM)、 α -改変イーグル培地 (α -MEM)、F-12 培地) が挙げられるが、これらに限定されない。そのような注射組成物はまた、一定量の無毒な補助物質、例えば、湿潤または乳化剤、pH 緩衝剤、例えば酢酸ナトリウム及びソルビタンモノラウレートを含含有していてもよい。製剤化方法は当技術分野において既知であり、例えば、Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, M. Gibson, Taylor & Francis Group, CRC Press (2009) を参照されたい。

40

【0657】

医薬組成物を経口製剤の形態で調製することができる。経口使用のための製剤には、有効成分 (複数可) を無毒の薬学的に許容される賦形剤との混合物の中に含有する錠剤が含まれる。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤またはフィラー (例えば、スクロー

50

ス、ソルビトール、砂糖、マンニトール、微結晶セルロース、澱粉、例えばジャガイモ澱粉、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；造粒及び崩壊剤（例えば、微結晶セルロースを含めたセルロース誘導体、ジャガイモ澱粉を含めた澱粉、クロスカルメロースナトリウム、アルギネートまたはアルギン酸）；結合剤（例えば、スクロース、グルコース、ソルビトール、アラビアガム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、澱粉、アルファ化澱粉、微結晶セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコール）；ならびに滑沢剤、滑剤及び付着防止剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、水素添加植物油またはタルク）であり得る。経口使用のための製剤は、チュアブル錠としても、または有効成分と不活性固体希釈剤（例えば、ジャガイモ澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）とが混合された硬ゼラチンカプセル剤としても、あるいは有効成分と水または油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油とが混合された軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。散剤、顆粒剤及び小丸剤は、錠剤及びカプセル剤について上に述べた原料を使用して従来の方

10

【0658】

経口製剤のための他の薬学的に許容される賦形剤としては、着色剤、香味剤、可塑剤、保湿剤及び緩衝剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口使用のための製剤は、チュアブル錠としても、または有効成分と不活性固体希釈剤（例えば、ジャガイモ澱粉、ラクトース、微結晶セルロース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）とが混合された硬ゼラチンカプセル剤としても、あるいは有効成分と水または油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油とが混合された軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。散剤、顆粒剤及び小丸剤は、錠剤及びカプセル剤について上に述べた原料を使用して従来の方

20

【0659】

本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）またはその医薬組成物の溶解制御放出または拡散制御放出は、複合体の錠剤、カプセル剤、小丸剤もしくは顆粒製剤を適切にコーティングすることによって、または適切なマトリックスの中に複合体を組み込むことによって成し遂げられ得る。制御放出型コーティングは、上記のコーティング物質、及び／または例えばセラック、蜜蝋、glycowax、カスターワックス、カルナウバ蠟、ステアリルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセロール、エチルセルロース、アクリル樹脂、d-ポリ乳酸、酢酸酪酸セルロース、ポリ塩化ビニル、ポリ酢酸ビニル、ビニルピロリドン、ポリエチレン、ポリメタクリレート、メチルメタクリレート、2-ヒドロキシメタクリレート、メタクリレートハイドロゲル、1,3-ブチレングリコール、メタクリル酸エチレングリコール及び／またはポリエチレングリコールのうちの1つ以上を含み得る。制御放出マトリックス製剤において、マトリックス材料も、例えば、水和メチルセルロース、カルナウバ蠟及びステアリルアルコール、カーボポール934、シリコン、トリステアリン酸グリセリル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン及び／またはハロゲン化フルオロカーボンを含み得る。

30

40

【0660】

医薬組成物は、必要に応じて単位用量形態で形成されてもよい。医薬組成物中に含まれる活性成分、例えば本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）の量は、指定範囲内で好適な用量（例えば、0.01～100mg/kg体重

50

の範囲内の用量)を提供するような量とする。

【0661】

IX. 投与経路及び投薬量

本明細書に記載の方法のいずれかにおいて、本明細書の複合体は、ウイルス感染症（例えばインフルエンザ感染症）の治療もしくは防御、またはウイルス（例えばインフルエンザウイルス）の増殖もしくは拡散の防止、安定化もしくは抑制に適した任意の経路で投与され得る。本明細書に記載の複合体は、薬学的に許容される希釈剤、担体または賦形剤と共にヒト、飼育ペット、家畜または他の動物に投与され得る。いくつかの実施形態では、投与することは、本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）のいずれかまたは組成物の筋肉内、静脈内（例えば、静脈内への使用に適した溶媒系に溶かした無菌溶液として）、皮内、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸腔内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜、皮下、結膜下、小嚢内、粘膜、心嚢内、臍帯内、眼内、経口（例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ゲルキャップ剤またはシロップ剤）、局所（例えば、クリーム剤、ゲル剤、ローション剤または軟膏剤）、局部、吸入、注射、または輸注（例えば、連続輸注、標的細胞を直接曝露させる局所的灌流、カテーテル、洗浄、クリームまたは脂質組成物）投与を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体に加えて抗ウイルス剤も投与する場合、抗ウイルス剤またはその医薬組成物も、本明細書に記載の投与経路のいずれかで投与され得る。

【0662】

本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）またはその医薬組成物の投薬量は、投与経路、治療する疾患（例えばウイルス感染症の程度及び／または症状）、及び身体特性、例えば、対象の年齢、体重、全身の健康状態を含めた因子によって決まる。典型的には、単回用量が含有する複合体またはその医薬組成物の量は、毒性をあまりもたらさずにウイルス感染症を効果的に予防する、遅くする、または治療する量であり得る。医薬組成物は、0.01～500mg/kgの範囲（例えば、0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、150、200、250、300、350、400、450または500mg/kg）、より具体的な実施形態では約0.1～約30mg/kg、より具体的な実施形態では約1～約30mg/kgの投薬量の明細書に記載の複合体を含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）と抗ウイルス剤または抗ウイルスワクチンとを組み合わせ（例えば、同じもしくは別個の医薬組成物として実質的に同時に、または同じ治療計画の中で別個に）投与する場合、本明細書に記載の複合体の必要投薬量は、治療計画の中で複合体を単独で使用する場合の複合体の必要投薬量よりも少なくなり得る。

【0663】

本明細書に記載の複合体（例えば、式（1）～（5）、（D-I）～（D-X）、（D'-I）、（M-I）～（M-X）、または（M'-I）のいずれか1つの複合体）またはその医薬組成物は、それを必要とする対象に例えば、1日に、1週間に、1ヶ月に、半年に、1年に、または医学的必要に応じて、1回以上（例えば、1～10回以上；1、2、3、4、5、6、7、8、9または10回）投与され得る。投薬量は単一あるいは複数の投薬計画において提供され得る。投与間のタイミングは、病状が改善するにつれて減少してもよく、または患者の健康状態が悪化するにつれて増加してもよい。投薬量及び投与頻度は、一般的な因子、例えば、感染の程度、及び対象の種々のパラメータに応じて医師によって調整され得る。

【実施例】

【0664】

以下の実施例は、本明細書に記載の組成物及び方法がどのように用いられ得、作られ得、評価され得るかについての説明を当業者に提供するために示したものであり、純粋に本発明を例示することを意図したものであり、本発明者らが自らの発明であるとみなす範囲を限定する意図はない。

【0665】

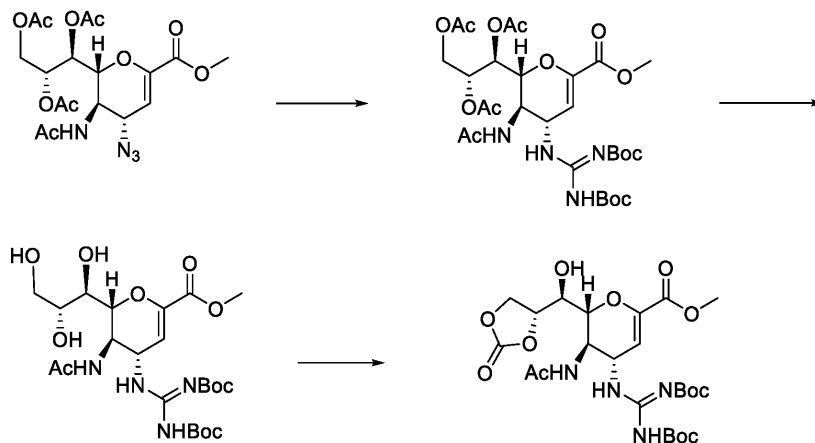
実施例1：Fc構築物の調製

タンパク質構築物（配列番号1、3、5、7、9、12及び14）を含むアミノ酸の逆翻訳物を固相合成によって合成した。オリゴヌクレオチド鋳型をp cDNA3.1 (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) のクローニング部位BamHI及びXhoI (New England Biolabs, Ipswich, MA, USA) にクローニングし、ヒトインターロイキン-2またはヒトアルブミンに由来するシグナル配列を含ませた。p cDNA3.1プラスミドをTop10 E. coli細胞 (Life Tech) に形質転換した。DNAを増幅し、抽出し、PURELINK (登録商標) HiPureプラスミドフィルターMaxiprepキット (Life Tech) を使用して精製した。プラスミドDNAを、製造業者のプロトコールに従ってExpifectamine (商標) 293トランスフェクションキット (Life Tech) を使用してHEK-293細胞に送達した。細胞を遠心分離し、濾過し、MabSelect Sure樹脂 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) を使用して上清を精製した。ゲル中に1~2 µgの各分子を装填すること及びinstant Blue染色を用いて染色することによってビストリス4~12%のSDS PAGEゲルを使用して精製分子を分析した。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含んでいた(図2~8)。還元及び非還元レーンを「R」及び「NR」で表す。図2~8は、Fcドメインの非還元及び還元SDS-PAGEが、それぞれ配列番号1、3、5、7、9、12及び14の配列を有するFcドメイン単量体から形成されていることを示している。

【0666】

実施例2：ザナビビル中間体の合成

【化388】



【0667】

ステップa.

10

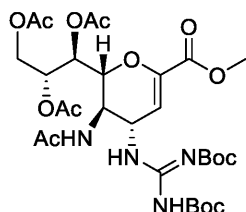
20

30

40

50

【化 3 8 9】

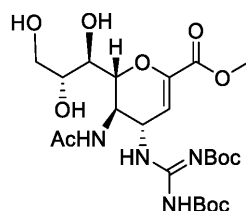


5-アセトアミド-7, 8, 9-O-トリアセチル-2, 6-無水-4-アジド-3, 4, 5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナ-2-エン酸メチル (4.56 g、10.0 mmol) を無水THF (15 mL) に溶解させ、溶液をおよそ13℃に冷却した。トリフェニルホスフィン (2.89 g、11 mmol) を数回に分けて20分間かけて添加した。得られた混合物をおよそ13℃で室温になるまで2時間攪拌し、その後LiOH (24 mg、1 mmol) の水 (1.5 mL) 溶液を滴加した。28時間攪拌した後、反応混合物にN, N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール (3.26 g、10.5 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (244.4 mg、2 mmol) を添加した。反応物を1.5日間攪拌した。次いでそれを酢酸エチル：ヘキサンの1：1混合物 (100 mL) で希釈し、水 (30 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (30 mL) で逆抽出した。合わせた有機層をロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣をC18逆相カラムクロマトグラフィー (150 g、25～70%のアセトニトリル及び水) で精製した。集めた画分を室温でロータリーエバポレーションによって濃縮した。濁った水溶液が得られ、生成物の大半はフラスコにゲルとして沈殿した。その後、溶液を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機層を使用してゲル物質を溶解させた。次いでそれをNa₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、高真空下でさらに乾燥させて表題化合物を白色泡状物として得た。収率6.24 g、92.8%。LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺=673.2。

【0668】

ステップb.

【化 3 9 0】



ステップaからの生成物 (6.24 g、9.28 mmol) の無水MeOH (20 mL) 溶液を氷水浴中で冷却し、0.5 MのナトリウムメトキシドのMeOH溶液 (26 mL、13 mmol) をゆっくり添加した。反応物を1時間攪拌し、次いでそのpHを4 NのHClのジオキサン溶液 (3 mL) の滴加によって慎重に7～7.5に調整した。溶媒を室温を超えない温度でロータリーエバポレーションによって除去した。残渣を酢酸エチル及びヘキサンの2：1混合物 (150 mL) で希釈し、得られた溶液を水 (20 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (30 mL) で逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、高真空下でさらに乾燥させた。生成物をさらに精製することなく次のステップへ移した。収率5.03 g、99.2%。LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺=547.2。

【0669】

ステップc.

10

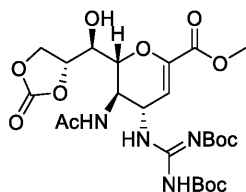
20

30

40

50

【化 3 9 1】

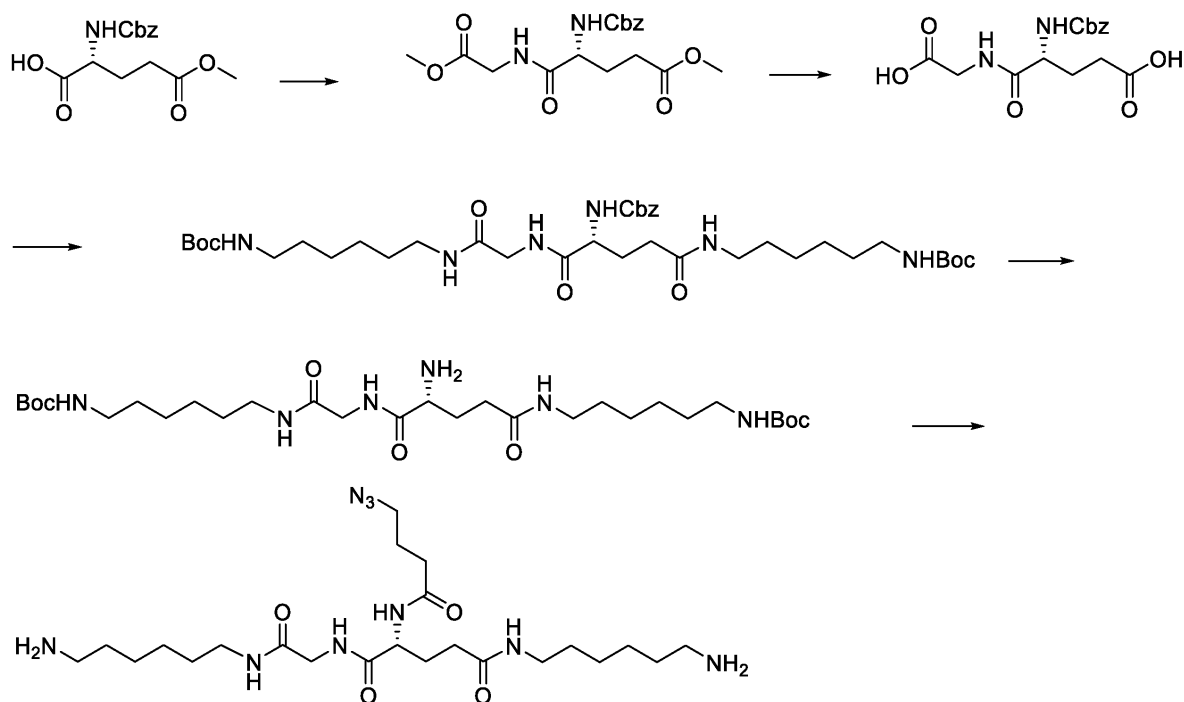


ステップ b の生成物 (713 mg、1.3 mmol) を含んだ無水 DCM (6 mL) を氷水浴中で冷却し、4-ジメチルアミノピリジン (159.8 mg、1.3 mmol) 及び DIPEA (520 mg、4 mmol) を添加した。その後、混合物にクロロギ酸 4-ニトロフェニル (356.6 mg、2.2 mmol) の無水 DCM (2 mL) 溶液を滴加した。その後、氷水浴を取り外し、反応混合物を 3 時間攪拌し、LCMS (必要に応じて追加のクロロギ酸 4-ニトロフェニルを添加してもよい) によって追跡した。反応終了後、それを水 (10 mL) でクエンチさせ、有機層を抽出し、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を C18 逆相カラムクロマトグラフィー (100 g、20~70 % のアセトニトリル及び水) によって精製した。集めた画分の中のアセトニトリルを室温でロータリーエバポレーションによって除去した。その後、水層を酢酸エチルとヘキサンとの 1:1 混合物 (120 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (30 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、高真空下でさらに乾燥させて表題化合物を白色固体として得た。収率 520 mg、70 %。LCMS での実測イオン: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 573.2$ 。

【0670】

実施例 3. リンカー 1 の合成

【化 3 9 2】



【0671】

ステップ a.

10

20

30

40

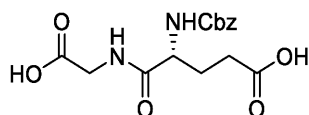
50

COC(=O)CCNC(=O)[C@H](NCbz)CCC(=O)OC

10

ステップ b .

20



30

ステップ c .

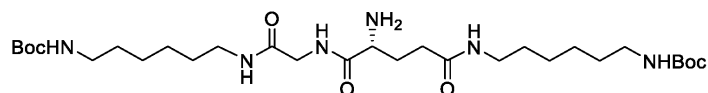
CC(C)(C)OC(=O)NCCCCNC(=O)CNC(=O)[C@H](Cc1ccc(Cc2ccccc2)cc1)CC(=O)NCCCCNC(=O)OC(C)(C)C

40

ステップ d.

50

【化 3 9 6】

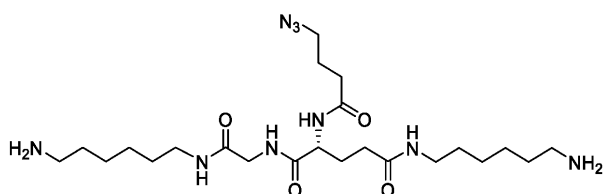


ステップ c の生成物 (1.3 g、1.77 mmol) を MeOH (20 mL) に溶解させ、Pd/C を溶液に添加した。混合物を水素下で 4 時間攪拌した。Pd/C を濾別し、濾液をロータリーエバポレーションによって濃縮し、高真空下でさらに乾燥させた。収率 1.03 g、96.9%。LCMS での実測イオン： $[M+H]^+ = 601$ 。

【0675】

ステップ e.

【化 3 9 7】



加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、4-アジド酪酸 (77 mg、0.6 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド (92 mg、0.8 mmol) 及び無水 DMF (0.5 mL) を充填した。固体が溶解するまで混合物を攪拌し、その後、DCC (125.5 mg、0.608 mmol) を添加した。1 時間攪拌した後、ステップ d の生成物 (300 mg、0.5 mmol) を反応混合物に添加した。反応物を 6 時間攪拌し、そのまま RPLC (150 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 10~70% のアセトニトリル及び水) を用いて精製した。回収された画分を凍結乾燥させて白色固体を得た (LCMS： $[M+H]^+ = 712$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 612$)。材料を DCM (約 2 mL) 及び TFA (約 1 mL) に再溶解させ、15 分間攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮し、残渣を RPLC (50 g、0~40% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 255 mg、68.9%。LCMS での実測イオン： $[M+H]^+ = 512$ 、 $[(M+2H)/2]^+ = 256$ 。

【0676】

実施例 4. Int-1 の合成

10

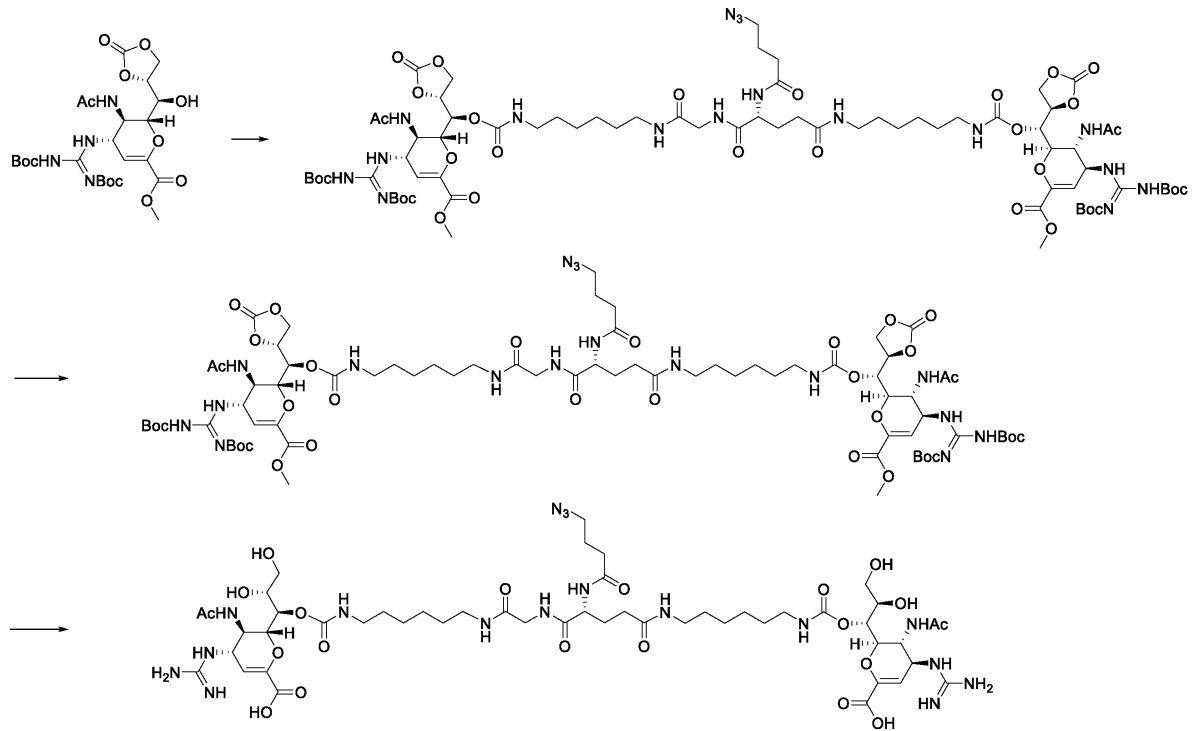
20

30

40

50

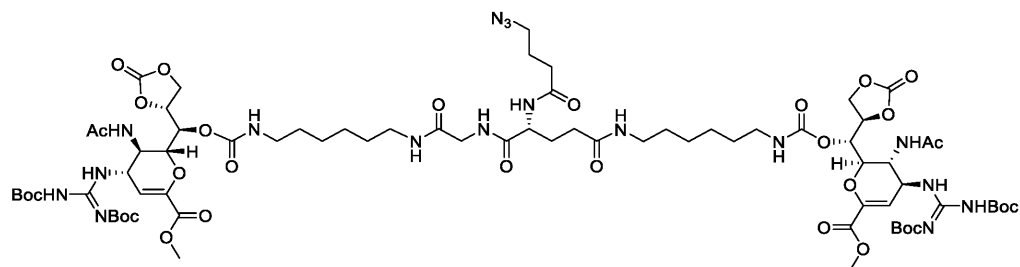
【化 3 9 8】



【 0 6 7 7】

ステップ a .

【化 3 9 9】



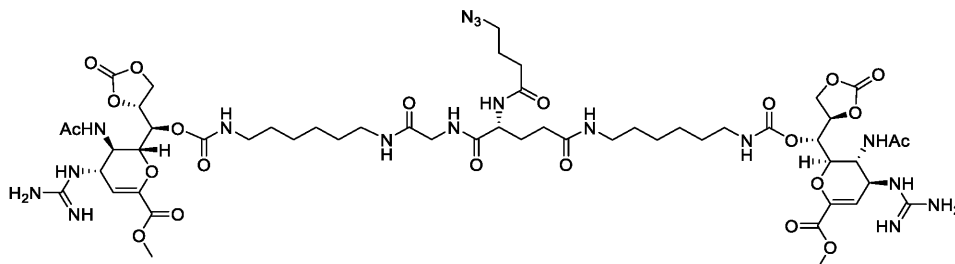
ザナミビル中間体（実施例 2）（532.5 mg、0.93 mmol）の無水 THF（2 mL）溶液に DMAP（490 mg、4 mmol）を添加し、続いて炭酸ビス（ペンタフルオロフェニル）（385 mg、0.911 mmol）を添加した。一晩攪拌した後、リンカー 1（実施例 3）（245.6 mg、0.332 mmol）を無水 DMF（1 mL）及び DIPEA（91 mg、0.3 mmol）の中に入れた溶液を反応混合物に添加した。反応を 2 時間継続し、その後、RPLC（100 g、5～67%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率 135 mg、23.8%。LCMS での実測イオン： $[(M + 2H) / 2]^+ = 845.9$ 。

40

【 0 6 7 8】

ステップ b .

【化 4 0 0】

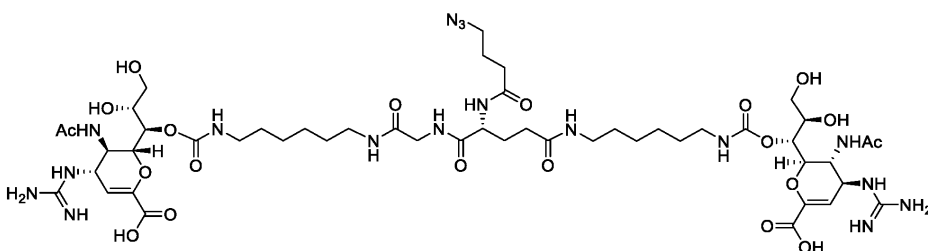


ステップ a の生成物 (135 mg、0.079 mmol) を TFA (0.5 mL) に溶解させ、溶液を室温で 20 分間攪拌した。次いでそれをそのまま RPLC (50 g、5～32% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 88 mg、85.1%。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 654.8$ 。

【0679】

ステップ c.

【化 4 0 1】

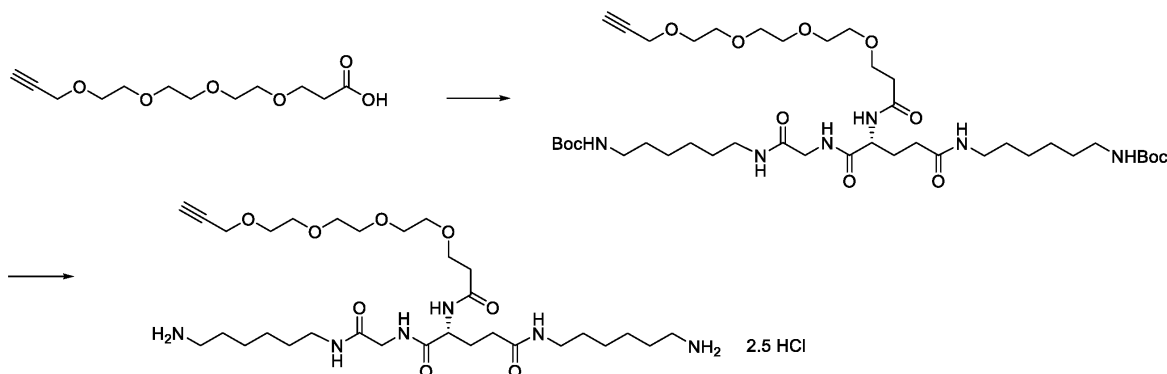


ステップ b の生成物 (88 mg、0.0673 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液を氷水浴中で冷却し、LiOH (5 mg、0.2 mmol) を含んだ水 (0.5 mL) を添加した。混合物を 5 時間攪拌した後、それを 4 N の HCl のジオキサン溶液 (0.1 mL) で酸性化し、HPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5～20% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 76.4 mg、78%。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 614.8$ 。

【0680】

実施例 5. リンカー 2 の合成

【化 4 0 2】



【0681】

ステップ a.

10

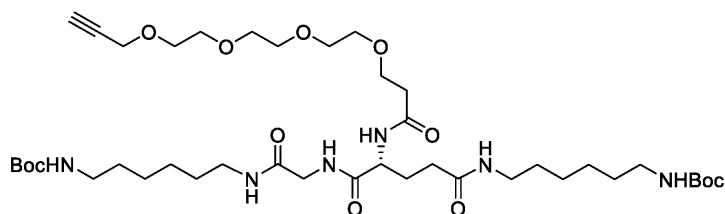
20

30

40

50

【化 4 0 3】

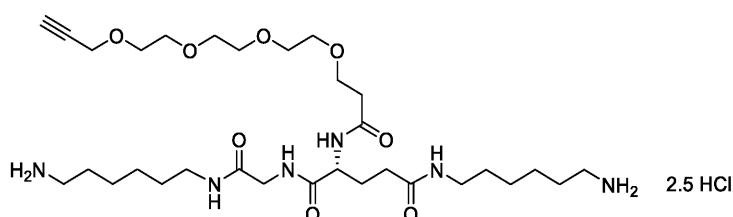


プロパルギル-PEG4-酸 (364.4 mg、1.4 mmol) の無水DMF (2 mL) 溶液にHATU (558.9 mg、1.47 mmol) を添加した。攪拌して全てのカップリング試薬を溶解させた後、DIPEA (390 mg、3 mmol) を添加し、10分間攪拌した。ステップdの生成物であるリンカー1 (実施例3、ステップd) (701.1 mg、1.167 mmol) の無水DMF (1 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を30分間攪拌し、そのままRPLC (100 g、5~60%のアセトニトリル及び水) で精製した。収率830 mg、84.4%。LCMSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 843$ 。

【0682】

ステップb.

【化 4 0 4】



ステップaの生成物をTHF (5 mL) に溶解させ、4 NのHClのジオキサン溶液 (2.5 mL) で処理した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣をアセトニトリル/水 (1:1、16 mL) に再溶解させ、溶液を凍結乾燥させた。粗生成物さらに精製することなく次のステップへ移した。収率761.8 mg、100%。LCMSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 643.8$ 。

【0683】

実施例6. Int-2の合成

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

・ 0 当量の PEG 4-アジド NHS エステルを使用する場合、DAR 値は 3.0 となろう。
【0688】

実施例 8. 組換えマウス血清アルブミン (MSA) - PEG 4-アジドの合成

PEG 4-アジド NHS エステル (98%、81.7 μmol 、4.5 当量、32.4 mg を含んだ 0.3 mL の DMF を pH 7.4 の PBS 1× 緩衝液で 1.63 mL に希釈した溶液) を、組換えマウス血清アルブミン (配列番号 71) の溶液 (1200 mg を 75.0 mL の pH 7.4 PBS の中に含んだもの、MW 約 66,000 Da、18.2 μmol) に添加し、混合物を周囲温度で 12 時間穏やかに振盪した。遠心濃縮器 (30,000 MWCO) を使用して溶液を約 1.5 mL の体積に濃縮した。粗混合物を PBS pH 7.4 で 1:10 に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計 3 回繰り返した。この洗浄手順によって低分子試薬が除去された。濃縮された MSA-PEG 4-アジドを pH 7.4 の PBS 1× 緩衝液で 75.0 mL に希釈してクリック複合体形成に備えた。精製された材料を、Nanodrop (商標) UV 可視分光光度計を使用して (h-IgG1 のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて) 定量した。精製後の収量は定量的である。MALDI によって決定して DAR=3.5 である。DAR 値は、h-IgG1 Fc (実施例 7) と同様に PEG 4-アジド NHS エステルの当量を変化させることによって調整され得る。

10

【0689】

実施例 9. 複合体 1 の合成

h-IgG1 Fc-PEG 4-アジド (実施例 7) の PBS 溶液 (50 mg、2.815 mL、0.8591 μmol) を、Int-2 (実施例 6) (35.2 mg、0.02217 mmol) が入った 15 mL 容の遠心管に加えた。混合物を穏やかに振盪して全ての Int-2 を溶解させた後、L-アスコルビン酸ナトリウム (59.4 mg、0.3 mmol) と硫酸銅 (II) (10 mg、0.05 mmol) と THPTA (23 mg、0.05 mmol) とを PBS 7.4 緩衝液 (1 mL) 中に含んだ溶液を 344 μL 添加した。得られた混合物を穏やかに一晩振盪した。それを、実施例 8 に記載したように親和性クロマトグラフィーによってプロテイン A カラムで精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された最終生成物の Malldi TOF 分析で平均質量は 63797 Da であった (DAR=3.4)。収量 27.39 mg、収率 55%。図 9 は複合体 1 の非還元 SDS-PAGE を示す。

20

30

【0690】

実施例 10. 複合体の精製

粗混合物を PBS pH 7.4 で 1:10 に希釈し、MabSelect Sure 樹脂 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) を用いて精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィー (HiLoad 26/600 Superdex 200 pg, GE Healthcare, Chicago, IL, USA) によって精製した。精製された複合体を含有する画分を溜めて、遠心濃縮器 (30,000 MWCO) を使用しておよそ 20 mg/mL に濃縮した。精製された材料を、Nanodrop (商標) UV 可視分光光度計を使用して、hIgG1 Fc (myc) のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて定量した。1 μg の各分子をゲルに装填すること及び Instant Blue (Expedeon, San Diego, CA, USA) を使用して染色することによってビストリス 4~12% の SDS PAGE ゲルを使用して精製分子を分析した。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含んでいた。収率を算出し、純度を Agilent 分析用 HPLC によって決定した。Malldi MS によって生成物のピーク及び MW を調べ、最終 DAR を算出した。

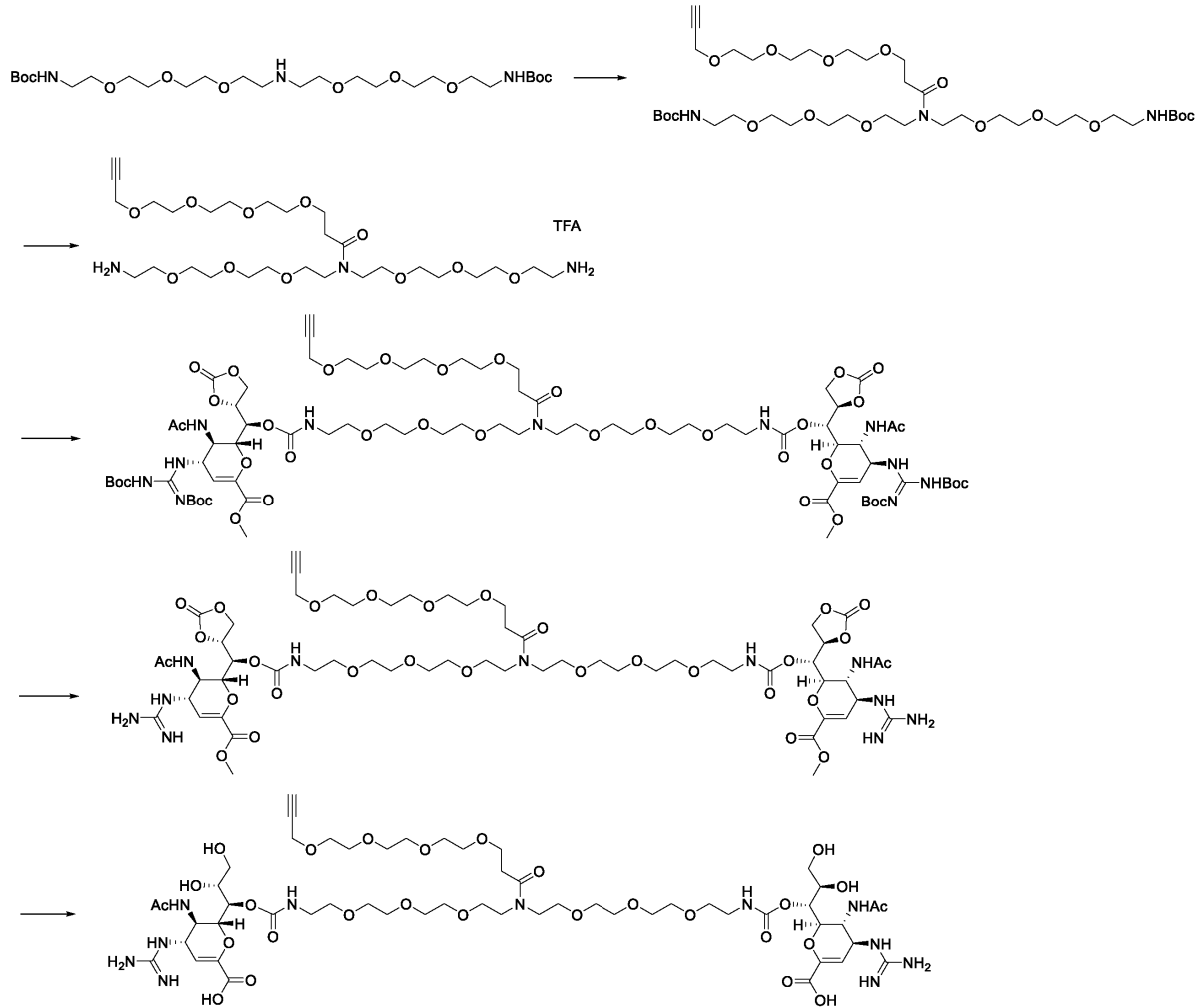
40

【0691】

実施例 11. Int-3 の合成

50

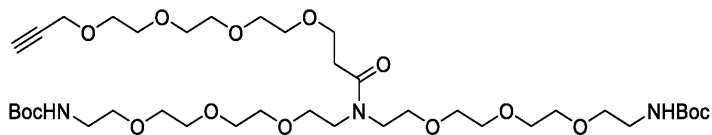
【化 4 0 9】



【 0 6 9 2】

ステップ a .

【化 4 1 0】



プロパルギル-PEG4-酸 (260mg、1mmol) と HATU (380.2mg、1mmol) とを無水 DMF (1mL) 中に含んだ溶液に、DIPEA (130mg) を添加した。5 分間攪拌した後、NH-ビス (PEG3-Boc) (500mg、0.881mmol) を添加し、攪拌を室温で一晩継続した。次いでそれをそのまま RPLC 9100g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 5~50% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 683mg、95.8%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 810.4$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 710.4$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+ = 305.8$ 。

【 0 6 9 3】

ステップ b .

10

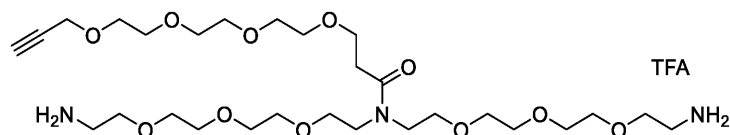
20

30

40

50

【化 4 1 1】

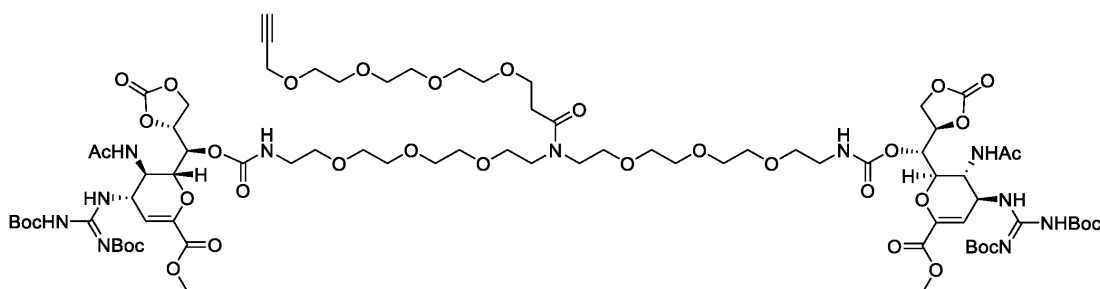


ステップ a の生成物を TFA (1 mL) に溶解させた。溶液を 2 時間攪拌し、次いでそのまま RPLC (100 g、0~30% のアセトニトリル及び水) で精製した。収率 589 mg、98.7%。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 305.8$ 。

【0694】

ステップ c.

【化 4 1 2】

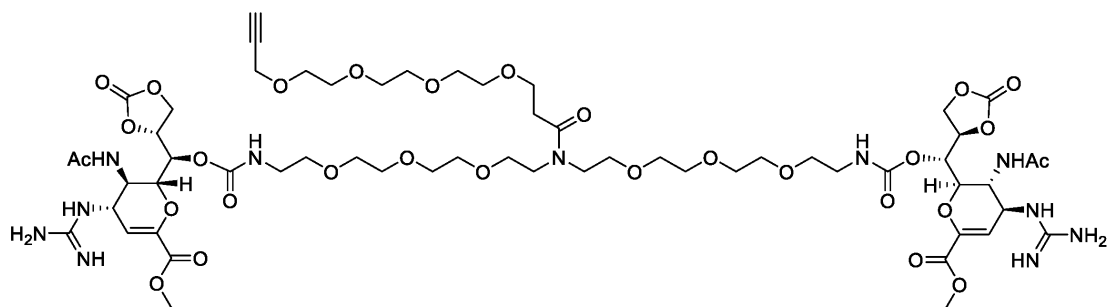


加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、ザナミビル中間体 (実施例 2) (572 mg、1 mmol) 及び無水 DCM (1 mL) を充填した。攪拌して出発物質を溶解させた後、溶液を氷水浴中で冷却し、クロロギ酸 4-ニトロフェニル (302.4 mg、1.5 mmol) を添加し、続いて DMAP (22.4 mg、0.2 mmol) を添加した。得られた混合物を 5 時間攪拌し、その後、クエンチ水 (0.2 mL) を添加した。10 分間攪拌した後、ステップ b の生成物 (256.7 mg、0.355 mmol) を含んだ無水 DMF (1 mL) 及び DIPEA (163.8 mg、1.26 mmol) を添加した。攪拌を 2 時間継続し、次いで反応物をそのまま RPLC (150 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 20~65% のアセトニトリル及び水) によって精製した。集めた画分を凍結乾燥させた。不純物が多少混入している所望の生成物の収量 422.8 mg、収率 69% 未満。材料をさらに精製することなく次のステップへ移した。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 903.9$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 603.2$ 。

【0695】

ステップ d.

【化 4 1 3】

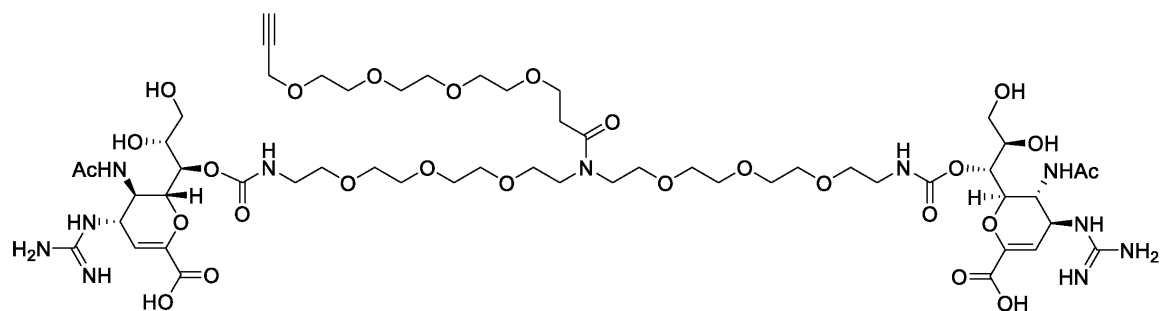


ステップ c の生成物 (422.8 mg、0.245 mmol 未満) を TFA (1 mL) に溶解させた。溶液を 20 分間攪拌し、次いでそのまま HPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5~25% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 169.7 mg、2 ステップを通して 29.2%。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 704.0$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 469.6$ 。

【0696】

ステップe.

【化414】



10

ステップdの生成物（169.7mg、0.0923mmol）をMeOH（1.5mL）に溶解させ、溶液を氷水浴中で冷却した。LiOH-水和物（21mg、0.5mmol）を含んだ水（1mL）を数回に分けて1時間かけて添加した。一晩攪拌した後、反応混合物をDowex 50W x 8 水素型によって酸性化し、RPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した0～30%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率107.9mg、66.9%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=663.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=442.9$ 。

【0697】

20

実施例12. 複合体2の合成

標題複合体を、Int-3（実施例11）を使用して複合体1（実施例9）と同様に調製した。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63561Daであった（DAR=3.3）。収量43.4mg、収率43%。図10は複合体2の非還元SDS-PAGEを示す。

【0698】

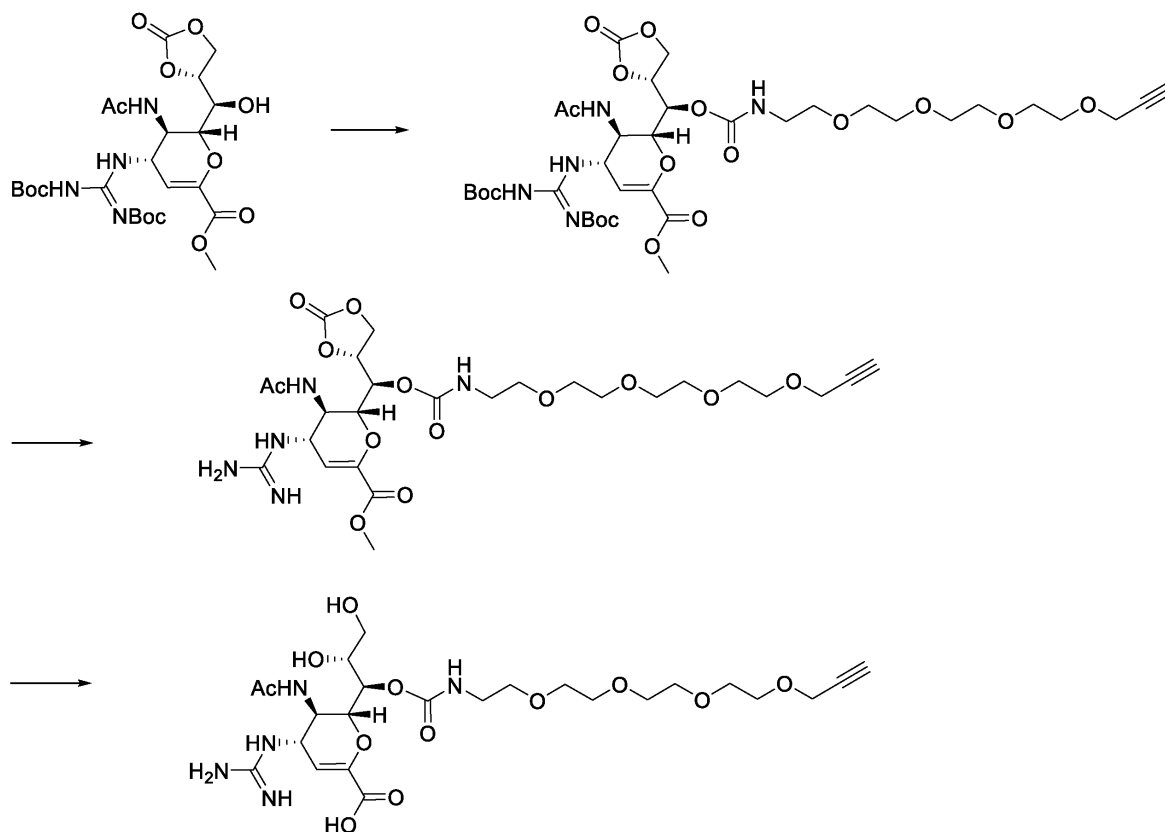
実施例13. Int-4の合成

30

40

50

【化 4 1 5】



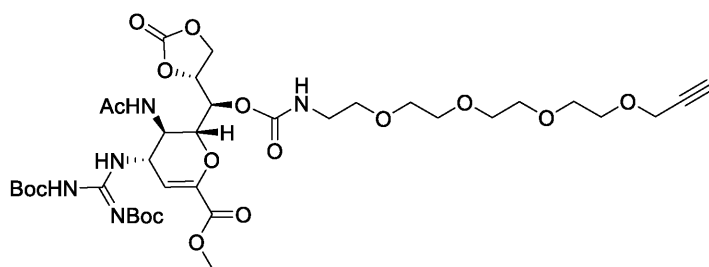
10

20

【 0 6 9 9】

ステップ a .

【化 4 1 6】



30

加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、ザナミビル中間体（実施例 2）（343.2 mg、0.6 mmol）及び無水 DCM（1.5 mL）を充填した。溶液を氷水浴中で冷却し、DIPEA（234 mg、1.8 mmol）を添加し、続いてクロロギ酸 4-ニトロフェニル（121 mg、0.6 mmol）及び DMAP（67.4 mg、0.6 mmol）を添加した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、その後、追加量のクロロギ酸 4-ニトロフェニル（121 mg、0.6 mmol）を添加した。2 時間攪拌した後、水（0.2 mL）を添加して未反応のクロロホルメートをクエンチさせた。10 分間攪拌した後、反応混合物にプロパルギル-PEG4-アミン（185 mg、0.8 mmol）の無水 DMF（0.5 mL）溶液を添加した。反応を 1 時間継続し、次いでそのまま RPLC（100 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 5～60% のアセトニトリル及び水）によって精製した。集めた画分を凍結乾燥させた。収率 355 mg、71.3%。LCMS での実測イオン： $[M+H]^+ = 830.2$ 。

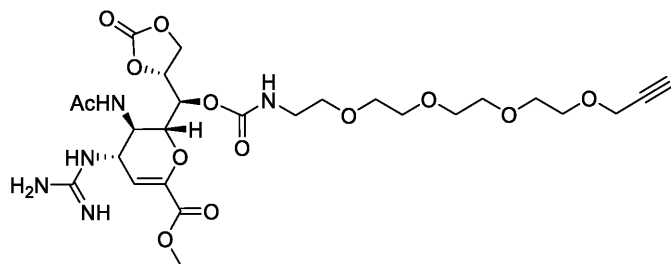
40

【 0 7 0 0】

ステップ b .

50

【化 4 1 7】



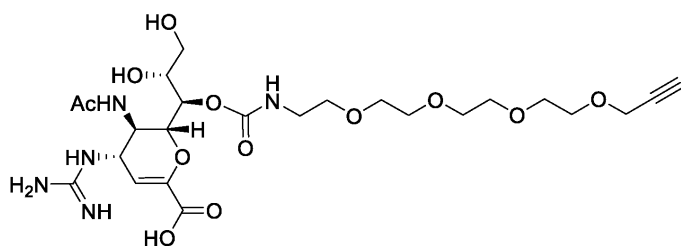
【0 7 0 1】

ステップ a の生成物 (355 mg、0.428 mmol) を TFA (1 mL) に溶解させた。溶液を一晚攪拌し、次いでそのまま RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5 ~ 25% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 260.2 mg、2 ステップを通して 70.9%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 630.2$ 。

【0 7 0 2】

ステップ c .

【化 4 1 8】



ステップ b の生成物 (260.2 mg、0.303 mmol) を MeOH (1.5 mL) に溶解させた。溶液を氷水浴中で冷却した後、LiOH-水和物 (42 mg、1 mmol) の水 (1 mL) 溶液を数回に分けて 1 時間かけて添加した。反応物を一晚攪拌し、その後、Dowex 50W x 8 水素型で酸性化し、RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 0 ~ 50% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 78.1 mg、99%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 590.2$ 。

【0 7 0 3】

実施例 14 . 複合体 3 の合成

標題複合体を、Int-4 (実施例 13) を使用して複合体 1 (実施例 9) と同様に調製した。精製された最終生成物の MALDI TOF 分析で平均質量は 61182 Da であった (DAR = 3.4)。収量 50.89 mg、収率 51%。図 11 は複合体 3 の非還元 SDS-PAGE を示す。

【0 7 0 4】

実施例 15 . Int-5 の合成

10

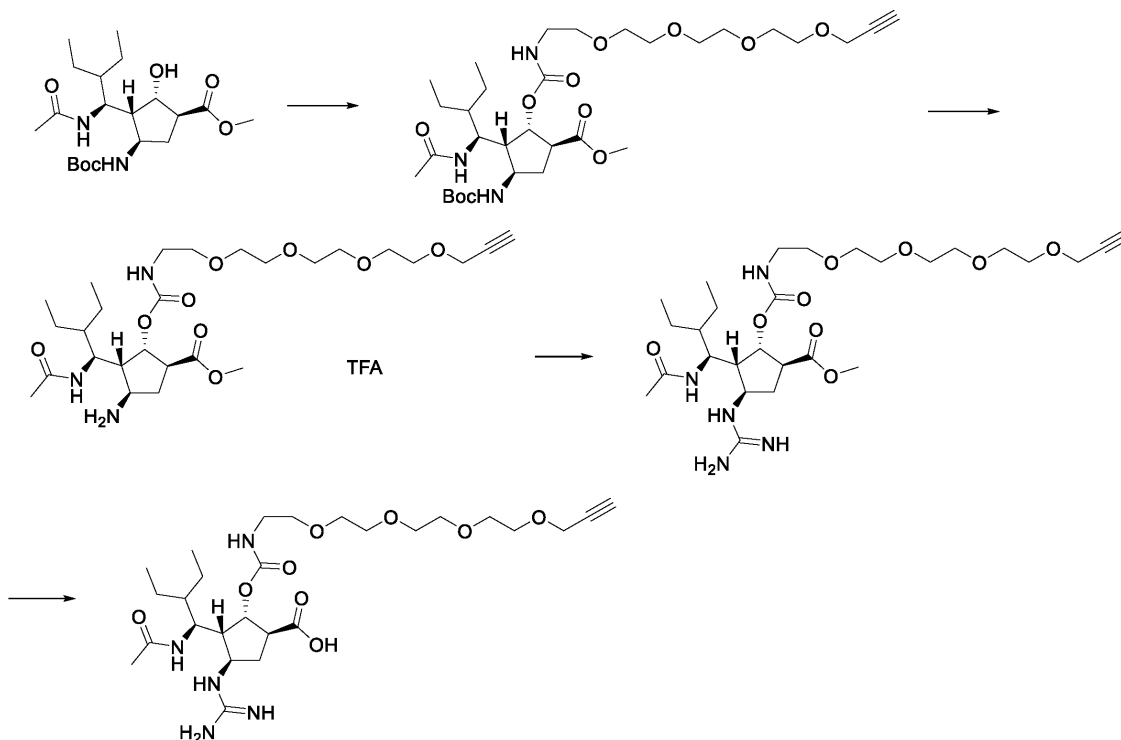
20

30

40

50

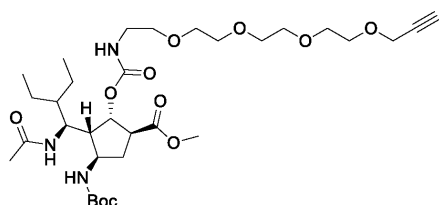
【化 4 1 9】



【 0 7 0 5】

ステップ a .

【化 4 2 0】



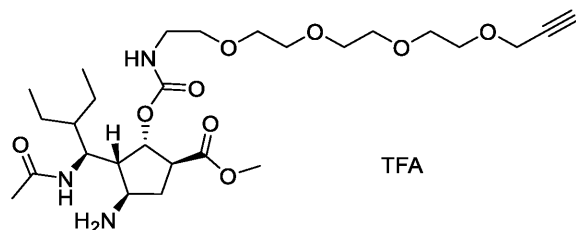
加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、(1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル (320.4 mg、0.8 mmol) 及び無水DCM (2 mL) を充填した。溶液を氷水浴中で冷却し、DIPEA (312 mg、2.4 mmol) を添加し、続いてクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (161.3 mg、0.8 mmol) 及びDMAP (98 mg、0.8 mmol) を添加した。得られた混合物を15分間攪拌し、その後、追加量のクロロギ酸 4 - ニトロフェニル (161.3 mg、0.8 mmol) を添加した。反応物を2時間攪拌し、その後、水 (0.2 mL) を添加して未反応のクロロホルメートをクエンチさせた。10分間攪拌した後、プロパルギル - PEG 4 - アミン (259 mg、1.12 mmol) の無水DMF (0.5 mL) 溶液を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いでそのままRPLC (100 g、0.1%のTFAを調整剤として使用した5~60%のアセトニトリル及び水) によって精製した。回収された画分を凍結乾燥させた。収率391.2 mg、74.4%。LCMSでの実測イオン：[M + H]⁺ = 658.3、[M - Boc + H]⁺ = 558.3。

40

【 0 7 0 6】

ステップ b .

【化 4 2 1】

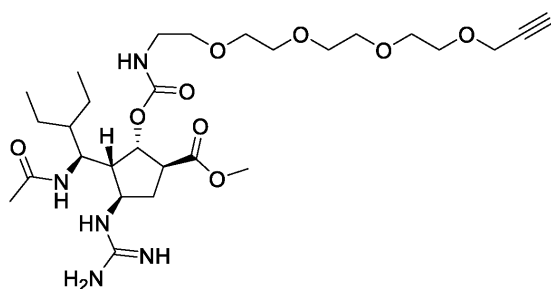


ステップ a の生成物 (391.2 mg、0.595 mmol) を TFA (0.8 mL) に溶解させ、溶液を室温で 20 分間攪拌した。次いでそれをそのまま RPLC (100 g、5～60 % のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 323.2 mg、81 %。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 558.3$ 。

【0707】

ステップ c.

【化 4 2 2】

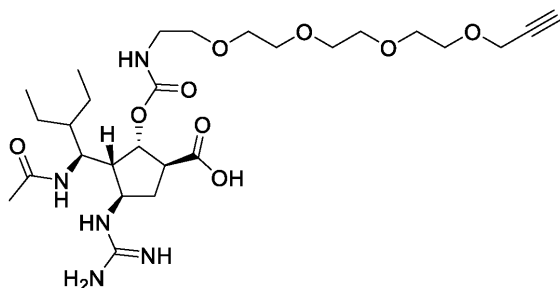


ステップ b の生成物 (323.2 mg、0.482 mmol) の THF (2 mL) 溶液に N, N'-bis-Boc-1-グアニルピラゾール (224.4 mg、0.723 mmol) 及び PIPEA (260 mg、2 mmol) を添加した。反応混合物を 1 日間攪拌し、その後、水 (3 mL) 及び EtOAc/ヘキサン (1:1、8 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を TFA (約 1 mL) に再溶解させ、溶液を一晩攪拌した。次いでそれをそのまま RPLC (100 g、0.1 % の TFA を調整剤として使用した 0～30 % のアセトニトリル及び水) によって精製した。集めた画分を凍結乾燥させた。収率 254.2 mg、83.2 %。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 600.3$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 300.6$ 。

【0708】

ステップ d.

【化 4 2 3】



ステップ c の生成物 (254.2 mg、0.356 mmol) を THF (1.5 mL) に溶解させ、溶液を氷水浴中で冷却した。CaCl₂ 二水和物 (419 mg、2.85 mmol) を添加し、その後、KOH (112 mg、2 mmol) を含んだ水 (2 mL) のうち 1.8 mL を、数回に分けて 1 時間かけて添加した。さらに 3 時間攪拌した後、反応

混合物をDowex 50W x 8 水素型によって酸性化し、RPLC (0.1%のTFAを調整剤として使用した0~30%のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率102mg、49.8%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 586.4$ 、 $[(M+2H)/2]^+ = 293.8$ 。

【0709】

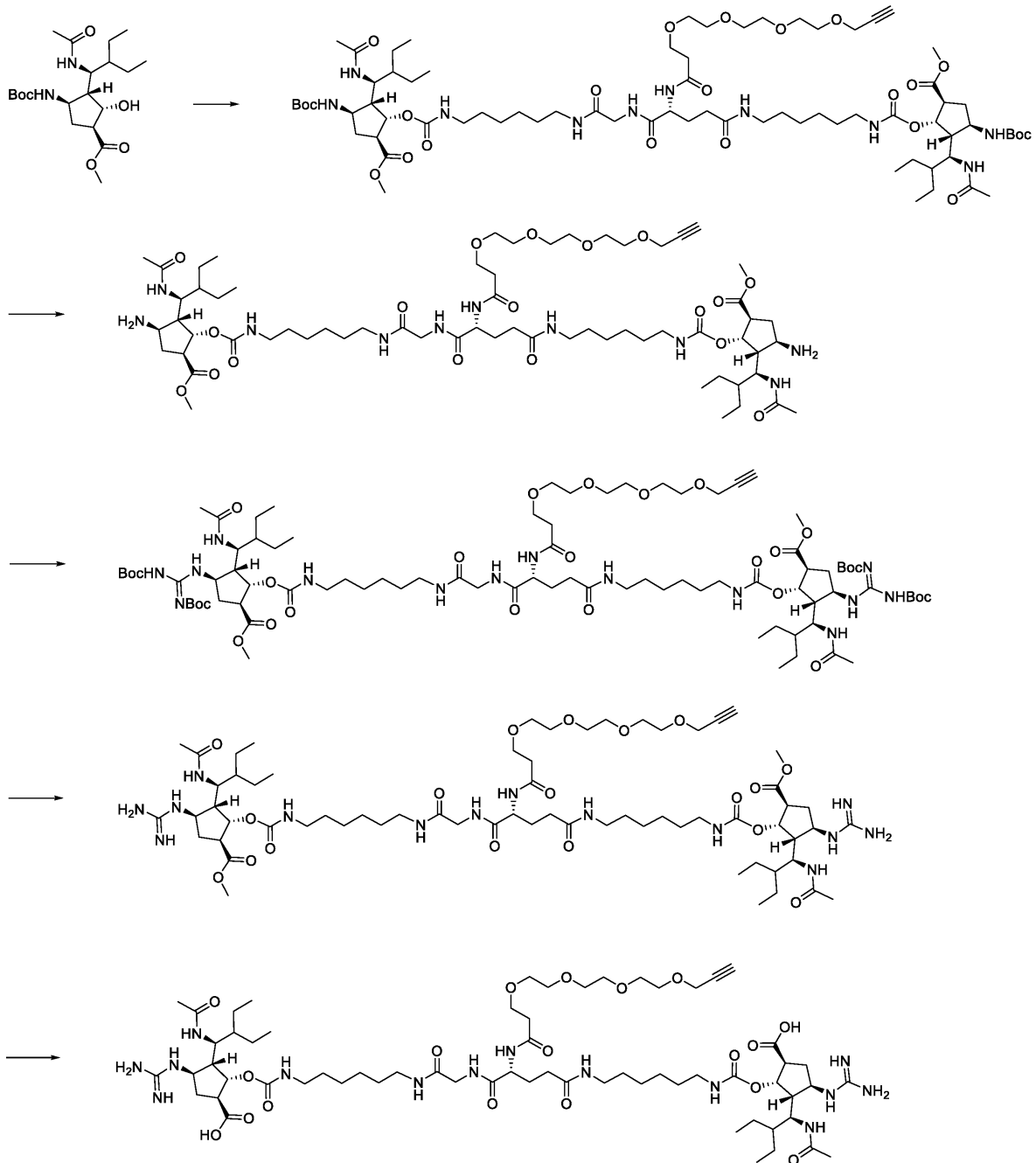
実施例16. 複合体4の合成

標題複合体を、Int-5 (実施例15) を使用して複合体1 (実施例9) と同様に調製した。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63002Daであった(DAR=3.4)。収量49.315mg、収率49%。図12は複合体4の非還元SDS-PAGEを示す。

【0710】

実施例17. Int-6の合成

【化424】



【0711】

10

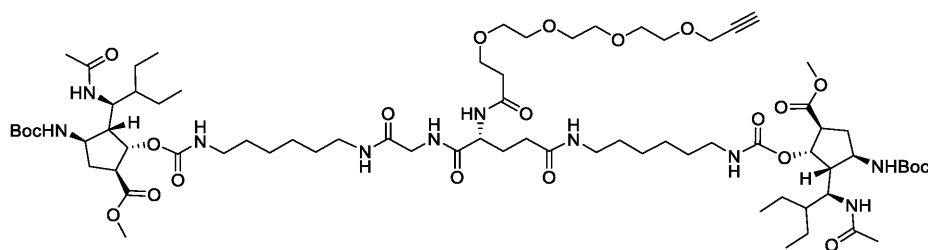
20

30

40

50

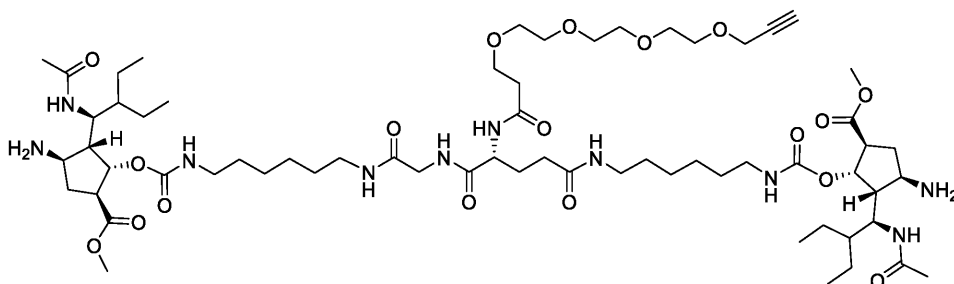
ステップ a .
【化 4 2 5】



加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、(1S, 2S, 3R, 4R) - 3 - ((S) - 1 - アセトアミド - 2 - エチルブチル) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル (280.4 mg、0.7 mmol) 及び無水DCM (1 mL) を充填した。攪拌して出発物質を溶解させた後、DMAP (85.7 mg、0.7 mmol) を溶液に添加し、続いて炭酸ビス(ペンタフルオロフェニル) (295.6 mg、0.75 mmol) を添加した。得られた混合物を1時間攪拌し、その後、リンカー2 (実施例5) (157.5 mg、0.22 mmol) を無水DMF (1 mL) 及びDIPEA (130 mg、1 mmol) の中に含んだ溶液に添加した。反応物を一晩攪拌し、RPLC (50 g、5~90%のアセトニトリル及び水) によって精製した。集めた画分を凍結乾燥させた。収率134.1 mg、40.7%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 748.6$ 。

【0712】

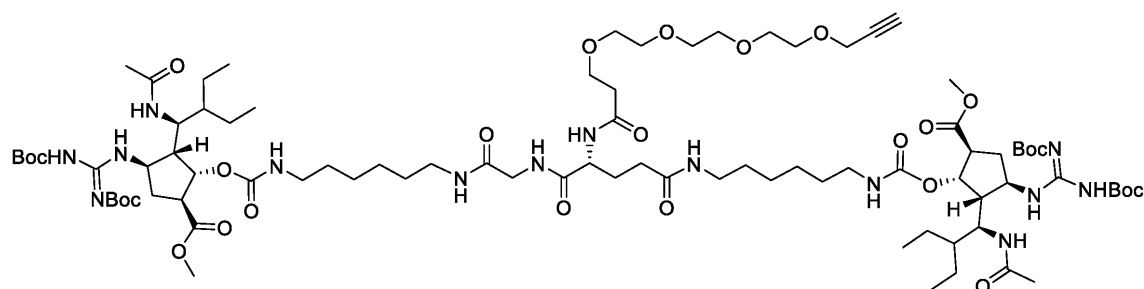
ステップ b .
【化 4 2 6】



ステップ a の生成物 (134.1 mg、0.0896 mmol) をTFA (0.5 mL) に溶解させた。溶液を20分間攪拌し、次いでそのままRPLC (50 g、5~60%のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率108.4 mg、93.4%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 648.3$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 432.8$ 。

【0713】

ステップ c .
【化 4 2 7】



10

20

30

40

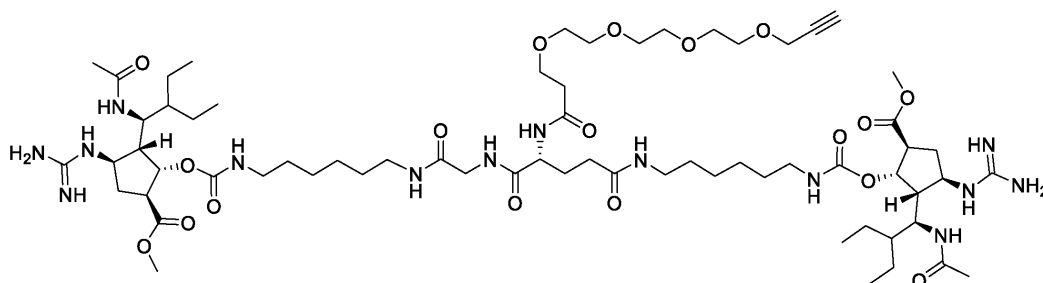
50

ステップbの生成物（108.4mg、0.0837mmol）の無水THF（1mL）溶液にN,N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール（81.3mg、0.285mmol）及びDIEPA（65mg、0.5mmol）を添加した。反応物を室温で2.5日間攪拌し、次いでそのままRPLC（100g、40～75%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率73.6mg、49.4%。LCMSでの実測イオン： $[(M+3H)/3]^+=594.2$ 。

【0714】

ステップd.

【化428】



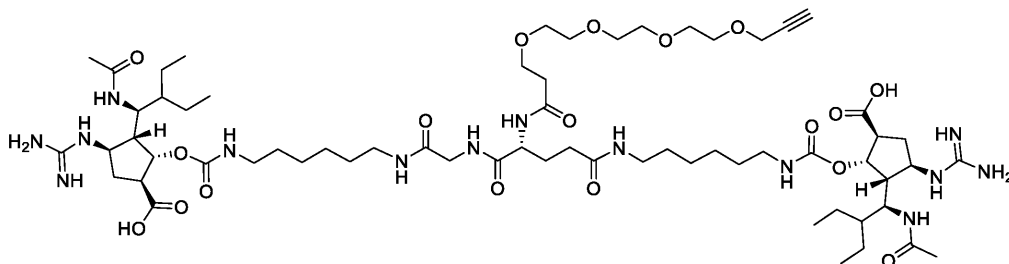
【0715】

ステップcの生成物（73.6mg、0.041mmol）をTFA（0.5mL）に溶解させた。溶液を20分間攪拌し、次いでそのままRPLC（50g、5～60%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率62.1mg、94.1%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=690.4$ 、 $[(M+3H)/3]^+=460.8$ 。

【0716】

ステップe.

【化429】



ステップdの生成物（62.1mg、0.0386mmol）を含んだTHF（3mL）を氷水浴中で冷却し、45%w/wのKOH溶液（0.2mL）を数回に分けて1時間かけて添加した。反応物をさらに2時間攪拌し、その後、4NのHClのジオキサン溶液（0.8mL）で酸性化し、ヘキサン（10mL）及び水（1.5mL）で抽出した。水層をHPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した0～20%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率36.2mg、59.4%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=676.5$ 、 $[(M+3H)/3]^+=451.4$ 。

【0717】

実施例18. 複合体5の合成

標題複合体を、Int-6（実施例17）を使用して複合体1（実施例9）と同様に調製した。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63561Daであった（DAR=3.3）。収量43.4mg、収率43%。図13は複合体5の非還元SDS-PAGEを示す。

【0718】

実施例19. Int-7の合成

10

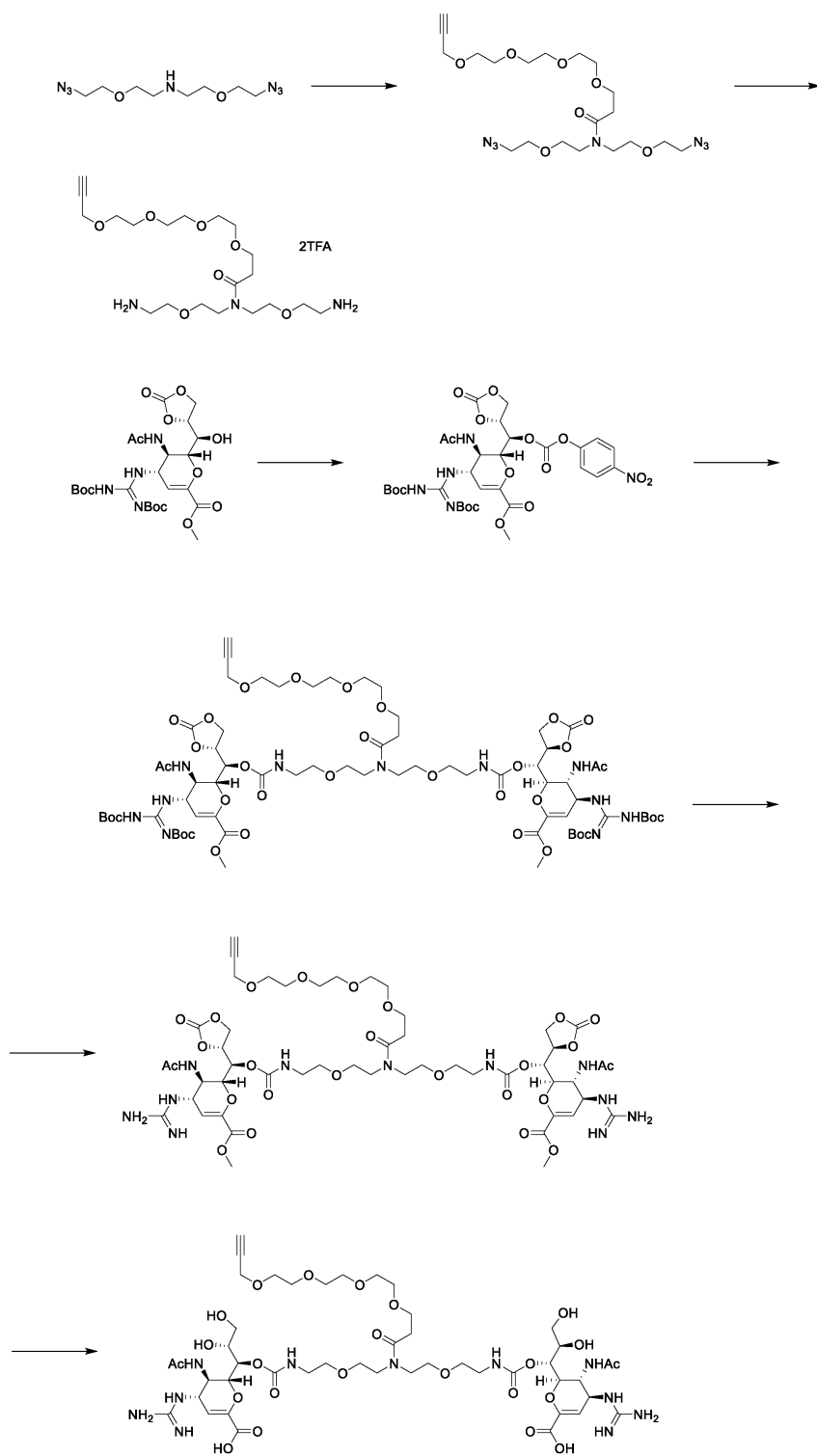
20

30

40

50

【化 4 3 0】



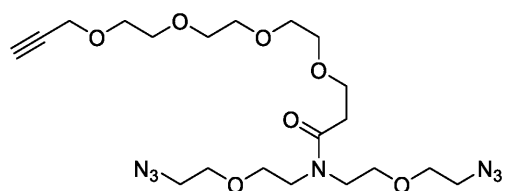
10

20

30

40

【 0 7 1 9 】
 ステップ a .
 【化 4 3 1】



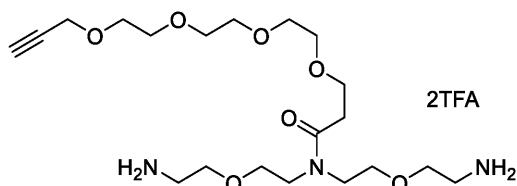
50

プロパルギル-PEG4-酸 (609mg、2.34mmol) とNH-ビス (PEG1-アジド) (500mg、2.055mmol) とを無水DMF (2mL) 中に含んだ溶液に、HATU (889.7mg、2.34mmol) を数回に分けて5分間かけて添加した。攪拌して全てのカップリング試薬を溶解させた後、DIPEA (390mg、3mmol) を添加し、攪拌を1時間続けた。次いでそれをそのままRPLC (100g、5~40%のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率918mg、92%。LCMSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 486.2$ 。

【 0 7 2 0 】

ステップ b .

【化 4 3 2】

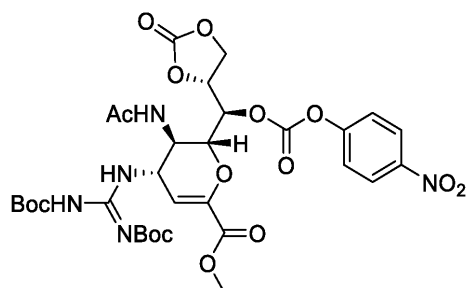


ステップ a の生成物 (918 mg、1.89 mmol) を THF に溶解させ、溶液を約 13℃ に冷却した。トリフェニルホスフィン (1.141 g、4.35 mmol) を数回に分けて 10 分間かけて添加した。得られた混合物を約 13℃ から室温になるまで 2 時間攪拌した。LiOH-水和物 (42 mg、1 mmol) を水 (2 mL) 及び MeOH (1 mL) の中に含んだ溶液を添加した。攪拌を 20 時間継続した後、反応物を RPLC (100 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 0~30% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 825 mg、65.9%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 434.4$ 。

【 0 7 2 1 】

ステップ c .

【化 4 3 3】

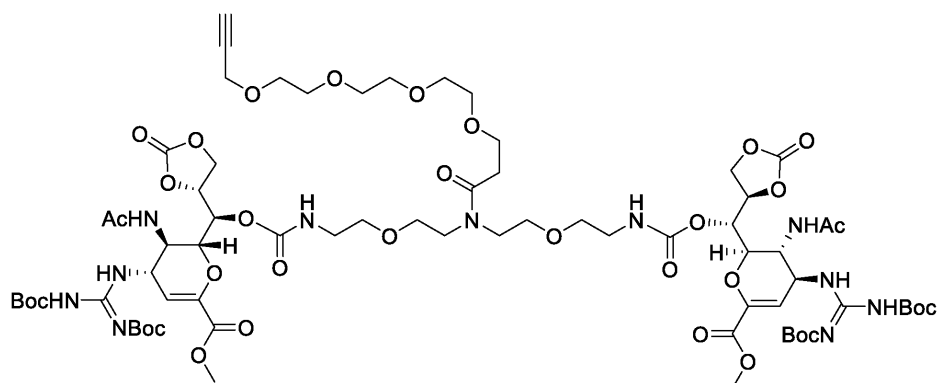


加熱乾燥させた反応フラスコに窒素を流し、ザナミビル中間体（実施例2）（865 mg、1.51 mmol）及び無水DCM（5 mL）を充填した。攪拌して出発物質を溶解させた後、溶液を氷水浴中で冷却し、クロロギ酸4-ニトロフェニル（365.3 mg、1.81 mmol）を添加し、続いてDMAP（152.2 mg、0.755 mmol）を添加した。氷水浴を取り外し、混合物を3時間攪拌した。追加量のクロロギ酸4-ニトロフェニル（304.4 mg、1.51 mmol）を添加し、攪拌を1時間継続した。その後、反応物を水（1 mL）でクエンチさせた。1時間にわたって激しく攪拌した後、反応混合物を水（20 mL × 2）及びDCM（20 mL）で抽出した。有機層を一晩攪拌し、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。材料をさらに精製することなく次のステップへ移した。LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺ = 738.2。

【0722】

ステップ d .

【化 4 3 4】



10

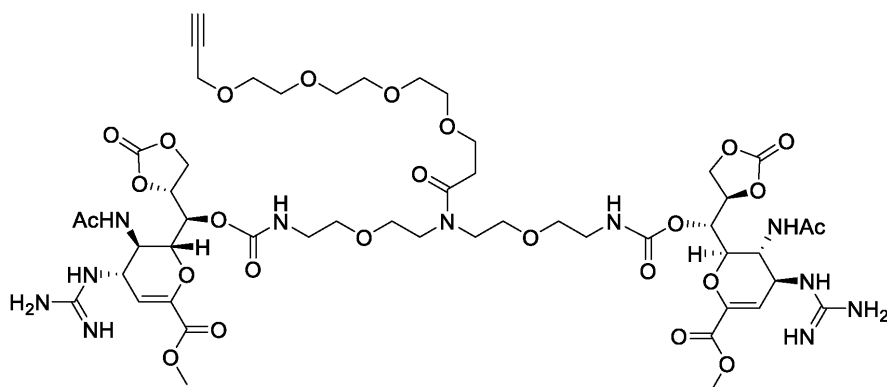
ステップbの生成物（429.7mg、0.65mmol）とDIPEA（260mg、2mmol）との混合物を無水THF（1mL）中に含んだ溶液を、ステップcの生成物に滴加した。得られた混合物を2時間攪拌し、次いでそのままRPLC（100g、10～65%のアセトニトリル及び水）によって精製した。集めた画分の中のアセトニトリルを室温でロータリーエバポレーションによって除去した。不均一な水層をEtOAc（200mL）で抽出し、その後、EtOAc（50mL）で逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮乾固した。収率442mg、41.7%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=815.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+=765.8$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+=716$ 。

20

【0723】

ステップe.

【化 4 3 5】



30

ステップdの生成物（441mg、0.271mmol）をTFA（1mL）に溶解させた。溶液を20分間攪拌し、次いでそのままHPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した5～20%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率308mg、77.9%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=615.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=411$ 。

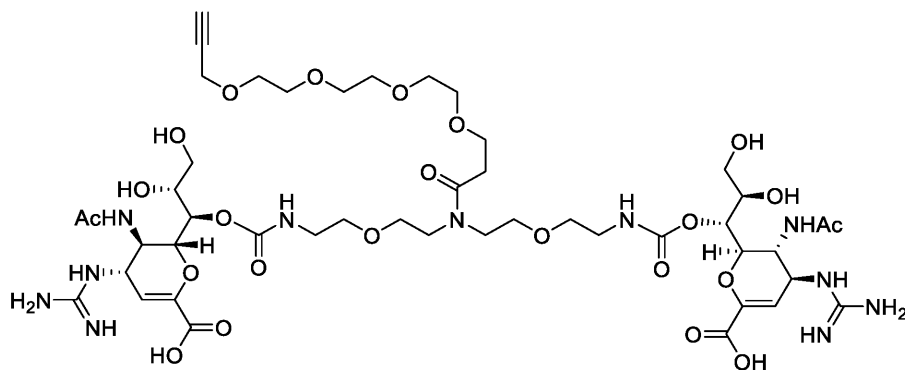
40

【0724】

ステップf.

50

【化 4 3 6】



10

ステップ e の生成物 (308 mg、0.211 mmol) を MeOH (1 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶解させ、溶液を氷水浴中で冷却した。LiOH-水和物 (42 mg、1 mmol) の水 (1 mL) 溶液を数回に分けて 1 時間かけて添加した。反応物を一晩攪拌し、4 N の HCl のジオキサン溶液 (0.25 mL) によって酸性化し、RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 0~20% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 198 mg、64%。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 575.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 384.2$ 。

【0725】

20

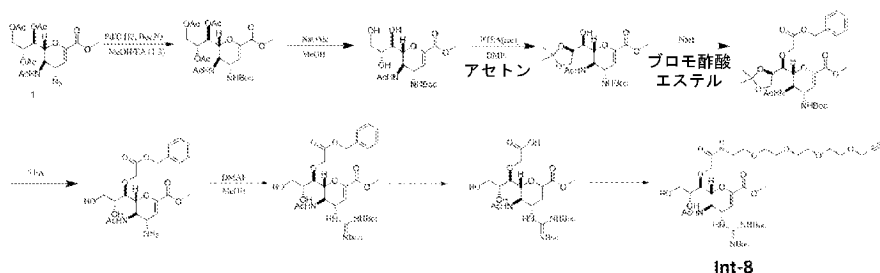
実施例 20. 複合体 6 の合成

標題複合体を、Int-7 (実施例 19) を使用して複合体 1 (実施例 9) と同様に調製した。精製された最終生成物の MALDI-TOF 分析で平均質量は 62854 Da であった (DAR = 3.1)。収量 175.4 mg、収率 50%。図 14 は複合体 6 の非還元 SDS-PAGE を示す。

【0726】

実施例 21. Int-8 の合成

【化 4 3 7】



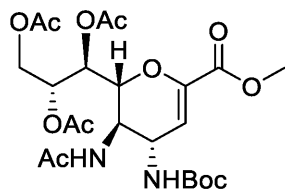
30

【0727】

ステップ a.

【化 4 3 8】

40



5-アセトアミド-7, 8, 9-O-トリアセチル-2, 6-無水-4-アジド-3, 4, 5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナ-2-エン酸メチル (1.8 g、4.0 mmol) を 40 mL のメタノールに溶解させ、その後、400 mg の 5% Pd/C 及び 1.1 g の Boc 無水物 (5.0 mmol) で処理し、その後、反応混合物を

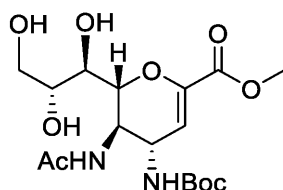
50

水素雰囲気下で1時間、室温で撹拌した。パラジウム炭を濾過によって除去した。濾液を濃縮し、精製せずに次のステップに使用した。

【0728】

ステップb.

【化439】



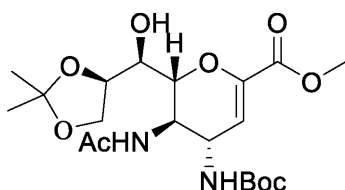
10

先のステップからの生成物を20mLの無水メタノールに溶解させ、その後、氷水浴中で冷却しながら2mLのナトリウムメトキシ含有メタノール(0.5M)の滴加によって処理した。2時間後、反応の進行をLCMSによって見極めた。反応物を1NのHClでpH5~6にクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した5%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH(登録商標)液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー(RPLC)によって精製した。LCMSでの実測イオン(複数可): $(M+H)^+ = 405$ 。

【0729】

ステップc.

【化440】



20

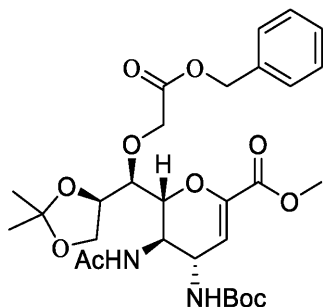
5-アセトアミド-2,6-無水-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,4,5-トリデオキシ-D-エリスロ-ノナ-2-エン酸メチル(0.4g、1mmol)を、10mLのアセトン、4mLの2,2-ジメトキシプロパン及び20mgのp-トルエンスルホン酸水和物(0.1mmol)に溶解させた。得られた溶液を室温で一晩撹拌し、その後、1mLの飽和NaHCO₃でクエンチさせた。混合物を濃縮し、調整剤を含まない5%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH(登録商標)液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー(RPLC)によって精製した。LCMSでの実測イオン(複数可): $(M+H)^+ = 445$ 。

30

【0730】

ステップd.

【化441】



40

氷水浴によって冷却しながら、5-アセトアミド-2,6-無水-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3,4,5-トリデオキシ-8,9-O-(1-メチルエチリデン)-D-エリスロ-ノナ-2-エン酸メチル(0.25g、0.50mmol)

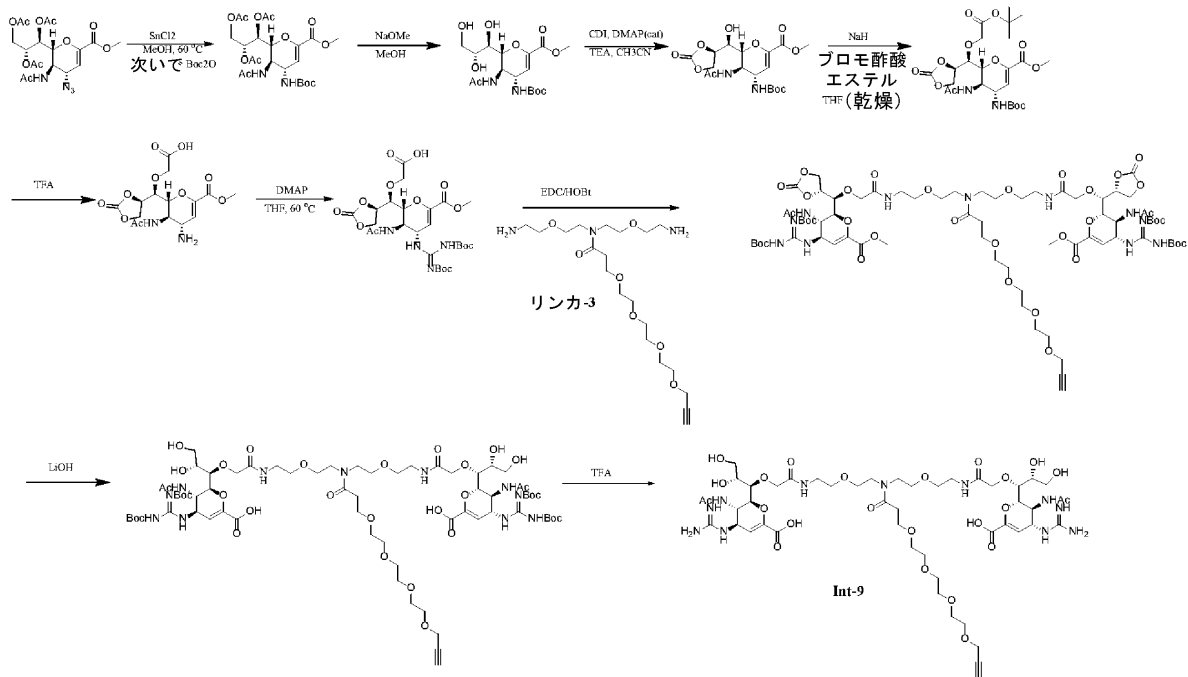
50

）を含んだ5 mLの無水THFに水素化ナトリウム（40 mg、油中60%、1.0 mmol）を添加した。得られた溶液を0.5時間攪拌し、その後、ブromo酢酸ベンジル（0.23 g、1.0 mmol）を添加した。得られた溶液を2時間攪拌し、10%の塩化アンモニウムを含んだ水5 mLでクエンチさせた。その後、溶液を50 mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥させた有機溶液を濃縮し、調整剤を含まない5%～100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIscocomb FLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。LCMSでの実測イオン（複数可）： $(M+H)^+=593$ 。

【 0 7 3 1 】

実施例 22. Int-9 の合成

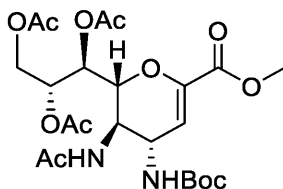
【化 4 4 2】



【 0 7 3 2 】

ステップ a .

【化 4 4 3】



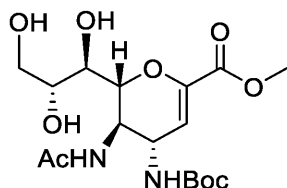
5-アセトアミド-7, 8, 9-オ-トリアセチル-2, 6-無水-4-アジド-3, 4, 5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナー-2-エン酸メチル (10 g、22 mmol) を 100 mL のメタノールに溶解させ、その後、油浴で 60 °C に加熱し、SnCl₂ (5.7 g、20 mmol) を 3 回に分けて溶液に添加した (注意、気体発生あり)。反応混合物を 10 分間攪拌したが、HPLC によればこの時間に反応が終了した。反応溶液を 50 mL の飽和 NaHCO₃ の溶液及び 50 g のセライトに、激しく攪拌しながらゆっくり添加した。得られたスラリーを濾過した。濾液を Boc₂O (6.6 g、30 mmol、1.5 当量) で処理した。室温で 2 時間経過した後、溶液を濃縮してほとんどのメタノールを除去し、200 mL の DCM に溶解させ、100 mL の DCM で 2 回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、さらに精製すること

なく次のステップに使用した。粗収率 12 g、100%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=531$ 。

【0733】

ステップb.

【化444】



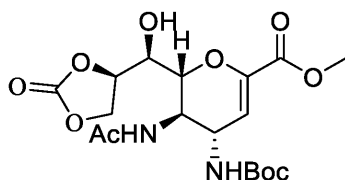
10

先のステップからの材料を60 mLの無水メタノールに溶解させ、その後、氷水浴で冷却しながら10 mLのナトリウムメトキシ含有メタノール（0.5 M）で処理した。反応の進行をLCMSによって追跡したが、この反応は2時間後に終了した。反応物を1 NのHClでpH 5~6にクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%~30%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率7.2 g、80%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=405$ 。

【0734】

ステップc.

【化445】



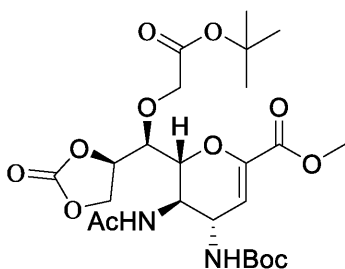
20

先のステップからの生成物（3.5 g、8.5 mmol）と、CDI（2.8 g、2当量）と、トリメチルアミン（4.2 mL、30 mmol）と、DMAP（240 mg、2 mmol）との溶液をアセトニトリル（50 mL）中で一晩加熱し、その後、濃縮し、調整剤を含まない0%~30%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。所望の生成物の収率2.3 g、60%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=431$ 。

【0735】

ステップd.

【化446】



30

40

水素化ナトリウム（400 mg、油中60%、10 mmol）を、先のステップからの生成物（1.45 g、3.3 mmol）を含んだ50 mLの無水THFに氷水浴下で添加した（水分に敏感な反応）。得られた溶液を0.5時間攪拌し、その後、ブromo酢酸tertブチル（2 g、10 mmol）を上記溶液に添加し、得られた溶液を60℃まで一晩

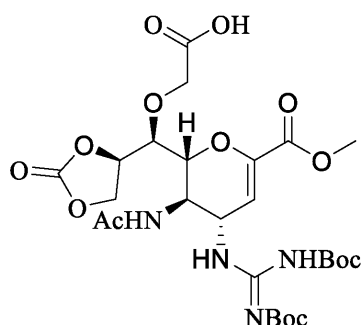
50

加熱し、酢酸でクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、TFAを調整剤として含んだ0%～50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIscocombiflash（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率1g、57%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=593$ 。

【0736】

ステップe.

【化447】



10

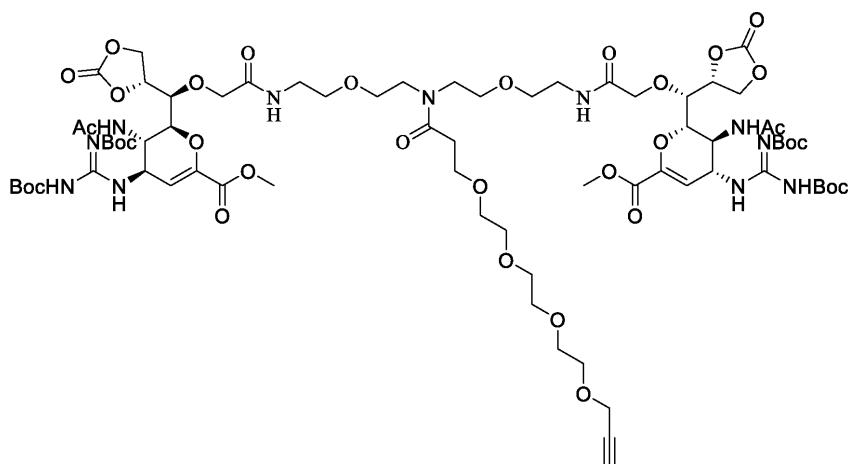
先のステップからの生成物（1.2g、2.2mmol）を10mlのTFAと共に室温で一晩攪拌し、脱保護の進行をLCMSによって追跡した。得られた溶液を濃縮し、精製せずに次のステップに使用した。残渣を20mlのTHFに再溶解させ、その後、N,N'-bis-boc-1-guanilpyrazole（1g、3.3mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（120mg、1mmol）及びトリエチルアミン（0.7ml、5mmol）を溶液に添加し、得られた溶液を2時間、60℃に加熱した。得られた溶液を濃縮し、調整剤を含まない0%～50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIscocombiflash（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率700mg、84%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=631$ 。

20

【0737】

ステップf.

【化448】



30

40

リンカー3（実施例19に記載のとおり調製したもの）（73mg、0.14mmol）と先のステップの生成物（200mg、0.32mmol、2.2当量）とをDMF（30ml）中に含んだ溶液に、EDC（100mg、0.5mmol）、HOAt（65mg、3mmol）及びDIEA（0.14ml、1mmol）を室温で添加した。溶液を一晩攪拌した。得られた溶液を濃縮し、調整剤を含まない0%～50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIscocombiflash（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率120m

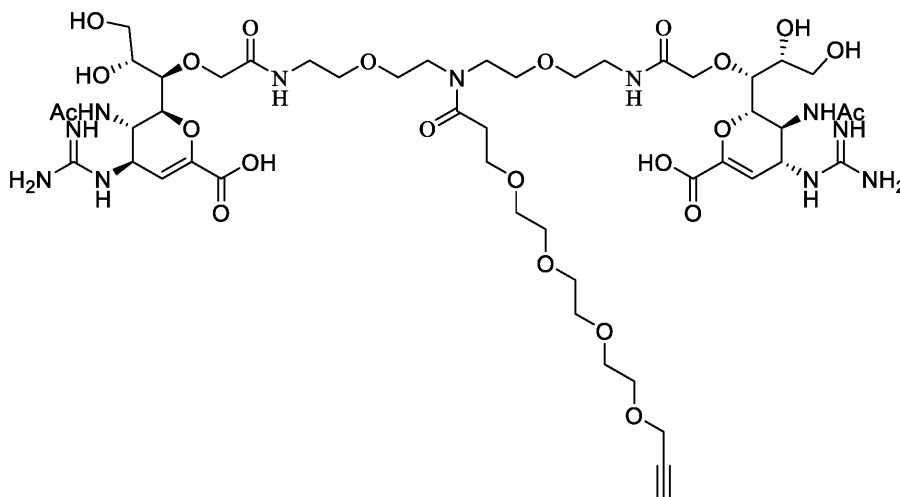
50

g、52%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 830$ 。

【0738】

ステップg.

【化449】



10

水酸化リチウム（24mg、1mmol）を含んだ2mLのH₂Oを、先のステップからの生成物（120mg、0.07mmol）を2mLのTHF及び1mLのMeOHの中に含んだ溶液に添加し、LCMSで反応の進行を追跡した。終了後、溶液にイオン交換樹脂AMBERLITE（登録商標）IRN-77を添加してpH1に調整し、その後、得られた溶液を濾過し、濾液を濃縮し、精製せずに次のステップに使用した。得られた化合物を室温で2mLのTFAで処理し、溶液を40℃で一晩攪拌し、その後、濃縮し、TFAを調整剤として使用した0%～20%のアセトニトリル及び水で溶離させるHPLCによって精製した。収量60mg、収率74%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $[M/2] + 1 = 589.8$ 。

20

【0739】

実施例23。ノイラミニダーゼ阻害アッセイ

2'-(4-メチルウンベリフェリル)-アルファ-D-N-アセチルノイラミン酸（MUNANA）基質を使用するノイラミニダーゼ阻害アッセイを以下に記載のとおりを実施した。手短に述べると、50μLの精製された組換えインフルエンザウイルス・ノイラミニダーゼ（0.1ng/μL、50mMのトリス、5mMのCaCl₂、200mMのNaCl、pH7.5）を50μLの阻害剤と混合し、室温で30分間インキュベートした。反復1回につき各阻害剤の少なくとも5つの濃度を適切な範囲で用いた。インキュベート後、50mMのトリス、5mMのCaCl₂、200mMのNaCl（pH7.5）の中に400μMのMUNANAを含んだもの50μLを、12チップピペット（Eppendorf）を使用して溶液に添加して、反応を開始させた。陽性及び陰性対照を12ウェルレーンの各々の中に含ませた。プレート上の各レーンで反応を開始した後、反応混合物をすぐさまSpectraMax M5（Molecular Devices）に装填し、365nmの励起波長及び445nmの発光波長での蛍光を25分間にわたって定量した。陽性対照がおよそ1,000の蛍光信号を生成した単一の時間点を選択した。全てのアッセイは3反復で行い、各阻害剤のIC₅₀値を、GraphPad Prismを用いて阻害百分率に対するlog[阻害剤]のシグモイド近似によって算出した。図15は、複合体1及びInt-2についての線形範囲にわたるRFU/minとしての速度論データのプロットを示し、ノイラミニダーゼ阻害剤として複合体1の方が有効性が高いことを示している。図16及び図17は、それぞれrH1N1ノイラミニダーゼ及びrH3N2ノイラミニダーゼに対する複合体1～6についてのアッセイ結果を示す（表2）。

30

40

50

【表 2】

表 2：H1N1 及び H3N2 ノイラミニダーゼに対する複合体の IC50 値

複合体番号	H1N1 IC50 (nM)	H3N2 IC50 (nM)
複合体 1	3.9	32.5
複合体 2	3.7	17.6
複合体 3	3.6	38
複合体 4	1.9	17.2
複合体 5	1.1	14.3
複合体 6	4.1	29.8

10

【0740】

実施例 24：細胞毒性アッセイ

複合体 1、2、3 及び 6 を細胞毒性について試験した。96 ウェル培養プレートでの MDC K 細胞への接種のために、各複合体の 10 μ M から出発して 10 個の 2 倍段階希釈液を 3 反復で調製した。処置から 4 日後に Cell Titer - Glo キットを使用して細胞生存能 (cell by way of bility) を決定した。X L f i t 用量応答モデルを用いて 50 % 細胞毒性濃度 (CC50) を算出した (表 3)。複合体 3 を除く全ての試験化合物について、10 μ M までは細胞毒性が認められなかった。複合体 3 の場合、細胞変性効果 (CPE) アッセイ (実施例 23 参照) における EC50 はこのアッセイでの CC50 の 725 分の 1 である。

20

【表 3】

表 3：細胞毒性試験

複合体番号	CC50 (pM)
複合体 1	>10
複合体 2	>10
複合体 3	7.98
複合体 6	>10
PBS	>10
ザナミビル	>10

30

【0741】

実施例 25：細胞変性効果アッセイ

CPE に基づくマイクロ中和アッセイ # 1

哺乳動物細胞をインフルエンザウイルスによる感染及び破壊から保護するノイラミニダーゼ複合体の能力を測定するために、細胞変性効果 (CPE) に基づくマイクロ中和アッセイを行った。手短に述べると、96 ウェルプレートに播種した MDC K 細胞への 1 時間の接種のために、各複合体の 0.25 μ M から出発する 2 倍段階希釈液 20 個を反復調製した。1 時間のインキュベーションのために感染多重度 (MOI) 0.001 の INF V C A / 09 ウイルスを細胞に添加した。インキュベート後 4 日目に細胞をクリスタルバイオレットで染色し、X L f i t 用量応答モデルを用いる各 T A の 50 パーセント効果濃度 (EC50) の算出のために光学濃度を読み取った。ザナミビルを対照薬及び陽性対照として使用した。ヒト F c を陰性対照として含めた。複合体 1、2、3 及び 6 はどれもザナミビル対照よりも優れた性能を示し、ザナミビルに比べて 227 分の 1 ~ 42 分の 1 の低さの EC50 を示した (表 4)。

40

【表 4】

表 4 : C P Eに基づくマイクロ中和アッセイ # 1

複合体番号	EC50 (nM)
1	2.0574
2	4.1487
3	11.007
6	5.2167
PBS	N/C
ヒト Fc	N/C
ザナミビル [†]	468.7

N/C : 計算不可

† 出発濃度 10000 nM

10

【0742】

C P Eに基づくマイクロ中和アッセイ # 2

さらなる C P Eに基づくマイクロ中和アッセイを行って複合体 6 及び複合体 7 の試験管内での活性をさらに評価した。手短に述べると、160 nM の出発濃度で試験品を調製し、合計 10 個の 2 倍希釈液を作った。その後、試験品希釈液と A 型インフルエンザウイルス (I N F V C A / 0 9) とを単層に対して 0.001 の感染多重度で予混合した。1 時間後、96 ウェルプレートで標準条件下で成長させて 70 ~ 80 % コンフルエンスにしたメイディンダービーイヌ腎臓 (M D C K) 細胞に、試験品 + ウイルスミックスを添加した。ザナミビル対照については、試験される複合体よりも有効性が低いと予想されたために出発濃度を 9600 nM としたことを除けば同じ処理をした。4 日間インキュベートした後、単層をクリスタルバイオレットで染色し、(単層の健康状態を反映する) 光学濃度を決定して 50 % 効果濃度 (E C 5 0) を X L f i t 用量応答モデルを用いて算出した (i d b s ; <https://www.idbs.com>)。

20

【0743】

表 5 に示されるとおり、496 nM の濃度のザナミビルがウイルス媒介細胞変性効果を半分減少させた。対照的に、複合体 6 は E C 5 0 がたったの 4.64 nM となって活性がおおよそ 100 倍高かった。複合体 7 は活性をさらにおおよそ 15 倍向上させ、E C 5 0 を n M 未満のレベルに下げた。

30

【表 5】

表 5 : C P Eに基づくマイクロ中和アッセイ # 2

複合体番号	EC50 (nM)
6	4.64
7	0.31
ザナミビル	496

40

【0744】

実施例 26. 細胞生存能 (c e l l b y w a y o f b i l i t y) アッセイ

A 549 細胞を化合物処理の 1 日前に 96 ウェルプレートに播種した。細胞を濃度 1 μ M ~ 10 nM の複合体 3 (図 18 A)、複合体 4 (図 18 B) または複合体 6 (図 18 C) のいずれかで 24 時間処理した。その後、Cell Titer Glow (Promega) を用いて細胞生存能 (c e l l b y w a y o f b i l i t y) を測定した。結果は 3 回の生物学的反復の平均及び標準偏差を表す。ウイルス成長アッセイ (実施例 27) に用いたいずれかの濃度で、どの濃度でどの複合体についても細胞生存能 (c e l l b y w a y o f b i l i t y) に対する影響は認められなかった。

【0745】

50

実施例 27. ウイルス成長アッセイ

ヒト上皮細胞における関心対象の病原性インフルエンザウイルス株の成長を阻害するノイラミニダーゼ複合体の濃度を測定するために、ウイルスプラーク減少アッセイを行った。手短に述べると、化合物処理の1日前にA549細胞を24ウェルプレートに播種した。細胞を濃度 $1\mu\text{M}\sim 10\text{nM}$ の化合物で2時間処理し、示されたウイルス株に0.01のMOIで1時間のインキュベーションで感染させた。ウイルスを除去し、細胞を洗浄し、濃度 $1\mu\text{M}\sim 10\text{nM}$ の化合物に再び接触させた。示された時間点で上清を回収し、MDCK細胞におけるプラークアッセイ法を用いて力価決定した。結果は3回の生物学的反復の平均及び標準偏差を表す。オセルタミビルを対照薬及び陽性対照として使用した。複合体3(図19のA~E)、複合体4(図20のA~E)または複合体6(図21のA~E、及び図22のA~E)はどれもオセルタミビル対照よりも優れた性能を示し、100分の1の濃度でオセルタミビルと同程度であるかまたはそれよりも(大抵)優れているプラーク減少を示した。各試験品について、細胞生存能(cell by way of bility)アッセイ(実施例26)を用いて、(あり得る細胞毒性について試験品を評価するために)A549細胞に対する化合物の影響を評価した。手短に述べると、A549細胞を化合物処理の1日前に96ウェルプレートに播種した。細胞を濃度 $1\mu\text{M}\sim 10\text{nM}$ の化合物で24時間処理した。その後、Cell Titer Glow(Promega)を用いて細胞生存能(cell by way of bility)を測定した。結果は3回の生物学的反復の平均及び標準偏差を表す。

【0746】

実施例 28. マウス血清中半減期

薬物動態(PK)試験では20~22グラムの雌のCD-1マウス(Charles River Laboratories)を使用した。マウスに尾静脈から $50\text{mg}/\text{kg}$ の試験品($10\text{mL}/\text{kg}$ の用量体積)を静脈注射した。標準的なIACUC承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を(後眼窩、頬または尾静脈で)行い、凝固を防止するために血液をEDTA管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ($2,000\times g$ 、10分間)、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

【0747】

各時間点での複合体6またはhIgG1 Fcの血漿中濃度をサンドイッチELISAによって以下のとおり測定した: 複合体6分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上か抗hIgG1抗体被覆プレート上かのどちらかに捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。hIgG1は、抗hIgG1 Fc抗体を使用して捕捉された。複合体6(またはhIgG1 Fc)標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphPad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0748】

Qiagen Ni-NTA HisSorbプレート(カタログ番号35061、Qiagen)を、A/California/04/2009(H1N1)からのノイラミニダーゼ(11058-VNAHC、Sino Bio)か、抗IgG1 Fc抗体かのどちらかを含んだ $1\times\text{KPL}$ 被覆用緩衝液(5150-0041、SeraCare)で被覆した。試験品を捕捉するために抗IgG1 Fc抗体を使用する場合、異なるエピトープに結合する捕捉及び検出抗IgG1 Fc抗体を選択した。プレートを室温で1時間インキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした(試料希釈剤: Tween 20を0.05%としたPBSの中に0.5%の脱脂粉乳+3%のヤギ血清を含んだもの; 1:900のナイーブマウス血漿終濃度)。500~0.230ng/mLの範囲の複合体6またはhIgG1 Fc標準曲線を各プレートで反復して作成した。

【0749】

2時間のインキュベーションの後、Tween 20を0.05%含んだ300uLのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:2000に希釈したHRP複

10

20

30

40

50

合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂ (Jackson 709-036-098) によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼ（または抗hIgG1 Fc抗体）に結合した複合体6を探った。その後、Tween 20を0.05%含んだ300μLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450nmで吸光度を読み取った。hIgG1 Fcに同様のプロトコルを用いたが、この場合、抗hIgG1 Fc抗体のみを捕捉のために使用した。ノイラミニダーゼか抗hIgG1 Fc抗体かのどちらかによる捕捉を用いて異なる時間点で測定した複合体6の量は実験誤差範囲内で同程度であり、無変化の複合体が生体内で安定であることが示唆された。

【0750】

試験試料中の全複合体6（またはhIgG1 Fc）を、複合体6（またはhIgG1 Fc）標準曲線の非線形回帰解析（シグモイド、4PL解析）に続いてGraphpad Prism Version 6を用いて内挿した。WinNonlinソフトウェアを使用してPKパラメータを算出した。複合体6とhIgG1 Fcとを比較する曲線を図23に示し、肝要なPKパラメータを表6に示す。予想外なことに、血漿曝露及び終末相半減期は野生型hIgG1 Fcに比べて複合体6の方が著しく良好である。8日間のAUCはhIgG1 Fcの場合よりも複合体6の場合の方が3倍高く、複合体6の終末相半減期は214時間であり、これに対してヒトIgG1 Fcでは52時間である。

【表6】

表6：hIgG1 Fcと比較したときのマウスにおける複合体6のPK

	半減期（時間）	AUClast (hr*mg/mL)
複合体6	214	33100
hIgG1	51.8	10600

【0751】

実施例29．致死性マウスインフルエンザモデルにおける複合体6の有効性：試験#1
複合体6を雌のBALB/cマウスにおける致死性A型INFLUENZA H1N1インフルエンザ感染症に対して評価した。実験はマウス5匹の群を7つ含んでいた。0日目に全てのマウスを1×LD₉₀のH1N1 A/Texas/36/91で攻撃した。群1～6には攻撃の4時間前に静脈注射で処置を施した（表7）。ヒトIgG1（Fc単独）をさらなる陰性対照として含めた。群7にはリン酸オセルタミビルを1日2回、感染の8時間後から始めて5日間にわたって経口送達によって与えた。攻撃後15日間にわたって全てのマウスを体重減少（図24、表8）及び生存（図25、表9）について追跡評価した。

【0752】

複合体6で処置したマウスは、試験した全ての濃度において単回用量で100%の生存率を示し、これに比べてビヒクル対照及びhIgG1対照群ではそれぞれ20%及び0%の生存率であった。群サイズが小さい（n=5）にもかかわらず、結果はビヒクル群と比較して統計的に有意であった（p=0.0135）。複合体6は、リン酸オセルタミビル群に比べて500分の1の低さの累積用量（mg/kg表示）で同程度の有効性を示した。全ての複合体6用量においてマウスは実験の全期間を通して体重を維持し、オセルタミビル対照群の場合よりも優れていた。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7：試験デザイン

群 n=5	攻撃 0 日目	化合物	用量 (mg/kg)	処置 経路/計画
1	I N 経路で A 型インフルエ ンザウイルス H 1 N 1 株 A / T e x a s / 3 6 / 9 1。	ビヒクル (PBS)	非該当	攻撃の 4 時間前、1 日 4 回 の静脈注射
2		Fc 単独	50	
3		複合体 6	50	
4		複合体 6	10	
5		複合体 6	2	
6		複合体 6	0. 4	
7		オセルタミビル (タミフル (商 標))	20	攻撃の 8 時間後から 5 日 間、1 日 2 回の経口投与

10

【表 8】

表 8：一日平均体重

感染後 日数	一日平均体重 (群 1 と群 2 についてのみマウス数を付記する)						
	ビヒクル (PBS)	Fc 単独	複合体 6				リン酸 オセルタミビル
		50mg/kg	50mg/kg	10mg/kg	2mg/kg	0. 4mg/kg	
0	17. 9 (5)	17. 9 (5)	18. 7	19. 3	18. 5	18. 8	18. 8
1	18. 0 (5)	18. 0 (5)	18. 8	19. 36	18. 6	18. 8	18. 9
2	18. 5 (5)	18. 8 (5)	19. 2	19. 6	19. 4	18. 8	19. 2
3	17. 7 (5)	17. 7 (5)	18. 9	19. 5	19. 1	18. 9	19. 1
4	17. 2 (5)	17. 0 (5)	19. 5	19. 9	19. 3	18. 9	18. 9
5	16. 3 (5)	15. 8 (5)	19. 2	19. 8	19. 5	18. 7	18. 8
6	15. 6 (4)	15. 0 (5)	19. 1	19. 9	19. 5	18. 7	18. 4
7	15. 5 (2)	14. 0 (2)	18. 8	19. 6	19. 2	18. 9	17. 3
8	17. 2 (1)		19. 1	20. 0	19. 7	19. 2	17. 1
9	20. 1 (1)		18. 7	19. 3	19. 1	18. 8	17. 8
10	20. 0 (1)		19. 1	20. 1	19. 5	19. 3	18. 9
11	20. 4 (1)		19. 0	19. 8	19. 2	19. 2	18. 7
12	20. 6 (1)		19. 6	20. 3	19. 8	19. 3	19. 2
13	20. 3 (1)		19. 2	20. 4	19. 7	19. 7	19. 3
14	20. 7 (1)		19. 5	20. 6	19. 9	19. 8	19. 6

20

30

40

50

【表 9】

表 9：マウスの生存

化合物	投薬量	平均生存期間	生存%	ビヒクルに対する優位性 (p)
ビヒクル (PBS)	非該当	7	20	非該当
Fc 単独	50mg/kg	7	0	0.8335
複合体 6	50mg/kg	15	100	0.0135
複合体 6	10mg/kg	15	100	0.0135
複合体 6	2mg/kg	15	100	0.0135
複合体 6	0.4mg/kg	15	100	0.0135
リン酸 オセルタミビル	20mg/kg 1日2回	15	100	0.0135

10

【0753】

実施例 30．致死性マウスインフルエンザモデルにおける複合体 6 の有効性：試験 # 2

複合体 6 を雌の BALB/c マウスにおける致死性 A 型 INFLUENZA H3N2 インフルエンザ感染症に対して評価した。実験はマウス 5 匹の群を 11 個含んでいた。0 日目に全てのマウスを 1 × LD90 の H3N2 A/Hong Kong/1/68 で攻撃した。群 1 ~ 10 には攻撃の 4 時間前に静脈注射で処置を施した (表 10)。ヒト IgG1 (Fc 単独) をさらなる陰性対照として含めた。群 11 にはリン酸オセルタミビルを 1 日 2 回、感染の 8 時間後から始めて 5 日間にわたって経口送達によって与えた。攻撃後 15 日間にわたって全てのマウスを体重減少 (図 26) 及び生存 (図 27、表 11) について追跡評価した。

20

【0754】

複合体 6 で処置したマウスは、0.4 mg/kg に下げるまでは単回用量で 100% の生存率を示し、0.2 mg/kg の単回用量で 80% の生存率を示し、これに比べてビヒクル対照及びヒト IgG1 対照群ではそれぞれ 0% の生存率であった。オセルタミビル対照群ではマウスの 80% が生き残った。群サイズが小さい (n=5) にもかかわらず、ビヒクル群と比較したとき結果は統計的に有意であった (p=0.0128)。複合体 6 は、リン酸オセルタミビル群に比べて 1000 分の 1 の低さの累積用量 (mg/kg 表示) で同程度の有効性を示した。全ての複合体 6 用量においてマウスは 0.4 mg/kg に下げるまでは体重を 5% 以内に維持し、オセルタミビル対照群の場合よりも優れていた。

30

【表 10】

表 10：試験デザイン

群 n=5	攻撃 0 日目	試験品	用量 (mg/kg)	処置経路/計画	読出し/評価項目
1	IN 経路で H3N2A /Hong Kong/ 1/68	ビヒクル (PBS)	非該当	攻撃の 4 時間前、 1 日 4 回の静脈 注射	攻撃後 15 日間に わたって毎日の 体重及び健康 状態スコアの追 跡
2		Fc 単独	50		
3		複合体 6	50		
4			2		
5			0.4		
6			0.2		
7			0.1	攻撃の 8 時間後 から 5 日間、1 日 2 回の経口投与	生存%
8		オセルタミ ビル	0.05		
9		(タミフル	0.025		
10		(商標))	0.0125		
11			20		

40

50

【表 1 1】

表 1 1 : マウスの生存

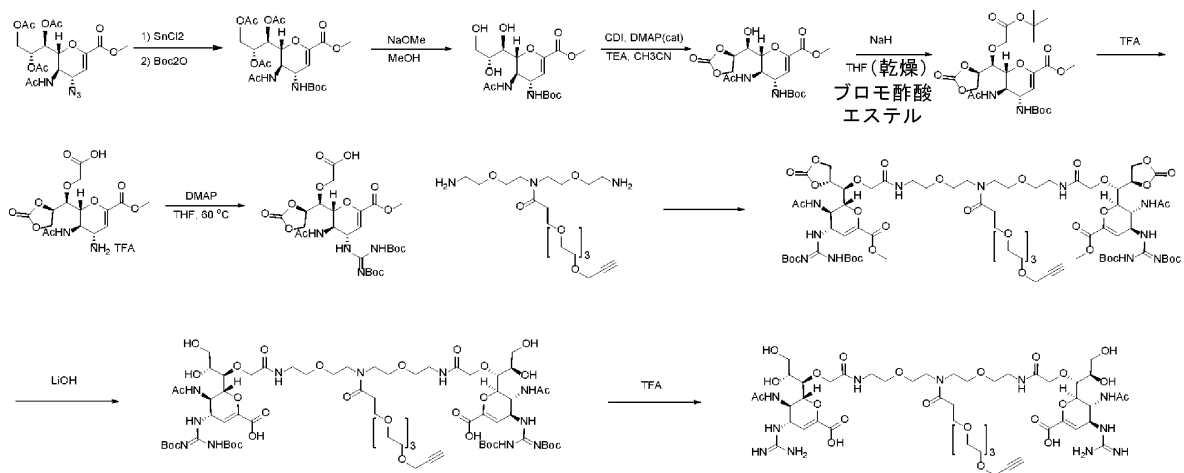
化合物	投薬量	平均生存期間 (日数)	生存%	ビヒクルに対する 優位性 (p 値)
ビヒクル (PBS)	非該当	9	0	非該当
Fc 対照	50 mg/kg	8	0	0.2498
複合体 6	50 mg/kg	15	100	0.002
	2 mg/kg	15	100	0.002
	0.4 mg/kg	15	100	0.002
	0.2 mg/kg	15	80	0.0128
	0.1 mg/kg	9	20	0.8264
	0.05 mg/kg	9	20	0.5769
	0.025 mg/kg	8	20	>0.9999
	0.0125 mg/kg	11	0	0.4703
リン酸オセルタミビル (1日2回を5日間)	20 mg/kg	15	80	0.0052

10

【0755】

実施例 31. Int-10 の合成

【化 450】



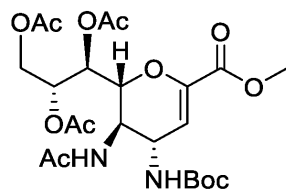
20

30

【0756】

ステップ a.

【化 451】



40

【0757】

5-アセトアミド-7, 8, 9-O-トリアセチル-2, 6-無水-4-アジド-3, 4, 5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナー-2-エン酸メチル (SM-1、10 g、22 mmol) を 100 mL のメタノールに溶解させ、その後、油浴で 60 °C に加熱し、溶液に SnCl₂ (5.7 g、20 mmol) を 3 回に分けて添加した (注意、気体発生あり)。反応混合物を 10 分間攪拌したが、HPLC によればこの時間に反応が終了した。反応溶液を 50 mL の飽和 NaHCO₃ の溶液及び 50 g のセライトに、激しく攪拌しながらゆっくり添加した。得られたスラリーを濾過した。濾液を Boc₂O (6.6 g、30 mmol、1.5 当量) で処理した。室温で 2 時間経過した後、溶液を濃縮してほとんどのメタノールを除去し、200 mL の DCM に溶解させ、100 mL

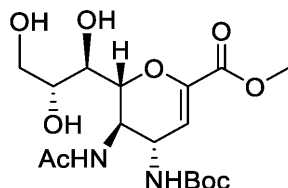
50

のDCMで2回抽出した。合わせた抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、さらに精製することなく次のステップに使用した。粗収率12g、100%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=531$ 。

【0758】

ステップb.

【化452】



10

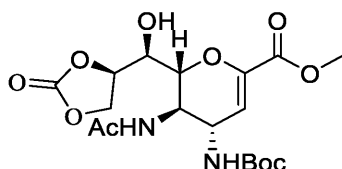
先のステップからの材料を60mLの無水メタノールに溶解させ、その後、氷水浴で冷却しながら10mLのナトリウムメトキシ含有メタノール（0.5M）で処理した。反応の進行をLCMSによって追跡したが、この反応は2時間後に終了した。反応物を1NのHClでpH5~6にクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%~30%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBI FLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RP LC）によって精製した。生成物の収率7.2g、80%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=405$ 。

20

【0759】

ステップc.

【化453】



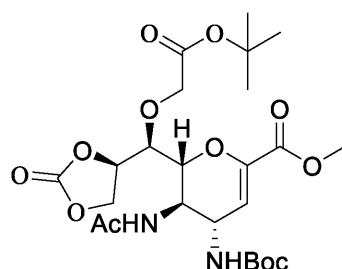
先のステップからの中間体（3.5g、8.5mmol）と、CDI（2.8g、2当量）と、トリメチルアミン（4.2mL、30mmol）と、DMAP（240mg、2mmol）との溶液をDMF（50mL）中で60℃で一晩加熱し、その後、濃縮し、0%~30%のアセトニトリルで溶離させ調整剤を含まずになされるIsco COMBI FLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RP LC）によって精製した。所望の生成物の収率2.3g、60%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M+H=431$ 。

30

【0760】

ステップd.

【化454】



40

Int-4（1.45g、3.3mmol）を含んだ50mLの無水THFに氷水浴下で水素化ナトリウム（400mg、油中60%、10mmol）を添加した（水分に敏感な反応）。得られた溶液を0.5時間攪拌し、その後、ブromo酢酸tert-ブチル（2

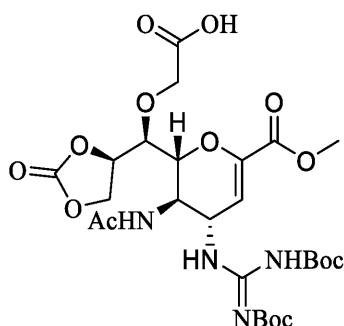
50

g、10 mmol) を上記溶液に添加した。得られた溶液を60℃に一晚に加熱し、酢酸でクエンチさせ、濃縮し、TFAを調整剤として含んだ0%~50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (RPLC) によって精製した。収率1 g、57%。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=593$ 。(HPLCによれば反応物中に不純物がほとんどないが、単離収率は低い)。

【0761】

ステップ f.

【化455】



10

先のステップからの中間体 (1.2 g、2.2 mmol) を10 mlのTFAと共に室温で一晩攪拌した。脱保護の進行をLCMSで追跡した。得られた溶液を濃縮し、精製せずに次のステップに使用した。

【0762】

先の反応からの残渣を20 mlのTHFに溶解させ、その後、N,N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール (1 g、3.3 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (120 mg、1 mmol) 及びトリエチルアミン (0.7 ml、5 mmol) を溶液に添加し、得られた溶液を60℃に2時間加熱した。得られた溶液を濃縮し、調整剤を含まない0%~50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (RPLC) によって精製した。収率700 mg、84%。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=631$ 。

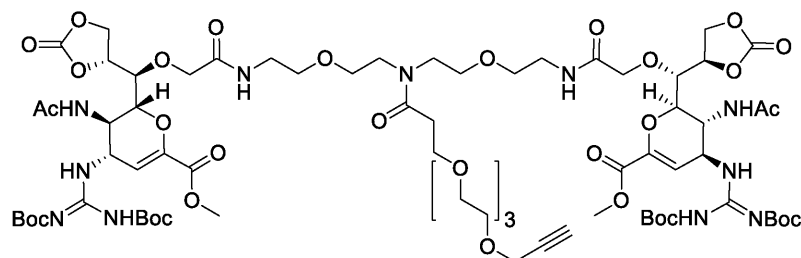
20

30

【0763】

ステップ g.

【化456】



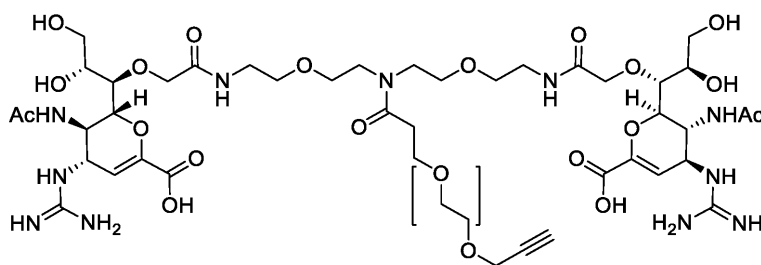
40

リンカー3 (実施例19に記載のとおり調製された) (73 mg、0.14 mmol) と先のステップからの中間体 (200 mg、0.32 mmol、2.2当量) とをDMF (30 ml) 中に含んだ溶液に、EDC (100 mg、0.5 mmol)、HOAt (65 mg、3 mmol) 及びDIEA (0.14 ml、1 mmol) を室温に添加した。溶液を一晚攪拌した。得られた溶液を濃縮し、調整剤なしで0~50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (RPLC) によって精製した。収率120 mg、52%。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M/2+H=830$ 。

【0764】

50

ステップ h.
【化 4 5 7】



水酸化リチウム（24 mg、1 mmol）を含んだ 2 mL の水を、先のステップからの中間体（120 mg、0.07 mmol）を 2 mL の THF 及び 1 mL の MeOH の中に含んだ溶液に添加した。LCMS によって反応終了となった後、溶液をイオン交換樹脂 AMBERLITE（登録商標）IRN-77 でクエンチさせて pH = 1 に調整し、その後、溶液を濾過し、濾液を濃縮し、さらに精製せずに次のステップに入った。先のステップからの中間体を室温で 2 mL の TFA で一晩 40 °C で処理した。粗反応物を濃縮し、TFA を調整剤として使用した 0 % ~ 20 % のアセトニトリル及び水で HPLC によって精製した。収量 60 mg、収率 74 %。LCMS での実測イオン（複数可）：[M/2] + 1 = 589.8。

【0765】

実施例 32．複合体 7 の合成

Fc-PEG4-アジド（各 Fc ドメイン単量体は配列番号 38 の配列を有する）を PBS × 1 緩衝液溶液中含んだ溶液（100 mg、1.28 μmol、6.1 mL、MW = 57260 Da、DAR = 3.6）を、Int-10（実施例 31 に記載のとおり調製した）（TFA 塩、44 mg、0.031 mmol）、調製した CuSO₄ の pH 7.4 PBS 溶液（50.0 mM、20 当量の 0.7 mL）、トリス（3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル）-アミン（THPTA、50.0 mM、20 当量の 0.7 mL）及びアスコルビン酸ナトリウム（50.0 mM、30 当量の 1.05 mL）に添加した。得られた均質な溶液を振盪台で 12 時間撹拌した。粗溶液を pH 7.4 の PBS で 1 mg/mL の終濃度に希釈し、1 mL の体積への限外濾過（10,000 MWCO）2 回を行った。その後、粗混合物を PBS pH 7.4 で 1 : 10 に希釈し、Mab Select Sure 樹脂（GE Healthcare, Chicago, IL, USA）を使用して精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された材料を、Nanodrop（商標）UV 可視分光光度計を使用して（複合に使用された Fc のアミノ酸配列に基づいて算出された消光係数を用いて定量し、遠心濃縮器（10,000 MWCO）を使用しておよそ 10 mg/mL に濃縮した。1 ~ 2 μg の各分子をゲルに装填すること及び instant Blue 染色を用いて染色することによってビストリス 4 ~ 12 % の SDS PAGE ゲルを使用して精製分子を分析した。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含んでいた。収率は典型的には 40 ~ 60 % である。MALDI MS 分析によって、平均質量 63633 の質量範囲（60000 ~ 90000）が示された。平均 DAR = 4.5。

【0766】

実施例 33．致死性マウスインフルエンザモデルにおける複合体 6 の有効性：試験 # 3

複合体 6 を雌の BALB/c マウスにおける致死性 A 型 INFLUENZA H1N1 インフルエンザ感染症に対して評価した。実験はマウス 5 匹の群を 7 つ含んでいた。0 日目に全てのマウスを 1 × LD₉₀ の H1N1 A/Texas/36/91 で攻撃した。群 1 ~ 6 には攻撃の 28 日前に静脈注射で処置を施した（表 12）。ビヒクル（PBS）をさらなる陰性対照として含めた。群 7 にはリン酸オセルタミビルを 1 日 2 回、感染の 8 時間後から始めて 5 日間にわたって経口送達によって与えた。攻撃後 15 日間にわたって全てのマウスを生存（図 31 の A ~ F）について追跡評価した。

【0767】

複合体6で処置したマウスは、 2.5 mg/kg に下げるまでは全ての濃度において単回用量で100%の生存率を示し、 1.25 mg/kg で80%の生存率を示し、これに比べてビヒクル対照群では0%の生存率であった。オセルタミビル対照群では全てのマウスが生き残った。どの複合体6群に対する投薬も感染の28日前の1回であったという事実にもかかわらず、複合体6は、リン酸オセルタミビル群に比べて20分の1の低さの累積用量 (mg/kg 表示) でオセルタミビルと同程度の有効性を示した。

【表12】

表12：試験デザイン

群 n=5	攻撃 0日目	化合物	用量 (mg/kg)	処置経路/計画
1	IN経路で A型インフルエンザウイルス H1N1株 A/Texas/36/91。	ビヒクル (PBS)	非該当	攻撃の28日前、1日 4回の静脈注射
2		複合体6	50	
3		複合体6	10	
4		複合体6	5	
5		複合体6	2.5	
6		複合体6	1.25	
7		オセルタミビル (タミフル (商標))	20	攻撃の8時間後から5 日間、1日2回の経口 投与

【0768】

実施例34．致死性マウスインフルエンザモデルにおける複合体6の有効性：試験#4

複合体6を雌のBALB/cマウスに対する致死性A型INFLUENZA H1N1インフルエンザ感染症に対して評価した。実験はマウス5匹の群を13個含んでいた。0日目に全てのマウスを1×LD90のH1N1 A/Texas/36/91で攻撃した。表13に概要を示しているとおり、全ての複合体6群 (8～13) に単回の 10 mg/kg 用量の静脈注射を攻撃の前後の異なる時間に施した。ビヒクル (PBS) 及びFcのみを陰性対照として含めた。表13に概要を示しているとおり、群3～7にはリン酸オセルタミビル (20 mg/kg) を1日2回、感染後の異なる時間点から始めて5日間にわたって経口送達によって与えた。攻撃後15日間にわたって全てのマウスを生存 (図32のA～F) について追跡評価した。

【0769】

感染後24時間目まで処置した場合、複合体6で処置したマウスは 10 mg/kg の単回用量で100%の生存率を示し、感染から48及び72時間後ではそれぞれ60%及び80%の生存率を示した。オセルタミビル対照群では、感染の48及び72時間後に処置を開始した群において生存率はそれぞれ0%及び20%に急激に落ち込んだ。これらの結果は、A型インフルエンザ感染症を治療する上で複合体6がオセルタミビル群に比べてより優れた治療適用性を有する可能性があることを示唆している。

【表 1 3】

表 1 3 : 試験デザイン

群 (N=5)	A 型インフルエンザ 株	試験品	経路、計画	用量 (mg/kg)	投薬の タイミング (時間)
1	I N で A / T e x a s / 3 6 / 9 1 (H 1 N 1)	ビヒクル (PBS)	静脈注射、単回	—	T-4
2		Fc のみ	静脈注射、単回	10	T-4
3		オセルタ ミビル	経口投与、1 日 2 回を 5 日間	20	T+8
4		オセルタ ミビル	経口投与、1 日 2 回を 5 日間	20	T+24
5		オセルタ ミビル	経口投与、1 日 2 回を 5 日間	20	T+48
6		オセルタ ミビル	経口投与、1 日 2 回を 5 日間	20	T+72
7		オセルタ ミビル	経口投与、1 日 2 回を 5 日間	20	T+96
8		複合体 6	静脈注射、単回	10	T-4
9		複合体 6	静脈注射、単回	10	T+8
10		複合体 6	静脈注射、単回	10	T+24
11		複合体 6	静脈注射、単回	10	T+48
12		複合体 6	静脈注射、単回	10	T+72
13		複合体 6	静脈注射、単回	10	T+96

【0 7 7 0】

実施例 3 5 . 複合体 6 の毒性試験

1 4 日間ラット用量範囲探索毒性試験において複合体 6 の安全性を評価した。試験の 0 及び 7 日目に、5 m p k か、2 0 m p k か、5 0 m p k かのいずれかの複合体 6 を静脈内投与によってラットに投与した。ビヒクル対照と比較してどの試験用量においても体重増加（図 3 3）、臓器重量、食餌摂取に対する有意な影響は認められなかった。血漿曝露量（AUC によって測定した）は用量に比例して増加した。これらの前臨床安全性結果は、高い治療指数と一致している。所見のまとめを表 1 4 に示す。

【表 1 4】

表 1 4 . 1 4 日間ラット用量範囲探索毒性試験のまとめ

パラメータ	ビヒクルと比較したときの最高用量（5 0 m p k）での知見
臨床所見	知見なし
血液学	ビヒクルからの変化なし
臨床化学	ビヒクルからの変化なし
凝固	ビヒクルからの変化なし
検尿	ビヒクルからの変化なし
組織病理学	所見なし

【0 7 7 1】

実施例 3 6 . 3 つの異なる経路による致死性マウスインフルエンザモデル用量での複合体 6 の有効性：試験 # 5

複合体 6 を雌の B A L B / c マウス（C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s、6 ～ 8 週齢）における致死性 I A V H 1 N 1 インフルエンザ感染症に対して評

価した。攻撃ウイルス（A／Texas／36／91）は、マウスにおいて致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験はマウス5匹の群を15個含んでいた。0日目に全てのマウスを、イソフルランで軽く麻酔した後にLD90の1倍のウイルスで50 μ lの体積の鼻腔内接種によって攻撃した。群1～14には攻撃の4時間前に単回処置を施した（表15）。異なる投薬経路によって複合体6の力価を決定するために、一致した濃度の複合体（10、2、0.4及び0.1mg/kg）の投薬を静脈注射か、筋肉注射か、皮下注射かのいずれかによって行った。ビヒクル（PBS）のみの群に加えて、ヒトIgG1（Fc単独）をさらなる陰性対照（群2）として含めた。群15にはリン酸オセルタミビルを1日2回、感染の8時間後から始めて5日間にわたって経口送達によって与えた。14日間にわたって全てのマウスを生存（表15）について追跡評価した。

10

【0772】

複合体6で処置したマウスは、インフルエンザ（H1N1）による攻撃に対して10、2または0.4mg/kgの単回用量で14日目に投薬経路にかかわらず100%の生存率を示した。試験品の最低濃度でのみ、静脈内投薬と筋肉内投薬と皮下投薬との間に単一マウス差異が見られた（表16；それぞれ60、80及び100%の生存率）。これらの結果は、複合体6の保護的肺濃度が複数の投薬経路によって得られることを強く示唆している。

【表15】

表15：試験デザイン

20

群 n=5	攻 撃 0 日 目	化 合 物	用 量 (mg/kg)	投 薬 経 路	処 置 経 路 / 計 画	
1	I N で A 型インフルエ ンザウイルス (H 1 N 1) A ／ T e x a s ／ 3 6 ／ 9 1	ビヒクル (PBS)	非 該 当		単回用量、 ウイルス 攻 撃 の 4 時 間 前	
2		Fc 単 独	50	静 脈 注 射		
3		複 合 体 6	10	静 脈 注 射		
4		複 合 体 6	2			
5		複 合 体 6	0. 4			
6		複 合 体 6	0. 1			
7		複 合 体 6	10	筋 肉 注 射		
8		複 合 体 6	2			
9		複 合 体 6	0. 4			
10		複 合 体 6	0. 1			
11		複 合 体 6	10	皮 下 注 射		
12		複 合 体 6	2			
13		複 合 体 6	0. 4			
14		複 合 体 6	0. 1			
15		オセルタミ ビル（タミフ ル（商標））	20	経口投与		攻 撃 の 8 時 間 後 か ら 5 日 間 、 1 日 2 回

30

40

50

【表 16】

表 16：マウスの生存

試験品	mg/kg	投薬経路	生存% (14日目)
ビヒクル (PBS)	非該当	静脈注射	0
hIgG1 (Fcのみ)	10	静脈注射	0
複合体 6	10	静脈注射	100
	2		100
	0.4		100
	0.1		60
複合体 6	10	筋肉注射	100
	2		100
	0.4		100
	0.1		80
複合体 6	10	皮下注射	100
	2		100
	0.4		100
	0.1		100
オセルタミビル	20	経口投与	100

10

20

【0773】

実施例 37．致死性マウスインフルエンザモデルにおけるオセルタミビル耐性単離物に対する複合体 6 の有効性：試験 # 6

複合体 6 を雌の BALB/c マウス (Charles River Laboratories、6～8 週齢) における致死性 IAV H1N1 インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス (A/Perth/261/2009) は、ノイラミニダーゼ阻害剤オセルタミビルに対する耐性を招く H275Y 突然変異を保有するマウス適合型単離物である。実験はマウス 5 匹の群を 10 個含んでいた。0 日目に、イソフルランで軽く麻酔したマウスに対して LD90 の 1 倍の A/Perth/261/2009 (H1N1) で 50 μl の体積の鼻腔内接種を行うことによって全てのマウスを攻撃した。群 1～9 には攻撃の 4 時間前に静脈注射による単回処置を施した (表 17)。ビヒクル (PBS) のみの群に加えて、ヒト IgG1 (Fc 単独) をさらなる陰性対照として含めた。群 10 にはリン酸オセルタミビルを 1 日 2 回、感染の 8 時間後から始めて 5 日間にわたって経口送達によって与えた。攻撃後 15 日間にわたって全てのマウスを生存 (図 34 の A～D、表 18) 及び体重減少 (図 35、表 19) について追跡評価した。

30

【0774】

複合体 6 で処置したマウスは、インフルエンザ (A/Perth/261/2009) による攻撃に対して 50、10 及び 2 mg/kg の単回用量で 100% の生存率を示した。さらに、群サイズが小さい (n=5) にもかかわらず、これらの結果はビヒクル対照に対して統計的に有意であった (表 18)。0.4、0.2 または 0.1 mg/kg の複合体 6 濃度では生存率が 60% であった一方、ビヒクル (PBS) のみまたは hIgG1 のみ (Fc のみ) の投薬を行った場合に試験の最後まで生き残ったマウスはいなかった。オセルタミビル群は、オセルタミビル感受性単離物に対して保護的であると以前に示された用量 (20 mg/kg、1 日 2 回×5 日) による処置にもかかわらず、生き残った動物は 1 匹しかいなかった (20% の有効性)。これらの結果は、攻撃ウイルスがオセルタミビルに対して耐性であり複合体 6 に対して感受性であることを裏付けている。

40

【0775】

H275Y 突然変異を含有する突然変異体に対する複合体 6 の力価は、体重データによってさらに支持された (図 35、表 19)。2 mg/kg 以上の濃度で単回用量の複合体

50

6を受けている群は5%以下の一時的体重減少を示した。

【表17】

表17：試験デザイン

群 n=5	攻撃 0日目	化合物	用量 (mg/kg)	処置経路/計画
1	I N経路で A型インフルエン ザウイルス (H1N1) A / P e r t h / 2 6 1 / 2 0 0 9。	ビヒクル (PBS)	N/A	攻撃の4時間前、1日 4回の静脈注射
2		Fc 単独	50	
3		複合体6	50	
4		複合体6	10	
5		複合体6	2	
6		複合体6	0.4	
7		複合体6	0.2	
8		複合体6	0.1	
9		複合体6	0.05	
10		オセルタミビル (タミフル (商標))	20	攻撃の8時間後から5 日間、1日2回の経口 投与

【表18】

表18：マウスの生存

化合物	投薬量	生存期間 中央値	生存%	ビヒクルに対する 有意性 (p)
ビヒクル (PBS)	非該当	7	0	非該当
Fc 単独	50mg/kg	6	0	非有意
複合体6	50mg/kg	不確定	100	0.0027
複合体6	10mg/kg	不確定	100	0.0027
複合体6	2mg/kg	不確定	100	0.0027
複合体6	0.4mg/kg	不確定	60	0.1167
複合体6	0.2mg/kg	不確定	60	0.0185
複合体6	0.1 mg/kg	不確定	60	0.1047
複合体6	0.05 mg/kg	7	0	0.9241
リン酸 オセルタミビル	20mg/kg 1日2回	7	20	0.3470

【表 19】

表 19：一日平均体重

感 染 後 日 数	一日平均体重（マウス数を5未満の場合に括弧内に示す）									
	ビヒクル (PBS)	Fc 単 独	複 合 体 6							リン酸 オセルタ ミビル
			50mg/k g	50mg/ kg	10mg/ kg	2mg/k g	0.4mg/ kg	0.2mg/ kg	0.1mg/ kg	0.05m g/kg
0	100 (5)	100 (5)	100	100	100	100	100	100	100	100
1	103 (5)	104 (5)	101	101	102	102	103	105	102	105
2	102 (5)	105 (5)	103	101	103	100	102	102	101	102
3	93 (5)	97 (5)	101	101	98	92	98	95	94	95
4	88 (5)	90 (5)	95	98	99	91	98	92	90	93
5	85 (5)	85 (5)	94	98	98	91	98	92	89	92
6	83 (4)	88 (3)	100	100	99	88	95	85	84 (4)	86
7	79 (3)	90 (2)	103	99	95	90 (3)	94	83 (4)	77 (1)	86 (3)
8	75 (2)	81 (1)	102	99	97	93 (3)	94 (4)	87 (3)	78 (1)	85 (2)
9			106	104	104	101 (3)	101 (4)	95 (3)		86 (2)
10			105	102	103	100 (3)	99 (4)	97 (3)		95 (1)
11			106	102	104	102 (3)	104 (4)	102 (3)		97 (1)
12			108	104	105	102 (3)	105 (3)	107 (3)		104 (1)
13			107	103	105	102 (3)	105 (3)	107 (3)		104 (1)
14			107	103	105	102 (3)	106 (3)	108 (3)		104 (1)
15			100	100	100	100 (3)	100 (3)	100 (3)		100 (1)

【0776】

実施例 38。試験品の静脈内投与に続く 7 日間ラット PK 試験

ラット薬物動態 (PK) 試験は、46～49 日齢の雄の Sprague Dawley ラットを使用して Seventh Wave Laboratories (Maryland Heights, MO) によって実施された。ラットに尾静脈から 75 mg/kg の試験品 (5 ml/kg の用量体積) を静脈注射した。標準的な IACUC 承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を (後眼窩、頬または尾静脈で) 行い、凝固を防止するために血液を K₂EDTA 管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ (2,000 x g、10 分間)、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

【0777】

各時間点での複合体 6 または hIgG1 Fc の血漿中濃度をサンドイッチ ELISA によって以下のとおり測定した：複合体 6 分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上か抗 hIgG1 抗体被覆プレート上かのどちらかに捕捉し、その後、HRP 複合抗ヒト IgG-Fc 抗体を使用して検出した。hIgG1 は、抗 hIgG1 Fc 抗体を使用して捕捉された。複合体 6 (または hIgG1 Fc) 標準曲線の 4PL 非線形回帰を用いて GraphPad Prism でタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0778】

Nunc Maxisorp 96 ウェルプレート (カタログ番号 12-565-136、ThermoFisher) を、A/California/04/2009 (H1N1) からのノイラミニダーゼ (11058-VNAHC、Sino Biological) か、抗 IgG1 Fc 抗体かのどちらかを含んだ 1×KPL 被覆用緩衝液 (5150-0041、SeraCare) で被覆した。試験品を捕捉するために抗 IgG1 Fc 抗体を使用する場合、異なるエピトープに結合する捕捉及び検出抗 IgG1 Fc 抗体を選択した。プレートを旋回プレート振盪器 (500 rpm) 上で 1 時間、室温でインキュ

ベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした（試料希釈剤：Tween 20を0.05%としたPBSの中に1%のBSAを含んだもの+1:900のナイーブラット血漿終濃度）。500~0.230 ng/mLの範囲の複合体6またはhIgG1 Fc標準曲線を各プレートで反復して作成した。

【0779】

2時間のインキュベーションの後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1,000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂ (709-036-098、Jackson)によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼ（または抗hIgG1 Fc抗体）に結合した複合体6を探った。その後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7~8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450 nmで吸光度を読み取った。hIgG1 Fcに同様のプロトコルを用いたが、この場合、抗hIgG1 Fc抗体のみを捕捉のために使用した。ノイラミニダーゼか抗hIgG1 Fc抗体かのどちらかによる捕捉を用いて異なる時間点で測定した複合体6の量は実験誤差範囲内で同程度であり、無変化の複合体が生体内で安定であることが示唆された。

10

【0780】

試験試料中の全複合体6（またはhIgG1 Fc）を、複合体6（またはhIgG1 Fc）標準曲線の非線形回帰解析（シグモイド、4PL解析）に続いてGraphPad Prism Version 6を用いて内挿した。複合体6とhIgG1 Fcとを比較する曲線を図36に示す。ノイラミニダーゼか抗hIgG1 Fc抗体かのどちらかによる捕捉を用いて異なる時間点で測定した複合体6の量は実験誤差範囲内で同程度であり、無変化の複合体が生体内で安定であることが示唆された。

20

【0781】

実施例39. 試験品の静脈内投与に続く14日間ラットPK試験

ラット（PK）試験は、46~49日齢の雄のSprague Dawleyラットを使用してSeventh Wave Laboratories (Maryland Heights, MO)によって実施された。1日目及び8日目に、ラットに尾静脈から5、20または50 mg/kgの試験品（5 mL/kgの用量体積）を静脈注射した。標準的なIACUC承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を（後眼窩、頬または尾静脈で）行い、凝固を防止するために血液をK₂EDTA管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ（2,000 x g、10分間）、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

30

【0782】

各時間点での複合体6の血漿中濃度をサンドイッチELISAによって以下のとおりに測定した：複合体6分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。hIgG1は、抗hIgG1 Fc抗体を使用して捕捉された。複合体6標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphPad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。Nunc Maxisorp 96ウェルプレート（カタログ番号12-565-136、ThermoFisher）を、A/California/04/2009 (H1N1)からのノイラミニダーゼ（11058-VNAHC、Sino Biological）を含んだ1×KPL被覆用緩衝液（5150-0041、SeraCare）で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器（500 rpm）上で1時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした（試料希釈剤：Tween 20を0.05%としたPBSの中に1%のBSAを含んだもの+1:900のナイーブラット血漿終濃度）。500~0.230 ng/mLの範囲の複合体6標準曲線を各プレートで反復して作成した。

40

【0783】

2時間のインキュベーションの後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのP

50

B Sでプレートに5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1, 000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂ (709-036-098、Jackson)によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体6を探った。その後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7~8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450 nmで吸光度を読み取った。

【0784】

試験試料中の全複合体6 (またはhIgG1 Fc)を、複合体6標準曲線の非線形回帰解析 (シグモイド、4PL解析) に続いてGraphpad Prism Version 6を用いて内挿した。図37に示す複合体6を比較する曲線は、線形用量比例関係を示している。

10

【0785】

実施例40. 試験品の静脈内投与と皮下投与とを比較する28日間ラットPK試験

ラットPK試験は、46~49日齢の雄のSprague Dawleyラットを使用してSeventh Wave Laboratories (Maryland Heights, MO) によって実施された。ラットに5 mg/kgの試験品 (5 mL/kgの用量体積) を静脈注射または皮下注射した。標準的なIACUC承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を (後眼窩、頬または尾静脈で) 行い、凝固を防止するために血液をK₂EDTA管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ (2,000 x g、10分間)、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

20

【0786】

各時間点での複合体6またはhIgG1 Fcの血漿中濃度をサンドイッチELISAによって以下のとおり測定した: 複合体6分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。複合体6標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphpad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0787】

Nunc Maxisorp 96ウェルプレート (カタログ番号12-565-136、ThermoFisher) を、A/California/04/2009 (H1N1) からのノイラミニダーゼ (11058-VNAHC、Sino Biological) を含んだ1 x KPL被覆用緩衝液 (5150-0041、SeraCare) で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器 (500 rpm) 上で1時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした (試料希釈剤: Tween 20を0.05%としたPBSの中に1%のBSAを含んだもの+1:900のナイーブラット血漿終濃度)。500~0.230 ng/mLの範囲の複合体6標準曲線を各プレートで反復して作成した。

30

【0788】

2時間のインキュベーションの後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1, 000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂ (709-036-098、Jackson) によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体6を探った。その後、Tween 20を0.05%含んだ300 uLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7~8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450 nmで吸光度を読み取った。

40

【0789】

試験試料中の全複合体6 (またはhIgG1 Fc) を、複合体6標準曲線の非線形回帰解析 (シグモイド、4PL解析) に続いてGraphpad Prism Version 6を用いて内挿した。図38中の複合体6を比較する曲線は、皮下注射及び静脈注射での血漿中レベルが24時間目に収束し、336時間目まで実験誤差範囲内で同程度であったことを示している。

50

【0790】

実施例41．試験品の静脈内投与に続く28日間非ヒト霊長類PK試験

非ヒト霊長類（NHP）PK試験は、体重が2.5～6.5kgの範囲である4.5～8歳の雄及び雌のカニクイザルを使用してBTS Research（San Diego, CA）によって実施された。NHPに5または20mg/kgの試験品（5ml/kgの用量体積）を伏在静脈または橈側皮静脈から静脈注射した。標準的なIACUC承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を（大腿静脈または橈側皮静脈から）行い、凝固を防止するために血液をK₂EDTA管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ（2,000×g、10分間）、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

10

【0791】

各時間点での複合体6の血漿中濃度をサンドイッチELISAによって以下のとおりに測定した：複合体6分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。複合体6標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphPad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0792】

Nunc Maxisorp 96ウェルプレート（カタログ番号12-565-136、ThermoFisher）を、A/California/04/2009（H1N1）からのノイラミニダーゼ（11058-VNAHC、Sino Biological）を含んだ1×KPL被覆用緩衝液（5150-0041、SeraCare）で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器（500rpm）上で1時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした（試料希釈剤：Tween20を0.05%としたPBSの中に1%のBSAを含んだもの+1:2, 500のナイーブカニクイザル血漿終濃度）。500～0.230ng/mLの範囲の複合体6標準曲線を各プレートで反復して作成した。

20

【0793】

2時間のインキュベーションの後、Tween20を0.05%含んだ300μLのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1,000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG-Fc-F(ab')₂（709-036-098、Jackson）によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体6を探った。その後、Tween20を0.05%含んだ300μLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7～8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450nmで吸光度を読み取った。

30

【0794】

試験試料中の全複合体6を、複合体6（またはhIgG1-Fc）標準曲線の非線形回帰解析（シグモイド、4PL解析）に続いてGraphPad Prism Version 6を用いて内挿した。WinNonlinソフトウェアを使用してPKパラメータを算出した。複合体6を比較する曲線を図39に示し、肝要なPKパラメータのまとめを表20に示す。用量応答は、静脈注射される5mg/kgと20mg/kgとの間で線形であり、両方の用量にまたがっておよそ9日の半減期をもたらす（マウス/ラットと同程度）。

40

【表20】

表20：カニクイザルにおける複合体6のPK

複合体6	半減期（時間）	AUC _{Iast} (hr*mg/mL)
5 mg/kg 静脈注射	230	6240
20 mg/kg 静脈注射	197	25400

【0795】

50

実施例 42．試験品の静脈内投与に続くマウス肺分布 PK 試験

6 週齢の雄の CD-1 マウスを使用してマウス PK 試験を実施した。マウスに尾静脈から 10 mg/kg の試験品 (5 mL/kg の用量体積) を静脈注射した。標準的な IACUC 承認飼育条件下で動物を飼育した。示された時間点で動物を安楽死させて (心臓穿刺による) K_2EDTA 管内への血液採集及び肺採集を行った。血液を遠心分離にかけ ($2,000 \times g$ 、10 分間) 血漿を得た。肺を計量し、 1.5 mL 容の管において無菌使い捨て乳棒 (Z35947、Sigma) を使用して 11.64 mL の組織タンパク質抽出試薬 (78510、Thermo Scientific) と 0.24 mL のプロテアーゼ阻害剤カクテル (78410、Thermo Scientific) と 0.12 mL の EDTA とからなるホモジナイズ用緩衝液 100 uL の中でホモジナイズした。ホモジナイズを 1~2 分行った後、体積をホモジナイズ用緩衝液で 1 mL に調節し、試料を氷上で定期的に穏やかな渦流攪拌によって混合しながら 20 分間インキュベートした。ホモジネートを 10 分間、 $8,000 \times g$ の遠心分離にかけ、上清を経時試験品濃度の分析のために取っておいた。

【0796】

各時間点での複合体 6 の血漿中及び肺内濃度をサンドイッチ ELISA によって以下のとおりに測定した：複合体 6 分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、HRP 複合抗ヒト IgG-Fc 抗体を使用して検出した。複合体 6 標準曲線の 4 PL 非線形回帰を用いて GraphPad Prism でタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0797】

Nunc Maxisorp 96 ウェルプレート (カタログ番号 12-565-136、ThermoFisher) を、A/California/04/2009 (H1N1) からのノイラミニダーゼ (11058-VNAHC 、Sino Biological) を含んだ $1 \times \text{KPL}$ 被覆用緩衝液 (5150-0041 、SeraCare) で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器 (500 rpm) 上で 1 時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で 2 時間インキュベートした (試料希釈剤：Tween 20 を 0.05% とした PBS の中に 1% の BSA を含んだもの + $1:100$ のナイーブマウス血漿終濃度)。 $500 \sim 0.230 \text{ ng/mL}$ の範囲の複合体 6 標準曲線を各プレートで反復して作成した。

【0798】

2 時間のインキュベーションの後、Tween 20 を 0.05% 含んだ 300 uL の PBS でプレートを 5 回洗浄した。その後、試料希釈剤で $1:1,000$ に希釈した HRP 複合抗ヒト IgG-Fc-F(ab')₂ (709-036-098 、Jackson) によって室温で 1 時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体 6 を探った。その後、Tween 20 を 0.05% 含んだ 300 uL の PBS でプレートを 8 回洗浄し、TMB 基質で 7~8 分間発色させた。 1 N の H_2SO_4 で反応を停止させた。 450 nm で吸光度を読み取った。

【0799】

試験試料中の全複合体 6 を、複合体 6 標準曲線の非線形回帰解析 (シグモイド、4 PL 解析) に続いて GraphPad Prism Version 6 を用いて内挿した。複合体 6 の血漿中及び肺内濃度を比較する曲線を図 40 に示す。予想外なことに、 $t = 1$ 時間 ($19.5 \text{ } \mu\text{g/g}$ 肺組織、約 310 nM) で肺 C_{max} に達した。複合体 6 による肺曝露は血漿に対しておよそ 10% であった。

【0800】

実施例 43．試験品の静脈内投与、皮下投与及び筋肉内投与を比較する 5 日間マウス PK 試験

6 週齢の雄の CD-1 マウスを使用してマウス PK 試験を実施した。マウスに尾静脈から 5 mg/kg の試験品 (5 mL/kg の用量体積) を静脈注射した。標準的な IACUC 承認飼育条件下で動物を飼育した。適時に動物の非最終採血を (後眼窩、頬または尾静

10

20

30

40

50

脈で) 行い、凝固を防止するために血液を K_2EDTA 管内に採集した。採集された血液を遠心分離にかけ ($2,000 \times g$ 、10 分間)、経時試験品濃度の分析のために血漿を抜き取った。

【0801】

各時間点での複合体 6 の血漿中濃度をサンドイッチ ELISA によって以下のとおりに測定した：複合体 6 分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP 複合抗ヒト IgG-Fc 抗体を使用して検出した。複合体 6 (または hIgG1-Fc) 標準曲線の 4PL 非線形回帰を用いて GraphPad Prism でタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0802】

Nunc Maxisorp 96 ウェルプレート (カタログ番号 12-565-136、ThermoFisher) を、A/California/04/2009 (H1N1) からのノイラミニダーゼ (11058-VNAHC、Sino Biological) を含んだ $1 \times KPL$ 被覆用緩衝液 (5150-0041、SeraCare) で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器 (500 rpm) 上で 1 時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で 2 時間インキュベートした (試料希釈剤：Tween 20 を 0.05% とした PBS の中に 1% の BSA を含んだもの + 1:100 のナイーブマウス血漿終濃度)。500~0.230 ng/mL の範囲の複合体 6 標準曲線を各プレートで反復して作成した。

【0803】

2 時間のインキュベーションの後、Tween 20 を 0.05% 含んだ 300 μL の PBS でプレートを 5 回洗浄した。その後、試料希釈剤で 1:1,000 に希釈した HRP 複合抗ヒト IgG-Fc-F(ab')₂ (709-036-098、Jackson) によって室温で 1 時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体 6 を探った。その後、Tween 20 を 0.05% 含んだ 300 μL の PBS でプレートを 8 回洗浄し、TMB 基質で 7~8 分間発色させた。1N の H_2SO_4 で反応を停止させた。450 nm で吸光度を読み取った。

【0804】

試験試料中の全複合体 6 を、複合体 6 標準曲線の非線形回帰解析 (シグモイド、4PL 解析) に続いて Graphpad Prism Version 6 を用いて内挿した。複合体 6 を比較する曲線を図 41 に示す。静脈注射、筋肉注射及び皮下注射での曝露レベルは同程度であり AUC がそれぞれ 2082、1944 及び 2500 であった。

【0805】

実施例 44. マウスにおける有効性及び複数種における PK はヒト対象における非頻回予防的投薬を支持する

マウス、ラット及び霊長類 PK 試験に基づくマウス有効性投薬のアロメトリックスケーリングを用いてヒト対象における投薬及び PK パラメータを予測した。アロメトリックスケーリングは 28 日間マウス予防試験での 2.5 mg/kg 有効用量で曲線下面積 (AUC) に基づくものであった (実施例 33 参照)。

【0806】

カニクイザルのみからのアロメトリックスケーリングでは、単純なアロメトリック等式： $CL(\text{ヒト}) = CL(\text{サル}) \cdot [BW(\text{ヒト}) / BW(\text{サル})]^w$ を用いてカニクイザル PK データ (実施例 41) のみに基づいてヒトクリアランス (CL) を算出した (式中、BW = 体重であり、w は 0.85 に固定したスケーリング指数である)。カニクイザルのみからのスケーリングの結果を表 21 に示す。

【0807】

マウス-ラット-カニクイザルからのアロメトリックスケーリングでは、以下のアロメトリック等式： $CL = a \cdot BW^x$ に従って動物種からのヒトクリアランス (CL) を対数-対数スケールで動物体重 (BW) に対してプロットした (式中、a は係数であり、x はアロメトリック等式の指数である)。係数 a 及び指数 x はそれぞれ線形回帰線の切片及び

10

20

30

40

50

傾きから求めた。マウスラットーカニクイザルからのスケーリングの結果を表 2 2 に示す。

【0808】

次いで、各々の上記アルゴリズムによって算出されたヒトクリアランス値を使用して、（実施例 3 3 のマウス 2.5 mg / kg 用量からの）3700 $\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ の有効性 AUC 目標を達成するのに必要とされる対応するヒト用量を以下の式を用いて算出した：
 用量 = CL · AUC。

【表 2 1】

表 2 1：カニクイザルのみからのアロメトリックスケーリング（ $\beta = 0.85$ ）

有効性曲線下面積（AUC）	3700 $\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$
ヒトクリアランス（CL）	0.43 mL/min
ヒト用量	95.46 mg, 1.4 mg/kg

10

【表 2 2】

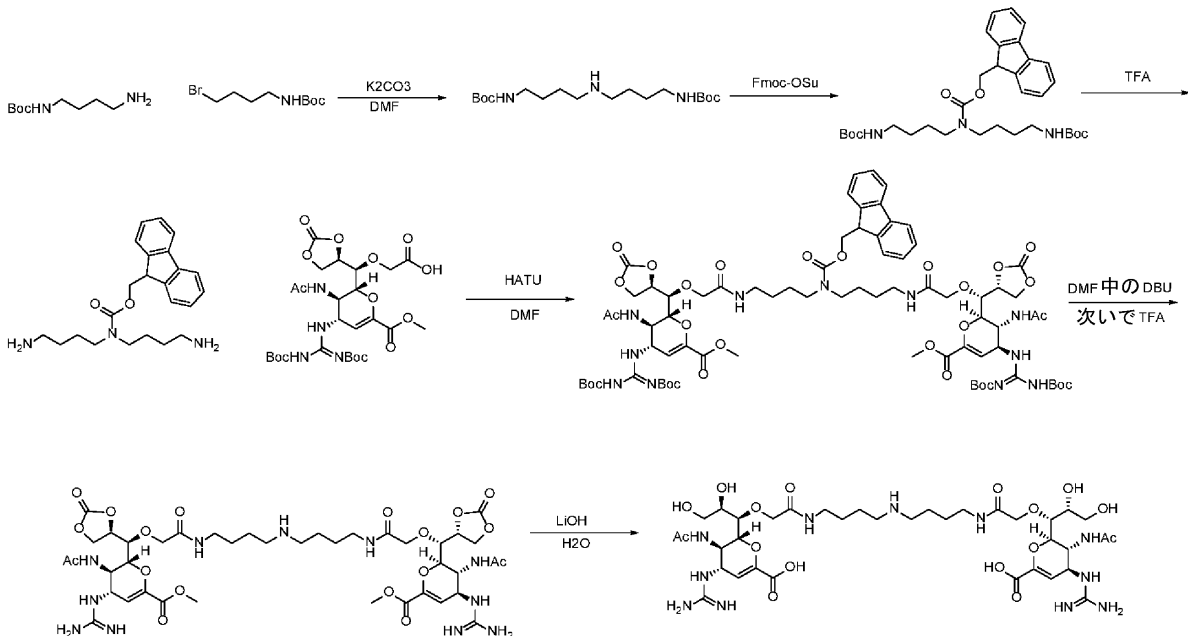
表 2 2. マウスラットーカニクイザルからのアロメトリックスケーリング
 （ $\beta = 0.97$ ）

有効性曲線下面積（AUC）	3700 $\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$
ヒトクリアランス（CL）	0.59 mL/min
ヒト用量	130.98 mg, 1.9 mg/kg

【0809】

実施例 4 5. Int-11 の合成

【化 4 5 8】

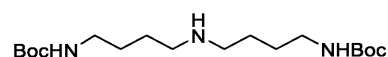


30

【0810】

ステップ a.

【化 4 5 9】



（4-ブロモブチル）カルバミン酸tert-ブチル（11.2 g、60 mmol）と（4-アミノブチル）カルバミン酸tert-ブチル（10 g、40 mmol）とがDMF（150 mL）に溶解している溶液を、炭酸カリウム（16.4 g、120 mmol）で処理し、その後、80℃で6時間攪拌した。反応混合物をDCM（500 mL）とブラ

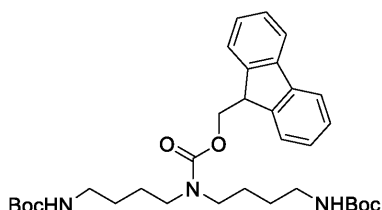
50

イン（１００ｍｌ）との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮し、０．１％のＴＦＡを調整剤として含んだ１０％～１００％のアセトニトリル及び水で溶離させるＩｓｃｏ ＣＯＭＢＩＦＬＡＳＨ（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（ＲＰＬＣ）によって精製した。生成物の収率１１．０ｇ、７７％。ＬＣＭＳでの実測イオン（複数可）：Ｍ＋Ｈ＝３６０．４。

【０８１１】

ステップｂ．

【化４６０】

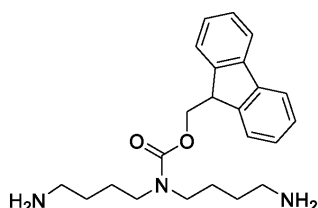


先のステップからの生成物（０．４ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）とＦｍｏｃ－ＯＳｕ（０．４５ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）とをＤＣＭ（１０ｍｌ）に溶解させ、その後、Ｎ－メチルモルホリン（０．２２ｍｌ、２ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１時間攪拌した。反応物を濃縮し、調整剤としての０．１％のＴＦＡを含まない１０％～１００％のアセトニトリル及び水で溶離させるＩｓｃｏ ＣＯＭＢＩＦＬＡＳＨ（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（ＲＰＬＣ）によって精製した。生成物の収率４５０ｍｇ、６９％。ＬＣＭＳでの実測イオン（複数可）：Ｍ／２＋Ｈ＝５８２．４。

【０８１２】

ステップｃ．

【化４６１】

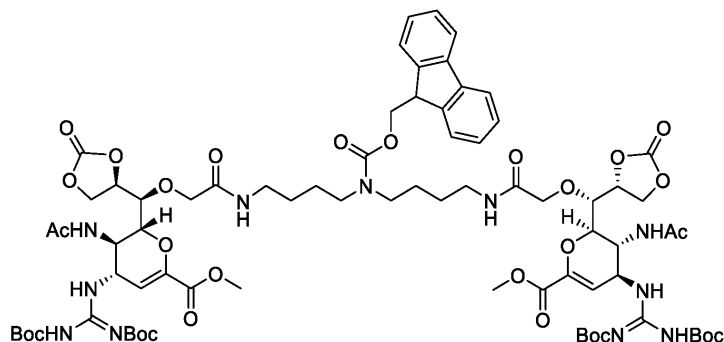


先のステップからの生成物（０．４ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を室温で０．５時間、ＴＦＡ（５ｍｌ）で処理し、その後、濃縮乾固し、さらに精製せずに次のステップに使用した。このステップでの収量は定量的であった。ＬＣＭＳでの実測イオン（複数可）：Ｍ／２＋Ｈ＝３８２．３。

【０８１３】

ステップｄ．

【化４６２】



10

20

30

40

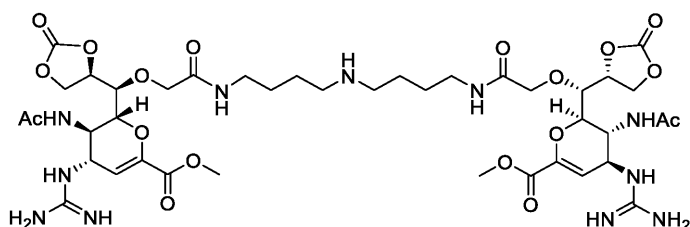
50

先のステップからのFmocジアミン（24mg、0.063mmol）を、カルボン酸（80mg、0.126mmol、Int-10合成のステップfに記載のもの）のDMF（5mL）溶液に添加し、その後、HATU（50mg、0.13mmol）で処理し、続いてN-メチルモルホリン（0.06mL、0.50mmol）で処理した。1時間攪拌した後、得られた溶液を濃縮し、調整剤としてのTFAを含まない10%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率80mg、79%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 803.9$ 。

【0814】

ステップe.

【化463】

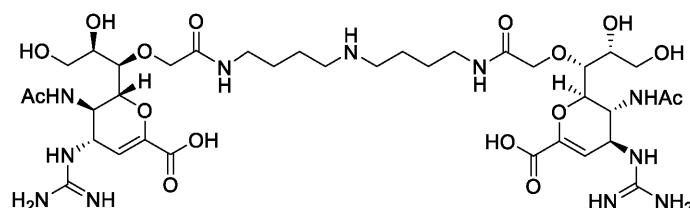


先のステップからの生成物（80mg、0.050mmol）を、1%のDBU（1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン）を含んだDMF（2mL）で処理し、室温で攪拌した。LCMSによって反応終了となった時（15分）にそれを濃縮し、その後、TFA（2mL）で処理し、室温で30分間攪拌した。反応溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した10%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収量はTFA塩として52mgであった。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 492.7$ 。

【0815】

ステップf.

【化464】



先のステップからの生成物を水（2mL）に溶解させ、その後、水酸化リチウム（1mLの水の中に12mg、0.50mmol）溶液で処理した。生成する反応物をLCMSで追跡した。10分間攪拌した後、反応物を0.1mLの酢酸でクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%~30%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率：TFA塩として30mg、66%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 452.7$ 。 $M/3 + H = 302.1$ 。

【0816】

実施例46. Int-12の合成

10

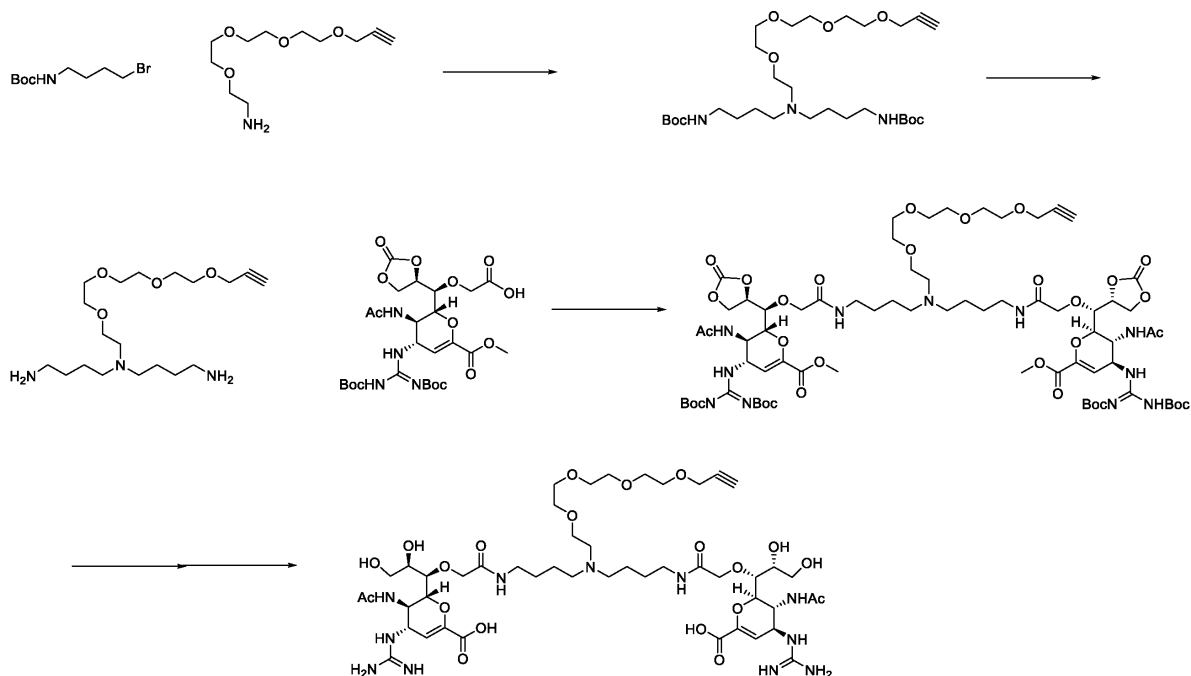
20

30

40

50

【化 4 6 5】



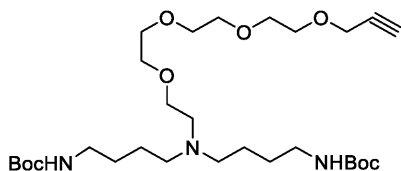
10

20

【 0 8 1 7】

ステップ a .

【化 4 6 6】



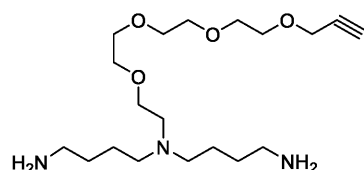
(4-ブロモブチル)カルバミン酸tert-ブチル(4.8g、19mmol)とプロパルギル-PEG4アミン(2g、8.6mmol)とをDMF(50mL)中に含んだ溶液に炭酸カリウム(3.6g、26mmol)に添加した。溶液を80℃で6時間攪拌し、その後、DCM(200mL)とブライン(50mL)との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、その後、0.1%のTFAを調整剤として含んだ10%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBI FLASH(登録商標)液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー(RPLC)によって精製した。生成物の収率3.5g、70%。LCMSでの実測イオン(複数可): $M/2 + H = 574.4$ 。

30

【 0 8 1 8】

ステップ b .

【化 4 6 7】



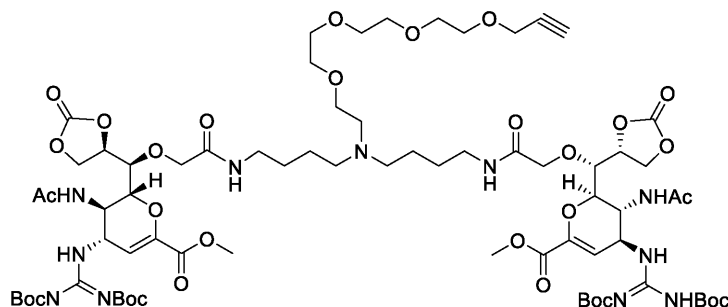
40

先のステップからの生成物(3.5g、8.6mmol)を室温で0.5時間、TFA(20mL)で処理し、その後、濃縮乾固し、水に溶解させ、冷凍し、凍結乾燥させ、さらに精製せずに次のステップに使用した。このステップでの収量は定量的であった。LC

50

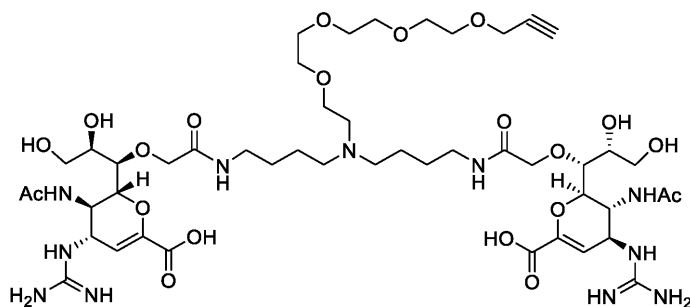
【 0 8 1 9 】

【化 4 6 8】



【 0 8 2 0 】

【化 4 6 9】



【 0 8 2 1 】

h-IgG1 Fc-PEG4-アジドをPBS×1緩衝液溶液中に含んだ溶液（10mg、1.71μmol、7.01mL、MW=58200Da、DAR=3.7）を、アルキン誘導体化低分子（Int-12TFA塩、45mg、0.031mmol）、調製したてのCuSO₄のpH7.4 PBS溶液（50.0mMの0.7mL、20当量）、トリス（3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル）-アミン（THPTA、

50.0mMの0.7mL、20当量)、及びアスコルビン酸ナトリウム(50.0mMの1.05mL、30当量)に添加した。得られた均質な溶液を振盪台によって12時間撹拌した。粗溶液をpH7.4のPBSで1mg/mLの終濃度に希釈し、1mLの体積への限外濾過(10,000MWCO)2回を行った。その後、粗混合物をPBS pH7.4で1:10に希釈し、MabSelect Sure樹脂(GE Healthcare, Chicago, IL, USA)を使用して精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された材料を、Nanodrop(商標)UV可視分光光度計を使用して(複合に使用されたFcのアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて定量し、遠心濃縮器(10,000MWCO)を使用しておよそ10mg/mLに濃縮した。1~2μgの各分子をゲルに装填すること及びinstant Blue染色を用いて染色することによってビストリス4~12%のSDS PAGEゲルを使用して精製分子を分析した。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含んでいた(図42)。収率は典型的には40~60%である。MALDI MS分析によって、平均質量62358の質量範囲(60000~90000)が示された。平均DAR=3。

【0822】

実施例48. CPEアッセイ及び致死性マウスインフルエンザモデルにおける選定阻害剤の試験管内及び生体内での力価とそれらのFc複合体との比較

本明細書に記載のノイラミニダーゼ阻害剤をFcと複合させることによってウイルス複製アッセイ及び生体内有効性モデルにおけるそれらの活性が増強されることを実証するために、本発明者らは、細胞変性効果(CPE)アッセイ及び致死性マウスインフルエンザ感染モデルにおける選定未複合阻害剤の活性をそのFc複合体と比較した。CPEマイクロ中和アッセイでは、1時間のインキュベーションのために感染多重度(MOI)0.001のA型INFLUENZA(A/CA/09 H1N1)及びMOI0.01のB型INFLUENZA(B/Brisbane)を1時間接種するための、各試験品(TA)の160nMまたは400nM(ザナミビル及びオセルタミビル対照では9600nM)から出発する2倍段階希釈液10個を反復調製した。その後、TA-ウイルスミックスを、96ウェルプレートに播種されたMDCK細胞に添加し、1時間インキュベートした。A型INFLUENZA感染後3日目及びB型INFLUENZA感染後5日目に細胞を固定し、クリスタルバイオレットで染色し、XLFit用量応答モデルを用いる各TAの50パーセント効果濃度(EC50)の算出のために光学濃度を読み取った。96ウェル培養プレート内のMDCK細胞への接種のために反復調製された各TAの160nMまたは400nMから出発する2倍段階希釈液10個を使用して、各TAの固有の細胞毒性も評価した。処置の3及び5日後にCellTiter-Gloキットを使用して細胞生存能(cell by way of ability)を決定した。XLFit用量応答モデルを用いて50%細胞毒性濃度(CC50)を算出した。試験した最高濃度まで、どのTAについても細胞毒性が認められなかった。CPEに基づくマイクロ中和アッセイのまとめを表23に示す。

【表23】

表23. CPEに基づくマイクロ中和アッセイ

	A型INFLUENZAに対する EC50 (nM)	B型INFLUENZAに対するEC50 (nM)
オセルタミビル	390.0	1065.0
ザナミビル	264.8	382.6
Int-7 (複合体6に対応する 標的指向性部分)	665.7	106.6
Int-12 (複合体8に対応する 標的指向性部分)	15.4	0.6
複合体6	4.0	52.1
複合体8	0.6	0.3

【0823】

表23にまとめたデータは、CPEマイクロ中和アッセイにおいてノイラミニダーゼニ

量体の F c 複合形態がその未複合対応物よりも優れた活性を有していることを実証している。複合体 6 を I n t - 7 と比較した場合、A 型 I N F V 及び B 型 I N F V に対するそれぞれ 1 6 6 倍及び 2 倍の増強が認められた。複合体 8 を I n t - 1 2 と比較した場合、A 型 I N F V 及び B 型 I N F V に対するそれぞれ 2 6 倍及び 2 倍の増強が認められた。

【0824】

致死性 I A V H 1 N 1 インフルエンザ感染モデルにおいて、雌の B A L B / c マウス (C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s 、 6 ~ 8 週 齢) を 使 用 し て 複 合 体 6 を 、 表 2 3 に ま と め た 試 験 か ら 最 も 有 力 で あ る ノ イ ラ ミ ニ ダ ー ゼ 阻 害 剤 二 量 体 (F c と の 複 合 を 可 能 に す る 三 量 体 リ ン カ ー を な く し た I n t - 1 2 に 対 応 す る 、 二 量 体 の み で あ る I n t - 1 1) と 比 較 し た 。 攻 撃 ウ イ ル ス (P R 8 と し て も 知 ら れ る A / P u e r t o R i c o / 0 8 / 1 9 3 4) は 、 L D ₅₀ が マウス 1 匹 あ た り お よ そ 3 0 プ ラ ーク 形 成 単 位 (p f u) で あ る マウス 適 合 型 単 離 物 で あ る 。

【0825】

実験はマウス 5 匹の群を 8 つ含んでいた。0 日目に、ケタミン／キシラジン（それぞれ 1 5 0 及び 1 0 m g / k g ）の混合物で麻酔したマウスに対する体積 5 0 μ l の鼻腔内接種によって L D ₅₀ の 1 0 倍の P R 8 で全てのマウスを攻撃した。攻撃の 2 時間後に静脈注射によってビヒクル、h I g G 1 F c のみ、複合体 6 または I n t - 1 1 の単回処置を群（表 2 4 、群 1 ~ 6 ）に施した。群 7 には I n t - 1 1 (1 5 m g / k g) を毎日 2 回（1 日 2 回）、5 日間にわたって同じく静脈注射によって施した。群 8 にはオセルタミビル（1 5 m g / k g ）を 1 日 2 回、5 日間にわたって経口的に与えた（経口投与した）。ウイルス攻撃後 1 0 日間にわたって全てのマウスを生存（表 2 5 ）及び体重減少（データ示さず）について追跡評価した。

【0826】

予想通り、ビヒクルまたは h I g G 1 F c のみで処置したマウスは 7 日目までに感染症で死亡した（表 2 5 ）。1 0 回用量（計 1 5 0 m g / マウス）のオセルタミビルで処置したマウスは統計的に有意な死亡の遅れを呈したが、1 0 日目まで生き残った動物は 1 匹のみであった。0 . 3 または 3 m g / k g の単回用量の複合体 6 を受けている全てのマウスが試験の最後まで生き残り、実験を通して正味の体重増加を示した。重要なことに、試験を通して、0 . 3 または 3 m g / k g の I n t - 1 1 を受けている全てのマウスが死亡し、死亡の遅れがビヒクル及び h I g G 1 F c のみの対照と比較して最小限（2 日以下）であるにすぎなかった。h I g G 1 F c （群 2 ）には抗ウイルス活性が本来備わっていないことから、このことは、複合体 6 の活性の大幅な改善が、表 2 3 にまとめた結果から示唆されるように F c 上での多価提示によってアビディティが向上したこと、ならびに薬物動態が改善されたこと及び F c 媒介免疫係合が役に立ったことの結果である、ということを示唆している。阻害剤二量体単独と複合体 6 との活性の差は両方の用量濃度において統計的に有意であった（群 3 と群 6 、及び群 4 と群 5 を比較されたい；表 2 5 ）。複合体 6 と等価な有効性を認めるためには質量基準で 5 0 0 倍大きな I n t - 1 1 累積用量が必要となる。

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 4 : 試験デザイン

群 n=5	攻撃 0 日 目	化 合 物	用 量 (mg/kg)	処 置 経 路 / 計 画
1	I N 経 路 で A 型 インフルエン ザ ウィルス (H 1 N 1) A / P u e r t o R i c o / 0 8 / 1 9 3 4 。	ビヒクル (PBS)	非 該 当	感 染 の 2 時 間 後 か ら 始 め る 単 回 用 量 の 静 脈 注 射
2		hlgG1 Fc のみ	3	
3		複 合 体 6	3	
4		複 合 体 6	0.3	
5		Int-11	0.3	
6		Int-11	3	
7		Int-11	15	感 染 の 2 時 間 後 か ら 始 め て 5 日 間 に わ た る 1 日 2 回 の 静 脈 注 射
8		オセルタミビル (タミフル (商標))	20	感 染 の 2 時 間 後 か ら 始 め て 5 日 間 に わ た る 1 日 2 回 の 経 口 投 与

【表 2 5】

表 2 5 : マウスの生存

群	試験品	用 量 (mg/kg)	投 薬 計 画	生 存 %	ビヒクル に 対 する 有 意 性	I n t - 1 1 に 対 す る 有 意 性 0.3mg/kg*ま たは 3mg/kg^
1	ビヒクル (PBS)		静脈注射、 単回	0		
2	hlgG1 Fc のみ	3	静脈注射、 単回	0	NS	
3	複 合 体 6	3	静脈注射、 単回	100	0.0027	0.0035 ^A
4	複 合 体 6	0.3	静脈注射、 単回	100	0.0027	0.0027*
5	Int-11	0.3	静脈注射、 単回	0	0.0027	
6	Int-11	3	静脈注射、 単回	0	0.0027	
7	Int-11	15	静脈注射、 1 日 2 回 × 5 日	100	0.0027	
8	オセルタミ ビル	15	経口投与、 1 日 2 回 × 5 日	20	0.0027	

【0827】

実施例 49. Int-13 ((5R)-((1R)-アセチルアミノ-(2S)-メトキシ-(2S)-メチルペンチル)-(4S)-E/Z-[3-(プロパルギル-PEG 4)-プロペニル]-ピロリジン-(2R)-カルボン酸) の合成

10

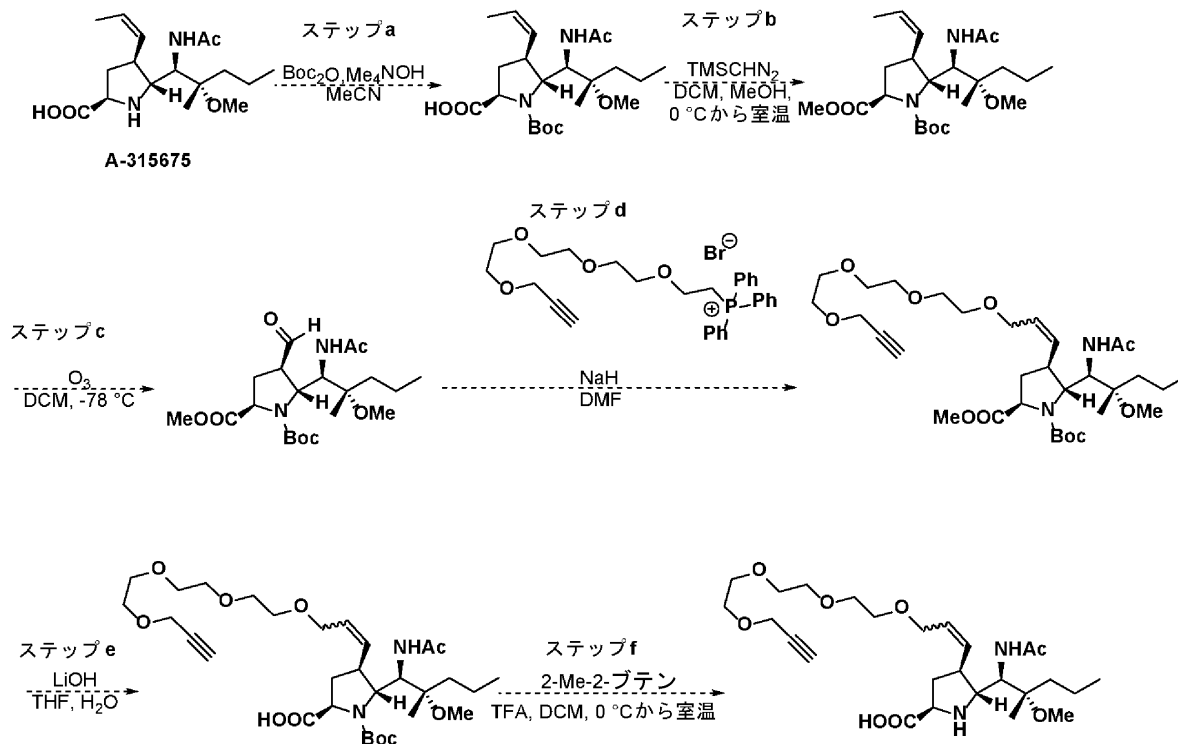
20

30

40

50

【化 4 7 0】



10

20

【0 8 2 8】

ステップ a. (2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシ - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

(5R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (4S) - Z - プロペニルピロリジン - (2R) - カルボン酸 HCl 塩 (参考文献 JACS, 2002, 124, 4716 - 4721 に従って調製した; 1.0 mmol) を含んだアセトニトリル (10 mL) の攪拌混合物に水酸化トリメチルアンモニウム (1.5 mmol) を添加する。3 時間室温で攪拌した後、炭酸ジ tert - ブチル (4 当量) を添加する。反応が終了してすぐに全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣を水 (10 mL) で希釈する。酢酸エチル (10 mL) を添加し、1 M の硫酸水溶液を水層が pH 約 3 に達するまで添加する。水層をさらに 2 アリコート酢酸エチル (10 mL) で洗浄する。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮する。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

30

【0 8 2 9】

ステップ b. (2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシ - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.0 mmol) を含んだジクロロメタン (5.0 mL) 及びメタノール (1.0 mL) の 0°C の攪拌混合物に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン (1.1 mmol) をゆっくり添加する。温度を緩やかに周囲温度に達せしめる間、混合物を終了まで攪拌する。全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

40

【0 8 3 0】

ステップ c. (2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - ホルミルピロリジン - 1

50

ーカルボン酸 *tert*-ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1 mmol) を含んだジクロロメタン (15 mL) の室温混合物を -78℃ に冷却する。溶存オゾンのかすかな青色を帯びるまで溶液にオゾンをバブリングする。青色が消失するまで溶液に窒素をバブリングし、その後、ジメチルスルホキシド (4.0 mmol) を添加し、フラスコを冷凍庫 (-20℃) へ移し、1時間置く。溶液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0831】

ステップ d. (2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル。

プロパルギル - PEG 4 - ホスホニウムブロミド (1.0 mmol) を含んだ DMF (5.0 mL) の 0℃ の攪拌混合物に水素化ナトリウム (1.1 mmol) を添加し、10分後、温度を周囲温度に上げる。攪拌を1時間継続し、その後、(2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.0 mmol) を DMF (1.0 mL) に入れて添加する。終了してすぐに反応を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチさせる。水溶液を酢酸エチルで7回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、蒸発濃縮する。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0832】

ステップ e. (2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシ - (3S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシメチル - (3S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.0 mmol) を含んだテトラヒドロフラン (12.0 mL) 及び水 (3.0 mL) の 0℃ の攪拌混合物に、水酸化リチウム (1.1 mmol) を添加する。攪拌を継続し、15分後に温度を周囲温度に上げる。終了してすぐに、余剰の AMBERLITE (登録商標) IRN-77 樹脂の添加によって溶液を酸性の pH にする。混合物を濾過し、濾液を真空技術によって濃縮し、表題化合物を得る。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0833】

ステップ f. (5R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (4S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] - ピロリジン - (2R) - カルボン酸。

(2R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - カルボキシ - (3S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.0 mmol) 及び 2-メチル-2-ブテン (0.5 mL) を含んだジクロロメタン (8.0 mL) の 0℃ の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を添加する。10分後、温度を周囲温度に上げる。終了してすぐに全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0834】

実施例 50. 複合体 9 の合成

hIgG1 Fc - PEG 4 - アジドを pH 7.4 の PBS × 1 緩衝液溶液の中に含ん

10

20

30

40

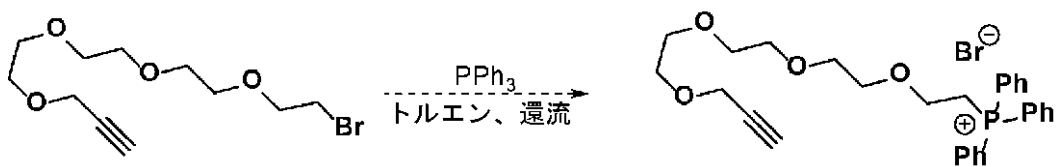
50

だ溶液 (100 mg、1.71 μmol 、7.011 mL、MW=58, 200 Da、DAR=3.7) を、Int-13 ((5R) - ((1R) - アセチルアミノ - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (4S) - E/Z - [3 - (プロパルギル - PEG 4) - プロペニル] - ピロリジン - (2R) - カルボン酸) (0.031 mmol) を含んだ pH 7.4 の PBS $\times$ 1 緩衝液溶液 (2.45 mL)、硫酸銅 (0.62 mmol)、トリス (3 - ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル) - アミン (0.62 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (0.93 mmol) に添加する。得られた均質な溶液を振盪台で 12 時間穏やかに振盪する。粗溶液を pH 7.4 の PBS で 1 mg/mL の終濃度に希釈し、1 mL の体積への限外濾過 (10,000 MWCO) 2 回を行う。その後、粗混合物を PBS pH 7.4 で 1:10 に希釈し、Mab Select Sure 樹脂 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) を使用して精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製する。精製された材料を、Nanodrop (商標) UV 可視分光光度計を使用して (複合に使用された Fc のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて定量し、遠心濃縮器 (10,000 MWCO) を使用しておよそ 10 mg/mL に濃縮する。1~2 μg の各分子をゲルに装填すること及び instant Blue 染色を用いて染色することによってビストリス 4~12% の SDS PAGE ゲルを使用して精製分子を分析する。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含む。MALDI MS 分析を用いて平均 DAR を決定する。

【0835】

実施例 51. プロパルギル - PEG 4 - ホスホニウムブロミドの合成

【化 471】

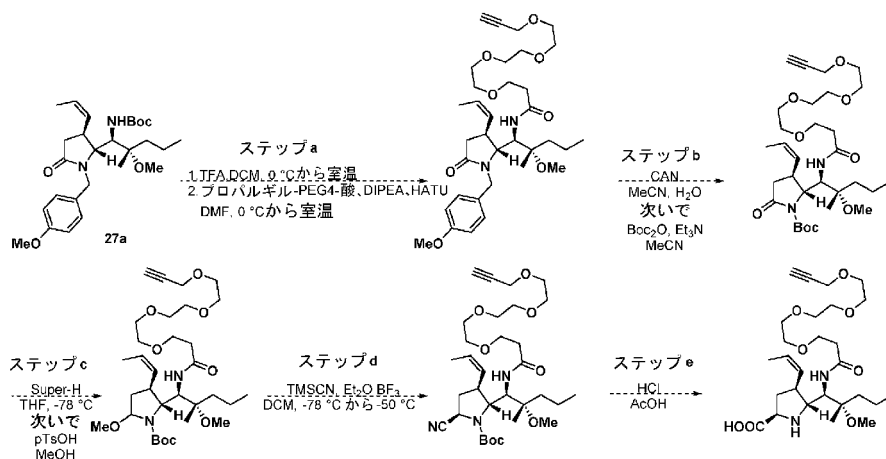


プロパルギル - PEG 4 - ブロミド (1.0 mmol) とトリフェニルホスフィン (1.2 mmol) とをトルエン (10 mL) 中に含んだ混合物を還流する。終了してすぐに混合物を周囲温度に冷却する。固体を濾過し、さらなる精製を何ら行わずに次のステップに使用する。

【0836】

実施例 52. Int-14 ((5R) - [(1R) - (プロパルギル - PEG 4 - カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル] - (4S) - Z - プロペニルピロリジン - (2R) - カルボン酸 HCl 塩) の合成

【化 472】



【0837】

10

20

30

40

50

ステップ a. N- { (2. S) -メトキシ- (1 R) - [1 - (4 -メトキシベンジル) - 5 -オキソ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン- (2 R) -イル] - (2 S) -メチルペンチル} - (プロパルギル-PEG 4) -カルボキシアミド。

{ (2 S) -メトキシ- (1 R) - [1 - (4 -メトキシベンジル) - 5 -オキソ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン- (2 R) -イル] - (2 S) -メチルペンチル} - カルバミン酸 tert -ブチルエステル (それは参考文献 JACS, 2002, 124, 4716 - 4721 に従って調製した; 1.0 mmol) を含んだ無水ジクロロメタン (5 mL) の 0℃ の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (10 mmol) を添加し、温度を周囲温度に上げる。終了してすぐに溶媒を減圧下で除去する。得られた残渣をジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で抽出する。有機層を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発濃縮する。粗製アミンを DMF (5 mL) に溶解させ、0℃ で攪拌下でプロパルギル-PEG 4 -酸 (1.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mmol) 及び HATU (1.1 mmol) で処理する。反応が終了してすぐに、全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣を酢酸エチル (15 mL) 中に取り、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) で洗浄し、その後、1 M の硫酸水溶液 (10 mL) で洗浄する。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮する。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0838】

ステップ b. (2 R) - ((1 R) - (プロパルギル-PEG 4 -カルボキシアミド) - (2 S) -メトキシ- (2 S) -メチルペンチル) - (5 R) -オキソ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン-1 -カルボン酸 tert -ブチルエステル。

N- { (2. S) -メトキシ- (1 R) - [1 - (4 -メトキシベンジル) - 5 -オキソ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン- (2 R) -イル] - (2 S) -メチルペンチル} - (プロパルギル-PEG 4) -カルボキシアミド (1.0 mmol) をアセトニトリルと水 (10 : 1, 5 mL) との混合物中に含んだ攪拌溶液に、硝酸セリウムアンモニウム (2.0 mmol) を少しずつ 45℃ で 1 時間かけて添加し、終了まで攪拌を継続する。反応を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせる。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発濃縮して粗製物を得、これをさらに精製せずに次のステップに使用する。材料をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、炭酸ジ-tert -ブチル (1.5 mmol) を添加し、続いてトリエチルアミン (2.0 mmol) 及び DMAP (触媒量) を添加する。終了してすぐに反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液 (5 mL) でクエンチさせる。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させる (硫酸ナトリウム)。全ての揮発性物質を真空技術によって除去する。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0839】

ステップ c. (2 R) - ((1 R) - (プロパルギル-PEG 4 -カルボキシアミド) - (2 S) -メトキシ- (2 S) -メチルペンチル) - (5 R/S) -メトキシ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン-1 -カルボン酸 tert -ブチルエステル。

(2 R) - ((1 R) - (プロパルギル-PEG 4 -カルボキシアミド) - (2 S) -メトキシ- (2 S) -メチルペンチル) - (5 R) -オキソ- (3 S) - Z -プロペニルピロリジン-1 -カルボン酸 tert -ブチルエステル (1.0 mmol) を含んだ THF (8 mL) の -78℃ の攪拌溶液に、SUPER-HYDRIDE (登録商標) (THF 中 1 M, 2.2 mmol) を添加する。30 分後、反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (4 mL) 及び 30% の過酸化水素 (5 滴) でクエンチさせる。混合物を室温に温め、さらに 30 分間攪拌し、水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、溶媒を蒸発させてヘミアミナールを得、これをさらに精製せずに使用する。上記生成物のメタノール (16 mL) 溶液に p -トルエンスルホン酸水和物 (0.1 mmol) を室温で添加する。反応混合物を一晩攪拌し、重炭酸ナ

10

20

30

40

50

トリウムの飽和水溶液（10 mL）でクエンチさせる。メタノールを減圧下で除去し、水（10 mL）を得られた残渣に添加し、EtOAc（3×10 mL）で抽出する。有機物を分離し、ブライン及び硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮する。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0840】

ステップd. (2R) - ((1R) - (プロパルギル-PEG4-カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - シアノ - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - (プロパルギル-PEG4-カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R/S) - メトキシ - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステル（1.0 mmol）を含んだジクロロメタン（20 mL）の-78℃の攪拌溶液に、トリメチルシリルシアニド（2.0 mmol）を添加し、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエテラート（1.2 mmol）を添加する。反応混合物を-78℃から-50℃まで3時間の期間にわたって攪拌する。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（40 mL）を添加し、水層をEtOAc（3×15 mL）で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下で濃縮する。エピマーシアノ誘導体の混合物からなる得られた残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0841】

ステップe. (5R) - [(1R) - (プロパルギル-PEG4-カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル] - (4S) - Z - プロペニルピロリジン - (2R) - カルボン酸HCl塩。

(2R) - ((1R) - (プロパルギル-PEG4-カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - シアノ - (3S) - Z - プロペニルピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルエステル（1.0 mmol）のAcOH（10 mL）溶液に、12 NのHCl（10 mL）を室温で添加する。溶液を室温で終了まで攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させる。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

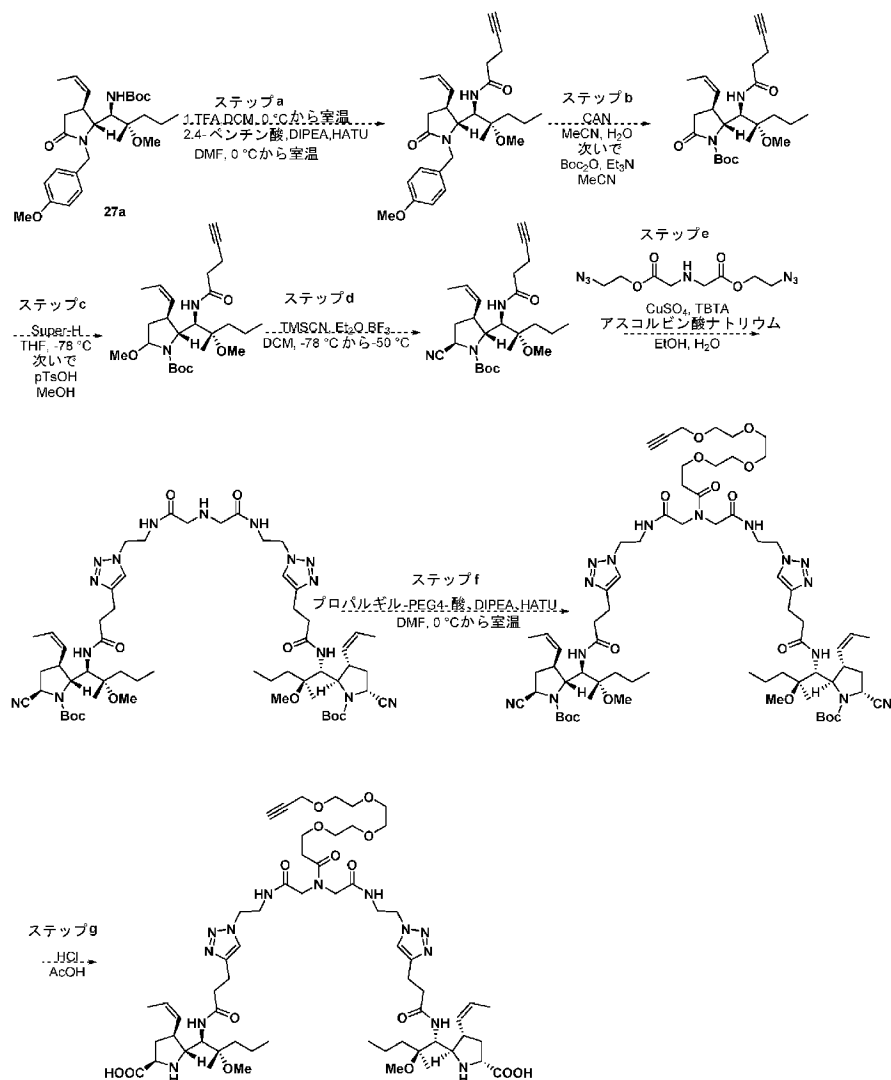
【0842】

実施例53. 複合体10の合成

hIgG1 Fc-PEG4-アジドをpH7.4のPBS ×1緩衝液溶液の中に含んだ溶液（100 mg、1.71 μmol、7.01 mL、MW=58,200 Da、DAR=3.7）を、Int-14（(5R) - [(1R) - (プロパルギル-PEG4-カルボキシアミド) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル] - (4S) - Z - プロペニルピロリジン - (2R) - カルボン酸HCl塩）（0.031 mmol）を含んだpH7.4のPBS ×1緩衝液溶液（2.45 mL）、硫酸銅（0.62 mmol）、トリス（3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル）-アミン（0.62 mmol）、及びアスコルビン酸ナトリウム（0.93 mmol）に添加する。得られた均質な溶液を振盪台で12時間穏やかに振盪する。粗溶液をpH7.4のPBSで1 mg/mLの終濃度に希釈し、1 mLの体積への限外濾過（10,000 MWCO）2回を行う。その後、粗混合物をPBS pH7.4で1:10に希釈し、MabSelect Sure樹脂（GE Healthcare, Chicago, IL, USA）を使用して精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製する。精製された材料を、Nanodrop（商標）UV可視分光光度計を使用して（複合に使用されたFcのアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて定量し、遠心濃縮器（10,000 MWCO）を使用しておよそ10 mg/mLに濃縮する。1~2 μgの各分子をゲルに装填すること及びinstant Blue染色を用いて染色することによってビストリス4~12%のSDS PAGEゲルを使用して精製分子を分析する。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含む。MALDI MS分析を用いて平均DARを決定する。

【0843】

実施例 54. Int-15 の HCl 塩の合成 【化 473】



10

20

30

【0844】

ステップ a. N- { (2S)-メトキシ- (1R)- [1- (4-メトキシベンジル)-5-オキソ- (3S)-Z-プロペニルピロリジン- (2R)-イル]- (2S)-メチルペンチル} - (3-ブチニル)-カルボキシアミド。

{ (2S)-メトキシ- (1R)- [1- (4-メトキシベンジル)-5-オキソ- (3S)-Z-プロペニルピロリジン- (2R)-イル]- (2S)-メチルペンチル} -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (それは参考文献 JACS, 2002, 124, 4716-4721 に従って調製した; 1.0 mmol) を含んだ無水ジクロロメタン (5 mL) の 0°C の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (10 mmol) を添加し、温度を周囲温度に上げる。終了してすぐに溶媒を減圧下で除去する。得られた残渣をジクロロメタン (20 mL) に溶解させ、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で抽出する。有機層を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発濃縮する。粗製アミンを DMF (5 mL) に溶解させ、0°C で攪拌下で 4-ペンチン酸 (1.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mmol) 及び HATU (1.1 mmol) で処理する。反応が終了してすぐに、全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣を酢酸エチル (15 mL) 中に取り、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) で洗浄し、その後、1 M の硫酸水溶液 (10 mL) で洗浄する。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮する。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

40

【0845】

50

ステップb. (2R) - ((1R) - (4-ペンチノイル) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - オキソ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

N - { (2.S) - メトキシ - ((1R) - [1 - (4-メトキシベンジル) - 5-オキソ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン - (2R) - イル] - (2S) - メチルペンチル} - (3-ブチニル) - カルボキシアミド (1.0 mmol) をアセトニトリルと水との混合物 (10 : 1, 5 mL) の中に含んだ攪拌混合物に、硝酸セリウムアンモニウム (2.0 mmol) を少しずつ 45℃ で 1 時間かけて添加し、終了まで攪拌を継続する。反応を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (5 mL) でクエンチさせる。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、蒸発濃縮して粗製物を得、これをさらに精製せずに次のステップに使用する。材料をアセトニトリル (5 mL) に溶解させ、炭酸ジ-tert-ブチル (1.5 mmol) を添加し、続いてトリエチルアミン (2.0 mmol) 及び DMAP (触媒量) を添加する。終了してすぐに反応物を塩化アンモニウムの飽和溶液 (5 mL) でクエンチさせる。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させる (硫酸ナトリウム)。全ての揮発性物質を真空技術によって除去する。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0846】

ステップc. (2R) - ((1R) - (4-ペンチノイル) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R/S) - メトキシ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - (2R) - ((1R) - (4-ペンチノイル) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - オキソ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 mmol) を含んだ THF (8 mL) の -78℃ の攪拌溶液に、SUPER-HYDRIDE (登録商標) (THF 中 1 M, 2.2 mmol) を添加する。30 分後、反応混合物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (4 mL) 及び 30% の過酸化水素 (5 滴) でクエンチさせる。混合物を室温に温め、さらに 30 分間攪拌し、水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、溶媒を蒸発させてヘミアミナルを得、これをさらに精製せずに使用する。上記生成物のメタノール (16 mL) 溶液に p-トルエンスルホン酸水和物 (0.1 mmol) を室温で添加する。反応混合物を一晩攪拌し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) でクエンチさせる。メタノールを減圧下で除去し、水 (10 mL) を得られた残渣に添加し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出する。有機物を分離し、ブライン及び硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮する。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0847】

ステップd. (2R) - ((1R) - (4-ペンチノイル) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R) - シアノ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。

(2R) - ((1R) - (4-ペンチノイル) - (2S) - メトキシ - (2S) - メチルペンチル) - (5R/S) - メトキシ - (3S) - Z-プロペニルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.0 mmol) を含んだジクロロメタン (20 mL) の -78℃ の攪拌溶液に、トリメチルシリルシアニド (2.0 mmol) を添加し、続いて三フッ化ホウ素ジエチルエテラート (1.2 mmol) を添加する。反応混合物を -78℃ から -50℃ まで 3 時間の期間にわたって攪拌する。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (40 mL) を添加し、水層を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出する。合わせた有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮する。エピマーシアノ誘導体の混合物からなる得られた残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0848】

ステップ e .

N- { (2. S) -メトキシ- ((1 R) - [1- (4-メトキシベンジル) -5-オキソ- (3 S) -Z-プロベニルピロリジン- (2 R) -イル] - (2 S) -メチルペンチル} - (3-ブチニル) -カルボキシアミド (1. 0 mmol) と、ビス- [N' - (2-アジドエチル)] -イミノニ酢酸アミド (0. 5 mmol) と、1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-メタンアミンと、1- (フェニルメチル) -N, N-ビス [1- (フェニルメチル) -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル] - (0. 1 mmol) と、アスコルビン酸ナトリウム (1. 0 mmol) とをエタノール (5 mL) 及び水 (5 mL) の中に含んだ攪拌混合物に、硫酸銅 (0. 1 mmol) を添加する。終了してすぐに反応物を SiliaMetS TAAcONa (0. 3 mmol) で 30 分間処理する。反応物を濾過し、全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

10

【0849】

ステップ f .

ステップ e からの中間体 (1. 0 mmol) と、プロパルギル-PEG 4-酸 (1. 05 mmol) と、DIPEA (3. 0 mmol) とを含んだ DMF (10 mL) の 0 °C の攪拌溶液に、HATU (2. 0 mmol) を添加する。全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0850】

ステップ g . Int-15 の HCl 塩

20

ステップ f からの中間体 (1. 0 mmol) の AcOH (10 mL) 溶液に、12 N の HCl (10 mL) を室温で添加する。終了まで溶液を室温で攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させる。必要に応じて残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0851】

実施例 55 . 複合体 11 の合成

hIgG1 Fc-PEG 4-アジドを pH 7. 4 の PBS × 1 緩衝液溶液の中に含んだ溶液 (100 mg、1. 71 μ mol、7. 01 mL、MW=58, 200 Da、DAR=3. 7) を、Int-15 HCl 塩 (0. 031 mmol) を含んだ pH 7. 4 の PBS × 1 緩衝液溶液 (2. 45 mL)、硫酸銅 (0. 62 mmol)、トリス (3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル) -アミン (0. 62 mmol)、及びアスコルビン酸ナトリウム (0. 93 mmol) に添加する。得られた均質な溶液を振盪台で 12 時間穏やかに振盪する。粗溶液を pH 7. 4 の PBS で 1 mg/mL の終濃度に希釈し、1 mL の体積への限外濾過 (10, 000 MWCO) 2 回を行う。その後、粗混合物を PBS pH 7. 4 で 1:10 に希釈し、MabSelect Sure 樹脂 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) を使用して精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製する。精製された材料を、Nanodrop (商標) UV 可視分光光度計を使用して (複合に使用された Fc のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて定量し、遠心濃縮器 (10, 000 MWCO) を使用しておよそ 10 mg/mL に濃縮する。1~2 μ g の各分子をゲルに装填すること及び instant Blue 染色を用いて染色することによってビストリス 4~12 % の SDS PAGE ゲルを使用して精製分子を分析する。各ゲルは、示された分子量基準を有する分子量ラダーを含む。MALDI MS 分析を用いて平均 DAR を決定する。

30

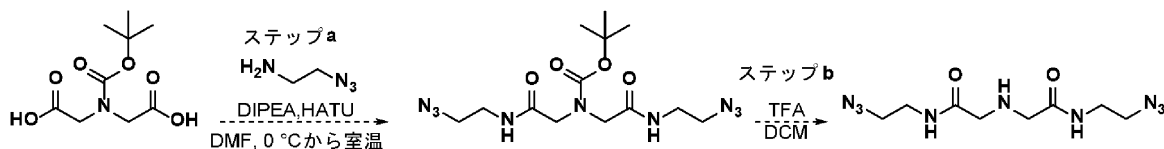
40

【0852】

実施例 56 . ビス- [N' - (2-アジドエチル)] -イミノニ酢酸アミドの合成。

50

【化 4 7 4】



【0 8 5 3】

ステップ a. ビスー [N' - (2 - アジドエチル)] - N - B o c - イミノニ酢酸アミド

N - B o c - イミノニ酢酸 (1.0 mmol) と、2 - アジドエタン - 1 - アミン塩酸塩 (2.0 mmol) と、D I P E A (6.0 mmol) とを D M F (10 mL) 中に含んだ 0°C の攪拌溶液に、H A T U (2.0 mmol) を添加する。全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させ、残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0 8 5 4】

ステップ b. ビスー [N' - (2 - アジドエチル)] - イミノニ酢酸アミド。

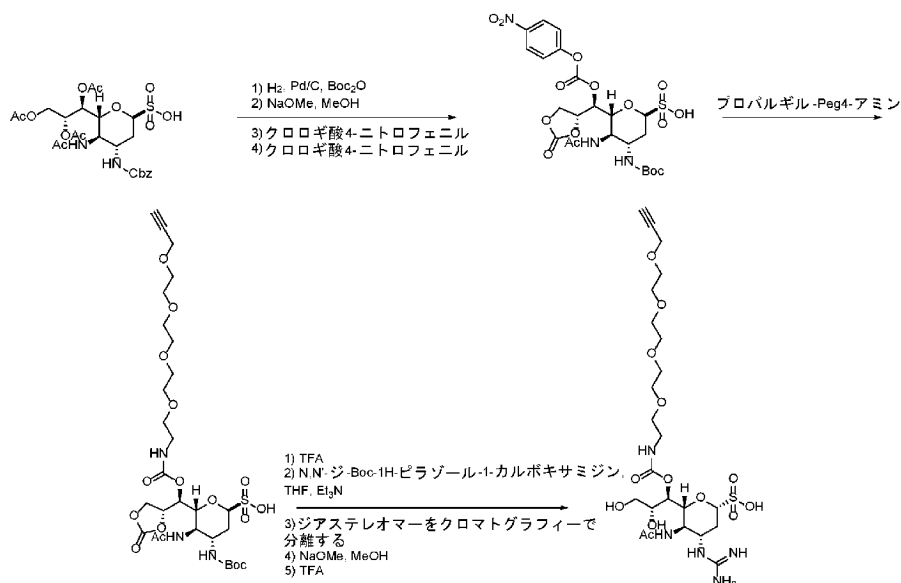
ビスー [N' - (2 - アジドエチル)] - N - B o c - イミノニ酢酸アミド (1.0 mmol) と 2 - メチル - 2 - ブテン (0.5 mL) とをジクロロメタン (8.0 mL) 中に含んだ 0°C の攪拌混合物に、トリフルオロ酢酸 (4.0 mL) を添加する。10 分後、温度を周囲温度に上げる。終了してすぐに全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させる。残渣をクロマトグラフィー技術によって精製して所望の生成物を得る。

【0 8 5 5】

実施例 57. I n t - 16 の合成

P E G₄ - アルキンリンカーに複合しており F c ドメインまたはアルブミンタンパク質にさらに複合し得るスルホザナミビルの単量体を、以下の合成スキームに従って製造する。スルホザナミビル出発物質は、H a d h a z i e t a l. A s u l f o z a n a m i v i r a n a l o g u e h a s p o t e n t a n t i - i n f l u e n z a v i r u s a c t i v i t y. C h e m M e d C h e m C o m m. 13:785-789 (2018) に従って製造される。

【化 4 7 5】

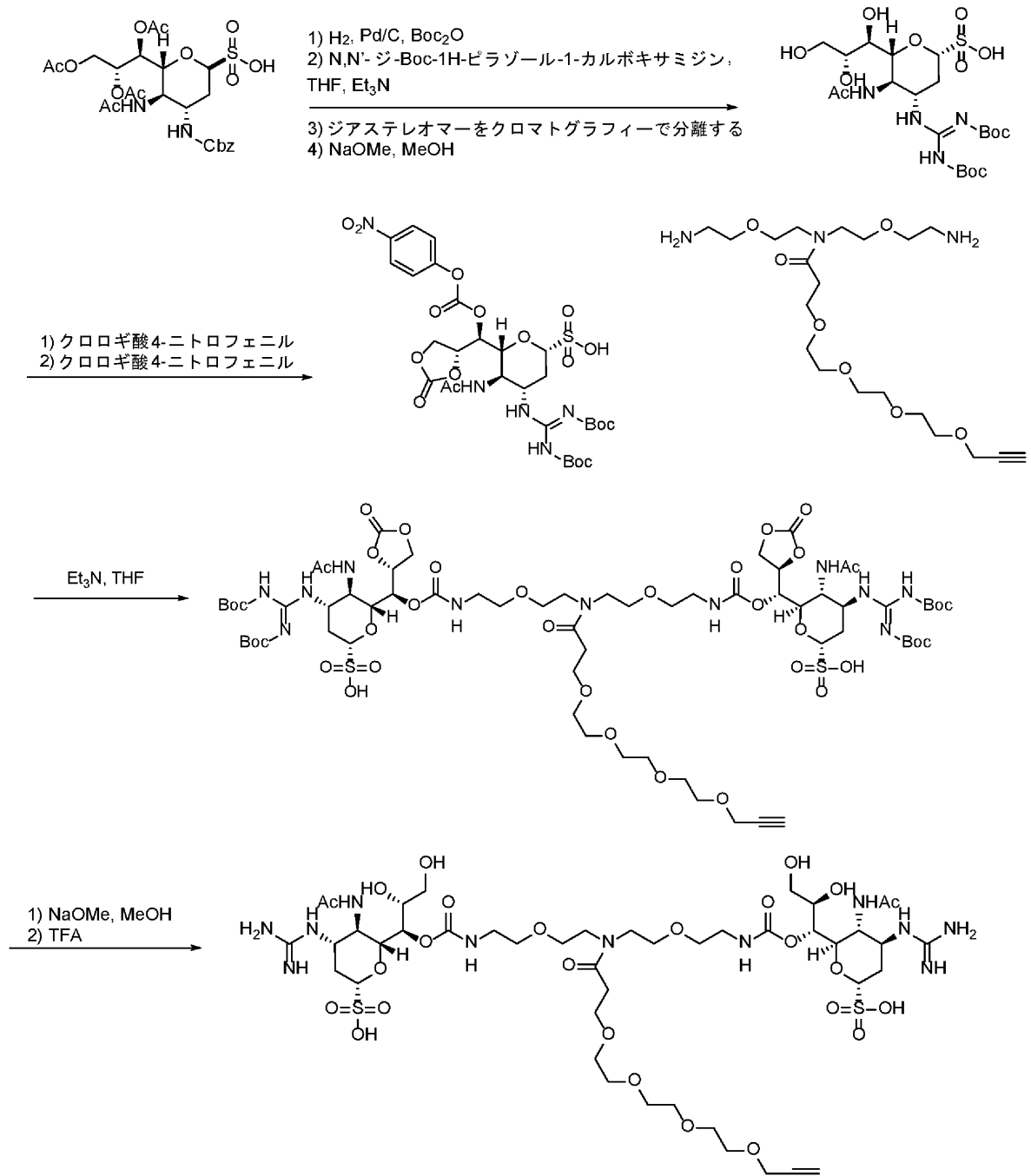


【0 8 5 6】

実施例 58. I n t - 17 の合成

P E G₄ - アルキンリンカーに複合しており F c ドメインまたはアルブミンタンパク質にさらに複合し得るスルホザナミビルの二量体を、以下の合成スキームに従って製造する

。スルホザナミビル出発物質は、Hadhazi et al. A sulfozanamivir analogue has potent anti-influenza virus activity. ChemMedChem Comm. 13:785-789 (2018) に従って製造される。
【化476】



【0857】

実施例59．複合体12の合成

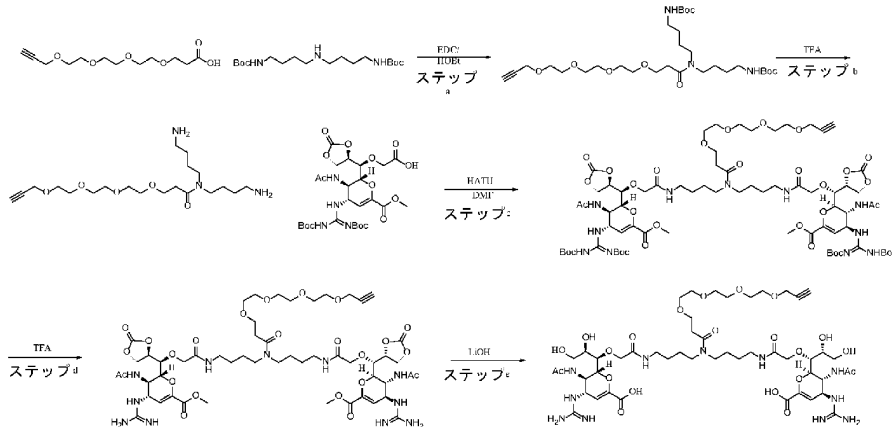
アジド官能化非グリコシル化Fc (70mg、4.7mL、1.3709μmol)の溶液を、アルキン誘導体化低分子 (29.8mg、0.0216mmol、Int-7)が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物に、L-アスコルビン酸ナトリウム (59.4mg、0.3mmol)と硫酸銅 (I) (15.9mg、0.1mmol)とTHPTA (43.5mg、0.1mmol)とを含んだPBS 7.4緩衝液 (1mL)の混合物溶液206μLを添加した。得られ

た混合物を穏やかに一晩振盪した。それを、実施例 8 に記載したようにプロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された最終生成物の M a l d i T O F 分析で平均質量は 5 6 , 1 7 7 D a であった (D A R = 3 . 6) 。収量 1 0 . 1 m g 、収率 1 4 % 。複合体 1 2 の非還元 S D S - P A G E を図 5 4 に示す。

【 0 8 5 8 】

実施例 6 0 . I n t - 1 8 の合成

【化 4 7 7 】



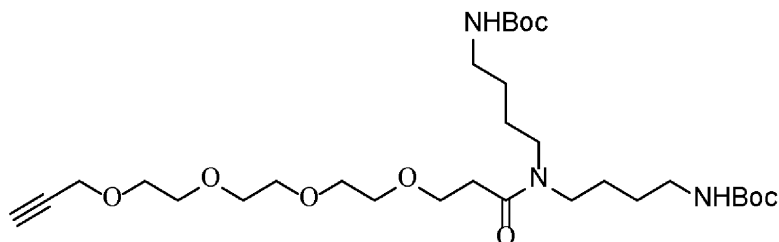
10

20

【 0 8 5 9 】

ステップ a . (1 7 - { 4 - [(t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] ブチル} - 1 6 - オキソ - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラオキサー - 1 7 - アザヘンイコサ - 1 - イン - 2 1 - イル) カルバミン酸 t e r t - ブチルの合成

【化 4 7 8 】



30

【アザンジイルジ (ブタン - 4 , 1 - ジイル) 】ビスカルバミン酸ジ - t e r t - ブチル (実施例 4 5 のステップ a からの 1 . 5 g 、 4 . 1 7 m m o l) とプロパルギル - P E G 4 - 酸 (1 . 0 8 g 、 4 . 1 7 m m o l) とを D C M (4 0 m L) 中に含んだ溶液に、 E D C (1 . 0 g 、 5 m m o l) 、 H O B t (6 5 0 m g 、 5 m m o l) 及び D I E A (1 . 4 m l 、 1 0 m m o l) を室温で添加し、その後、室温で一晩攪拌した。得られた溶液を濃縮し、調整剤を含んでいない 1 0 % ~ 1 0 0 % のアセトニトリル及び水で溶離させる I s c o C O M B I F L A S H (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (R P L C) によって精製した。収率 1 . 9 g 、 7 6 % 。 L C M S での実測イオン (複数可) : M + H = 6 0 2 . 4 。

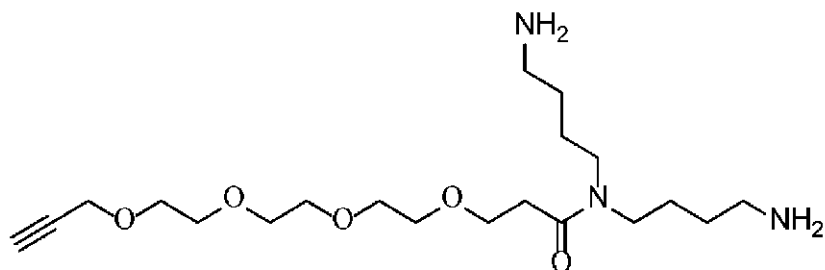
40

【 0 8 6 0 】

ステップ b . N , N - ビス (4 - アミノブチル) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラオキサヘキサデカ - 1 5 - イン - 1 - アミドの合成

50

【化 4 7 9】



10

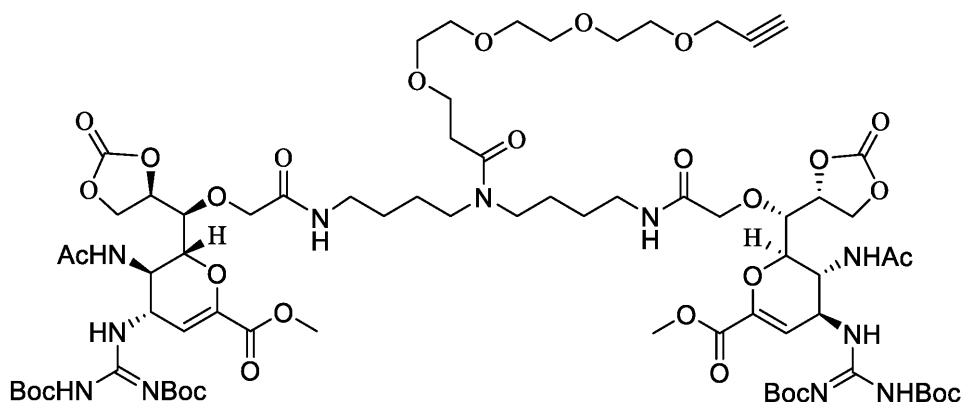
(17-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル}-16-オキソ-4,7,10,13-テトラオキサ-17-アザヘンイコサ-1-イン-21-イル)カルバミン酸 Tert-ブチル (1.90、3.1 mmol) を 20 ml の TFA で室温で 0.5 時間で処理し、次いで濃縮乾固し、さらに精製せずに次のステップに使用した。このステップでの収量は定量的である。LCMS での実測イオン (複数可) : $M/2 + H = 402.3$ 。

【0861】

ステップ c. 全保護 Int-18 の合成

【化 480】

20



30

N,N-ビス(4-アミノブチル)-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカー-15-イン-1-アミド (0.150 g、0.32 mmol) を、エーテルに繋がれたザナミビル酸 (0.400 g、0.63 mmol、実施例 31 のステップ f に記載) の DCM (10 mL) 溶液に添加し、その後 EDC (0.200 g、1.0 mmol)、HOBt (0.135 g、1.00 mmol) 及び DIEA (0.14 mL、1.00 mmol) で一晩、室温で処理した。得られた溶液を濃縮し、調整剤としての 0.1% の TFA を含んでいない 10% ~ 100% のアセトニトリル及び水で溶離させる Isco COMBIFLASH (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (RPLC) によって精製した。生成物の収率 310 mg、60.3%。LCMS での実測イオン (複数可) : $M/2 + H = 813.9$ 。

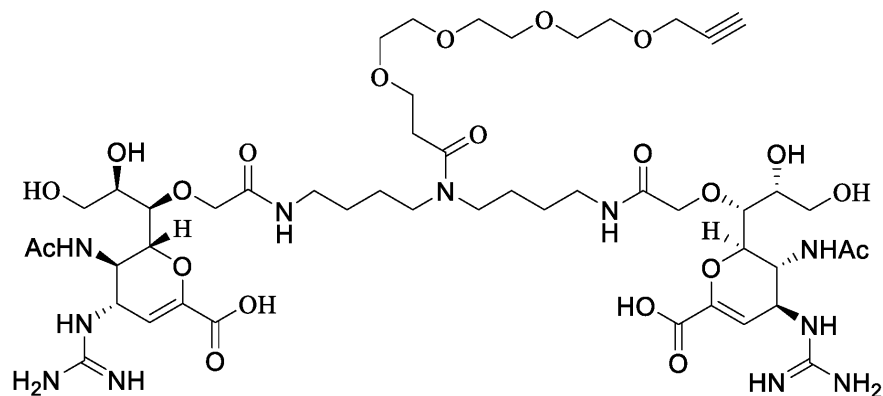
40

【0862】

ステップ d. Int-18 の合成

50

【化 4 8 1】



10

先のステップからの生成物（300mg、0.18mmol）をトリフルオロ酢酸（2mL）で処理し、室温で30分間撹拌した。得られた溶液を濃縮し、水（2mL）に再溶解させ、その後、水酸化リチウム（24mg、1mmol）を溶解させた水（1mL）溶液で処理した。反応物を10分間撹拌し、その後、0.1mLの酢酸でクエンチさせ、濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%～50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率140mg、52%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 573.8$ 、 $M/3 + H = 382.9$ 。

20

【0863】

実施例61．複合体13aのためのPEG4-アジドFcの合成

c-0.05MのPEG4-アジドNHSエステルのDMF/PBS溶液の調製

PEG4-アジドNHSエステル（80.5mg）を0℃でDMF（0.50mL）に溶解させ、3.50mLのPBS 1×緩衝液を0℃で添加することによって4.063mLに希釈した。この溶液を、このPEG4-アジドNHSエステルのPBS ×1溶液の当量の調節によって様々な薬物抗体比（DAR）値を有する他のPEG4-アジドFcを調製するために使用した。

30

【0864】

PEG4-アジドFcの調製

0.05MのPEG4-アジドNHSエステルのPBS ×1緩衝液溶液（0.0984mL、4.92μmol、2.5当量）を、h-IgG1 Fcの溶液（105mgを5.031mLのpH7.4のPBSの中に含んだもの、MW約53,360Da、1.968μmol）に添加し、混合物を穏やかに周囲温度で12時間振盪した。遠心濃縮器（30,000MWCO）を使用して溶液を約1.5mLの体積に濃縮した。粗混合物をPBS pH7.4で1:10に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計3回繰り返した。この洗浄手順によって未反応のアジド試薬が除去された。濃縮されたFc-PEG4-アジドをpH7.4のPBS 1×緩衝液で5.03mLに希釈してクリック複合体形成に備えた。精製された材料を、Nanodrop（商標）UV可視分光光度計を使用して（h-IgG1のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて）定量した。緩衝液交換／精製の後の収量は定量的であった。

40

【0865】

実施例62．複合体13aの合成

クリック試薬溶液の調製：0.0050MのCuSO₄をPBS緩衝液中に含んだ溶液：20.0mgのCuSO₄を25.0mLのPBS ×1に溶解させ、その後、上記CuSO₄溶液を22.0mL取り、189.4mgのBTAA及び1090mgのアスコルビン酸Naを添加して透明な溶液（0.0050MのCuSO₄、0.020MのBTAA、及び0.25Mのアスコルビン酸ナトリウム）を得た。

50

【0866】

アジド官能化Fc (100mg、4.79mL、1.87 μ mol、CTP-161-4A-リンカー1-アジド)の溶液を、アルキン誘導体化低分子Int-18 (11.2mg、0.00750mmol、実施例60で調製したもの)が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、溶液を3.00mLの上記クリック試薬溶液で処理した。得られた無色の均質な溶液を穏やかに一晩振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した (実施例10の一般複合体精製プロトコル参照)。精製された最終生成物のMALDI TOF分析で平均質量は55,913Daであった (DAR = 1.7)。収量54.0mg、収率54%。

10

【0867】

実施例63. 複合体13b、複合体13c、複合体13d、複合体13e、複合体13f及び複合体13gの合成

複合体13b、複合体13c、複合体13d、複合体13e、複合体13f及び複合体13gのPEG4-アジドFcを、下表に記載のとおりPEG4-アジドNHSEステルの当量数を調節して複合体13aのPEG4-アジドFc (実施例61)と同様にして調製した。複合体13b、複合体13c、複合体13d、複合体13e、複合体13f及び複合体13gを実施例62の複合体13aと同様にして調製したが、この場合、指向性部分 (Int-18)の当量数を所望のDAR値 (表26)に基づいて調節し、使用したクリック試薬溶液の体積は、実施例62の手順に採用したのと同じ体積であった。DAR値、分子量及び収率を下表に列挙する。生成物である複合体を、実施例8に記載したようにプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。複合体13a~13gの非還元SDS-PAGEを図55に示す。

20

【表26】

表26: 複合体13a~13gの収率

試料名	PEG4-アジドNHSEステルの当量	DAR (平均)	MALDI質量Da (平均)	指向性部分 (TM)	TMの当量	タンパク質タイプ	収率 (%)
複合体13a	2.5	1.7	55913	Int-18	4	hlgG1 Fc	54%
複合体13b	4.5	2.7	57278	Int-18	6	hlgG1 Fc	50%
複合体13c	6.5	3.8	58908	Int-18	8	hlgG1 Fc	60%
複合体13d	8.5	4.7	60149	Int-18	10	hlgG1 Fc	54%
複合体13e	11	5.8	61726	Int-18	12	hlgG1 Fc	55%
複合体13f	18	8.2	65146	Int-18	16	hlgG1 Fc	53%
複合体13g	25	10.3	68153	Int-18	20	hlgG1 Fc	45%

30

【0868】

実施例64. 複合体6の試験管内での安定性

40

マウス及びヒトの両方の新鮮なK₂EDTA処理済み血漿及び肝臓ミクロソームを使用して、複合体6の試験管内での安定性を実証する。血漿中で37℃で24時間インキュベートした後の薬物抗体比 (DAR) エンベロープを比較することによって、試験管内でのマウス及びヒト血漿中安定性をMALDI-TOF質量分析検出によって決定した。マウス及びヒトミクロソームを使用した肝臓ミクロソーム安定性も、37℃で24時間のインキュベーションの後にMALDI-TOF質量分析検出を用いて実施した。これは、Fcタンパク質上、リンカー上または標的部分上に存在し得る代謝的に不安定な部位を同定するために行われた。

【0869】

64.1 血漿中安定性試料調製

50

まず、 3 mg/mL の複合体6 $60\text{ }\mu\text{L}$ を $120\text{ }\mu\text{L}$ の血漿と混合した。各血漿タイプを2本の管に等分して入れた。各血漿タイプから的一方のアリコートをすぐに冷凍した。残りのアリコートを水浴 (37°C) 中に24時間入れた。MAGNE (登録商標) プロテインAビーズ (Promega) を、穏やかに渦流攪拌してビーズを懸濁させることによって平衡化させた。 $50\text{ }\mu\text{L}$ のビーズスラリーを 1.5 mL 容の微量遠心管に加えてマグネットスタンド上に10秒間置くことを両方の血漿タイプについて反復して行った。10秒後、保存用緩衝液を除去して捨てた。 $500\text{ }\mu\text{L}$ の結合／洗浄用緩衝液 (0.1% のBSAを含んだ $1\times\text{PBS}$ $\text{pH}7.4$) を、ビーズが入った 1.5 mL 容の微量遠心管に加えた。ビーズを混合 (渦流攪拌) し、マグネットスタンド上に10秒間置いた。10秒後、結合／洗浄用緩衝液を除去して捨てた。 $50\text{ }\mu\text{L}$ の緩衝液 ($1\times\text{PBS}$ 、 $\text{pH}7.4$) を、ビーズが入った微量遠心管に加えた。 $50\text{ }\mu\text{L}$ の血漿混合物をビーズに添加し、穏やかに渦流攪拌して混ぜ合わせた。管振盪器を使用して試料を室温で60分間混合してビーズが懸濁状態に保たれることを確保した。混合後、管をマグネットスタンド上に10秒間置き、上清を除去した。 $500\text{ }\mu\text{L}$ の緩衝液 ($1\times\text{PBS}$ 、 $\text{pH}7.4$) を添加し、穏やかに渦流攪拌して混ぜ合わせた。混合後、管をマグネットスタンド上に10秒間置き、続いて洗浄用緩衝液を除去して捨てた。洗浄ステップを合計2回繰り返して洗浄した。 $500\text{ }\mu\text{L}$ の緩衝液 ($1\times\text{PBS}$ 、 $\text{pH}7.4$) で2回洗浄した後、3回のそれぞれ $500\text{ }\mu\text{L}$ 、 $200\text{ }\mu\text{L}$ 及び $100\text{ }\mu\text{L}$ の水による洗浄を実施した。管に適切な体積の水を加え、穏やかに渦流攪拌してよく混ぜ合わせ、その後、マグネットスタンド上に10秒間置き、その後、水を除去して捨てた。水による3回目の洗浄の後、 $30\text{ }\mu\text{L}$ の溶出用緩衝液 ($90:10:0.4$ の水:アセトニトリル:TFA) をビーズに添加した。管振盪器を使用して溶出用緩衝液及び試料を室温で30分間混合した。混合後、管をマグネットスタンド上に10秒間置き、試料を含有する溶出用緩衝液を取り出して保存した。 $2\text{ }\mu\text{L}$ の試料を $2\text{ }\mu\text{L}$ のMALDIマトリックス (20 mg/mL のシナピン酸を含んだ $70:30:0.1$ の水:アセトニトリル:TFA) と混合し、二重層技術を用いてMALDIターゲットプレート上にスポットした。その後、試料をMALDI-TOF質量分析によって分析した。

【0870】

64.2 肝臓ミクロソーム試料調製

500 mM の $\text{pH}7.5$ のトリス-HCl、及び 50 mM の塩化マグネシウム六水和物を使用して $10\times$ 緩衝液を作った。ACV-006を $\text{pH}7.4$ の $1\times\text{PBS}$ で $50\text{ }\mu\text{M}$ に希釈した。肝臓ミクロソームを解凍し、渦流攪拌した。各種 (ヒト及びマウス) の肝臓ミクロソームのアリコートを対照としての使用のために 70°C で15分間加熱殺滅した。両方の種について反応混合物を表27に従って調製した。管を水浴 (37°C) 中で24時間インキュベートした。試料を分析のために59.1からのプロトコールに従ってMAGNE (登録商標) プロテインAビーズ (Promega) を使用して抽出した。

【表27】

表27: 終濃度 0.5 mg/mL のミクロソームと $5\text{ }\mu\text{M}$ の複合体6

	加熱殺滅	生
全体	$400\text{ }\mu\text{L}$	$400\text{ }\mu\text{L}$
水	$286\text{ }\mu\text{L}$	$286\text{ }\mu\text{L}$
$10\times$ 緩衝液	$40\text{ }\mu\text{L}$	$40\text{ }\mu\text{L}$
ミクロソーム (20 mg/mL)	$10\text{ }\mu\text{L}$	$10\text{ }\mu\text{L}$
化合物 ($50\text{ }\mu\text{M}$)	$40\text{ }\mu\text{L}$	$40\text{ }\mu\text{L}$
NADPH再生溶液A	$20\text{ }\mu\text{L}$	$20\text{ }\mu\text{L}$
NADPH再生溶液B	$4\text{ }\mu\text{L}$	$4\text{ }\mu\text{L}$

【0871】

64.3 試料及びデータの分析

フルスキャンのMALDI-TOFマスペクトルを得るためにBruker Compass Flex Control version 3.4を使用して試料が取得された (表28)。取得質量範囲での内部較正物としてBSAを使用した。Bruker C

ompass Flex Analysis version 3.4ソフトウェアを使用してデータをさらに解析した。加えて、対照のDARパターンを試験試料のDARパターンと比較した。

【表28】

表28：質量分析機（MS）パラメータ

質量分析機	Bruker Microflex LT
検出	
質量範囲	17-141 kDa
試料速度及びディジタイザー設定	0.5
検出器利得	2.05x
ベースラインオフセット調節	0%
アナログオフセット	0.5mV
レーザー周波数	60 Hz
分光計	
イオン源 1 (IS1)	20.03 kV
イオン源 2 (IS2)	18.12 kV (90.5% IS1)
レンズ	7.17 kV (35.8% IS1)
パルスイオン抽出	1010 ns
試料担体	
ランダムウオーク	部分試料
レーザーショット	100/区画
全レーザーショット	500
ラスターに対するショット	20
ラスターショット直径限界	2000 μ m
設定	
レーザー広域減衰器オフセット	0%
レーザー減衰器オフセット	20%
レーザー減衰器レンジ	30%
ディジタイザー感度（最大測定限界）	100 mV
ディジタイザーアナログオフセット線形	0.5 mV
ディジタイザーデジタルオフセット線形	0cnt
検出器利得電圧－線形ベース	2500 V
検出器利得電圧－線形ブースト	0 V
校正	
ウシ血清アルブミン	[M+2H], [M+H], [2M+H]

【0872】

64.4 結果

マウス及びヒトの両方の新鮮なK₂EDTA処理血漿及び肝臓ミクロソームにおける試験管内での安定性について、試験化合物である複合体6（図43）を試験した。

新鮮なK₂EDTAマウス及びヒト血漿に複合体6を1mg/mLの終濃度でスパイクした。血漿を2つのアリコートに分割し、一方をすぐに冷凍し、もう一方を37℃の水浴中で24時間インキュベートした。インキュベーションの終了時に試料をMAGNE（登録商標）プロテインA磁気ビーズによって血漿マトリックスから抽出した。血漿とのインキュベーションに続いて、試料をDARの変化についてMALDI-TOF質量分析によって分析した。マウス（図44）またはヒト（図45）のどちらの血漿とインキュベートしても複合体6はDARに何ら変化を生じさせないことが分かった。

【0873】

終濃度0.5mg/mLの活性または加熱殺滅肝臓ミクロソームのどちらかと、終濃度5mMのMgCl₂とを含有する50mMのpH7.5のトリス-HCl緩衝液溶液の中に5 μ Mの終濃度で、複合体6の肝臓ミクロソームでの安定性を試験した。全ての試料を37℃の一定温度でインキュベートし、インキュベーションの間、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸（NADPH）再生溶液を利用して連続的な補因子利用可能性を提供した。インキュベーションは24時間にわたって行った。インキュベーションの最後に試料をプロテインA磁気ビーズによってミクロソームマトリックスから抽出した。肝臓ミクロソームとのインキュベーションの後、試料をDARの変化についてMALDI-TOF質量分析によって分析した。マウス（図46）またはヒト（図47）のどちらの肝臓

ミクロソームとのインキュベーションでも複合体 6 は D A R に何ら変化を生じさせないことが分かった。

【0874】

37℃で24時間インキュベートした後の試験管内血漿中安定性は、マウスまたはヒトのどちらにおいても複合体 6 F c、リンカーまたは指向性部分に変質がないことを示唆している。同様に、マウス及びヒトの両方の肝臓ミクロソームにおいてインキュベーション後に変質がないことが認められ、代謝産物の非存在が示唆された。これらの試験管内試験の結果は、これが、生物学的不安定性を有し得る分解物を伴う安定化合物であることを支持している。

【0875】

実施例 65．致死性マウスモデルにおける A 型インフルエンザ（H1N1）に対する様々な薬物抗体比（D A R）の複合体 13 の有効性

複合体 13 を雌の B A L B / c マウス（Charles River Laboratories、6～8 週齢）における致死性 I A V H1N1 インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス（A / Puerto Rico / 8 / 1934）は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。この実験はマウス 5 匹の群を 13 個含んでいた。0 日目に全てのマウスを、ケタミン / キシラジン（それぞれ 150 及び 10 mg / kg）の混合物で麻酔した後に L D 95 の 3 倍のウイルスで 30 µl の体積の鼻腔内接種によって攻撃した。

【0876】

群 1～13 には、試験品またはビヒクル（P B S）のウイルス攻撃から 2 時間後に単回静脈注射処置を施した。試験では、複合体 13 a、複合体 13 c、複合体 13 d 及び複合体 13 g（それぞれ 1.7、3.8、5.8 及び 10.3 の D A R）に対応する複合体 13 の 4 つの異なる D A R 構築物を評価した。複合体 13 a、複合体 13 c、複合体 13 d 及び複合体 13 g の合成については実施例 61～実施例 63 に記載する。各構築物を 0.03、0.1 及び 0.3 mg / kg で評価した。各複合体の一般試験デザインを表 29 にまとめる。

【表 29】

表 29：D A R スキャンの全体的試験デザイン

群	複合体	DAR	経路 / 計画	用量 (mg/kg)	用量体積 (ml/kg)
1	複合体 13a	1.7	静脈注射、T + 2 時間	0.3	5
2	複合体 13a	1.7	静脈注射、T + 2 時間	0.1	5
3	複合体 13a	1.7	静脈注射、T + 2 時間	0.03	5
4	複合体 13c	3.8	静脈注射、T + 2 時間	0.3	5
5	複合体 13c	3.8	静脈注射、T + 2 時間	0.1	5
6	複合体 13c	3.8	静脈注射、T + 2 時間	0.03	5
7	複合体 13d	5.8	静脈注射、T + 2 時間	0.3	5
8	複合体 13d	5.8	静脈注射、T + 2 時間	0.1	5
9	複合体 13d	5.8	静脈注射、T + 2 時間	0.03	5
10	複合体 13g	10.3	静脈注射、T + 2 時間	0.3	5
11	複合体 13g	10.3	静脈注射、T + 2 時間	0.1	5
12	複合体 13g	10.3	静脈注射、T + 2 時間	0.03	5
13	ビヒクル (PBS)	非該当	静脈注射、T + 2 時間	非該当	5

【0877】

0.3 mg / kg では全ての構築物が完全に保護的であったが、これに対して 0.03 mg / kg で活性な構築物はなく（全ての群で 0 % の生存率）、低用量が閾値有効用量未満であることが示唆された。しかしながら、0.1 mg / kg の複合体を受けている群は区別され得る（表 30）。この用量レベルでは、D A R が 1.7、3.8 及び 5.8 であ

る複合体はビヒクルのみで処置したマウスに比べて有意により保護的であった（ $p = 0.0027$ ）。しかしながら、DARが高い構築物（10.3）は、ビヒクルのみで処置したマウスに比べて有意により保護的ではなかった（ $p = 0.091$ ）。DARが高い構築物が活性を失うことの根底にある機序は今のところ不明であるが、より短い半減期を招く抗体再循環の妨害を含めたいくつかの因子によって引き起こされている可能性がある。

【表30】

表30：DAR範囲試験（0.1 mg/kg用量群）

複合体	DAR	生存%	有意性*
複合体 13a	1.7	60	$p=0.0027$
複合体 13c	3.8	40	$p=0.0027$
複合体 13d	5.8	80	$p=0.0027$
複合体 13g	10.3	0	$p=0.091^{**}$
* = ログランク（マンテルーコックス）検定による、ビヒクル（PBS）のみで処置したマウスと比較したときの有意性。			
** = 非有意			

【0878】

実施例66．複合体6及び複合体12の生体内での有効性

複合体6、及びN297AでのFc突然変異を有する類縁体である複合体12を、雌のBALB/cマウス（Charles River Laboratories、6～8週齢）における致死性IAV H1N1インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス（A/Puerto Rico/8/34）は、マウス適合型単離物である。実験は群1つあたりマウスを5匹含んでいた。マウスをケタミン/キシラジン（150/10 mg/kg）で麻酔し、LD₅₀の3～5倍のインフルエンザウイルスで30 µLの体積の鼻腔内接種によって攻撃した。感染の2時間後に単回1用量の処置を静脈注射によって施した。陰性対照としてPBSを与えた。攻撃後15日間にわたって全てのマウスを体重減少%（図48）及び生存（図49）について追跡評価した。

【0879】

実施例67．試験管内での複合体6及び複合体12のFcγ受容体IIIA結合性

複合体6、及びN297AでのFc突然変異を有する類縁体である複合体12のFcγRIIIAに対する結合性をELISAによって評価した。プレートを1 µg/mLの組換えヒトFcγRIIIAで一晩被覆した。翌日、プレートを1%のBSA溶液で1時間ブロッキングした。複合体を0.01～1000 nMの用量応答範囲でプレートに加え、2時間インキュベートした。ペルオキシダーゼ複合抗ヒトFcと共に1時間インキュベートすること、及びその後TMB基質試薬と共に10～15分間インキュベートすることによって結合を検出した。450 nmでの吸光度を読み取ることによって結合性を決定した（図50及び図51）。

【0880】

実施例68．生体内での複合体6血漿試料分析

血漿試料中の複合体6をノイラミニダーゼ捕捉検出ELISAによって定量した。手短に述べると、分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。複合体6標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphPad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0881】

Nunc Maxisorp 96ウェルプレート（カタログ番号12-565-136、ThermoFisher）を、A/California/04/2009（H1N1）からの0.1 U/ウェルのノイラミニダーゼ（11058-VNAHC、Sino Biological）を含んだ1×KPL被覆用緩衝液（5150-0041、Ser

aCare)で被覆した。プレートを巡回プレート振盪器(500rpm)上で1時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした(試料希釈剤:Tween20を0.025%としたPBSの中に0.5%のBSAを含んだもの+1:2,500のナイーブカニクイザル血漿終濃度)。0.230~500ng/mLの範囲の複合体6標準曲線を各プレートで反復して作成した。2時間のインキュベーションの後、Tween20を0.05%含んだ300μLのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1,000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂(709-036-098、Jackson)によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体6を探った。その後、Tween20を0.05%含んだ300μLのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7~8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450nmで吸光度を読み取った。血漿試料中の複合体6を、標準曲線の非線形回帰解析(シグモイド、4PL解析)に続いてGraphpad Prism Version 6を用いて内挿した。

【0882】

その後、得られた平均血漿中濃度を用いて薬物動態パラメータを、Phoenix WinNonlin 7.0を用いた非コンパートメント解析によって算出した。

【0883】

薬物動態(TK)、群2(静脈注射、5mg/kg)及び群3(静脈注射、20mg/kg)

投与後1日目(表31)及び8日目(表32)に雄及び雌の動物の間で濃度は、同じ用量群内で同程度であった。両日にまたがって平均血漿曝露量は用量にほぼ比例して増加するようであった。2回目の用量投与の後、異なる用量群にまたがって約30%のわずかな蓄積が認められた。異なる用量群にまたがる1日目及び8日目の平均血漿中濃度のプロットを図52に示す。

【表31】

表31: 1日目の毒物動態

用量 (mg/kg)	経路	性別	時間(hr)の濃度(μg/mL)									Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC0-t (μg·hr/mL)
			0.083	1	2	4	8	24	72	120	168			
5	静脈注射	雌	112	78.8	85.8	71.0	75.1	52.5	38.6	18.5	22.3	0.083	112	6190
		雄	101	84.6	107	75.3	72.5	38.1	29.8	35.3	15.8	2	107	5970
		平均	107	81.7	96.5	73.2	73.8	45.3	34.2	26.9	19.0	1.04	110	6080
20	静脈注射	雌	449	510	353	331	303	134	105	63.6	46.6	1	510	18800
		雄	448	422	485	373	329	160	96.0	76.2	53.4	2	485	20500
		平均	449	466	419	352	316	147	100	69.9	50.0	1.50	497	19600

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 3 2 : 8 日目の毒物動態

用量 (mg/kg)	経路	性別	時間 (h r) の濃度 (μ g / m L)									Tmax (hr)	Cmax (μ g / mL)	AUC0-t (μ g·hr / mL)
			0.08 3	1	2	4	8	24	72	120	168			
5	静脈注射	雌	111	111	99.3	82.3	100	52.2	46.7	35.0	33.9	1	111	7970
	静脈注射	雄	113	114	113	78.4	74.4	54.7	35.2	47.1	28.2	1	114	7700
		平均	112	112	106	80.4	87.3	53.5	41.0	41.1	31.0	1	112	7830
20	静脈注射	雌	398	359	319	315	298	190	126	99.3	85.5	0.083	398	23900
	静脈注射	雄	391	443	354	435	263	219	143	142	83.8	1	443	27800
		平均	394	401	337	375	280	205	134	120	84.7	0.542	420	25800

10

【0 8 8 4】

薬物動態 (P K)、群 4 (静脈注射、1 0 m g / k g) 及び群 5 (皮下注射、1 0 m g / k g)

静脈内投与後、雄及び雌の動物からの血漿中濃度は同程度であった。静脈内投与後、長い終末相半減期をもたらす非常に低いクリアランスが認められた (表 3 3 A 及び表 3 3 B)。

20

【表 3 3】

表 3 3 A : 雄及び雌の動物の血漿中濃度

用 量 (mg/kg)	経 路	性 別	時 間 （ h r ） の 濃 度 （ μ g ／ m L ）											
			0.083	1	2	4	8	24	72	120	168	336	504	672
5	静 脈 注 射	雌	166	174	220	153	144	58.6	40.6	21.2	20.7	14.7	n/a	2.7
5	静 脈 注 射	雄	191	135	258	161	154	71	43.7	47.6	32	22.9	n/a	5.3

30

表 3 3 B : 雄及び雌の動物の P K パラメータ

Tmax (hr)	C0 (pg/mL)	Cmax (MQ/mL)	AUCIast (hr*pg/mL)	AUCINF_obs (hr*pg/mL)	半減期 (hr)	Cl_obs (mUmin/kg)	Vss_obs (mL/kg)	Vz_obs (mL/kg)
1	166	220	13700	14400	170	0.00579	68.9	85.1
1	204	258	19400	20800	183	0.004	56.6	63.2

40

【0 8 8 5】

皮下投与後、最大濃度に達するまでの時間に達したのは投薬から 7 2 時間後であったが、濃度は投薬後の 6 7 2 時間を通して測定可能であった (表 3 4 A 及び表 3 4 B)。皮下投薬後の生物学的利用能はおよそ 1 3 9 % と高かった。1 0 m g / k g の静脈内投与と皮下投与との経時血漿中濃度の比較を図 5 3 に示す。

50

【表 3 4】

表 3 4 A : 雄及び雌の動物の血漿中濃度

経路	用量 (mg/kg)	性別	時間（h r）の濃度（μ g / m L）											
			0.083	0.5	1	4	8	24	72	120	168	336	504	672
皮下注射	10	雌	n/a	1.9	5.3	23.1	39.5	54	58.6	66.9	54	28.4	18.9	6.4
皮下注射	10	雄	n/a	0.3	2.1	19.9	28.1	46.8	64.9	54.7	57.2	26.8	25.5	8.6

表 3 4 B : 雄及び雌の動物の P K パラメータ

T _{max}	C _{max}	AUC _{0-t}	F
(hr)	(μ g/mL)	(μ g $\times$ hr/mL)	(%)
120	66.9	22600	137%
72	64.9	23300	141%

10

【0 8 8 6】

実施例 6 9 . 致死性マウスモデルにおけるインフルエンザ A / P u e r t o R i c o / 8 / 1 9 3 4 (H 1 N 1) に対する複合体 6 の有効性

複合体 6 を雌の B A L B / c マウス (C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s 、 6 ~ 8 週齢) における致死性 I A V H 1 N 1 インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス (A / P u e r t o R i c o / 8 / 1 9 3 4) は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験はマウス 5 匹の群を 7 つ含んでいた。0 日目に全てのマウスを、ケタミン / キシラジン (それぞれ 1 5 0 及び 1 0 m g / k g) の混合物で麻酔した後に L D 9 5 の 3 倍のウイルスで 3 0 μ L の体積の鼻腔内接種によって攻撃した。死亡及び体重を毎日記録し、体重が 2 0 % 減少した動物がいれば死亡と記録した。試験群にウイルス攻撃の 2 時間後に複合体 6 、 h I g G 1 F c 対照、またはビヒクル (P B S) の単回静脈注射処置を施した。オセルタミビルを与える群には、ウイルス攻撃の 2 時間後から始めて 5 日間にわたって 1 日 2 回、経口的に投薬した。試験デザインを表 3 5 にまとめる。

20

【表 3 5】

表 3 5 : インフルエンザ A / P R / 8 / 3 4 (h 1 N 1) 試験の試験設計

群	試験品	経路/計画	用量 (mg/kg)	用量体積 (ml/kg)	マウスの数
1	ビヒクル	静脈注射、T + 2 時間	na	5	5
2	hIgG1 Fc	静脈注射、T + 2 時間	10	5	5
3	オセルタミビル	経口投与、1 日 2 回 $\times$ 5 、 T + 2 時間	20	5	5
4	オセルタミビル	経口投与、1 日 2 回 $\times$ 5 、 T + 2 時間	5	5	5
5	複合体 6	静脈注射、T + 2 時間	10	5	5
6	複合体 6	静脈注射、T + 2 時間	2	5	5
7	複合体 6	静脈注射、T + 2 時間	0.4	5	5

30

40

【0 8 8 7】

予想通り、ビヒクルまたは h I g G 1 F c のみを受けているマウスは 6 日目までに感染症で死亡した。同様に、低用量 (5 m g / k g ; 5 日間にわたって 1 日 2 回) のオセルタミビルで処置したマウスは 8 日目までに死に至った (表 3 6) 。しかしながら、2 0 m g / k g のオセルタミビルを同じ投薬計画で与えたマウスは完全に保護された (p = 0 . 0 0 2 7) 。オセルタミビルについて認められたこととは対照的に、複合体 6 で処置した

50

マウスは、単回静脈注射用量による全ての用量レベル（10、2及び0.4mg/kg）において完全に保護された（ $p=0.0027$ ）。

【表36】

表36：インフルエンザA/Puerto Rico/8/34（H1N1）試験における生存

試験品	用量	生存%	有意性*
hIgG1 Fc	10	0	$p=0.85^{**}$
オセルタミビル	20	100	$p=0.0027$
オセルタミビル	5	0	$p=0.091^{**}$
複合体6	10	100	$p=0.0027$
複合体6	2	100	$p=0.0027$
複合体6	0.4	100	$p=0.0027$
* =ログランク（マンテルーコックス）検定による、ビヒクル（PBS）のみで処置したマウスと比較したときの有意性。			
** =非有意			

【0888】

複合体6の力価は毎日の体重測定によってさらに支持された。予想通り、ビヒクルまたはhIgG1 Fcで処置したマウスは定常的な体重減少を、20%を超過するまで呈し、この時にそれらを死亡と記録した（表37）。5mg/kgのオセルタミビルで処置した群も、8日目に死に至るまで一貫して体重減少を呈した。高用量（20mg/kg）のオセルタミビルで処置したマウスは定常的ながら少ない体重減少を示したが、これは回復前に8日目に14%に達した。

【0889】

対照及びオセルタミビル処置マウスとは対照的に、複合体6を受けている群は試験全体を通して最低用量濃度（0.4mg/kg）においてさえ健常な体重を維持した（表37）。複合体6処置マウスの中で最も大きな一時的体重減少は、2mg/kg用量群の14日目のたったの2%であった。生存及び体重測定の両方によって、複合体6はたったの0.4mg/kgの単回静脈注射用量でインフルエンザA/Puerto Rico/8/1934からの堅牢な保護を示した。

10

20

30

40

50

【表 3 7】

表 3 7 : マウス体重データ (0 日目と比較したときの BW%)。マウス 5 匹の平均 ; * 群内で最初の動物が死に至った時点でデータ非載録

攻撃後 日数	ビヒク ル (PBS)	hIgG1 Fc (mg/kg)	オセルタミビル		複合体 6 (mg/kg)		
		10	20	5	10	2	0.4
0	100	100	100	100	100	100	100
1	99	99	102	99	103	102	101
2	102	102	103	96	104	102	103
3	96	96	102	95	102	102	100
4	89	88	100	90	103	100	100
5	82	81	95	89	102	99	99
6	77	77	98	90	102	100	101
7			90	84	103	101	102
8			86	78	105	101	102
9			91		101	102	102
10			95		102	101	103
11			97		102	101	102
12			97		101	99	102
13			97		103	100	102
14			96		104	98	101

【0 8 9 0】

実施例 7 0 . 複合体 1 4 の合成

P E G - アジド - F c (配列番号 3 5) 及び I n t - 7 (実施例 1 9) を使用して標題複合体を複合体 1 3 a (実施例 6 1) と同様に調製した。精製された最終生成物の M a l d i T O F 分析で平均質量は 5 6 , 5 0 2 . D a であった (D A R = 2 . 1) 。収率 4 3 . 4 m g 、 4 3 . 4 % 。

【0 8 9 1】

実施例 7 1 . 複合体 1 5 の合成

この複合体は P E G 4 - アジド - F c (配列番号 3 5、実施例 6 1) 及び I n t - 1 2 (実施例 4 6) によって実施例 6 2 (複合体 1 3 a) と同様に調製された。精製された最終生成物の M a l d i T O F 分析で平均質量は 5 6 , 5 2 8 . D a であった (D A R = 2 . 2) 。収率 4 0 . 0 m g 、 4 0 . 0 % 。

【0 8 9 2】

実施例 7 2 . 複合体 1 6 の合成

この複合体は P E G 4 - アジド - F c (配列番号 3 5、実施例 6 1) 及び I n t - 1 0 (実施例 3 1) によって実施例 6 2 (複合体 1 3 a) と同様に調製された。精製された最終生成物の M a l d i T O F 分析で平均質量は 5 6 , 5 0 7 . D a であった (D A R = 2 . 1) 。収率 4 1 . 7 m g 、 4 2 % 。

【0 8 9 3】

実施例 7 3 . I n t - 1 9 の合成

10

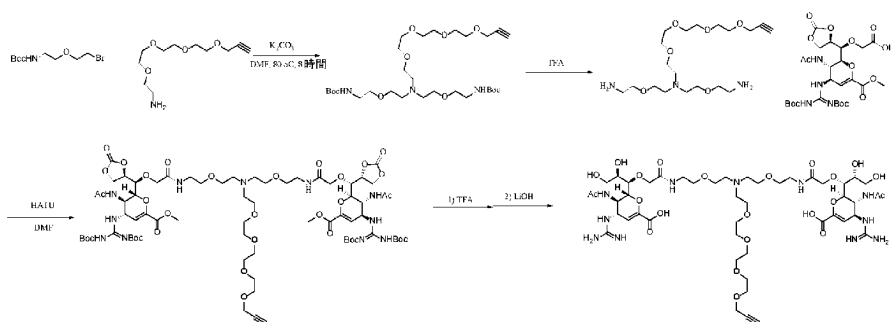
20

30

40

50

【化 4 8 2】

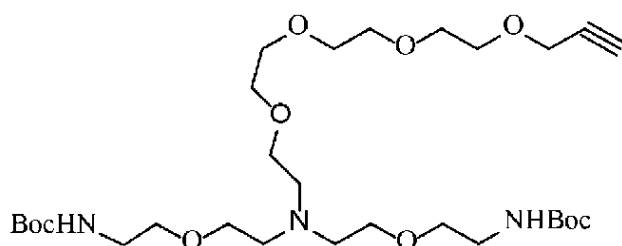


10

【 0 8 9 4】

ステップ a .

【化 4 8 3】



20

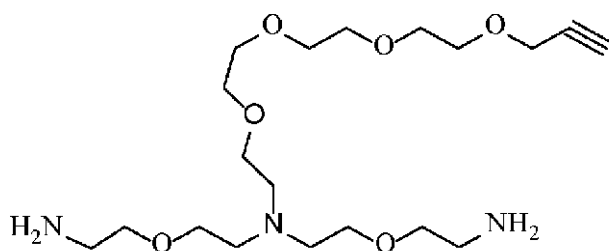
【2-(2-ブロモエトキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチル(1.8g、6.6mmol)とプロパルギル-PEG4アミン(0.7g、3.0mmol)とを30mLのDMFの中に含んだ溶液に、炭酸カリウム(1.2g、9mmol)を添加した。反応物を80℃で6時間攪拌し、その後、DCM(200mL)とブライン(50mL)との間で分画した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過してすぐに、得られた濾液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として含んだ10%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH(登録商標)液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー(RPLC)によって精製した。生成物の収率1.0g、65%。LCMSでの実測イオン(複数可): $M/2 + H = 606.4$ 。

30

【 0 8 9 5】

ステップ b .

【化 4 8 4】



40

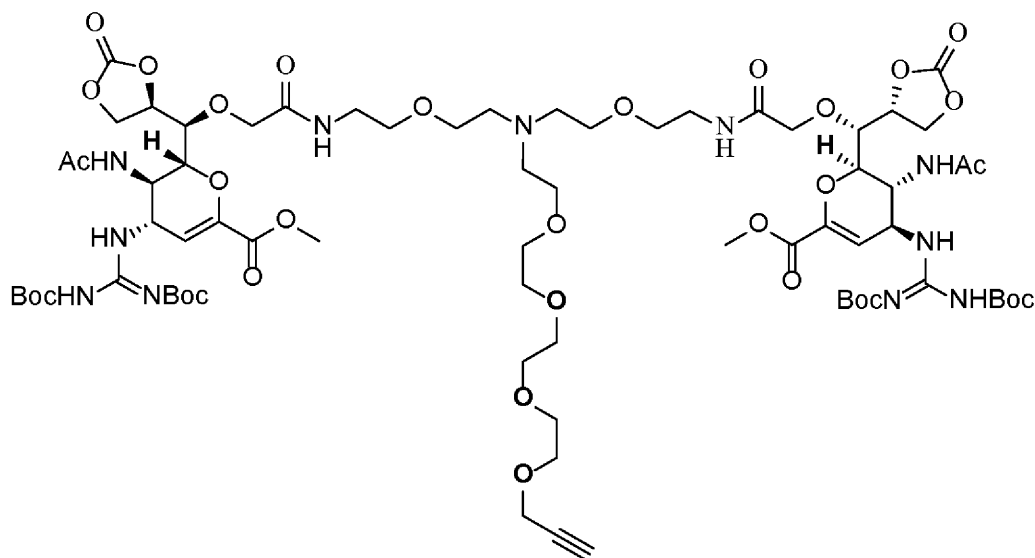
先のステップからの生成物(1.0g、1.6mmol)を室温で0.5時間、TFA(10mL)で処理し、その後、濃縮乾固し、さらに精製せずに次のステップに使用した。このステップでの収量は定量的であった。LCMSでの実測イオン(複数可): $M/2 + H = 406.3$ 。

【 0 8 9 6】

ステップ c .

50

【化 4 8 5】



10

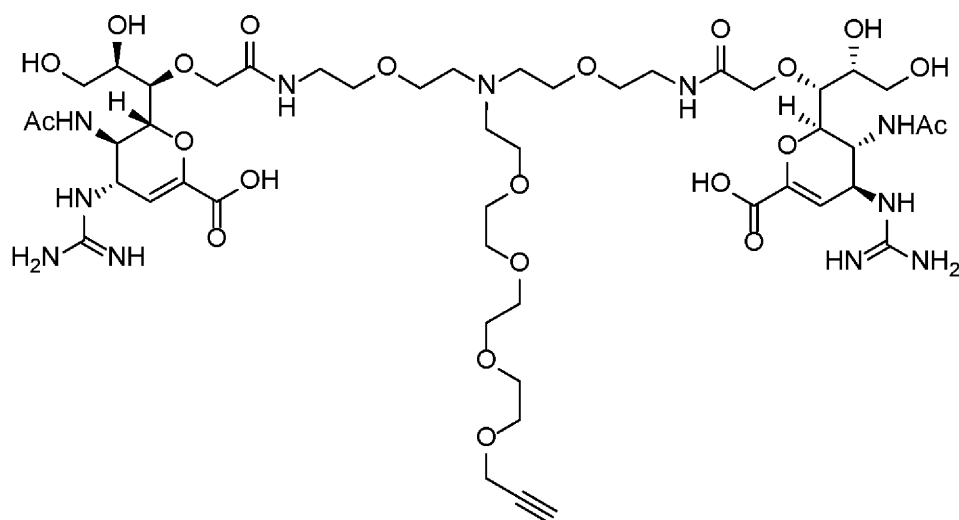
先のステップからの生成物（120mg、0.17mmol）を、エーテルザナミビル酸（230mg、0.38mmol、実施例31）を10mlのDMFの中に入れた溶液で処理した。この溶液にEDC（100mg、0.5mmol）、HOBt（65mg、0.5mmol）及びDIEA（0.14ml、1mmol）を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、その後、調整剤としてのTFAを含んでいない10%～100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率180mg、60.2%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 816.9$ 。

20

【0897】

ステップd.

【化 4 8 6】



30

40

先のステップからの生成物（180mg、0.11mmol）を室温で30分間、トリフルオロ酢酸（2mL）で処理した。得られた溶液を濃縮し、水（2mL）に溶解させ、その後、水酸化リチウム（24mg、1mmol）が水（1mL）に溶解した溶液で処理した。得られた溶液を10分間攪拌し、その後、0.1mLの酢酸でクエンチさせた。溶液を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%～50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用

50

いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率 140 mg、52%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $M/2 + H = 575.8$ 、 $M/3 + H = 384.2$ 。

【0898】

実施例 74. 複合体 17 の合成

この複合体は、PEG4-アジド-Fc（配列番号 35、実施例 61）及び Int-19（実施例 73）によって実施例 62（複合体 13a）と同様に調製された。精製された最終生成物のMALDI-TOF分析で平均質量は 56,672 Daであった（ $DAR = 2.2$ ）。収率 36.7 mg、36.7%。

【0899】

実施例 75. Int-20 の合成

10

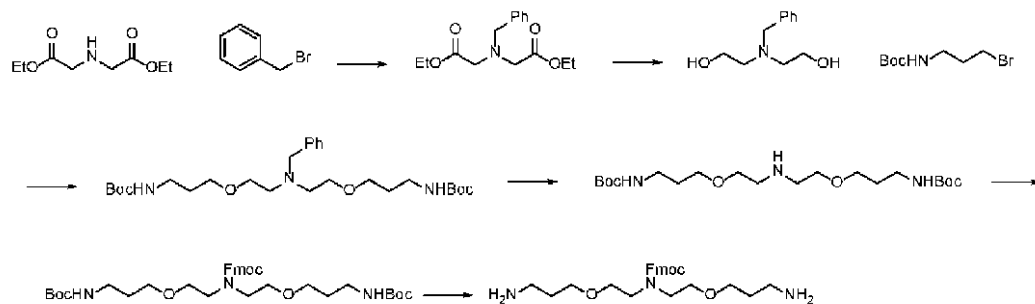
20

30

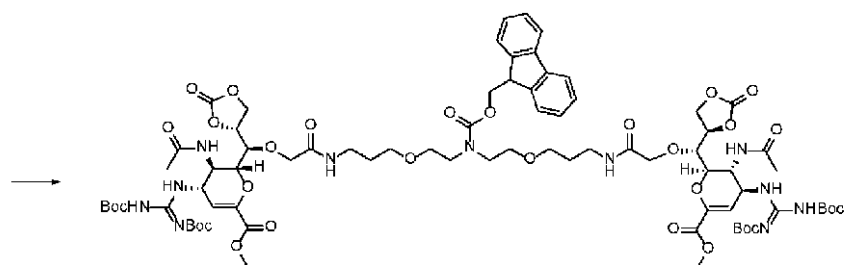
40

50

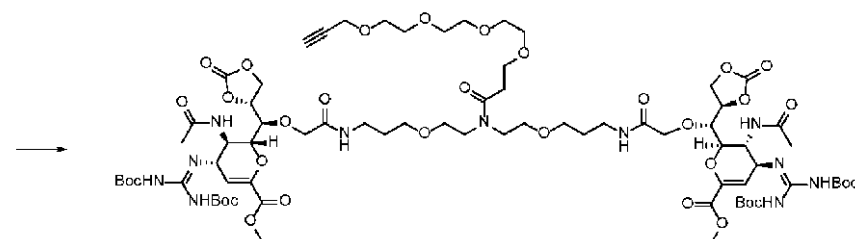
【化 4 8 7】



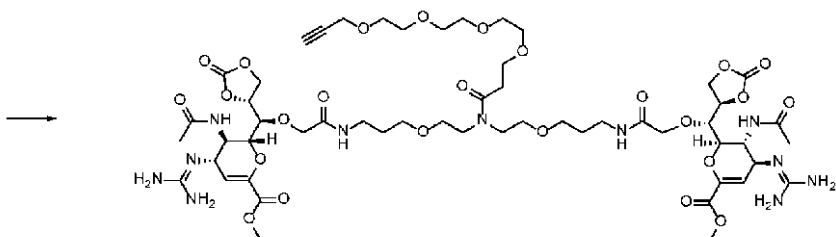
10



20



30

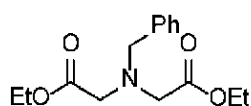


40

【0 9 0 0】

ステップ a .

【化 4 8 8】



イミノニ酢酸ジエチル (3.1 g、16.06 mmol) の無水 DMF (36 mL) 溶液に、臭化ベンジル (2.38 mL、19.64 mmol) 及び炭酸カリウム (6.44

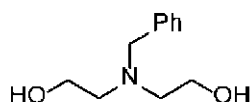
50

g、46.46 mmol) を添加した。得られた混合物を70℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水希釈し、第三ブチルメチルエーテル (3×100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、その後、濃縮した。残渣を順相シリカゲルクロマトグラフィー (Isco、0~10%の酢酸エチル及びヘキサン) によって精製した。収率3.13 g、69.8%。LCMSでの実測イオン: [M+H]⁺ = 280.2。

【0901】

ステップb.

【化489】

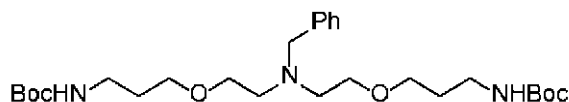


ステップaからのジエチルエステル (3.2 g、11.2 mmol) の無水THF (5 mL) 溶液を、LiAlH₄ (425 mg、14.2 mmol) を含んだTHF (2 mL) が入った丸底フラスコに窒素ガス下で0℃でゆっくり添加した。シリンジをTHF (2×5 mL) ですすいだ。得られた混合物を一晩かけてゆっくり室温に温めた。メタノール (2 mL) をゆっくり添加して反応物をクエンチさせ、続いてNaOH水 (1 mL) を添加した。得られた混合物を1時間攪拌し、その後、真空下で濾過した。濾液を濃縮し、精製せずに次のステップに使用した。収率2.4 g、109%。LCMSでの実測イオン: [M+H]⁺ = 196.2。

【0902】

ステップc.

【化490】

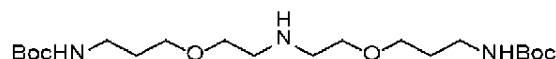


先のステップからの生成物 (1.02 g、5.24 mmol) を含んだ無水THF (4 mL) を、NaH (純度60%、2.09 g、52.4 mmol) 及びTHF (5 mL) が入ったフラスコに0℃で窒素ガス下でゆっくり添加した。得られた混合物を1時間攪拌し、続いて、3-(Boc-アミノ)プロピルブロミド (3.8 g、15.7 mmol) を含んだTHF (20 mL) を滴加した。反応混合物をゆっくり室温に温め、3日間攪拌した。反応物を0℃に冷却し、その後、水 (6 mL) でクエンチさせ、1時間攪拌した。それを酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl水溶液及びブラインで洗浄した。それをNa₂SO₄で乾燥させ、濾過及び濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィー (Isco、0~5%のメタノール及びジクロロメタン) によって精製した。収率984 mg、37%。LCMSでの実測イオン [M+H]⁺ = 510.0。

【0903】

ステップd.

【化491】



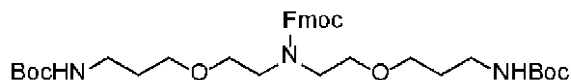
水酸化パラジウム (543 mg、0.77 mmol) を、ステップcの生成物 (985.3 mg、1.93 mmol) を含んだ無水メタノール (19.5 mL) が入ったフラスコにH₂雰囲気下で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いでそれをセ

ライトのパッドで濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮した。残渣を精製せずに次のステップへ移した。収率 828.6 mg、102%。LCMSでの実測イオン $[M+H]^+ = 420.0$ 。

【0904】

ステップ e.

【化492】



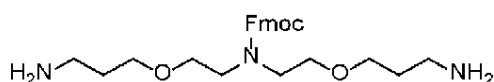
10

ステップ d の生成物 (829 mg、1.97 mmol) を含んだ $H_2O : THF$ (1 : 1、16 mL) を $0^\circ C$ まで冷却した。この溶液に Na_2CO_3 (314 mg、2.96 mmol) を添加し、続いて Fmoc-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (826 mg、2.37 mmol) を添加した。得られた混合物を室温に温め、LCMSによって終了となるまで攪拌し、その後、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過及び濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィー (Isco、0~60%の酢酸エチル及びヘキサン) によって精製した。収率 784 mg、62%。LCMSでの実測イオン $[M+H-Boc]^+ = 542.0$ 。

【0905】

ステップ f.

【化493】



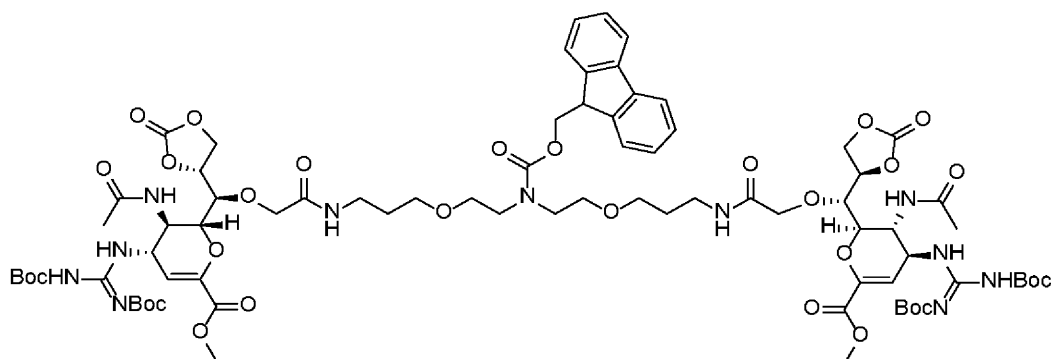
20

ステップ e の生成物 (1.01 g、1.57 mmol) を室温で 1 時間、TFA (5 mL) 及び CH_2Cl_2 (9 mL) の中で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を RPLP (Isco、調整剤を含んでいない 5~100% のメタノール及び水) によって精製した。収率 903 mg、86%。LCMSでの実測イオン $[M+H]^+ = 442.2$ 。

【0906】

ステップ g.

【化494】



30

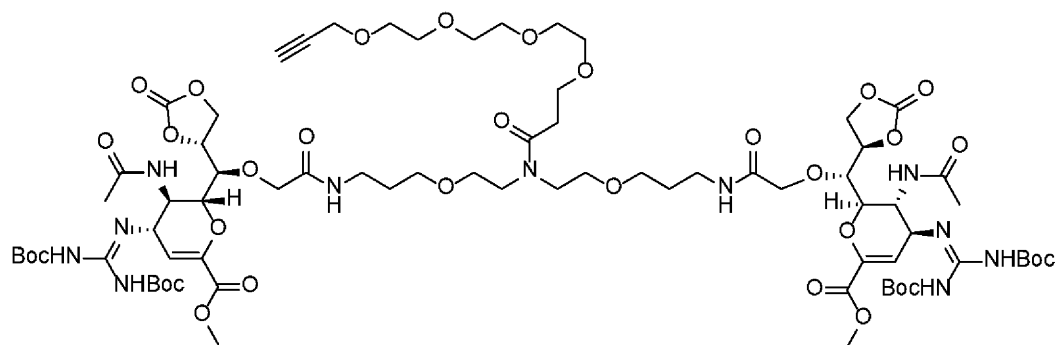
40

エーテルザナミビル酸 (340 mg、0.49 mmol) と、ステップ f の生成物 (111 mg、0.25 mmol、実施例 31) と、HATU (206 mg、0.53 mmol) とを無水 DMF (3 mL) 中に含んだ混合物に、DIEA (162 mg、1.23 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いでそのまま RPLC (Isco、調整剤を含んでいない 30~100% のメタノール及び水) で精製した。収率 249 mg、61%。LCMSでの実測イオン $[(M+2H)/2]^+ = 833.8$ 。

【0907】

50

ステップ h .
【化 4 9 5】



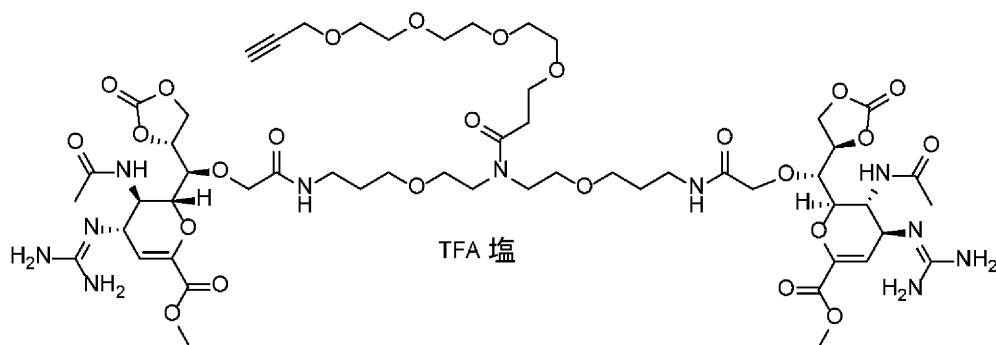
10

ステップ g の生成物 (249 mg、0.15 mmol) の無水 DMF (0.5 mL) 溶液に、S i l a M e t S チオール (1.2 g、1.47 mmol) 及び 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (12 mg、0.07 mmol) を添加した。得られた混合物を 1.5 時間攪拌し、その後、濾過して直接、H A T U (69 mg、0.18 mmol)、プロパルギル P E G - 4 酸 (43 mg、0.16 mmol) 及び D I E A (43 mg、0.33 mmol) が入ったバイアル (b y w a y o f l) で受けた。反応混合物を 1 時間攪拌し、次いでそのまま R P L C (I s c o、調整剤を含んでいない 30 ~ 100 % のメタノール及び水) で精製した。収率 298 mg、118 %。L C M S

20

【0908】

ステップ i .
【化 4 9 6】



30

ステップ h の生成物 (298 mg、0.18 mmol) を T F A (3 mL) 及び C H ₂ C l ₂ (3 mL) に溶解させ、溶液を室温で 16 時間攪拌した。次いでそれを減圧下で濃縮し、H P L C (A C C Q I s c o、0.1 % の T F A を調整剤として使用した 0 ~ 25 % のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 112 mg、44 %。L C M S での実測イオン [(M + 2 H) / 2] + = 643.8、及び [(M + 3 H) / 3] + = 429.6。

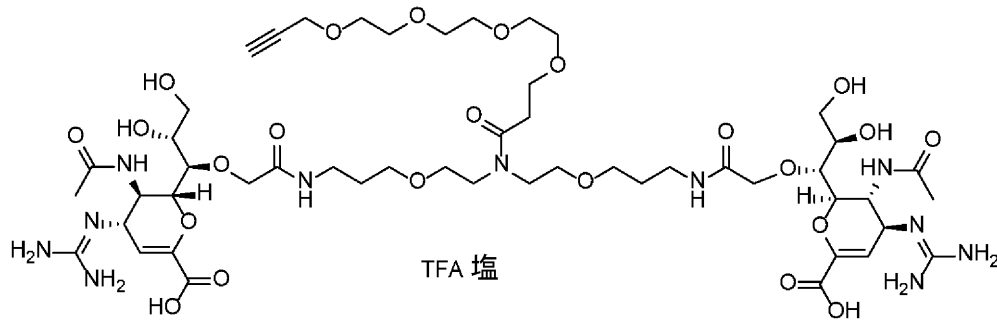
40

【0909】

ステップ j .

50

【化 4 9 7】



10

ステップ i の生成物 (112 mg、0.072 mmol) を MeOH (4 mL) 及び水 (2 mL) の中に含んだ溶液に、LiOH (10.6 mg、0.43 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、その後、TFA で酸性化し、減圧下で濃縮した。残渣を HPLC (ACCO Isco、0.1% の TFA を調整剤として使用した 0 ~ 25% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 37 mg、36%。LCMS での実測イオン $[(M+2H)/2]^+ = 603.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 402.9$ 。

【0910】

実施例 76. 複合体 18 の合成

アジド官能化非グリコシル化 Fc (100 mg、5.4 mL、1.87 μ mol、配列番号 35) の溶液を、アルキン誘導体化低分子 (16.1 mg、0.011 mmol、Int-20) が入った 15 mL 容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム (149 mg、0.75 mmol、0.25 M) と硫酸銅 (II) (2.4 mg、0.015 mmol、0.005 M) と BTAA (25.8 mg、0.6 mmol、0.02 M) とを PBS 7.4 緩衝液 3 mL の中に含んだ予混合溶液に添加した。得られた溶液を穏やかに一晩振盪した。それをプロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィー (実施例 10 の一般複合体精製プロトコル参照) で精製した。精製された最終生成物の MalDI TOF 分析で平均質量は 56826 Da であった (DAR 2.2)。収率 36.64 mg、37%。

20

30

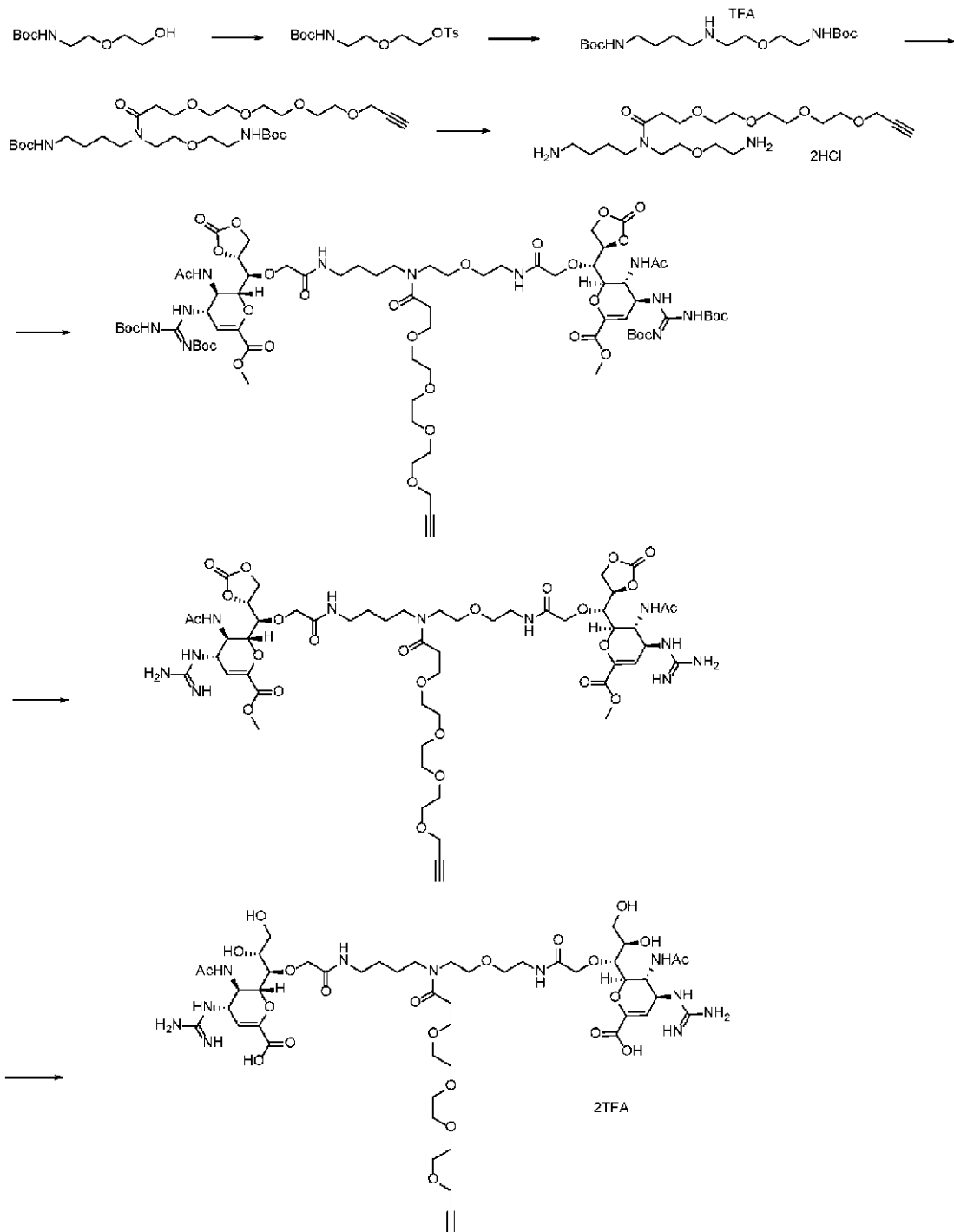
【0911】

実施例 77. Int-21 の合成

40

50

【化 4 9 8】



10

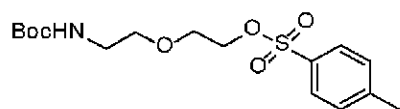
20

30

【 0 9 1 2】

ステップ a .

【化 4 9 9】



2- (2- Boc- アミノエトキシ) エタノール (6.15 g、30 mmol) の無水 DCM (60 ml) 溶液に、DIPEA (7.8 g、60 mmol) 及び DMAP (366.6 mg、3 mmol) を添加した。その後、p-トルエンスルホニルクロリド (6.

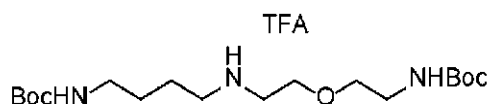
50

86 g、36 mmol) を数回に分けて30分かけて添加した。得られた混合物を3日間攪拌し、それをロータリーエバポレーションによって濃縮し、RPLC (調整剤を含まない20%~70%のアセトニトリル/水) によって精製した。収率3.71 g、34.4%。LCMSでの実測イオン: $[M - Boc + H]^+ = 260$ 。

【0913】

ステップb.

【化500】



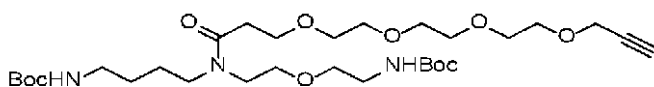
10

ステップaの生成物(2.1 g、5.83 mmol)の無水THF(10 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(1.24 g、11.7 mmol)及びモノ-N-Boc-1,4-ジアミノブタン(1.32 g、7 mmol)を添加した。得られた混合物を60℃で1日間加熱した。その後、塩を濾別し、濾液をロータリーエバポレーションによって濾過した。残渣をRPLC(100 g、0.1%のTFAを調整剤として使用した5~50%のアセトニトリル及び水)によって精製した。収率1.94 g、88.6%。LCMSでの実測イオン: $[M + H]^+ = 376.0$ 。

【0914】

ステップc.

【化501】



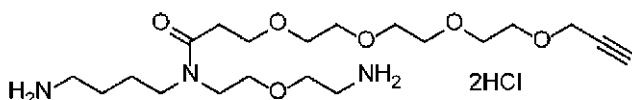
20

PEG-4酸プロパルギル(781 mg、3 mmol)とHATU(1.14 g、3 mmol)とを無水DMF(3 mL)中に含んだ溶液に、DIPEA(390 mg、3 mmol)を添加し、続いて、ステップbの生成物(940 mg、2.5 mmol)とDIPEA(390 mg、3 mmol)とを無水DMF(3 mL)中に含んだ溶液を添加した。反応混合物を30分間攪拌し、次いでそのままRPLC(100 g、0.1%のTFAを調整剤として使用した5~80%のアセトニトリル及び水)で精製した。収率960.2 mg、65.3%。LCMSでの実測イオン: $[M + H]^+ = 618.3$ 、 $[M - Boc + H]^+ = 518.3$ 。

【0915】

ステップd.

【化502】



30

40

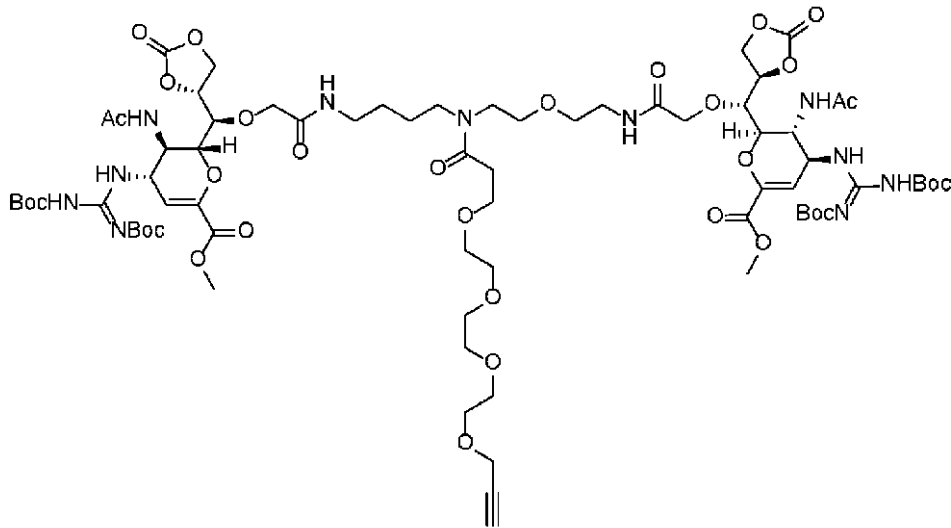
ステップcの生成物(960.2 mg、1.63 mmol)を無水THF(6 mL)に溶解させた。4NのHClのジオキサン(4 mL)溶液を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を水(3 mL × 3)及び酢酸エチル(10 mL)で抽出した。合わせた水層を凍結乾燥させた。収率760 mg、95.1%。LCMSでの実測イオン: $[M + H]^+ = 418.0$ 。

【0916】

ステップe.

50

【化 5 0 3】



10

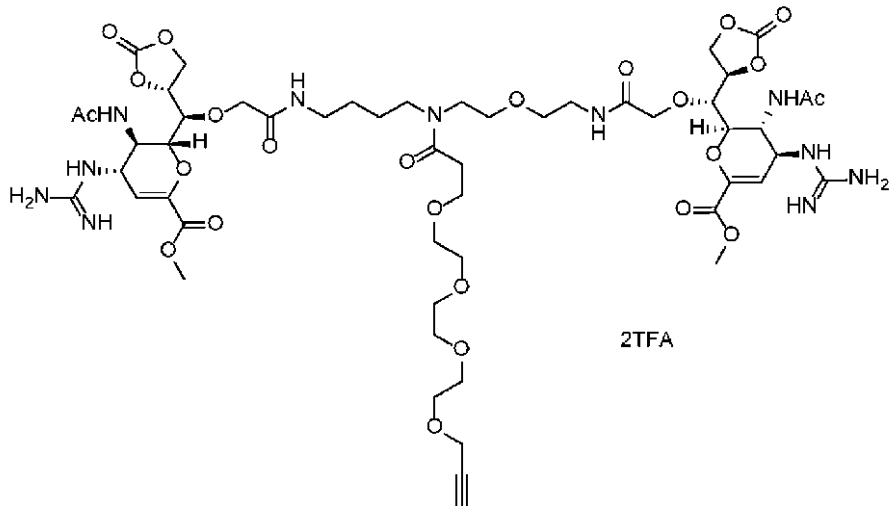
エーテルザナミビル酸（315mg、0.5mmol）とHATU（190mg、0.5mmol）とを無水DMF（1ml）中に含んだ混合物に、ステップdのジアミン生成物（148mg、0.3mmol）とDIPEA（165mg、1.5mmol）とを無水DMF（1ml）中に含んだ溶液を数回に分けて20分かけて添加した。添加後、反応物をさらに30分間攪拌し、そのままRPLC（50g、0.1%のTFAを調整剤として使用した30～90%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率233mg、56.7%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=821.3$ 。

20

【0917】

ステップf.

【化 5 0 4】



30

40

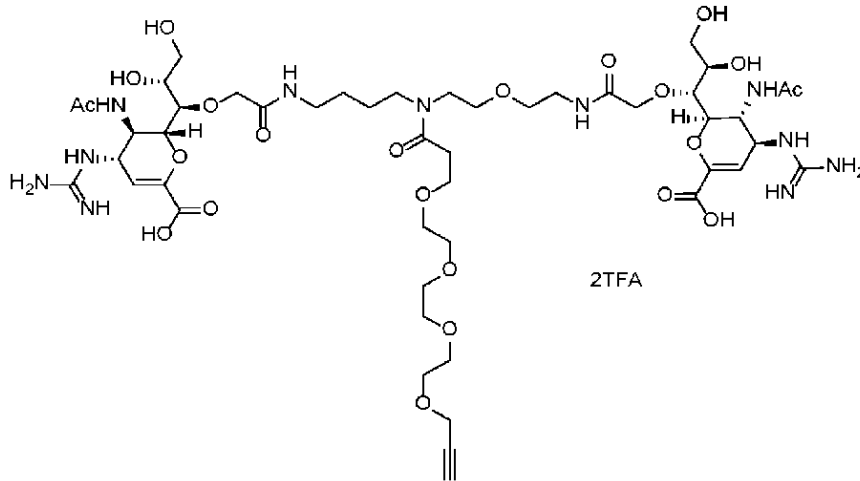
ステップeの生成物（233mg、0.142mmol）をTFA（1.5ml）に溶解させ、溶液を30℃で30分間加熱した。次いでそれを濃縮し、そのままRPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した0～30%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率120mg、57.4%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=621.4$ 、 $[(M+3H)/3]^+=414.7$ 。

【0918】

ステップg.

50

【化 5 0 5】



10

ステップ f の生成物 (120 mg、0.0816 mmol) の MeOH (2 ml) 溶液に、LiOH-水和物 (63 mg、1.5 mmol) の水 (2 ml) 溶液を添加した。得られた混合物を 1.5 時間攪拌し、その後、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を 4 N の HCl のジオキサン (0.5 ml) 溶液で酸性化し、HPLC (0.1 % の TFA を調整剤として使用した 0 ~ 15 % のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 98.2 mg、86.6 %。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 581.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 388.2$ 。

20

【0919】

実施例 78. 複合体 19 の合成

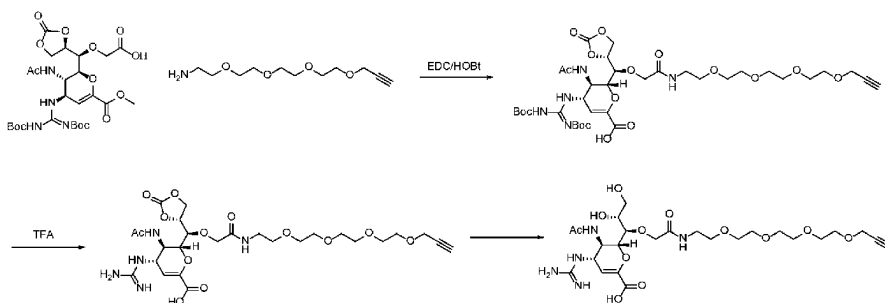
この複合体は、PEG4-アジド-Fc (配列番号 35、実施例 61) 及び Int-21 (実施例 78) によって実施例 62 (複合体 13a) と同様に調製された。精製された最終生成物の MALDI-TOF 分析で平均質量は 56,548. Da であった (DAR = 2.1)。収率 39.7 mg、39.7 %。

【0920】

実施例 79. Int-22 の合成

30

【化 5 0 6】



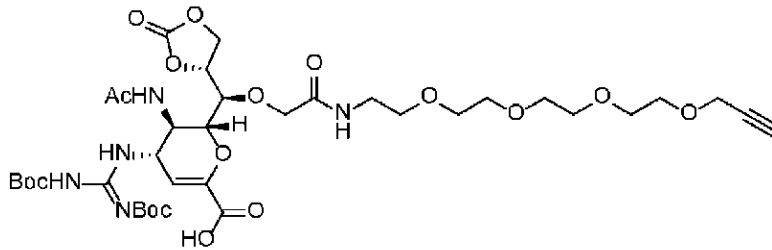
40

【0921】

ステップ a.

50

【化507】

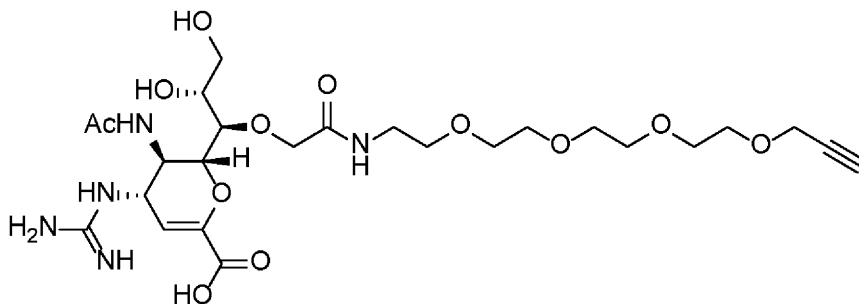


エーテルザナミビル酸（1.8 g、2.8 mmol 実施例31）とプロパルギル-PEG4-アミン（0.82 g、3.5 mmol、1.2当量）とをジクロロメタン（50 mL）中に含んだ混合物に、EDC（1.0 g、5 mmol）、HOBt（0.65 g、5 mmol）、及びDIEA（1.4 mL、10 mmol）を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、濃縮し、調整剤としての0.1%のTFAを含んでいない10%~100%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率1.35 g、50.2%。LCMSでの実測イオン（複数可）：M+H=830.4。

【0922】

ステップb.

【化508】



先のステップからの生成物（1.35 g、1.6 mmol）をトリフルオロ酢酸（20 mL）で30分間室温で処理した。得られた溶液を濃縮し、水（10 mL）及びMeOH（10 mL）に溶解させ、その後、水酸化リチウム（120 mg、5 mmol）の水（10 mL）溶液で処理した。反応物を攪拌し10分間攪拌し、その後、0.5 mLの酢酸でクエンチさせた。反応物を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として使用した0%~50%のアセトニトリル及び水で溶離させるIsco COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。生成物の収率510 mg、52.8%。LCMSでの実測イオン（複数可）：M+H=604.3。

【0923】

実施例80. 複合体20の合成

この複合体は、PEG4-アジド-Fc（配列番号35、実施例61）及びInt-22（実施例79）によって実施例62（複合体13a）と同様に調製された。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は55,508. Daであった（DAR=2.3）。収率37.0 mg、37.0%。

【0924】

実施例81. Int-23の合成

10

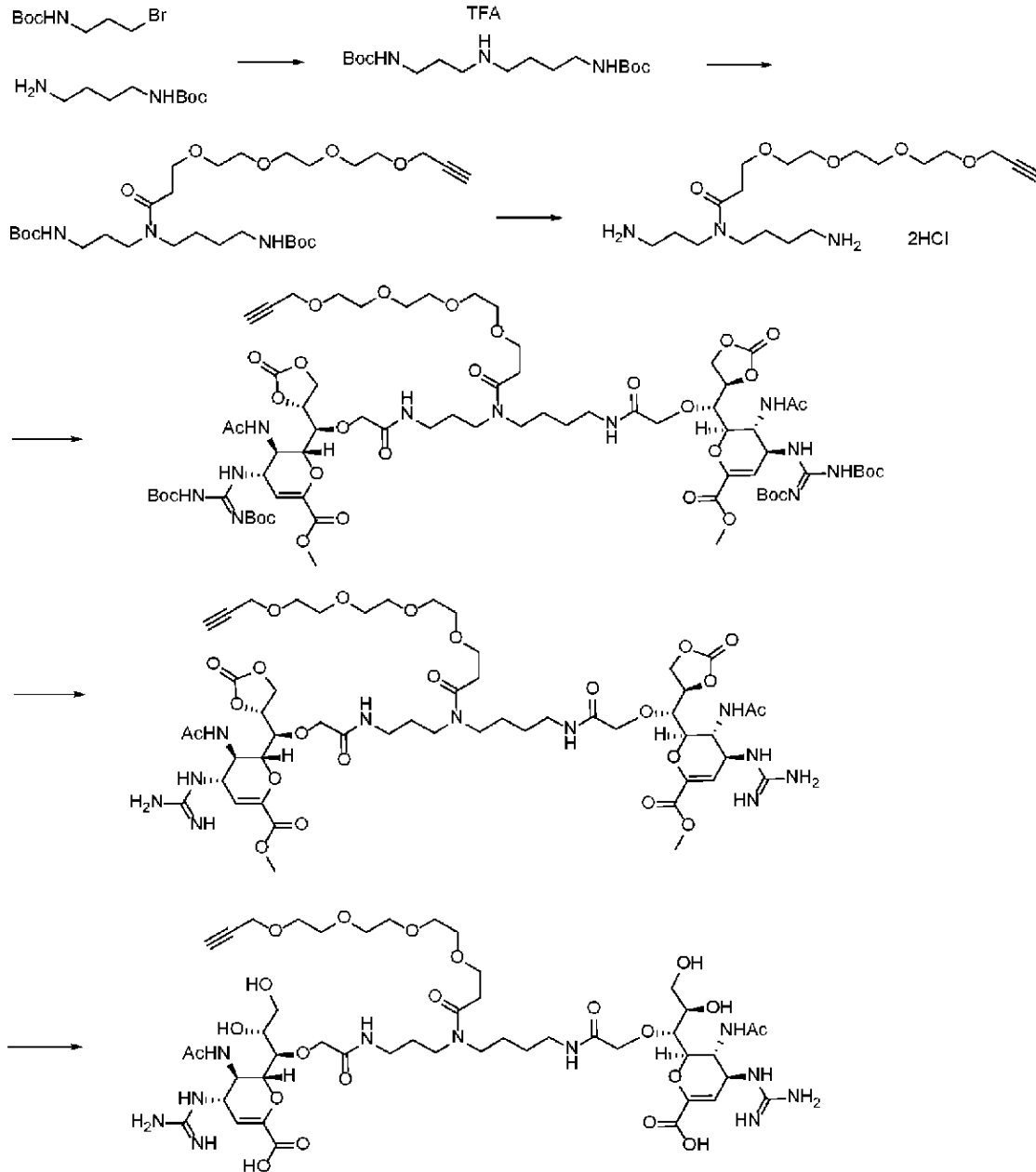
20

30

40

50

【化509】



10

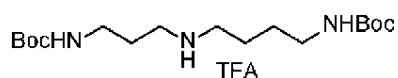
20

30

【0925】

ステップa.

【化510】



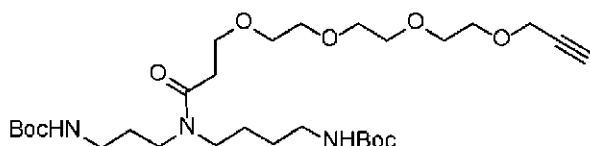
40

N-Boc-1,4-ジアミノブタン (941.5 mg、5 mmol) の無水THF (10 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム (1.06 g、10 mmol) 及び3-(Boc-アミノ)プロピルブロミド (1.43 g、6 mmol) を添加した。得られた混合物を50℃で1日間加熱した。その後、塩を濾過し、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣をRPLC (100 g、0.1%のTFAを調整剤として使用した5~50%のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率1.35 g、58.8%。LCMSでの実測イオン: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 346.0$ 。

【0926】

50

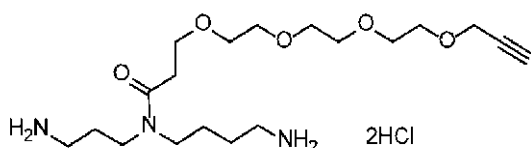
ステップ b .
【化 5 1 1】



PEG-4 酸プロパルギル (781 mg、3 mmol) と HATU (1.14 g、3 mmol) とを無水 DMF (3 mL) 中に含んだ溶液に、DIPEA (390 mg、3 mmol) を添加し、続いて、ステップ a の生成物 (863.8 mg、2.5 mmol) と DIPEA (390 mg、3 mmol) とを無水 DMF (3 mL) 中に含んだ溶液を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いでそのまま RPLC (100 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 5~80% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 1.19 g、81%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 588.3$ 。

【0927】

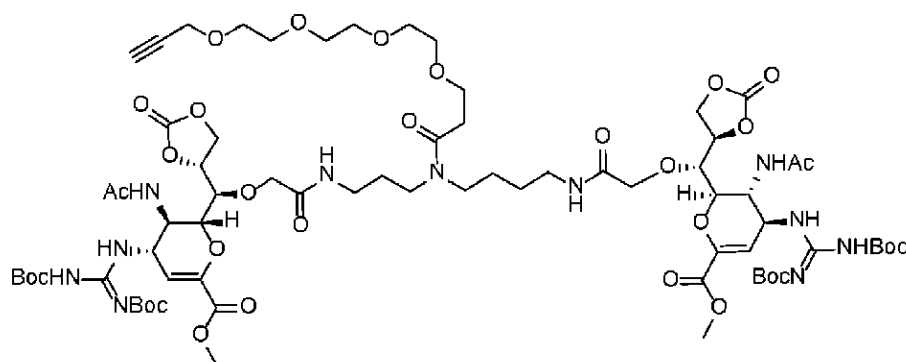
ステップ c .
【化 5 1 2】



ステップ b の生成物 (1.19 g、2.02 mmol) を無水 THF (6 mL) に溶解させた。4 N の HCl のジオキサン (4.5 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 1 日間攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を水 (3 mL × 3) 及び酢酸エチル (15 mL) で抽出した。合わせた水層を凍結乾燥させた。収量 940 mg、定量的収量。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 388.3$ 。

【0928】

ステップ d .
【化 5 1 3】



エーテルザナミビル酸 (315 mg、0.5 mmol、実施例 31) と、HATU (209.1 mg、0.55 mmol) とを無水 DMF (1 mL) 中に含んだ混合物に、DIPEA (65 mg、0.5 mmol) を添加した。5 分後、ステップ c の生成物 (170 mg、0.439 mmol) と DIPEA (130 mg、1 mmol) とを無水 DMF (1 mL) 中に含んだ溶液を数回に分けて 20 分かけて添加した。反応物をさらに 30 分間攪拌し、次いでそのまま RPLC (50 g、0.1% の TFA を調整剤として使用した 30~90% のアセトニトリル及び水) で精製した。収率 208 mg、51.6%。LCM

10

20

30

40

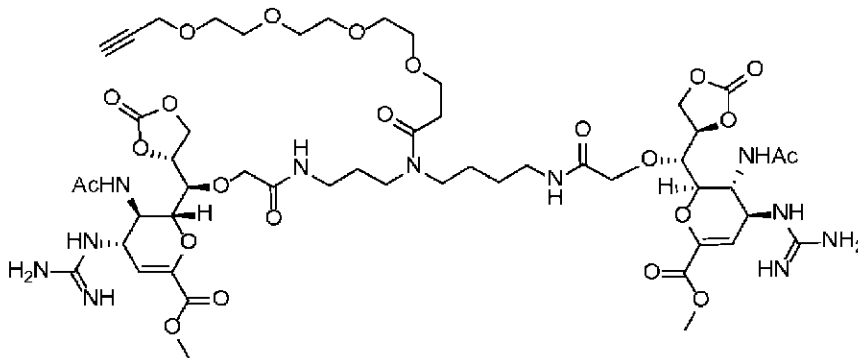
50

Sでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=806.7$ 。

【0929】

ステップe.

【化514】



10

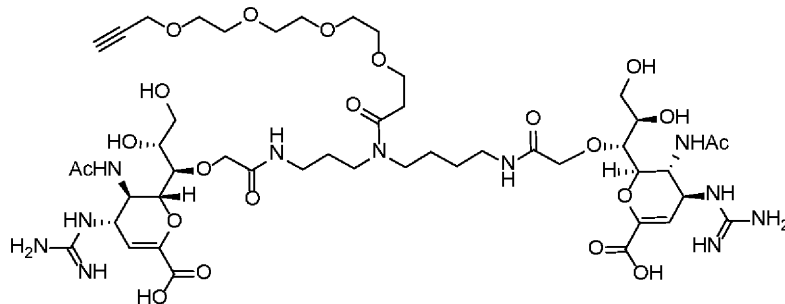
ステップdの生成物（208mg、0.129mmol）をTFA（1.5ml）に溶解させ、溶液を30℃で30分間加熱した。次いでそれをそのままRPLC（100g、0.1%のTFAを調整剤として使用した0～30%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率134mg、72%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=606.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=405.0$ 。

20

【0930】

ステップf.

【化515】



30

ステップeの生成物（134mg、0.093mmol）のMeOH（2ml）溶液に、LiOH-水和物（63mg、1.5mmol）の水（2ml）溶液を添加した。得られた混合物を1.5時間攪拌し、その後、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を4NのHClのジオキサン（0.5ml）溶液によって酸性化し、HPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用して0～15%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率78.4mg、62%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=566.4$ 、 $[(M+3H)/3]^+=378.4$ 。

40

【0931】

実施例82. 複合体21の合成

この複合体は、PEG4-アジド-Fc（配列番号35、実施例61）及びInt-23（実施例81）によって実施例62（複合体13a）と同様に調製された。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は56,503.Daであった（DAR=2.2）。収率34.4mg、34%。

【0932】

実施例83. 細胞変性効果（CPE）アッセイにおける高病原性A型インフルエンザH7N9及び2つのB型インフルエンザ単離物に対する複合体13～21の活性

合計9つの複合体（表38）を、100、10、1及び0.1nMの濃度にしてCPE

50

アッセイにおいてリバビリンと比較した。CPEアッセイは標準的な方法論に従うものであったが、手短に述べると、96ウェルプレート内の80～100%コンフルエントなMDCK細胞の単層を利用した。これに試験品を3反復で添加し、CPE効果が目視で明らかになるまで37℃（+5%のCO₂）でインキュベートした。CPEを認めてからすぐに細胞層を0.011%の中性紅でおおよそ2時間染色した。その後、ソレンセンのクエン酸塩緩衝液／エタノールの50：50混合物を添加し、30分間インキュベートし、その後、分光光度計でA₅₄₀を読み取り、EC₅₀／CC₅₀値を回帰解析によって算出した。

【0933】

全ての複合体はインフルエンザB／Florida／4／2006に対する顕著な活性を有し、EC₅₀値が3.05～33.5nmの範囲であった（表39）。複合体は平均してリバビリンよりも275倍優位な力価を示した（3,250nMのEC₅₀）。100nMよりも大きいEC₅₀を有していた複合体14は例外として、インフルエンザB／Brisbane／60／2008に対する複合体の活性はB／Floridaに対して認められるのと非常に似通っていた。

【0934】

重要なことに、全ての複合体は高病原性インフルエンザA／Anhui／1／2013（H7N9）単離物に対しても非常に活性であった。この単離物に対する全ての複合体の平均EC₅₀は21.2nM（12～28.5nMの範囲）であり、これに比べてリバビリンでは14,000nMであった。最後に、試験した濃度においてMDCK単層に対する複合体の直接的な細胞毒性影響は何ら検出されなかった。

【表38】

表38：複合体及び特性

複合体	Int	Fcドメイン	DAR	リンカー	注記
13	18	配列番号35	2.2	15原子	エーテル、二量体
14	7	配列番号35	2.1	15原子	カルバメート、二量体
15	12	配列番号35	2.2	15原子	エーテル、二量体
16	9	配列番号35	2.1	17原子	エーテル、二量体
17	19	配列番号35	2.2	17原子	エーテル、二量体
18	20	配列番号35	2.2	19原子	エーテル、二量体
19	21	配列番号35	2.1	16原子	エーテル、二量体
20	22	配列番号35	2.3	非該当	エーテル、単量体
21	23	配列番号35	2.2	14原子	エーテル、二量体

10

20

30

40

50

【表 3 9】

表 3 9 : インフルエンザ亜型に対するCPEアッセイにおける複合体の活性

複 合 体	EC50 (nM)*		
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	B/Brisbane/60/2008	B/Florida/4/2006
	(人鳥共通感染症 (zoonotic aby way ofn))	(ビクトリア系統)	(山形系統)
リバビリン	14000	3300	3250
13	24	21	33.5
14	12	>100	18.5
15	21.5	5.95	4.6
16	28.5	14.5	11
17	28**	11	13
18	31	4.35	3.05
19	14.5	6.8	4.55
20	20.5	12.5	14.5
21	17.5	4.05	3.05
* 2 つの値の平均 (V I S + N R)			
** V I S で 2 8 、 N R で 1 0 0 超の E C 5 0			

【0 9 3 5】

実施例 8 4 . 複合体 2 2 の合成

ステップ a . P E G 4 - アジド I V I G の合成

0 . 0 5 M の P E G 4 - アジド N H S エステルの D M F / P B S 溶液の調製 : 6 . 0 5 m g の P E G 4 - アジド N H S エステルを 0 . 0 5 0 m L の D M F に 0 ° C で溶解させ、0 . 2 5 0 m L の P B S 1 × 緩衝液を 0 ° C で添加することによって 0 . 3 0 5 m L に希釈した。この溶液を、この P E G 4 - アジド N H S エステルの P B S 溶液の当量の調節によって様々な D A R 値を有する他の P E G 4 - アジド I V I G を調製するために使用した。

【0 9 3 6】

P E G 4 - アジド I V I G の調製 : 0 . 0 5 M の P E G 4 - アジド N H S エステルの P B S 緩衝液溶液 (0 . 3 0 1 m L 、 1 5 . 0 μ m o l 、 5 . 5 当量) を I V I G (静脈注射用免疫グロブリン、B a x t e r) の溶液 (4 0 7 m g を 9 . 2 5 m L の p H 7 . 4 の P B S の中に含んだもの、M W 約 1 4 8 8 6 3 D a 、 1 . 9 6 8 μ m o l) に添加し、混合物を周囲温度で穏やかに 1 2 時間振盪した。遠心濃縮器 (1 0 0 , 0 0 0 M W C O) を使用して溶液を約 1 . 5 m L の体積に濃縮した。粗混合物を P B S p H 7 . 4 で 1 : 1 0 に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計 3 回繰り返した。この洗浄手順によって低分子試薬が除去された。濃縮された I V I G - P E G 4 - アジドを p H 7 . 4 の P B S 1 × 緩衝液で 9 . 2 5 m L に希釈してクリック複合体形成に備えた。精製された材料を、N A N O D R O P (商標) U V 可視分光光度計を使用して (I V I G のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて) 定量した。精製後の収量は定量的である。

【0 9 3 7】

ステップ b . 複合体の合成

クリック試薬溶液を調製した : 0 . 0 0 5 0 M の C u S O ₄ を含んだ P B S 緩衝液溶液 : 1 0 . 0 m g の C u S O ₄ を 1 2 . 5 3 m L の P B S × 1 に溶解させ、その後、0 . 0 0 5 0 M の C u S O ₄ 溶液を 6 . 0 0 m L 取り、5 7 . 7 m g の B T T A A (C A S 番号 1 3 3 4 1 7 9 - 8 5 - 9) 及び 2 9 7 . 6 m g のアスコルビン酸ナトリウムを添加してクリック試薬溶液 (0 . 0 0 5 0 M の C u S O ₄ 、 0 . 0 2 0 M の B T T A A 、 及び 0 . 2 5 M のアスコルビン酸ナトリウム) を得た。

【0 9 3 8】

アジド官能化 I V I G (1 4 0 m g 、 3 . 1 7 m L 、 0 . 9 3 6 μ m o l 、 I V I G - リンカー 1 - アジド) の溶液を、アルキン誘導体化低分子 (8 . 4 m g 、 0 . 0 0 6 1 8

mmol、6.6当量、実施例60に記載のもの)が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、1.50mLの上記クリック試薬溶液(L-アスコルビン酸ナトリウム、0.25M、74.2mg、0.374mmol、硫酸銅(II)0.0050M、1.2mg、0.0075mmol、及びBTAA 0.020M、12.9mg、0.0300mmol)。得られた混合物を穏やかに一晩振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した(実施例10の複合体精製プロトコル参照)。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は151873Daであった(DAR=2.7)。収量51.0mg、収率36%。

【0939】

実施例85. 複合体23の合成

複合体23は、クリック複合体形成ステップにおいて適切なアルキン官能化低分子(実施例81に記載のInt-23)を代わりに使用して複合体22と同様に調製された。

【0940】

実施例86. 複合体24の合成

複合体24は、クリック複合体形成ステップにおいて適切なアルキン官能化低分子(実施例19に記載のもの)を代わりに使用して複合体22と同様に調製された。

【0941】

実施例87. 致死性マウスモデルにおけるB型インフルエンザに対する複合体13、14及び21の有効性

複合体を雌のBALB/cマウス(Charles River Laboratories、6~8週齢)における致死性B型インフルエンザのインフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス(B/Malaysia/2506/04)は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験はマウス5匹の群を11個含んでいた。0日目に全てのマウスを、ケタミン/キシラジン(それぞれ150及び10mg/kg)の混合物で麻酔した後にLD95の3倍のウイルスで30µLの体積の鼻腔内接種によって攻撃した(マウス1匹あたりおよそ1E4個)。

【0942】

ウイルス攻撃の2時間後に、試験品、ビヒクル(PBS)またはFcのみの対照(hIgG1-Fc)の単回静脈注射処置を全ての群に施した。試験では、同一のFc単量体に複合したInt-18、Int-7及びInt-23(それぞれ複合体13、14及び21)を3.0、1.0及び0.3mg/kgで評価した。マウスを2週間追跡評価し、体重減少が20%を超えるかまたは瀕死状態にあると認められる動物を死亡と記録した。

【0943】

ビヒクルまたはFcのみの対照で処置した全てのマウスは7日目までに死に至った。対照的に、複合体13、14及び21を施したマウスは、0.3mg/kgの単回静脈注射用量を受けた後に完全に保護された(表40)。予想通り、1.0または3.0mg/kgの複合体を受けている群は同様に完全に保護された。B型インフルエンザに対する全ての複合体の力価は、試験全体を通してどの複合体処置群でも5%未満の一時的体重減少を示している毎日の体重測定(表41)によってさらに支持された。A型インフルエンザH1N1及びH3N2亜型に対して、用量による複合体13、14及び21の活性は複合体6の活性と同程度である。複合体6及び14は同一の(Int-7に対応する)標的指向性部分を有するので、単一の複合体が、優勢な季節性インフルエンザ型(A型インフルエンザ(H1N1)、A型インフルエンザ(H3N2)及びB型インフルエンザ)に対して活性であり得る。

10

20

30

40

50

【表 4 0】

表 4 0. 試験終了時（14日目）の死亡率データ。マウス5匹の平均；ログランク（マンテルーコックス）検定で算出されたp値

化合物	投薬量 (mg/kg)	生存%	ビヒクルに対する有意性 (p 値)
ビヒクル (PBS)	非該当	0	非該当
Fc 単独	3.0	0	p=1
複合体 13	0.3	100	(0.0027)
	1.0	100	(0.0027)
	3.0	100	(0.0027)
複合体 14	0.3	100	p=0.0027
	1.0	100	p=0.0027
	3.0	100	p=0.0027
複合体 21	0.3	100	(0.0027)
	1.0	100	(0.0027)
	3.0	100	(0.0027)

【0944】

【表 4 1】

表 4 1：マウス体重データ（0日目と比較したときのBW%）。マウス5匹の平均；*群内で最初の動物が死に至った時点でデータ非載録

攻撃後 日数	ビヒクル (PBS)	Fc 単独	複合体 14 (mg/kg)		
		3.0	0.3	1.0	3.0
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	98.1	98.1	99.3	99.1	96.5
2	99.6	96.7	98.6	98.6	98.3
3	96.4	94.9	96.8	97.0	98.7
4	89.8	87.8	98.4	97.5	97.8
5	83.6	80.8	97.4	97.8	98.0
6	79.0	76.1	96.9	98.3	99.7
7	*	*	99.2	100.5	100.6
8	*	*	100.3	101.9	101.1
9	*	*	102.5	100.4	100.6
10	*	*	100.6	102.0	101.2
11	*	*	100.9	100.9	100.9
12	*	*	101.8	101.7	101.8
13	*	*	101.4	101.7	101.4
14	*	*	102.2	102.6	102.2

【0945】

実施例 88. 複合体 25、複合体 26、複合体 27 及び複合体 28 のための PEG4-
アジドFc の合成

0.05 MのPEG4-アジドNHSエステルのDMF/PBS ×1 溶液の調製：27.40 mgのPEG4-アジドNHSエステルを0.155 mLのDMFに0℃で溶解させ、1.200 mLのPBS 1×緩衝液を0℃で添加することによって希釈した。この溶液を、このPEG4-アジドNHSエステル PBS ×1 溶液の当量の調節によって様々なDAR値を有する他のPEG4-アジドFcを調製するために使用した。

【0946】

PEG4-アジドFc（配列番号48）の調製：0.05 MのPEG4-アジドNHSエステル PBS ×1 緩衝液溶液（0.0984 mL、4.92 μmol、2.5当量）を、h-IgG1 Fc（配列番号48）の溶液（234 mgを13.605 mLのpH 7.4のPBSの中に含んだもの、MW約57,976 Da、4.036 μmol）に添加し、混合物を周囲温度で2時間、穏やかに振盪した。遠心濃縮機（30,000 MWC O）を使用して溶液を約2 mLの体積に濃縮した。粗混合物をPBS pH 7.4で1:7に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計3回繰り返した。この洗浄手順によって低分子試薬が除去された。濃縮されたFc（配列番号48）-PEG4-アジドをpH 7.4のPBS 1×緩衝液で13.60 mLに希釈してクリック複合体形成に備えた。精製された材料を、Nanodrop（商標）UV可視分光光度計を使用して（h-IgG1のアミノ酸配列に基づいて算出された消衰係数を用いて）定量した。

【0947】

PEG4-アジドFc（配列番号50）の調製は、上記PEG4-アジドFc（配列番号48）と同様であった。

【0948】

実施例89. 複合体25の合成

クリック試薬溶液の調製：0.0050 MのCuSO₄をPBS ×1 緩衝液中に含んだ溶液：10.0 mgのCuSO₄を12.53 mLのPBS ×1に溶解させ、その後、このCuSO₄溶液を10.00 mL取り、86.1 mgのBTAA及び495.3 mgのアスコルビン酸Naを添加してクリック試薬溶液（0.0050 MのCuSO₄、0.020 MのBTAA、及び0.25 Mのアスコルビン酸ナトリウム）を得た。このクリック試薬溶液は複合体25及び複合体26のために使用されることになる。

【0949】

アジド官能化Fcの溶液（78.0 mg、4.535 mL、1.35 μmol、配列番号48-PEG4-アジド）を、アルキン誘導体低分子（13.2 mg、8.88 μmol、Int-23）が入った15 mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物に、（L-アスコルビン酸ナトリウム、0.25 M、106.6 mg、0.538 mmol、硫酸銅（II）0.0050 M、1.72 mg、0.0107 mmol、及びBTAA 0.020 M、18.5 mg、0.0431 mmol）の上記クリック試薬溶液2.153 mLを添加した。得られた混合物を周囲温度で穏やかに6時間振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（実施例10の複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は60973 Daであった（DAR=2.1）。収量50.3 mg、収率64%。

【0950】

実施例90. 複合体26の合成

複合体26は、同じバッチのPEG4-アジドFc（配列番号48）及びアルキン誘導体低分子（Int-7）を使用することによって複合体25と同様に調製された。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は61068 Daであった（DAR=2.2）。収量49.5 mg、収率63%。

【0951】

実施例91. 複合体27の合成

クリック試薬溶液の調製：0.0050 MのCuSO₄をPBS ×1 緩衝液中に含んだ溶液：10.0 mgのCuSO₄を12.53 mLのPBS ×1に溶解させ、その後

10

20

30

40

50

、この CuSO_4 溶液を12.00mL取り、103.3mgのBTAA及び594.3mgのアスコルビン酸Naを添加してクリック試薬溶液(0.0050Mの CuSO_4 、0.020MのBTAA、及び0.25Mのアスコルビン酸ナトリウム)を得た。このクリック試薬溶液は複合体28のために使用されることになる。

【0952】

アジド官能化Fc(80.0mg、4.535mL、1.38 μmol 、配列番号50-PEG4-アジド)を、アルキン誘導体低分子(13.5mg、9.10 μmol 、Int-23)が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物に2.21mLの上記クリック試薬溶液(L-アスコルビン酸ナトリウム、0.25M、109.3mg、0.552mmol、硫酸銅(II)0.0050M、1.76mg、0.0110mmol、及びBTAA 0.020M、19.0mg、0.0441mmol)を添加した。得られた混合物を周囲温度で穏やかに6時間振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した(実施例10の複合体精製プロトコル参照)。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は61447Daであった(DAR=2.5)。収量37.1mg、収率46%。

【0953】

実施例92. 複合体28の合成

複合体28は、同じバッチのPEG4-アジドFc(配列番号50)及びアルキン誘導体低分子(Int-7)を使用することによって複合体27と同様に調製された。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は61388Daであった(DAR=2.4)。収量44.6mg、収率56%。

【0954】

実施例93. 細胞変性効果(CPE)アッセイにおける高病原性A型インフルエンザ(H5N1、H7N9)に対する複合体6及び複合体21の活性

本発明の複合体の力価を決定する試験管内アッセイを、概して標準的手順に従ってBSL-3(高病原性)A型インフルエンザに対して行った。手短に述べると、異なる濃度の複合体をウイルス(およそ250TCID₅₀)と混合し、35℃で1時間インキュベートした。インキュベーション後、混合物を80~90%コンフルエントなMDCK細胞の単層に添加した。90分のインキュベーションの後、細胞を洗浄し、複合体を再塗布した。その後、ウイルス拡散を最小限に抑えるために単層にカルボキシメチルセルロースを重ね、2日間インキュベートした。2日間の培養の後、細胞をPBSで洗浄し、10%のホルマリンで固定した。固定後、MDCK単層をTriton X-100で透過処理し、インフルエンザ核タンパク質に対するマウスmAbで免疫染色した。単層を読み取り、ウェル1つあたりの染色された面積を算出してEC₅₀/100値を決定した。

【0955】

試験の結果を表42にまとめるが、これは、汎流行の可能性を有する高病原性株に対する複合体6及び複合体21の力価を実証している。重要なことに、どちらの複合体も4つのH5N1単離物及び1つのH7N9単離物に対して15nM以下のEC₁₀₀値を呈した。対照的に、オセルタミビルはたった1つの単離物(A/Vietnam/1194/2004)に対しておよそ15nMのEC₁₀₀を有し、他の高病原性株に対しては125nMから1000nM超までに及ぶ値を有していた。これらの結果は、強毒性インフルエンザを原因とする汎流行に対処する複合体6及び複合体21の可能性がオセルタミビルのそれよりも高いことを示唆している。

10

20

30

40

50

【表 4 2】

表 4 2：高病原性インフルエンザ単離物に対する複合体 6 及び複合体 1 2 の試験管内での活性

高病原性インフルエンザ	EC100 (nM) (MDCK 細胞における CPE)			
H5N1	ビヒクル	複合体 6	複合体 21	オセルタミビル
A/Indonesia/5/2005 (クレード 2.1)	N/A	~15	<15	~200 - 500
A/Vietnam/1194/2004 (クレード 1)	N/A	~15	<15	~15
A/turkey/Turkey/1/2005 (クレード 2.2)	N/A	<15	<15	~125 - 250
A/Hong Kong/156/1997 (クレード 0)	N/A	~15	<15	>1000
H7N9				
A/Anhui/01/2013	N/A	<15	<15	~500 - 1000
H1N1 (陽性対照)				
A/Netherlands/602/2009	N/A	<15	<15	~1000

【0956】

実施例 9 4．細胞変性効果 (CPE) アッセイにおける異なる感染多重度 (MOI) での A 型インフルエンザ (H1N1) に対する複合体 6 及び複合体 21 の活性

MDCK 細胞を、(TC 処理した) 96 ウェルプレート内の MEM 培地に 4×10^4 細胞/ウェルで播種し、37℃、5% CO₂ で 18~24 時間インキュベートした。用量範囲 1.93~10000 nM の試験品 (ザナミビル、オセルタミビル、バロキサビル、複合体 6 及び複合体 21) をインフルエンザ A/WSN/1933 と共に、ウイルス：細胞の感染多重度 (MOI) を 0.001~1 として室温 (RT) で 1 時間インキュベートした。1 時間後、予備インキュベートされたウイルス及び試験品を、90~100% コンフルエントな MDCK 細胞の単層に添加し、室温で 1 時間インキュベートした。

【0957】

1 時間後、L-グルタミン及びペニシリン/ストレプトマイシンが補充された MEM 培地をウェルに加えた。感染細胞を 37℃、5% CO₂ で 72 時間インキュベートした。細胞をクリスタルバイオレットで固定及び染色した後に CPE を決定した。EC50 を、Graphpad Prism 6 ソフトウェアを使用して非線形回帰解析によって算出した。表 4 3 に示す CPE アッセイの結果は、試験管内で、特に高 MOI において複合体 6 及び複合体 21 が標準治療剤よりも優れていることを示している。

【表 4 3】

表 4 3：異なる感染多重度での A 型インフルエンザ (H1N1) に対する複合体 6 及び複合体 1 2 の試験管内での活性

EC ₅₀ (nM) H1N1 A/WSN/1933 (MDCK 細胞における CPE)				
	MOI 0.001	MOI 0.01	MOI 0.1	MOI 1
ザナミビル	137	938	>10000	>10000
オセルタミビル	525	1896	>10000	>10000
バロキサビル	5	4	79	>100
複合体 6	9	15	>100	>100
複合体 1 2	0.6	2	7	10

【0958】

実施例 9 5．致死性重症複合免疫不全症マウスモデルにおける A 型インフルエンザ (H1N1) に対する複合体 6 の有効性

複合体を雄のBALB/c重症複合免疫不全症(SCID)マウス(株#001803; Jackson Laboratories、6~8週齢)における致死性A型インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス(A/Puerto Rico/08/1934)は、マウスにおける致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験は、各々マウス5匹の群を5つ含んでいた。0日目に全てのマウスを、ケタミンとキシラジンとの混合物(それぞれ150及び10mg/kg)で麻酔した後にLD95の3倍のウイルスで30μlの体積の鼻腔内接種によって攻撃した(マウス1匹あたりおよそ1E3個)。

【0959】

ウイルス攻撃の2時間後に試験品の複合体6、ビヒクル(PBS)またはFcのみの対照(hlgG1 Fc)の単回静脈注射処置を全ての群に施した。試験では、複合体6の3つの異なる用量濃度(0.3、1.0または3.0mg/kg)を評価した。マウスを5週間追跡評価し、体重減少が20%を超えるかまたは瀕死状態にあると認められる動物を死亡と記録した。動物の全身の健康を追跡評価するために体重も記録した。

【0960】

ビヒクルまたはFcのみの対照で処置した全てのマウスは2週目までに死に至った。対照的に、複合体6を施したマウスは、1または3mg/kgの単回静脈注射用量を受けた後に試験の継続期間にわたって完全に保護された(図56、表44)。複合体6の用量を0.3mg/kgに下げると生存率は試験の最後までに20%に落ち込んだ。0.3mg/kg用量では3週間にわたって完全に保護された。この重症免疫不全症モデルにおける複合体6の力価は体重データによってさらに支持された(図57、表45)。1または3mg/kg用量濃度の複合体6を施した群は、試験全体を通して3%未満の一時的体重減少を呈したにすぎなかった。しかも、試験の最後にはどちらの用量群も正味の体重増加を示した(それぞれ7.5及び2.2%)。最低濃度の複合体6(0.3mg/kg)を投薬した群は、試験の最初の3週間を通して一時的体重減少が4%未満であり、その後、4週目に感染の兆候を示し、最終的に5匹中4匹の動物が死亡に至った。

【0961】

まとめると、これらのデータは、致死性攻撃をしたマウスをたった1mg/kgの単回静脈注射用量の複合体で保護することによって複合体6の力価を実証している。加えて、この保護は5週間の試験継続期間を通して長続きするものであった。これは、インフルエンザ感染症を排除するのに必須となるT及びB免疫細胞が完全に欠損したマウスで極端な免疫不全モデルにおいて成し遂げられた。このデータは、免疫正常患者及び免疫不全患者の両方の集団を治療するための複合体6の使用を支持している。

【表44】

表44：1週間毎の試験用量群の死亡率

試験品	生存%				
	(ウイルス攻撃後日数)				
	7	14	21	28	35
ビヒクル	80	0	0	0	0
Fc 単独	80	0	0	0	0
複合体6 (3 mg/kg)	100	100	100	100	100
複合体6 (1 mg/kg)	100	100	100	100	100
複合体6 (0.3 mg/kg)	100	100	100	80	20

10

20

30

40

50

【表 4 5】

表 4 5 : 3 5 日間または群内での最初の死亡までの試験動物の平均群体重

日	ビヒクル	Fc のみ	複合体 6 の用量		
			3 mg/kg	1 mg/kg	0.3 mg/kg
0	100	100	100	100	100
1	99.5	99.8	99.6	99.4	98.6
2	98.8	99.2	99.9	99.1	98.9
3	97.7	96.8	101	100.6	97.9
4	94.4	95.4	99.4	98.4	98.5
5	93.7	90.7	100.6	97.9	99.3
6	88.7	83.9	101.2	98.7	98.1
7	81.1	77.6	101.8	98	96.9
8			101.3	99.7	98.9
9			102.6	100.7	98.8
10			101.6	99.8	99.4
11			101.6	99.7	100.3
12			101.8	100.2	100.7
13			102.3	101	100.7
14			103.9	100.5	99.9
15			104.3	101.8	102.3
16			104.3	102	101.3
17			104.3	100.6	102
18			105.4	103.9	100.5
21			105.7	105.9	96.8
22			105.5	103.4	93.9
23			105.6	106.9	91
24			108.4	102.9	
25			106.4	102.7	
26			108.4	103.9	
27			108.6	103.5	
28			109.1	104.7	
29			108.96	104.5	
30			109	105.8	
31			108.2	104.9	
35			107.5	102.2	

【0962】

実施例 96 . 肺における複合体 6 用量依存的ウイルスクリアランス

3 × 10² PFU / マウス (LD₅₀ の 3 倍) のマウス適合型インフルエンザ A / Puerto Rico / 8 / 1934 (H1N1) で鼻腔内に攻撃した 6 ~ 8 週齢の雌の BALB / c マウス (Charles River) において有効性試験を行った。複合体 6 またはヒト IgG1 Fc 対照を、攻撃の 2 時間後に 0.1 ~ 3 mg / kg の単回静脈内 (IV) 用量として投与した。オセルタミビルは感染の 2 時間後から始めて 4 日間にわたって 1 日 2 回、5 または 15 mg / kg で経口的に投薬された。体重 (BW) を 4 日間記録した。感染の 4 日後にマウスを CO₂ によって殺し、両方の肺葉を採取した。Magne Lysers (Roche) を使用して肺を 1 mL の PBS の中で 1 mm のシリカビーズによってホモジナイズした。ホモジナイゼーションは 6,000 rpm で 60 秒間行い、実施の合間には氷上で 5 分間冷却した。肺ホモジナイゼーションの後、管を 10 分間、6

00 x g で遠心分離にかけ、上清を新しい管に移した。

【0963】

肺の（プラーク形成単位（PFU）として測定される）ウイルス負担量を決定するために、肺ホモジネートの上清を感染用緩衝液で 10^{-1} から 10^{-6} までの範囲で希釈した。 $100\mu\text{L}$ のウイルス希釈液を24ウェルプレート内のコンフルエントなMDCK細胞の単層に添加し、15分ごとに振盪しながら室温で1時間インキュベートした。ウイルスを除去した後、Avicelを含有する液体上かけ培地をMDCK細胞に添加した。細胞を 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ で40時間インキュベートした。インキュベーション後、培地を除去し、細胞をクリスタルバイオレットで染色してプラークの数を数えた。肺の重量に対してPFUを算出した（PFU/g 肺）。

【0964】

この試験の結果は、低用量の複合体6がオセルタミビル（TAMIFLU（登録商標））よりも良好にウイルス負担量の桁を速やかに低下させることを実証している（図58、表46）。この観察結果は臨床的重要性を有する、というのも、重度のインフルエンザ感染症は上気道感染から肺へのウイルスの移動によって引き起こされるからである。

【表46】

表46：感染後4日目のウイルス負担量

試験品 [mg/kg]	対数減少 (PFU/mL)	対数減少 (PFU/g)
PBS [0]	0.00	0.00
hlgG1 Fc [3]	-0.04	0.26
オセルタミビル [5]	0.24	0.43
オセルタミビル [15]	0.52	0.75
複合体6 [0.1]	0.60	0.79
複合体6 [0.3]	1.33	1.55
複合体6 [1]	2.25	2.34
複合体6 [3]	3.20	3.40

【0965】

実施例97．肺内の炎症サイトカインの複合体6用量依存的減少

3×10^2 PFU/マウス（LD₅₀の3倍）のマウス適合型インフルエンザA/Puerto Rico/8/1934（H1N1）で鼻腔内に攻撃した6～8週齢の雌のBALB/cマウス（Charles River）において有効性試験を行った。複合体6またはヒトIgG1 Fc対照を、攻撃の2時間後に0.1～3 mg/kgの単回静脈内（IV）用量として投与した。オセルタミビルは感染の2時間後から始めて4日間にわたって1日2回、5または15 mg/kgで経口的に投薬された。体重（BW）を4日間記録した。感染の4日後にマウスをCO₂によって殺し、両方の肺葉を採取した。Magna Lysar（Roche）を使用して肺を1 mLのPBSの中で1 mmのシリカビーズによってホモジナイズした。ホモジナイゼーションは6,000 rpmで60秒間行い、実施の合間には氷上で5分間冷却した。肺ホモジナイゼーションの後、管を10分間、600 x g で遠心分離にかけ、上清を新しい管に移した。

【0966】

サイトカイン分析のために、肺ホモジネートの上清を96ウェルプレート内で2倍に段階希釈した。INF- γ 、TNF- α 、IL-6、MIP-1 α 及びMCP-1のサイトカインレベルを、ELISAによって製造者の指示（R&D Systems）に従って決定した。

【0967】

重度のインフルエンザによる瀕死状態及び死亡は、突き詰めていくと、ウイルスによっ

て誘発される肺内への炎症促進性サイトカイン流入が原因である。Fc-複合体を使用し、インフルエンザを治療することの1つのあり得る懸念事項は、Fc断片がサイトカイン誘発性炎症を増悪させることになるのかという点である。H1N1致死性感染症モデルの結果は、正反対のこと：感染肺組織における炎症促進性サイトカイン（例えばTNF α 及びIL-6）の複合体6用量依存的減少を示している（図59、表47）。

【表47】

表47：感染後4日目のサイトカイン応答

試験品 [mg/kg]	未感染対照と比較したときの変化倍率				
	INF γ	TNF α	IL-6	MCP-1	MIP-1 α
PBS [0]	0.4	2.2	4.6	16.3	16.4
hIgG1 Fc [3]	0.5	2.2	6.2	20.2	16.8
オセルタミビル [5]	0.2	1.7	4.0	11.7	7.5
オセルタミビル [15]	0.2	1.8	3.5	10.5	6.1
複合体6 [0.1]	0.3	1.5	3.0	10.8	7.9
複合体6 [0.3]	0.2	1.2	1.9	6.7	7.4
複合体6 [1]	0.2	1.1	1.9	6.1	3.6
複合体6 [3]	0.8	1.1	1.4	2.8	2.6
未感染	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

【0968】

実施例98．生体内複合体6血漿試料分析。CD-1及びBALB/c重症複合免疫不全症マウスにおけるPKの比較。

血漿試料中の複合体6をノイラミニダーゼ捕捉検出ELISAによって定量した。手短に述べると、分子をノイラミニダーゼ被覆プレート上に捕捉し、その後、HRP複合抗ヒトIgG-Fc抗体を使用して検出した。複合体6標準曲線の4PL非線形回帰を用いてGraphPad Prismでタンパク質濃度を算出した。方法についてのより詳細な説明を以下に示す。

【0969】

Nunc Maxisorp 96ウェルプレート（カタログ番号12-565-136、ThermoFisher）を、A/California/04/2009（H1N1）からの0.1U/ウェルのノイラミニダーゼ（11058-VNAHC、Sino Biological）を含んだ1×KPL被覆用緩衝液（5150-0041、Seracare）で被覆した。プレートを旋回プレート振盪器（500rpm）上で1時間、室温でインキュベートした。血漿試料の段階希釈液を播種し、室温で2時間インキュベートした（試料希釈剤：Tween20を0.025%としたPBSの中に0.5%のBSAを含んだもの+1:2, 500のナイーブマウス血漿終濃度）。0.230~500ng/mLの範囲の複合体6標準曲線を各プレートで反復して作成した。2時間のインキュベーションの後、Tween20を0.05%含んだ300 μ LのPBSでプレートを5回洗浄した。その後、試料希釈剤で1:1, 000に希釈したHRP複合抗ヒトIgG Fc F(ab')₂（709-036-098、Jackson）によって室温で1時間、プレート上のノイラミニダーゼに結合した複合体を探った。その後、Tween20を0.05%含んだ300 μ LのPBSでプレートを8回洗浄し、TMB基質で7~8分間発色させた。1NのH₂SO₄で反応を停止させた。450nmで吸光度を読み取った。血漿試料中の複合体6を、標準曲線の非線形回帰解析（シグモイド、4PL解析）に続いてGraphPad Prism Version 6を用いて内挿した。

【0970】

PKプロファイル、CD-1対BALB/c SCIDマウス

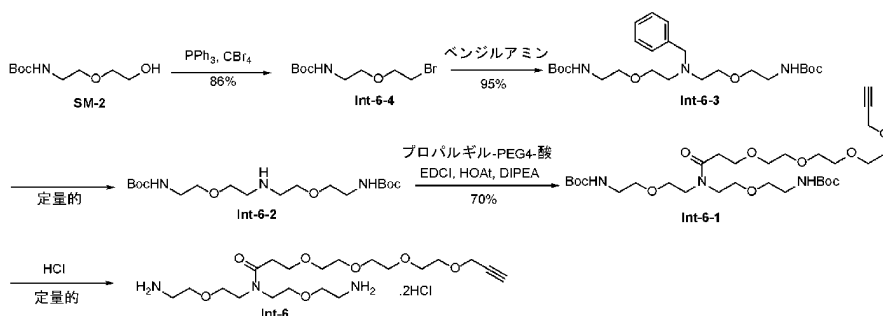
SCID及びCD-1（免疫正常）マウスに静脈内投与された5mg/kgの複合体6は、似通ったPKプロファイルを示した（図60）。試料採取した時間点において濃度は同程度であった。2段階PKプロファイルは24時間の分配段階とそれに続く緩やかな排

除段階とを含む。複合体 6 の血漿中レベルは、1 週間の試験を通して C_{max} レベルに比べて高いままであった (約 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

【0971】

実施例 99. プロパルギルジアミン中央リンカーの合成

【化 516】

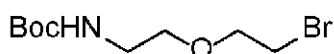


10

【0972】

ステップ a.

【化 517】



20

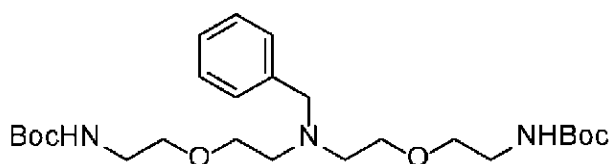
2-(2-Boc-アミノエトキシ)エタノール (16.0 g、78.0 mmol) と CBr_4 (31.0 g、93.5 mmol) とを DCM (100 mL) 中に含んだ 0°C の溶液を PPh_3 (24.5 g、93.5 mmol) でゆっくり 15 分かけて処理した (発熱あり)。添加している間、内部温度を 30°C 未満に保った。 PPh_3 の添加の後、反応物を一晩室温で撹拌した。粗反応物を油になるまで濃縮し、その後、10% 酢酸エチル/ヘキサンで 80% 酢酸エチル/ヘキサンまで溶離させる順相クロマトグラフィーによって精製した。採取管の内部に油滴を含有する画分を合わせ、無色の油になるまで濃縮した。収率 18.1 g、86%。

30

【0973】

ステップ b.

【化 518】



40

ステップ a の生成物の溶液 (10 g、37.3 mmol) と、ベンジルアミン (1.60 g、14.9 mmol) と、 K_2CO_3 (6.19 g、44.8 mmol) とを DMF (20 mL) の中に含んだ溶液を油浴中で 75°C で 8 時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、RPLC (5% の ACN/水から 100% の ACN まで) によって精製した。収率 6.8 g、95%。

【0974】

ステップ c.

50

CC(C)(C)OC(=O)NCCOCCNC(=O)OCCOC(=O)N(C)C

10

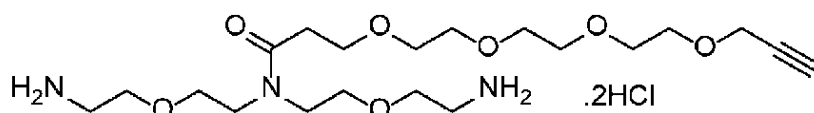
ステップ d .

CC(C)(C)OC(=O)NCCOCCN(CCOC(=O)NCC(C)C)CCOC(=O)NCC(C)C

20

30

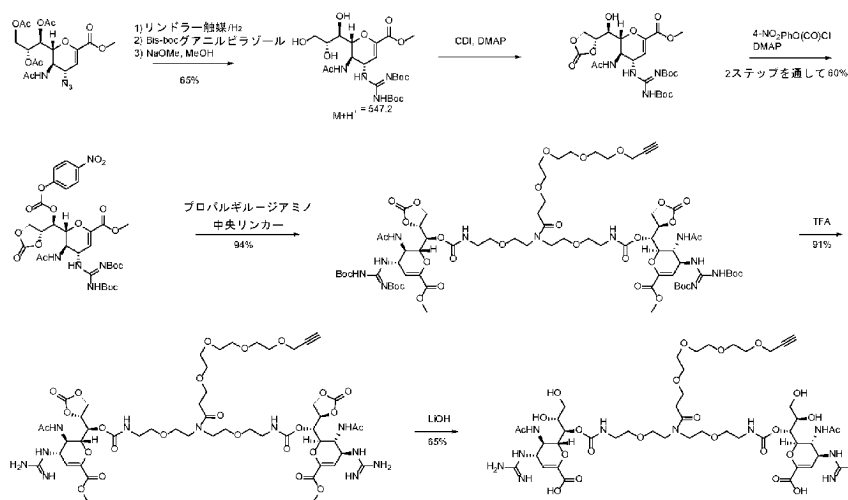
【化 5 2 1】



40

実施例 100. Int-7a (C7-C7 異性体) の合成

【化 5 2 2】

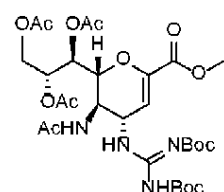


10

【0 9 7 8】

ステップ a .

【化 5 2 3】



20

5-アセトアミド-7, 8, 9-O-トリアセチル-2, 6-無水-4-アジド-3, 4, 5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナ-2-エン酸メチル (30 g、65.7 mmol) をメタノール (100 mL) に溶解させ、リンドラー触媒 (15 g) と合わせ、得られた混合物に水素を流し、水素を 30 分ごとに上部空間に流しながら 5 時間にわたって攪拌した。HPLC によって反応終了と判定された後、セライトで触媒を濾別した。濾液を次のステップに使用した。

30

【0 9 7 9】

先のステップからの粗製アミン (18.9 g、43.8 mmol) を、N, N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール (14.3 g、46.0 mmol)、及び DIEA (9.9 mL、57.0 mmol) を含んだメタノール (100 mL) で処理した。得られた溶液を、LCMS によって全ての出発物質が消費されたと判定されるまで室温で攪拌した (約 30 分)。溶液を泡状物になるまで濃縮し、高真空で一晩保存し、その後、さらに精製せずに次のステップに使用した。

【0 9 8 0】

先のステップからの粗製トリアセテート (43.8 mmol) を 100 mL の無水メタノールに溶解させ、その後、ナトリウムメトキシドを含んだメタノール (1.9 mL、25% のメタノール溶液、8.76 mmol) で室温で処理した。反応の進行を LCMS によって追跡したが、これは 10 分後に終了した。反応物を 1 N の HCl で pH 約 7 にクエンチさせた。得られた溶液を濃縮し、10% ~ 100% のアセトニトリル及び水で溶離させる Isco COMBIFLASH (登録商標) 液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー (RP-LC) によって精製した。この精製に TFA 調整剤は使用しなかった。生成物の収率 15.6 g、65%。

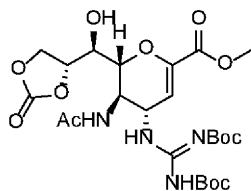
40

【0 9 8 1】

ステップ b .

50

【化524】

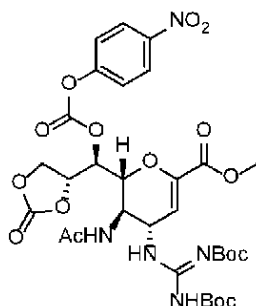


ステップaの生成物（5.47 g、10 mmol）とDMAP（1.222 g、10 mmol）との混合物を無水THF（30 ml）に溶解させた。氷水浴中で冷却した後、溶液を1, 1'-カルボニルジイミダゾール（2.6 g、16 mmol）でゆっくり処理し、その後、0℃で30分間攪拌し、続いて60℃で2時間加熱した。次いでそれを室温に冷却し、水（50 ml）及びEtOAc／ヘキサン（1：1、100 ml）で抽出した。有機層を水（50 ml×3）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。白色の泡状生成物を高真空下でさらに乾燥させ、さらに精製せずに次のステップに使用した。LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺=573.2。

【0982】

ステップc.

【化525】



ステップbの生成物が入った反応フラスコを窒素で脱気洗浄し、無水DCM（50 ml）に溶解させ、次いで氷水浴中で冷却した。冷却された溶液にDMAP（4.89 g、40 mmol）を添加し、続いて4-ニトロフェニルクロロホルメート（6.05 g、30 mmol）を数回に分けて20分かけて添加した。溶液を0℃で攪拌し、その後、室温に1時間温めた。1時間ではLCMSが出発物質を示すので、追加のDMAP（1.22 g、10 mmol）及び4-ニトロフェニルクロロホルメート（1 g、5 mmol）を添加した。反応を4時間継続し、その後、2つのシリカゲルカラム（220 g、20%のEtOAc及びヘキサンで予湿したもの）で精製し、20%～80%のEtOAc及びヘキサンで溶離させた。収率4.42 g、2ステップで59.9%。LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺=738.2。

【0983】

ステップd.

10

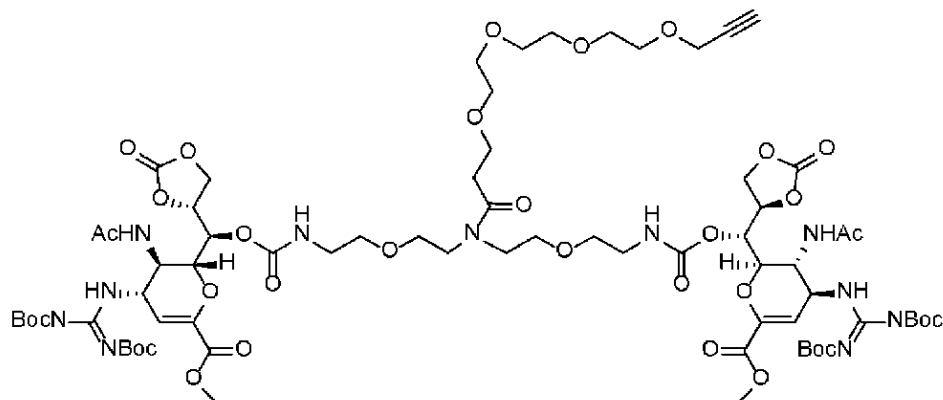
20

30

40

50

【化 5 2 6】



10

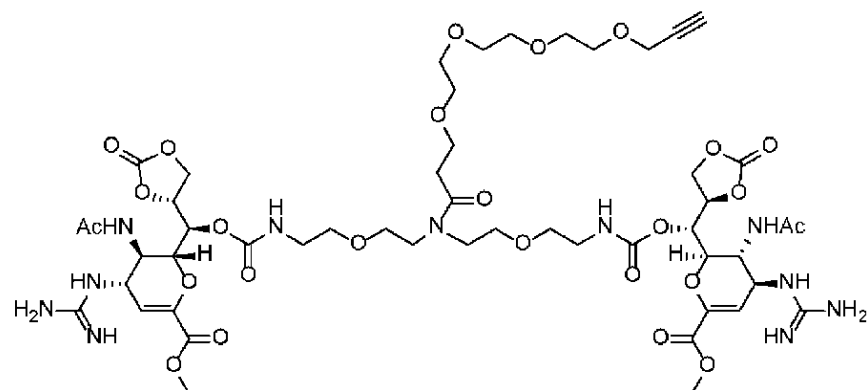
ステップcの生成物（3.2 g、4.34 mmol）の無水DCM（3 mL）溶液に、プロパルギルジアミン中央リンカー（1.26 g、2.5 mmol、実施例99に記載のもの）とDIPEA（1.68 g、13 mmol）とを無水DMF（5 mL）中に含んだ混合物を数回に分けて30分かけて添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。次いでそれを濃縮し、RPLC（TFA調整剤なし、30%～90%のアセトニトリル及び水）によって精製した。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 815.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 765.8$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+ = 716$ 。収率3.33 g、94.2%。

20

【0984】

ステップe.

【化 5 2 7】



30

ステップdの生成物（3.33 g、2.04 mmol）をDCM（5 mL）及びTFA（5 mL）に溶解させ、その後、35℃で約6時間撹拌した。反応物をLCMSによって追跡した。終了となった時に溶液を濃縮し、RPLC（TFAなし、5～30%のアセトニトリル及び水）によって精製した。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 615.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 411$ 。収率2.29 g、91.3%。

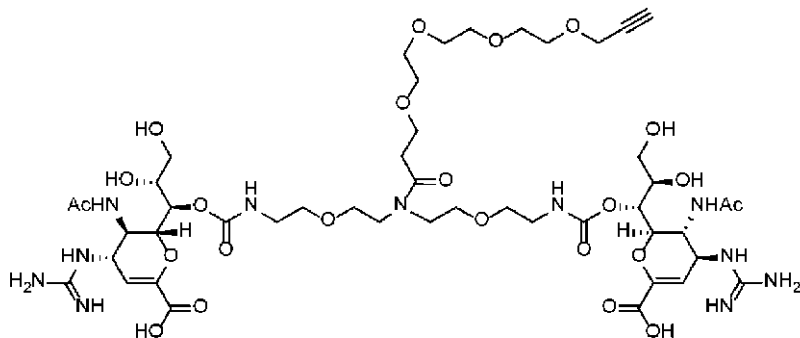
40

【0985】

ステップf.

50

【化 5 2 8】



10

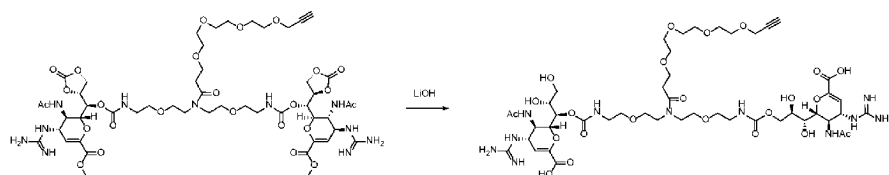
ステップeの生成物（61.5mg、0.05mmol）をMeOH／水（1：1、0.6ml）に溶解させた。溶液を−6℃（塩／氷浴）に冷却した後、1.0MのLiOH（0.3ml、0.3mmol）を滴加し、反応物を30分間撹拌した。次いでそれを4NのHClのジオキサン（75μl）溶液でpH約7.0にクエンチさせ、そのまま分取HPLC（Isco ACCQ prep, Luna 5μm C18（2）100Å LCカラム100mm×30mm；0.1%のTFAを使用して勾配：0%のアセトニトリル／水で2分間、次いで0%～15%のアセトニトリル／水で12分間、次いで無勾配で15%のアセトニトリルで10分間）によって精製した。収率45mg、65.3%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=575.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=384.2$ 。分析保持時間：6.013分。条件：Phenomemex Gemini HPLCカラム、3μm WX-C18 110Å、100mm×3mm、0.1%のTFAを使用して5～95%のアセトニトリル及び水の勾配で25分かけて溶離させる。

20

【0986】

実施例101. Int-7b（C7-C9異性体）の合成

【化 5 2 9】



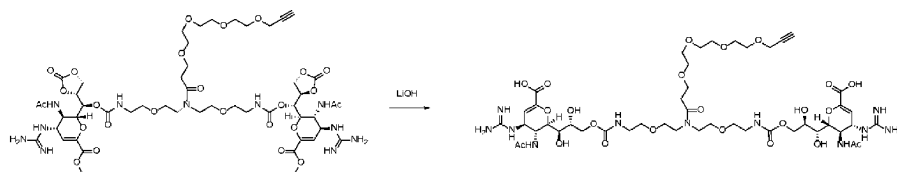
30

C7-C9ヘテロ二量体（Int-7b）は、反応を0℃で行いHPLC（保持時間：6.112分）によって追跡すること以外はInt-7a（C7-C7異性体、実施例100）と同様に調製された。条件：実施例100のInt-7aの合成を参照されたく、また、C7-C9異性体が大部分を占める時（約3時間）この異性体を、Int-7aの単離に用いたのと同じ条件を用いて単離する。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=575.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=384.2$ 。

【0987】

実施例102. の合成 Int-7c（C9-C9異性体）

【化 5 3 0】



40

Int-7c（C9-C9 isomer）は、反応を0℃で行いHPLC（保持時間：6.232分）によって追跡すること以外はInt-7a（C7-C7異性体、実施例

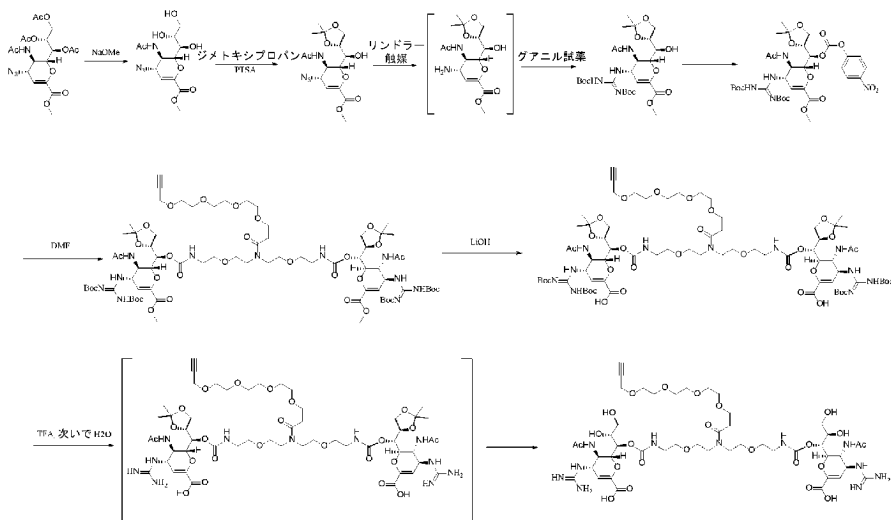
50

100)と同様に調製された。条件：実施例100のInt-7aの合成を参照されたく、また、C9-C9異性体が大部分を占める時(約6時間)この異性体を、Int-7aの単離に用いたのと同じ条件を用いて単離する。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=575.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=384.2$ 。

【0988】

実施例103. Int-7の合成(アセトニド経路)

【化531】



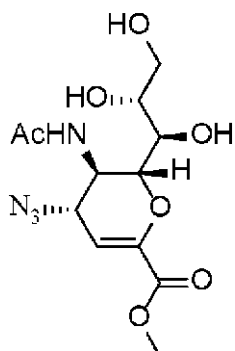
10

20

【0989】

ステップa.

【化532】



30

5-アセトアミド-7,8,9-O-トリアセチル-2,6-無水-4-アジド-3,4,5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノナ-2-エン酸メチル(10.0g、22mmol)を60mLの無水メタノールに溶解させ、その後、氷浴中で冷却しながらナトリウムメトキシドを含んだメタノール20mL(メタノール中0.5M、10mmol)で処理した。反応の進行をLCMSによって追跡したが、これは2時間後に終了した。その後、イオン交換樹脂Amberlite IRN-77を使用することによって反応物のpHを5~6の値に調整した。混合物を濾過して樹脂を除去し、真空中で蒸発乾固させた。得られた油をさらに精製せずに次のステップに使用した。LCMSでの実測イオン(複数可)： $M+H=331.1$ 。

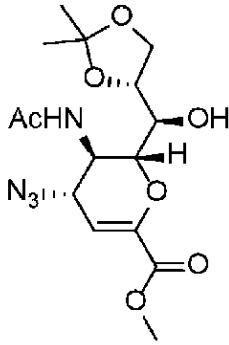
40

【0990】

ステップb.

50

【化 5 3 3】



10

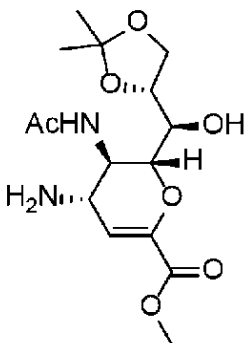
先のステップからの生成物を 70 ml のアセトン中に含んだ溶液に、30 ml の 2, 2-ジメトキシプロパン及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (400 mg、2.0 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。この時間の最後に重炭酸ナトリウム (170 mg、2.0 mmol) を添加し、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を精製せずに次のステップに使用した。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=371.2$ 。

【0991】

ステップ c .

20

【化 5 3 4】



30

先のステップからの材料を 60 ml のメタノール中に含んだ溶液に、5.0 g のリンダー触媒を添加した。得られた混合物に 30 分ごとに水素を流し、5 時間攪拌した。HPLCによって反応終了と判定された後、セライトで触媒を濾別した。濾液を精製せずに次のステップに使用した。

【0992】

先のステップからの粗生成物を含んだ 60 ml の THF を N, N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール (9.3 g、30.0 mmol) 及び DIEA (9.9 ml、57.0 mmol) で処理した。得られた溶液を、LCMSで判定して出発物質が消費されるまで (4 時間) 室温で攪拌した。溶液を濃縮し、20%~80%の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率 8.8 g、4 ステップで 59.0%。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=587.3$ 。

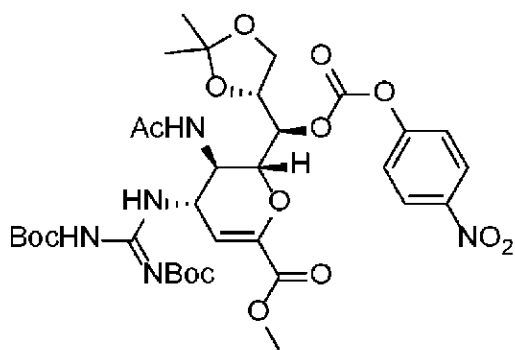
40

【0993】

ステップ d .

50

【化 5 3 5】



10

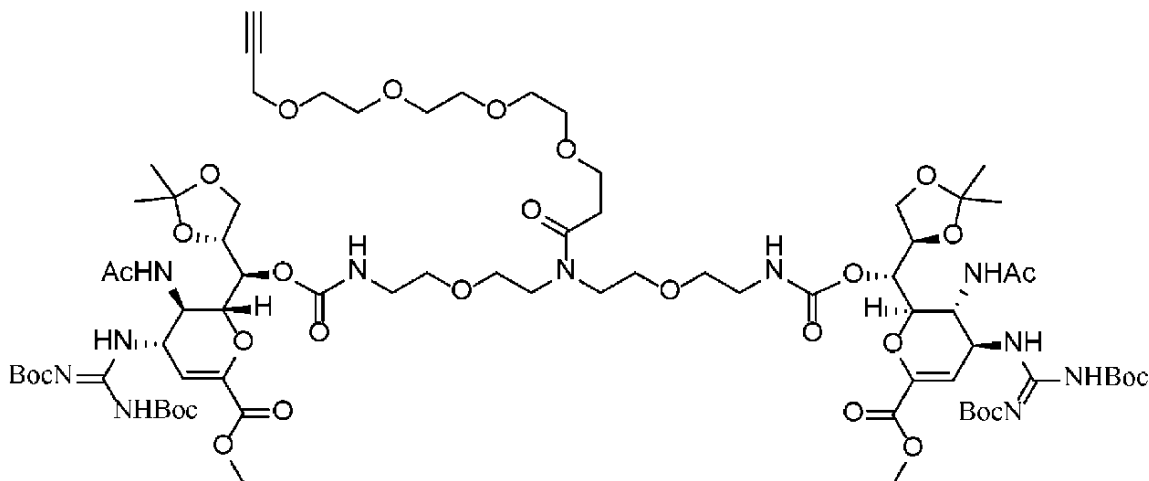
先のステップからの生成物（6.5 g、11 mmol）が入った反応フラスコを窒素で脱気洗浄し、無水ジクロロメタン（100 ml）に溶解させた。溶液を氷水浴中で冷却した後、DMAP（4.89 g、40 mmol）を添加し、攪拌して溶解させ、その後、0℃～室温で1時間攪拌しながら4-ニトロフェニルクロロホルメート（5.58 g、28 mmol）を数回に分けて添加した。LCMSは1時間では出発物質を示すので、追加のDMAP（1.22 g、10 mmol）及び4-ニトロフェニルクロロホルメート（1.0 g、5 mmol）を添加した。反応をさらに4時間継続し、その後、濃縮し、20%～80%の酢酸エチル／ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率5.1 g、59.9%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 752.2$ 。

20

【0994】

ステップe.

【化 5 3 6】



30

先のステップからの炭酸ニトロフェニル（1.8 g、2.3 mmol）の無水ジクロロメタン（20 ml）溶液に、中央リンカー（0.51 g、1.0 mmol、数回に分けて30分かけて添加する）とDIPEA（1.4 ml、10 mmol）とを無水DMF（20 ml）中に含んだ混合物を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮し、0%～10%のメタノール／ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率1.35 g、80%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 830.4$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 780.4$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+ = 730.4$ 。

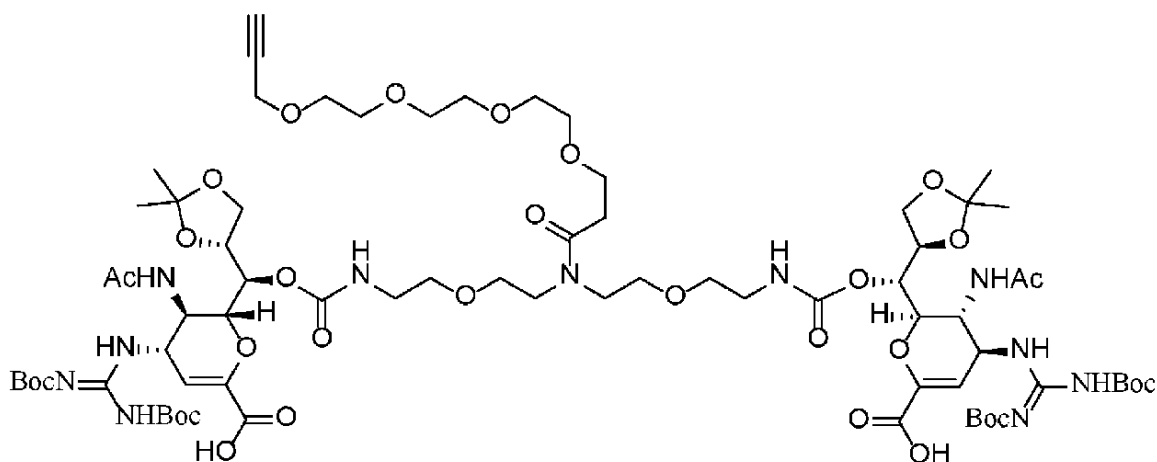
40

【0995】

ステップf.

50

【化 5 3 7】



10

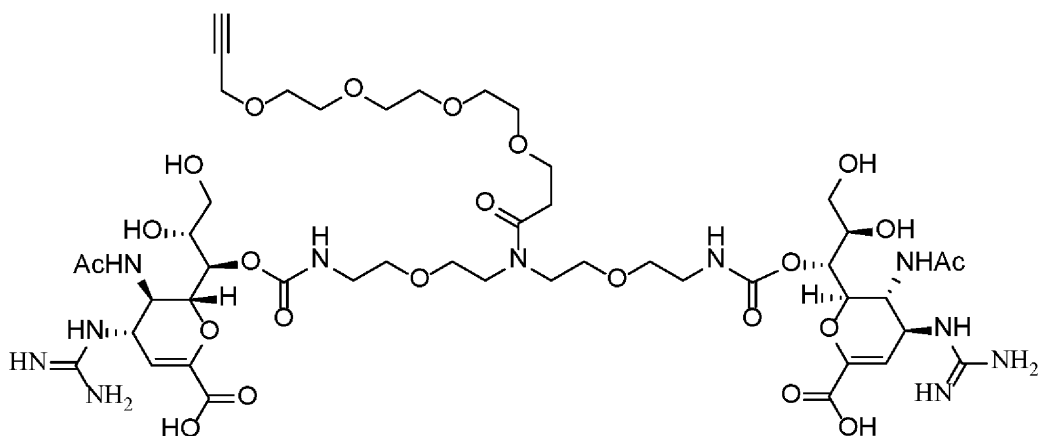
先のステップからの生成物（200mg、0.2mmol）を2mlのMeOH及び2mlのTHFに溶解させ、その後、水酸化リチウム（24mg、1mmol）が2mlの水に溶解した溶液で処理した。反応物を室温で10分間攪拌し、この時にHPLCは反応終了を示した。イオン交換樹脂Amberlite IRN-77を使用することによって反応物のpHを5～6の値に調整し、濾過して樹脂を除去した。粗生成物を真空中で蒸発乾固させ、精製によって次のステップに使用した。LCMSでの実測イオン（複数可）：

20

【0996】

ステップg.

【化 5 3 8】



30

ステップgからの生成物（400mg、0.25mmol）を5mlのジクロロメタン及び5mlのTFAに溶解させ、得られた反応溶液を室温で攪拌した。反応の進行をLCMSによって追跡した。反応終了後（6時間）、溶液を揮発乾固させ、その後、4mlの水及び4mlのアセトニトリルに溶解させた。得られた溶液を室温でもう2時間攪拌し、この時にLCMSはアセトニド保護基の完全な脱保護を示す。この混合物を濃縮し、0.1%のTFAを含んだ5%～40%のアセトニトリル／水で溶離させるISCO COMBIFLASH（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率270mg、68.0%。LCMSでの実測イオン（複数可）：

40

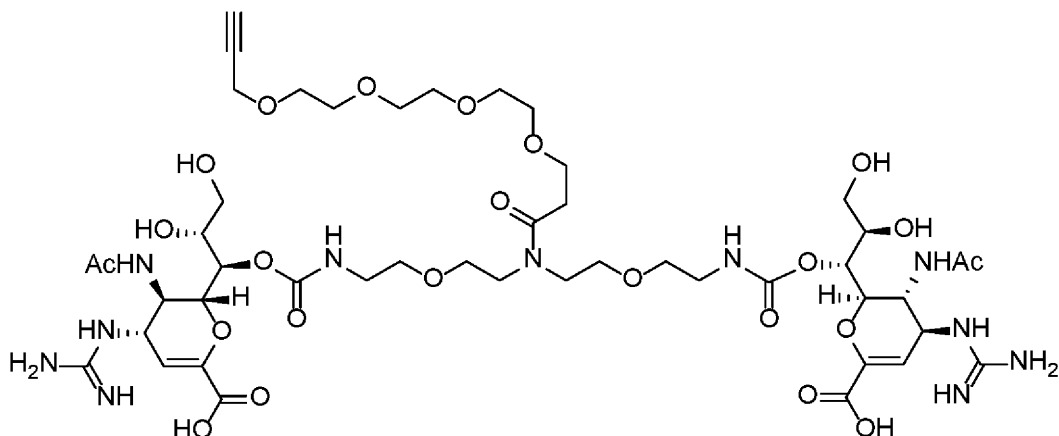
【0997】

実施例104. Int-7a、Int-7b及びInt-7cのNMR結果

Int-7aのNMR

50

【化 5 3 9】



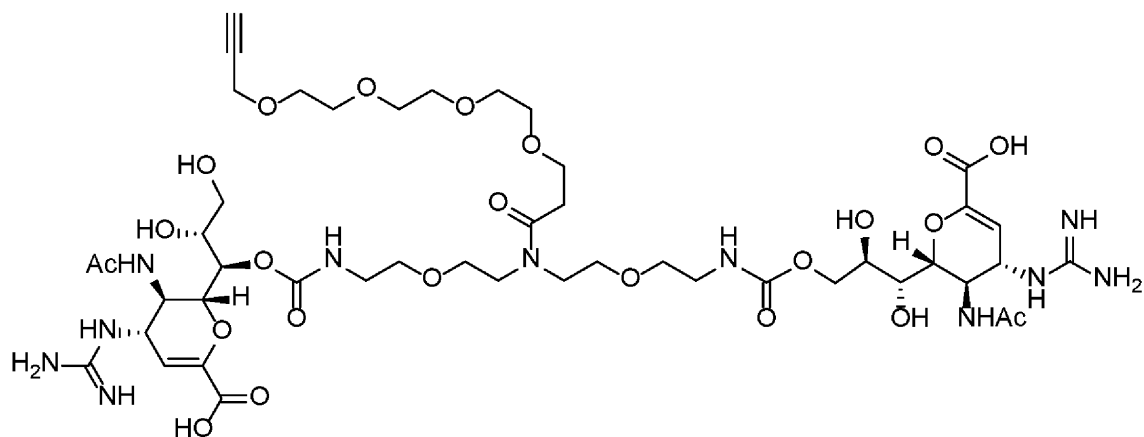
^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 5.91–5.89 (m, 2H), 5.00–4.96 (m, 2H), 4.58–4.53 (m, 2H), 4.42–4.37 (m, 2H), 4.20–4.17 (m, 6H), 4.02–3.97 (m, 2H), 3.78–3.49 (m, 28H), 3.29–3.18 (m, 4H), 2.86 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.85–2.72 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.95 (s, 3H)。

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ 171.73, 170.80, 170.29, 161.95, 156.06, 155.08, 154.99, 144.07, 143.93, 116.41, 114.10, 106.03, 105.86, 77.71, 74.46, 73.22, 68.62, 68.54, 68.50, 68.38, 68.12, 68.00, 67.94, 67.67, 67.64, 67.53, 67.20, 66.96, 65.44, 61.53, 56.17, 49.74, 49.64, 47.37, 45.17, 39.16, 39.06, 31.73, 19.96, 19.92。

【0998】

Int-7bのNMR

【化 5 4 0】



^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 5.91–5.87 (m, 2H), 5.04–4.95 (m, 1H), 4.58–4.48 (m, 2H), 4.45–4.37 (m, 3H), 4.20–4.10 (m, 5H), 4.08–3.98 (m, 2H), 3.79–3.44 (m, 29H), 3.29–3.18 (m, 4H), 2.88–2.70 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96–1.94 (m, 3H)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H, -NH), 7.98 (d, J = 11.5 Hz, 2H, -NH), 7.78 (d, J = 8

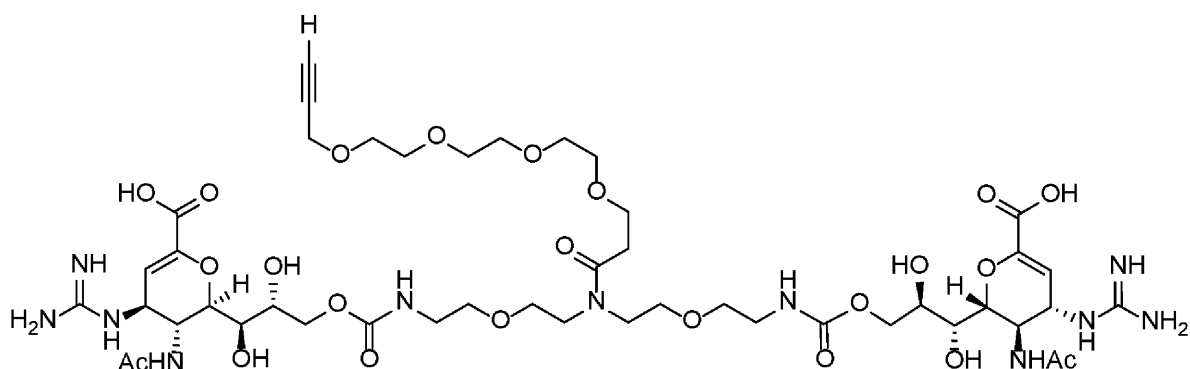
. 7 Hz, 2H, -NH), 7.60 (t, J=8.5 Hz, 2H, -NH), 7.20 (bs, 2H, -NH), 7.06 (bs, 2H, -NH), 5.69 (bs, 1H), 5.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J=9.2, 2.2 Hz, 1H), 4.45 (dt, J=9, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.13 (d, J=2.5 Hz, 2H), 4.05-4.32 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 173.19, 172.98, 172.25, 171.75, 164.26, 163.82, 157.88, 157.55, 156.51, 146.09, 107.21, 106.93, 106.59, 79.22, 76.19, 75.92, 74.72, 74.68, 70.12, 70.08, 70.03, 69.99, 69.92, 69.88, 69.66, 69.48, 69.12, 69.01, 68.94, 68.73, 68.69, 68.50, 68.19, 67.08, 66.93, 66.79, 63.04, 57.68, 51.24, 51.15, 50.13, 48.87, 48.72, 46.72, 46.58, 46.23, 40.64, 40.41, 33.21, 21.49, 21.45, 21.40。

【0999】

Int-7cのNMR

【化541】



^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ : 5.88 (d, J=2.6 Hz, 2H), 4.50 (dt, J=8.5, 2.7 Hz, 2H), 4.43 (ddd, J=9.7, 3.9, 1.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, J=11.5, 2.4 Hz, 2H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.19 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.13 (dt, J=11.5, 5.9 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.77 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.72-3.55 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.35-3.23 (m, 4H), 2.86 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H)。

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 173.03, 163.76, 157.89, 157.54, 145.60, 107.21, 79.28, 76.29, 74.70, 70.11, 70.07, 70.03, 69.92, 69.70, 69.47, 68.96, 68.89, 68.72, 68.54, 68.19, 67.05, 66.75, 57.69, 50.09, 48.69, 48.08, 46.10, 40.44, 40.38, 33.23, 21.42。

【1000】

実施例105. Int-60の合成

10

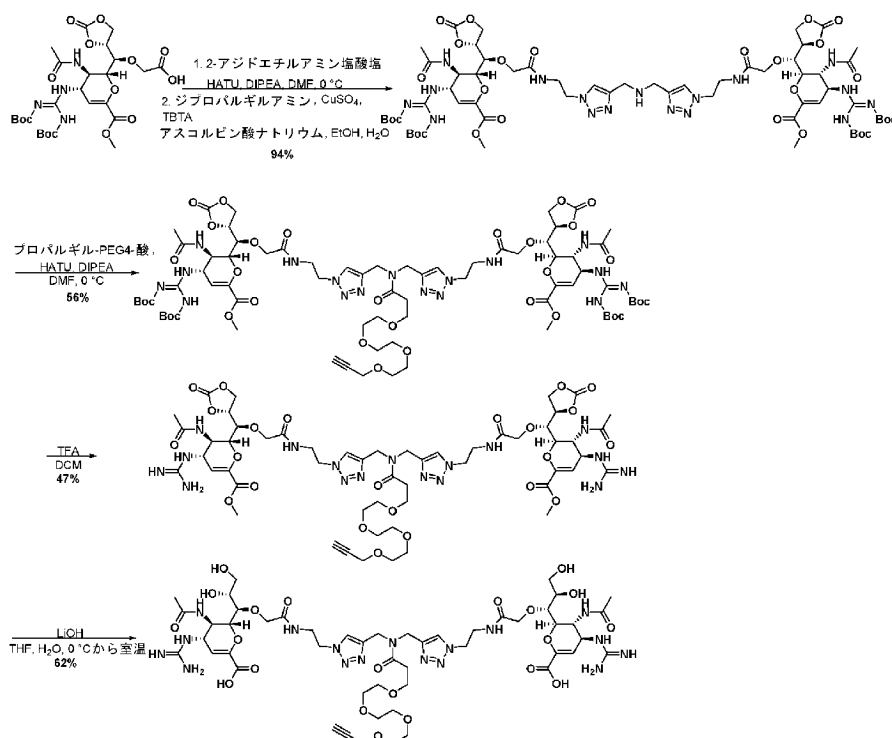
20

30

40

50

【化 5 4 2】



10

20

【1 0 0 1】

ステップ a .

先に調製されたエーテルザナミビル酸（1.00 g、1.586 mmol、実施例 3 1）と、2-アジドエチルアミン塩酸塩（213 mg、1.744 mmol）と DIPEA（1.105 mL、6.343 mmol）とを DMF（8.0 mL）中に含んだ 0 °C の攪拌溶液に、HATU（615 mg、1.618 mmol）を添加した。温度を周囲温度に上げ、終了まで攪拌を継続した。全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣を酢酸エチルに取り、1 M の硫酸の水溶液（1 × 50 mL）で洗浄し、その後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液（3 × 20 mL）及びブライン（1 × 50 mL）で洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、揮発性物質を真空技術によって除去した。こうして 816 mg の所望の中間体アジドが高い純度で得られ、何ら精製することなく次のステップに使用した。（LCMSでの実測イオン：[M+H]⁺ = 699.2）。記載した粗製材料（816 mg、1.168 mmol）と、ジプロパルギルアミン（54 mg、0.584 mmol）と、トリス（（1-ベンジル-4-トリアゾリル）メチル）アミン（31 mg、0.058 mmol）と、アスコルビン酸ナトリウム（58 mg、0.292 mmol）とをエタノール（10 mL）及び水（5 mL）の中に含んだ攪拌溶液に、硫酸銅（10 mg、0.061 mmol）を添加した。終了してすぐに銅捕捉剤 SiliaMetS TAAcONa（300 mg、負荷 0.45 mmol/g）を添加し、攪拌を 1 時間継続した。混合物の濾過をジクロロメタンによる補助を伴って行った。濾液を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。さらに水層をジクロロメタンで（3 回）洗浄した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過及び濃縮した。残渣を、0 % ~ 100 % のヘキサン及び酢酸エチルに続いて 0 % ~ 30 % のジクロロメタンで溶離させる Isco COMBI FLASH（登録商標）液体クロマトグラフィーを用いてシリカカラムによって精製した。収量 817 mg、収率 94 %。LCMSでの実測イオン：[(M+2H)/2]⁺ = 745.8、[(M+3H)/3]⁺ = 497.5。

30

40

【1 0 0 2】

ステップ b .

ステップ a の生成物（817 mg、0.548 mmol）と、プロパルギル-PEG4-酸（185 mg、0.712 mmol）と DIPEA（286 μL、1.644 mmol）

50

l) とを DMF (7.0 mL) 中に含んだ 0 °C の攪拌溶液に、HATU (212 mg、0.544 mmol) を添加した。温度を周囲温度に上げ、終了まで攪拌を継続した。全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣を HPLC (0 ~ 90 % のメタノール及び水) によって精製した。収率 520 mg、56 %。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 866.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 578.4$ 。

【1003】

ステップ c.

ステップ b 化合物 (520 mg、0.300 mmol) を 2-メチル-2-ブテン (0.25 mL)、ジクロロメタン (4.0 mL) 及び TFA (2.0 mL) の中に含んだ攪拌溶液を、ガス発生が止むまで攪拌した。全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣を HPLC (0.1 % の TFA を調整剤として使用した 0 ~ 30 % のメタノール及び水) によって精製した。収率 221 mg、47 %。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 666.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 444.8$ 。

【1004】

ステップ d.

0 °C で攪拌しているステップ c の生成物 (221 mg、0.142 mmol) の水 (3.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム (20 mg、0.850 mmol) を添加した。反応物を酢酸 (120 μ L) でクエンチさせ、全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣を HPLC (0.1 % の TFA を調整剤として使用した 0 ~ 20 % のメタノール及び水) によって精製した。収率 130 mg、62 %。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 626.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 418.2$ 。

【1005】

実施例 106. 複合体 29 の合成

アジド官能化非グリコシル化 Fc (配列番号 35) を pH 7.4 の PBS $\times$ 1 緩衝液 (100 mg、10 mL、1.874 μ mol) 中に含んだ溶液を、アルキン誘導体化低分子 (17 mg、0.0112 mmol; 実施例 105、Int-60) と、硫酸銅 (4 mg、0.0225 mmol) と、トリス (3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル)-アミン (39 mg、0.0900 mmol) と、アスコルビン酸ナトリウム (7.4 mg、0.375 mmol) とを pH 7.4 の PBS $\times$ 1 緩衝液 (10.50 mL) の中に含んだ溶液が入った遠心管に加えた。得られた混合物を穏やかに一晩振盪した。それをプロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィー (実施例 10 参照) で精製した。精製された最終生成物の MALDI TOF 分析で平均質量は 56938 Da であった (DAR = 2.3)。収量 49.9 mg、収率 49 %。

【1006】

実施例 107. Int-65 の合成

10

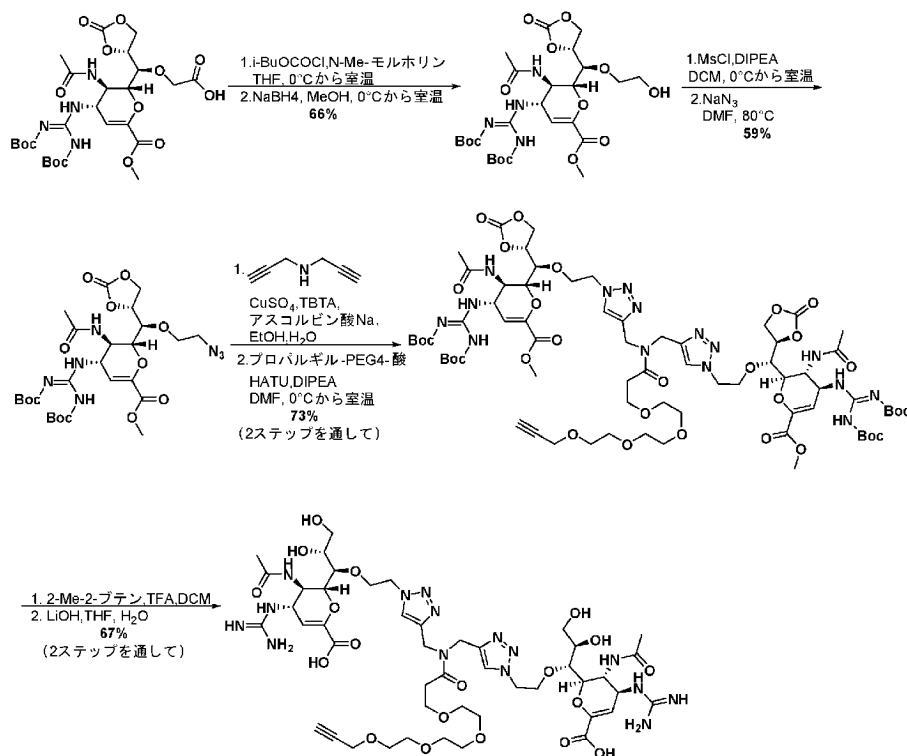
20

30

40

50

【化 5 4 3】



10

20

【1 0 0 7】

ステップ a.

先に調製したエーテルザナミビル酸 (2.00 g、3.172 mmol、実施例 31) と 4-メチルモルホリン (0.628 mL、5.709 mmol) とをテトラヒドロフラン (30 mL) 中に含んだ 0°C の攪拌溶液に、クロロギ酸イソブチル (0.617 mL、4.7574 mmol) を添加した。10 分後、温度を周囲温度に上げ、攪拌を 20 分間継続した。温度を 0°C に下げ戻し、水素化ホウ素ナトリウム (360 mg、9.515 mmol) を一度に添加し、続いて (10 mL) を 5 分かけて滴加した。終了してすぐに反応物を酢酸 (2.860 mL、50 mmol) でクエンチさせ、5 分後に温度を周囲温度に上げ、その間、ガス発生が止むまで攪拌を継続した。全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣をジクロロメタン中に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、3% のメタノールを調整剤として使用した 20% ~ 100% のヘキサン及び酢酸エチルで溶離させる *Isco COMBIFLASH* (登録商標) 液体クロマトグラフィーを用いてシリカカラムによって精製した。収量 1.302 g、収率 66%。LCMS での実測イオン: $[(M+H)]^+ = 617.2$ 。

30

【1 0 0 8】

ステップ b.

ステップ a の生成物 (1.25 g、2.027 mmol) 及び DIPEA (1.095 mL、6.284 mmol) をジクロロメタン (15 mL) 中に含んだ 0°C の攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.314 mmol、4.054 mmol) を添加した。終了してすぐに反応物を水 (15 mL) で処理した。層を分離し、ジクロロメタン層をブライン、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させ、その後、濾過した。溶液を濃縮し、残渣を DMF (10 mL) に溶解させ、温度を 50°C に上げながらアジ化ナトリウム (264 mg、4.054 mmol) を添加した。18 時間後に終了が認められ、全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させた。残渣を、3% のメタノールを調整剤として使用した 20% ~ 100% のヘキサン及び酢酸エチルで溶離させる *Isco COMBIFLASH* (登録商標) 液体クロマトグラフィーを用いてシリカカラムによって精製した。収量 767 mg、収率 59%。LCMS での実測イオン: $[(M+H)]^+ = 642.2$ 。

40

50

【1009】

ステップc.

ステップbの生成物(496mg、0.773mmol)と、ジブロパルギルアミン(36mg、0.386mmol)と、トリス((1-ベンジル-4-トリアゾリル)メチル)アミン(41mg、0.077mmol)と、アスコルビン酸ナトリウム(115mg、0.580mmol)とをエタノール(16mL)及び水(8mL)の中に含んだ攪拌溶液に、硫酸銅(13mg、0.081mmol)を添加した。終了してすぐに銅捕捉剤SiliaMetS-TAAcONa(600mg、負荷0.45mmol/g)を添加し、攪拌を1時間継続した。混合物の濾過をジクロロメタンによる補助を伴って行った。濾液を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。さらに水層をジクロロメタンで(3回)洗浄した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、全ての揮発性物質を真空技術によって蒸発させた。残渣と、プロパルギル-PEG4-酸(151mg、0.580mmol)と、DIPEA(337μL、1.933mmol)とをDMF(10.0mL)の中に含んだ0℃の攪拌溶液に、HATU(220mg、0.580mmol)を添加した。温度を周囲温度に上げ、終了まで攪拌を継続した。全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣をHPLC(0~90%のメタノール及び水)によって精製した。収率457mg、73%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=809.8$ 、 $[(M+2H-Boc)/2]^+=759.8$ 。

10

【1010】

ステップd.

ステップcの化合物(451mg、0.279mmol)を2-メチル-2-ブテン(0.25mL)、ジクロロメタン(4.0mL)及びTFA(2.0mL)の中に含んだ攪拌溶液を、ガス発生が止むまで攪拌した。全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=609.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=407.0$ 。残渣をテトラヒドロフラン(6mL)及び水(6mL)の中に含んだ0℃の攪拌溶液に、水酸化リチウム(240mg、10.03mmol)を添加した。終了してすぐに反応物を酢酸(0.638mL、11.14mmol)でクエンチさせ、全ての揮発性物質を真空技術によって除去した。残渣をHPLC(0.1%のTFAを調整剤として使用した0~90%のメタノール及び水)によって精製した。収率209mg、67%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=569.8$ 、 $[(M+2H-Boc)/2]^+=380.3$ 。

20

30

【1011】

実施例108. 複合体30の合成

アジド官能化非グリコシル化Fc(実施例7、配列番号35)をpH7.4のPBS×1緩衝液(50mg、5mL、1.874μmol)の中に含んだ溶液を、アルキン誘導体化低分子(8.7mg、0.0064mmol、Int-65)と、硫酸銅(2mg、0.013mmol)と、トリス(3-ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル)-アミン(22mg、0.0508mmol)と、アスコルビン酸ナトリウム(25mg、0.127mmol)とをpH7.4のPBS×1緩衝液(9.50mL)の中に含んだ溶液が入った遠心管に加えた。得られた混合物を穏やかに一晩振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィー(実施例10参照)で精製した。精製された最終生成物のMaldi-TOF分析で平均質量は61548Daであった(DAR=2.4)。収量32.33mg、収率67%。

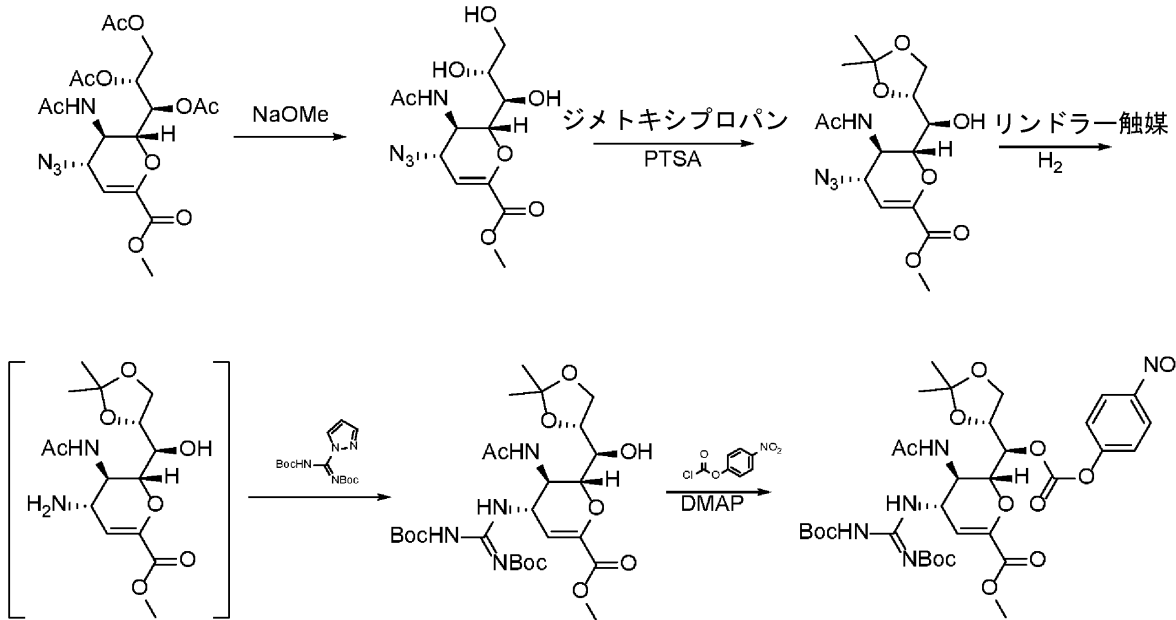
40

【1012】

実施例109: 炭酸p-ニトロフェニル ザナミビル中間体の合成

50

【化 5 4 4】

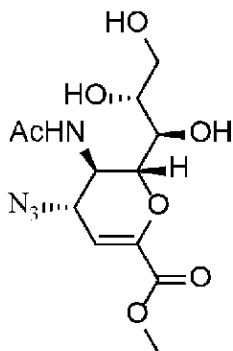


10

【1 0 1 3】

ステップ a .

【化 5 4 5】



20

30

トリアセトキシーアジドザナミビル中間体 (10.0 g、22 mmol) を 60 mL の無水メタノールに溶解させ、その後、氷水浴中で冷却しながら、20 mL のナトリウムメトキシドを含んだメタノール (メタノール中 0.5 M、10 mmol) で処理した。反応の進行を LCMS によって追跡したが、これは 2 時間後に終了となった。その後、イオン交換樹脂 Amberlite IRN-77 を使用することによって反応溶液の pH を 5 ~ 6 の値に調整した。混合物を濾過して樹脂を除去し、真空下で蒸発乾固させた。得られた油をさらに精製せずに次のステップに使用した。LCMS での実測イオン (複数可) : $M + H = 331.1$ 。

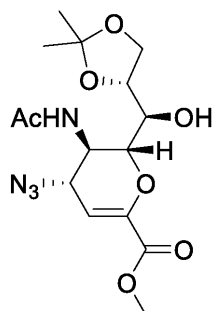
40

【1 0 1 4】

ステップ b .

50

【化 5 4 6】



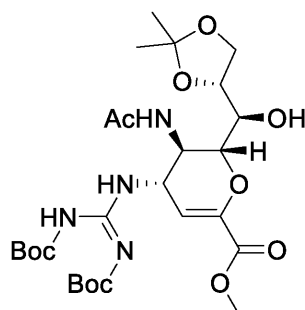
10

先のステップからの生成物を 70 ml のアセトンの中に含んだ溶液に、30 ml の 2,2-ジメトキシプロパン及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (400 mg、2.0 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。この時間の最後に重炭酸ナトリウム (170 mg、2.0 mmol) を添加し、混合物を濃縮乾固した。得られた残渣を精製せずに次のステップに使用した。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=371.2$ 。

【1015】

ステップ c 及び d .

【化 5 4 7】



20

先のステップからの材料を 60 ml のメタノールの中に含んだ溶液に、5.0 g のリンドラ触媒を添加した。得られた混合物に 30 分ごとに水素を流し、5 時間攪拌した。HPLCによって反応終了と判定された後、セライトで触媒を濾別した。濾液を精製せずに次のステップに使用した。

【1016】

先のステップからの粗生成物を含んだ 60 ml の THF を N,N'-ビス-boc-1-グアニルピラゾール (9.3 g、30.0 mmol) 及び DIEA (9.9 ml、57.0 mmol) で処理した。得られた溶液を、LCMSで判定して出発物質が消費されるまで (4 時間) 室温で攪拌した。溶液を濃縮し、20%~80%の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率 8.8 g、4 ステップで 59.0%。LCMSでの実測イオン (複数可) : $M+H=587.3$ 。

30

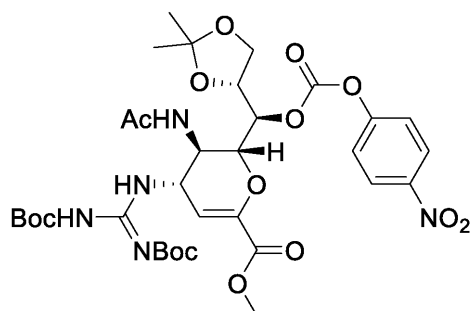
40

【1017】

ステップ e .

50

【化 5 4 8】



10

先のステップからの生成物（6.5 g、11 mmol）が入った反応フラスコを窒素で脱気洗浄し、無水ジクロロメタン（100 ml）に溶解させた。溶液を氷水浴中で冷却した後、DMA P（4.89 g、40 mmol）を添加し、攪拌して溶解させ、その後、0℃～室温で1時間攪拌しながら4-ニトロフェニルクロロホルメート（5.58 g、28 mmol）を数回に分けて添加した。LCMSは1時間では出発物質を示すので、追加のDMA P（1.22 g、10 mmol）及び4-ニトロフェニルクロロホルメート（1.0 g、5 mmol）を添加した。反応をさらに4時間継続し、その後、濃縮し、20%～80%の酢酸エチル／ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率5.1 g、59.9%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 752.2$ 。

20

【1018】

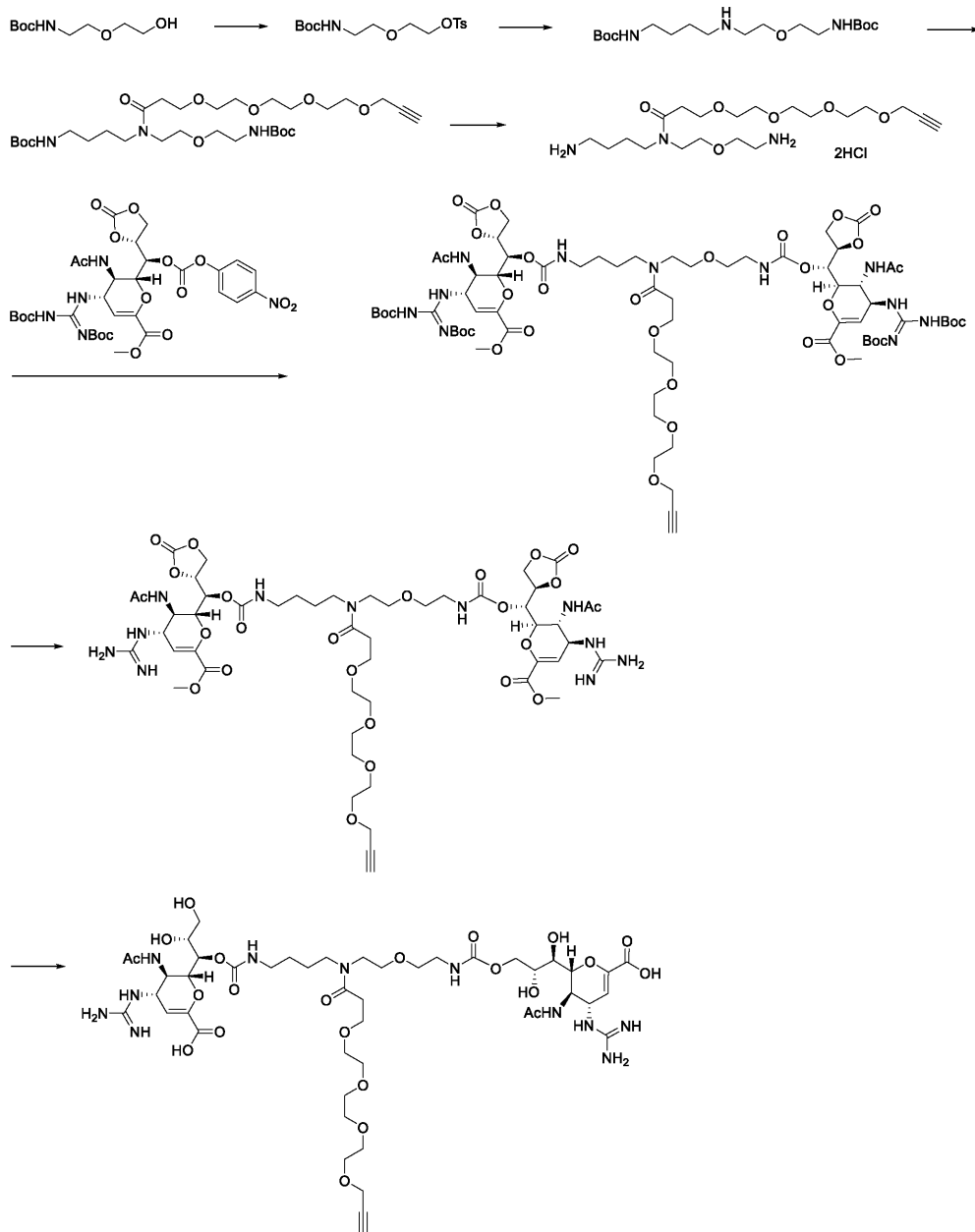
実施例110. Int-71の合成

30

40

50

【化 5 4 9】



10

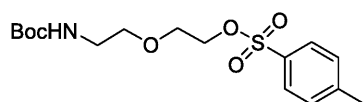
20

30

【1019】

ステップ a.

【化 5 5 0】



40

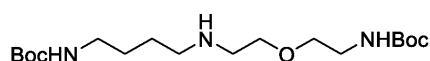
2-(2-Boc-アミノエトキシ)エタノール(6.15g、30mmol)の無水DCM(60ml)溶液に、DIPEA(7.8g、60mmol)及びDMAP(366.6mg、3mmol)を添加した。その後、P-トルエンシルホニルクロリド(6.86g、36mmol)を数回に分けて30分かけて添加した。得られた混合物を3日間攪拌し、それをロータリーエバポレーションによって濃縮し、RPLC(20%~70%のアセトニトリル/水)によって精製した。収率3.71g、34.4%。LCMSでの実測イオン： $[M-Boc+H]^+=260$ 。

【1020】

50

ステップ b .

【化 5 5 1】



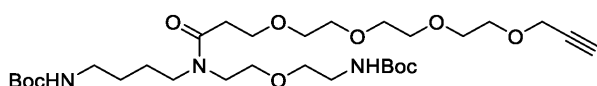
ステップ a の生成物 (2.1 g、5.83 mmol) の無水 THF (10 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム (1.24 g、11.7 mmol) 及び N-Boc-1,4-ジアミノブタン (1.32 g、7 mmol) を添加した。得られた混合物を 60℃ で 1 日間加熱した。その後、塩を濾別し、濾液をロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を RPLC (100 g、5~50% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 1.94 g、88.6%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 376.0$ 。

10

【1021】

ステップ c .

【化 5 5 2】



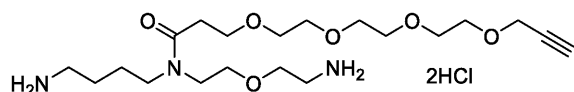
プロパルギル PEG-4 酸 (781 mg、3 mmol) と HATU (1.14 g、3 mmol) とを無水 DMF (3 ml) 中に含んだ溶液に、DIPEA (390 mg、3 mmol) を添加し、続いて、ステップ b の生成物 (940 mg、2.5 mmol) と DIPEA (390 mg、3 mmol) とを無水 DMF (3 ml) 中に含んだ溶液を添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いでそのまま RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5~80% のアセトニトリル及び水) で精製した。収率 960.2 mg、65.3%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 618.3$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 518.3$ 。

20

【1022】

ステップ d .

【化 5 5 3】



30

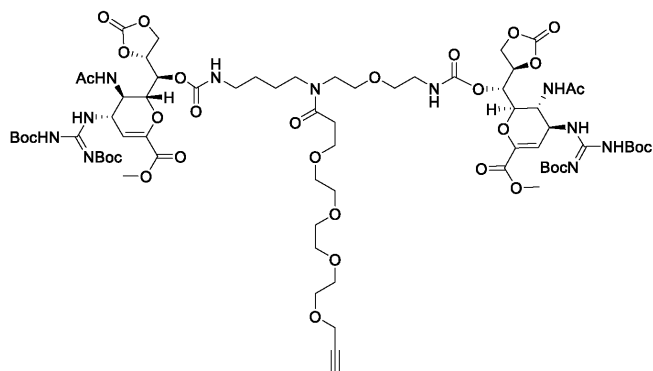
ステップ c の生成物 (960.2 mg、1.63 mmol) を無水 THF (6 ml) に溶解させた。4 N の HCl のジオキサン (4 ml) 溶液を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を水 (3 × 3 ml) 及び酢酸エチル (10 ml) で抽出した。合わせた水層を凍結乾燥させた。収率 760 mg、95.1%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 418.0$ 。

【1023】

ステップ e .

40

【化 5 5 4】



10

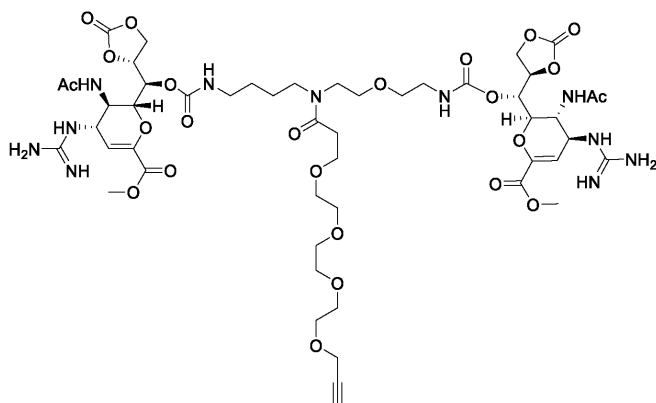
ステップ d の生成物（556.2 mg、1.13 mmol）と DIPEA（741 mg、5.7 mmol）とを無水 DMF（3 mL）中に含んだ混合物に、ザナミビル の p-ニトロフェニル炭酸エステル（1.67 g、2.26 mmol、実施例 109 に記載のもの）を数回に分けて 20 分かけて添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いでそのまま RPLC（0.1% の TFA を調整剤として使用した 30%～90% のアセトニトリル／水）で精製した。収率 1.35 g、74%。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 807.9$ 。

20

【1024】

ステップ f.

【化 5 5 5】



30

ステップ e の生成物（1.35 g、0.836 mmol）を TFA（5 mL）に溶解させた。反応物を 30℃ で 1 時間加熱し、それをそのまま RPLC（0.1% の TFA を調整剤として使用した 0%～35% のアセトニトリル／水）によって精製した。収率 1.00 g、82.9%。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 607.8$ 。

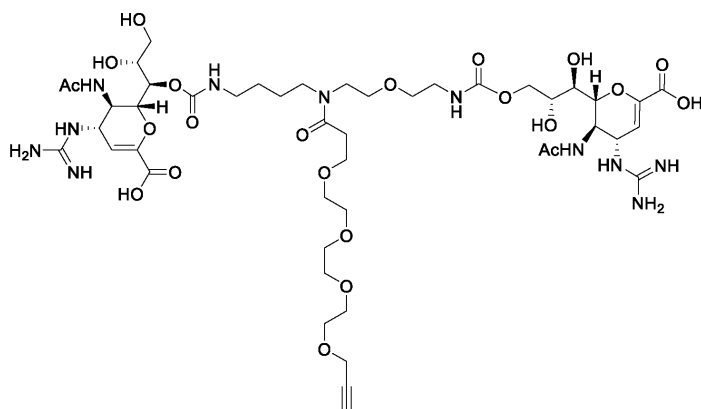
【1025】

ステップ g.

40

50

【化 5 5 6】



10

ステップ f の生成物 (1.00 g、0.693 mmol) を MeOH (12 ml) に溶解させ、次いで氷水浴中で冷却した。次いでそれを LiOH-水和物 (286 mg、6.6 mmol) の水 (9 ml) 溶液で処理した。得られた混合物を一晩攪拌し、その後、4 N の HCl のジオキサン (2 ml) 溶液によって酸性化した。有機溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した後、残渣を分取 HPLC (Isco ACCQ prep, Luna 5 μm C18 (2) 100 Å LC カラム 100 mm × 30 mm; 勾配: 0.1% の TFA を使用して 0% のアセトニトリル / 水で 2 分間、次いで 0% ~ 15% のアセトニトリル / 水で 12 分間、次いで無勾配で 15% のアセトニトリルで 10 分間) によって精製した。収率 275.9 mg、29.2%。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 567.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 378.9$ 。

20

【1026】

実施例 111. 複合体 31 の合成

15 ml 容の無菌遠心管に、アスコルビン酸ナトリウム (68.1 mg、0.344 mmol)、THPTA (14.9 mg、0.0344 mmol)、アルキン誘導体化低分子 (17.5 mg、0.00953 mmol、実施例 110 に記載のもの) 及び緩衝液 PBS 7.4 (1 ml) を充填した。渦流攪拌によって攪拌して全てを溶解させた後、PEG 4 アジド Fc (50 mg、0.0008588 mmol、実施例 7 に記載のもの、配列番号 18) を添加し、続いて CuSO₄ (2.05 mg、0.0129 mmol) の PBS (0.5 ml) 溶液を添加した。混合物を 20 時間穏やかに回転させ、その後、プロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された最終生成物の MALDI TOF 分析で平均質量は 63586 Da であった (DAR = 3.8)。収量 32.8 mg、収率 66%。

30

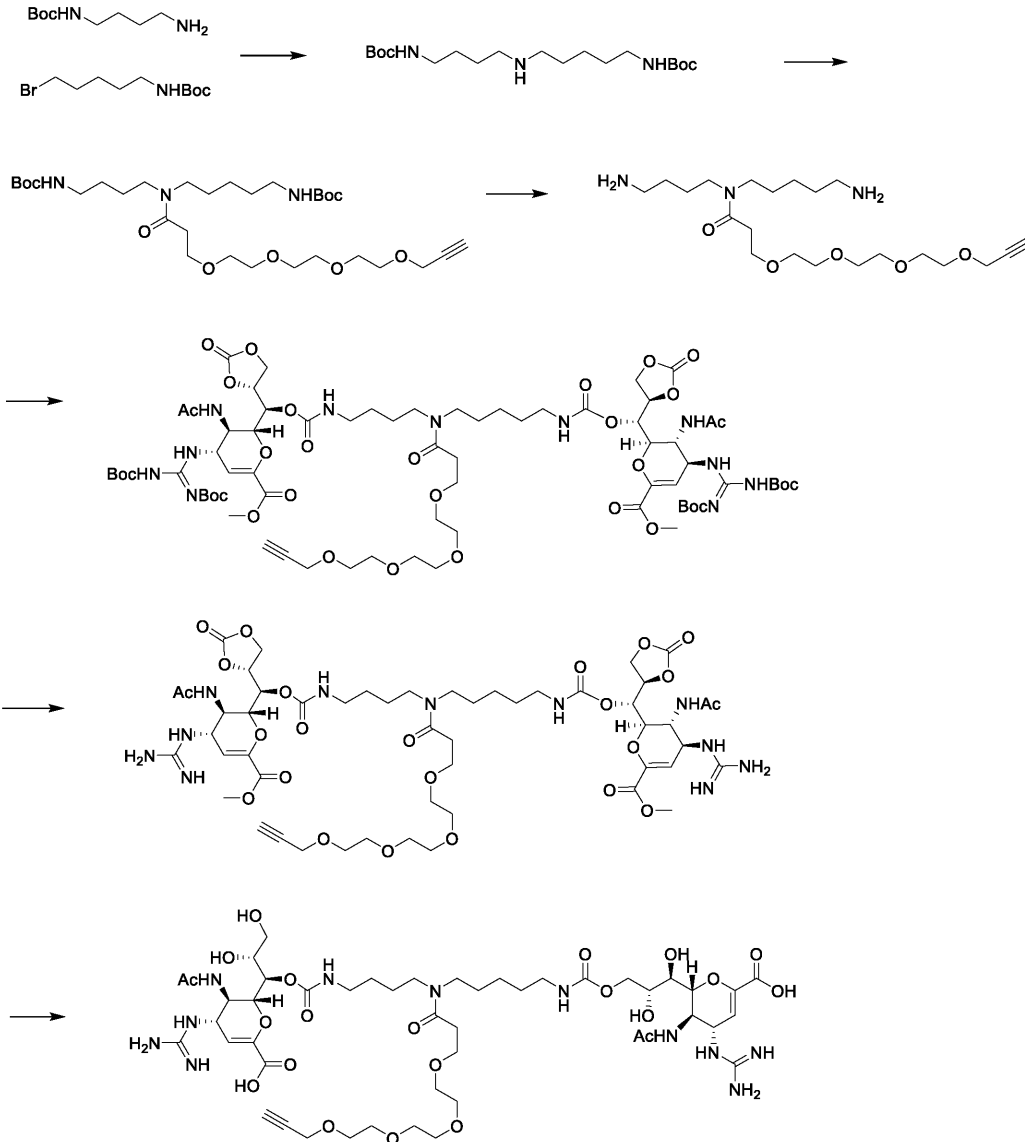
【1027】

実施例 112. の合成 Int-72

40

50

【化 5 5 7】



10

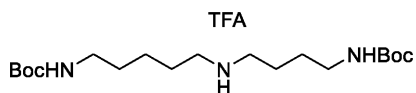
20

30

【1 0 2 8】

ステップ a .

【化 5 5 8】



N-Boc-1, 4-ジアミノブタン (1.56 g、8.28 mmol) の無水 DMF (7 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム (742 mg、7 mmol) 及び 5-(Boc-アミノ)-1-ペンチルブロミド (1.73 g、6.5 mmol) を添加した。得られた混合物を 50℃で 24 時間加熱した。その後、塩を濾別し、濾液をロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5% ~ 50% のアセトニトリル/水) によって精製した。収率 2 g、63.2%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 374.4$ 。

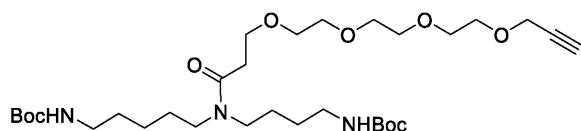
【1 0 2 9】

ステップ b .

40

50

【化 5 5 9】

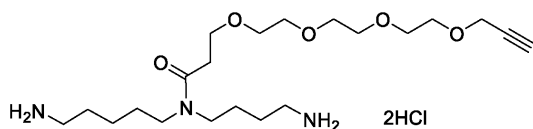


プロパルギルPEG-4酸（1.3 g、5 mmol）とHATU（2.1 g、5.5 mmol）とを無水DMF（6 mL）中に含んだ溶液に、DIPEA（1.3 g、10 mmol）を添加した。5分後、反応混合物をステップaの生成物（2 g、4.1 mmol）に添加し、1時間攪拌した。次いでそれをそのままRPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した5%～80%のアセトニトリル／水）によって精製した。収率2.34 g、95%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 616.4$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 516.4$ 。

【1030】

ステップc.

【化 5 6 0】

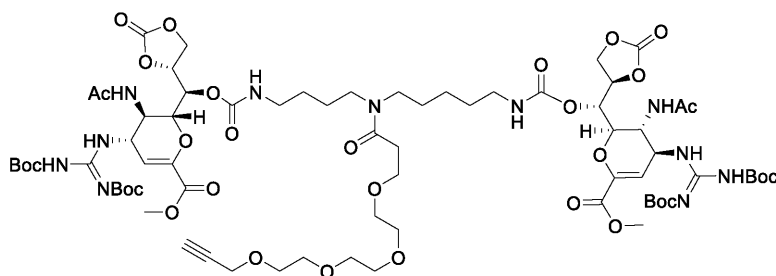


ステップbの生成物（2.34 g、3.8 mmol）を無水THF（12 mL）に溶解させた。4 NのHClのジオキサン（10 mL）溶液を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣をアセトニトリル／水（1：1、約16 mL）に再溶解させ、溶液を凍結乾燥させた。粗生成物をさらに精製せずに次のステップへ移した。収量1.91 g、定量的収率。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 416.4$ 。

【1031】

ステップd.

【化 5 6 1】



ザナミビルのp-ニトロフェニル炭酸エステル（2.25 g、3.05 mmol、実施例109に記載のもの）の無水DCM（3 mL）溶液に、ステップcの生成物（610 mg、1.249 mmol）とDIPEA（1.05 g、8.1 mmol）とを無水DMF（4 mL）中に含んだ混合物を数回に分けて20分かけて添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、RPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した30%～80%のアセトニトリル／水）によって精製した。収率1.73 g、85.9%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 806.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 756.8$ 。

【1032】

ステップe.

10

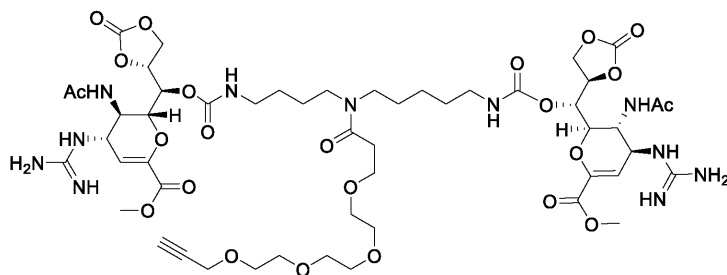
20

30

40

50

【化 5 6 2】

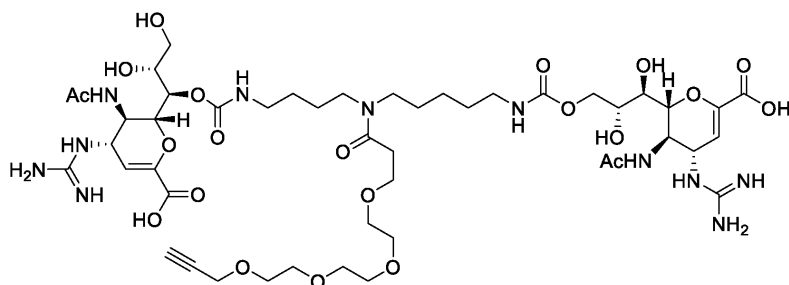


ステップdの生成物（1.73 g、1.073 mmol）をTFA（5 mL）に溶解させた。溶液を30℃で3時間加熱した後、それをそのままRPLC（0.1%のTFAを調整剤として使用した0%～35%のアセトニトリル／水）によって精製した。収率1.176 g、76.1%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=606.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=405$ 。

【1033】

ステップf.

【化 5 6 3】



ステップeの生成物（1.176 g、0.817 mmol）をMeOH（12 mL）に溶解させ、溶液を氷水浴中で冷却した。それをLiOH-水和物（344.4 mg、8.2 mmol）の水（9 mL）溶液の滴加によって処理した。得られた混合物を一晩攪拌し、その後、4 NのHClのジオキサン（2 mL）溶液によって酸性化した。有機溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した後、残渣を分取HPLC（Isco ACCQ prep, Luna 5 μm C18 (2) 100 Å LCカラム100 mm×30 mm；勾配：0.1%のTFAを使用して0%のアセトニトリル／水で2分間、次いで0%～15%のアセトニトリル／水で12分間、次いで無勾配で15%のアセトニトリルで10分間）によって精製した。収率108 mg、9.7%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=566.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=378.2$ 。

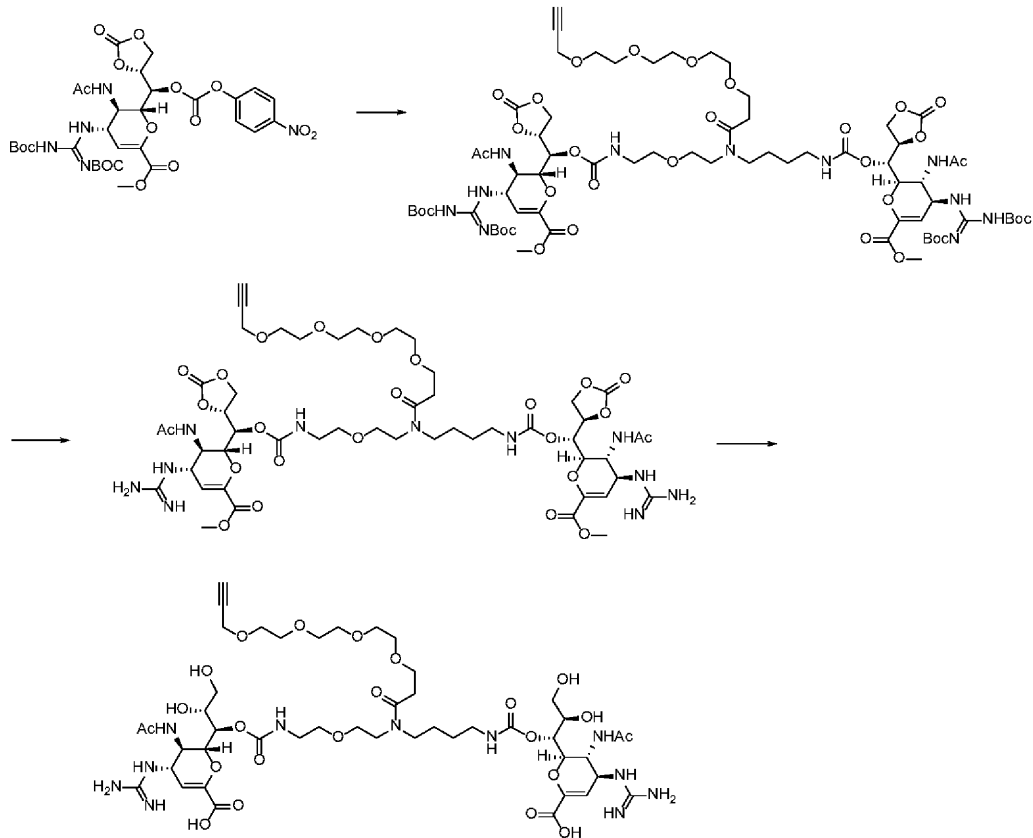
【1034】

実施例113. 複合体32の合成

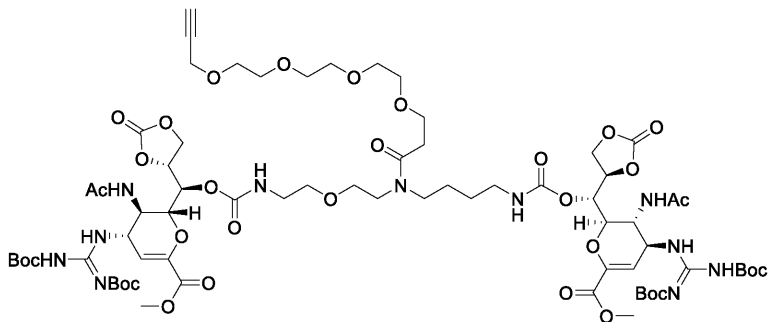
15 mL容の無菌遠心管に、アスコルビン酸ナトリウム（68.1 mg、0.344 mmol）、THPTA（14.9 mg、0.0344 mmol）、実施例112からの生成物であるInt-72（17.5 mg、0.00953 mmol）及びPBS 7.4（1 mL）を充填した。渦流攪拌によって攪拌して全てを溶解させた後、アジドFc（50 mg、0.0008588 mmol、配列番号4を有する実施例7に記載のもの）を添加し、続いてCuSO₄（2.05 mg、0.0129 mmol）のPBS（0.5 mL）溶液を添加した。混合物を20時間穏やかに回転させた。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63588. Daであった（DAR=3.8）。収量30.9 mg、収率62%。

【1035】

実施例 114. Int-73 の合成
【化 564】



【1036】
ステップ a .
【化 565】



ザナミビルの *p*-ニトロフェニル炭酸エステル（698.4 mg、0.95 mmol、実施例 109 に記載のもの）の無水 DCM（2 mL）溶液に、プロパルギルジアミン中央リンカー（209 mg、0.426 mmol、実施例 110 に記載のもの）と DIPEA（330.8 mg、2.56 mmol）とを無水 DMF（2 mL）中に含んだ混合物を数回に分けて 10 分かけて添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いでそれを濃縮し、RPLC（TFA 調整剤なし、30%～85%のアセトニトリル／水）によって精製した。収率 531 mg、69.2%。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 807.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 757.8$ 。

【1037】
ステップ b .

10

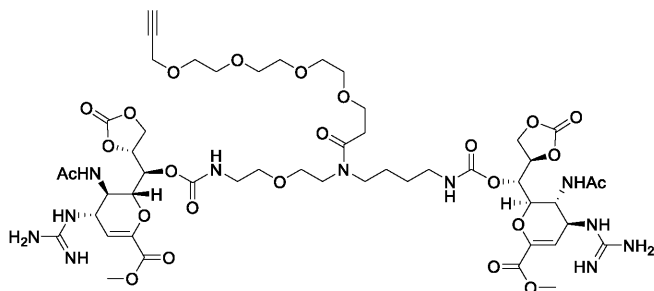
20

30

40

50

【化 5 6 6】



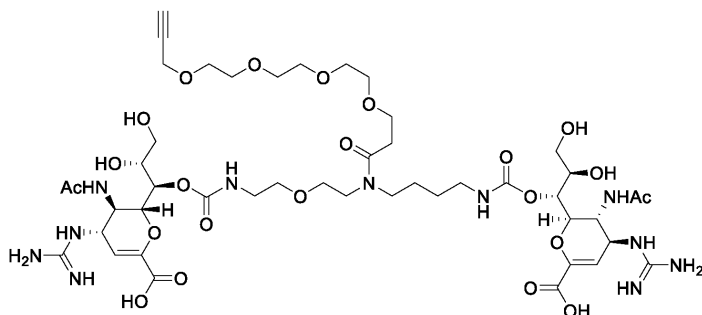
10

ステップbの生成物（531mg、0.329mmol）をDCM（1.5ml）及びTFA（1.5ml）に溶解させ、その後、35℃で3時間撹拌した。それを濃縮し、RPLC（TFA調整剤なし、5%～30%のアセトニトリル／水）によって精製した。収率387mg、97.1%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=607.6$ 、 $[(M+3H)/3]^+=405.4$ 。

【1038】

ステップc.

【化 5 6 7】



20

ステップbの生成物（121.4mg、0.1mmol）を1.0MのNaCl溶液（3ml）及びアセトニトリル（1ml）に溶解させた。溶液を-8℃（塩／氷浴）に冷却した後、1.0MのNaOH（0.4ml、0.4mmol）を滴加し、反応物を-14～-8℃で6時間撹拌した。次いでそれを4NのHClのジオキサン溶液（100μl）で中和し、そのまま分取HPLC（Isco ACCQ prep, Luna 5μm C18（2） 100Å LCカラム100mm×30mm；勾配：0.1%のTFAを使用して0%のアセトニトリル／水で2分間、次いで0%～17.8%のアセトニトリル／水で12分間、次いで無勾配で17.8%のアセトニトリルで10分間）によって精製した。収率85.5mg、62.8%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=567.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=378.9$ 。

30

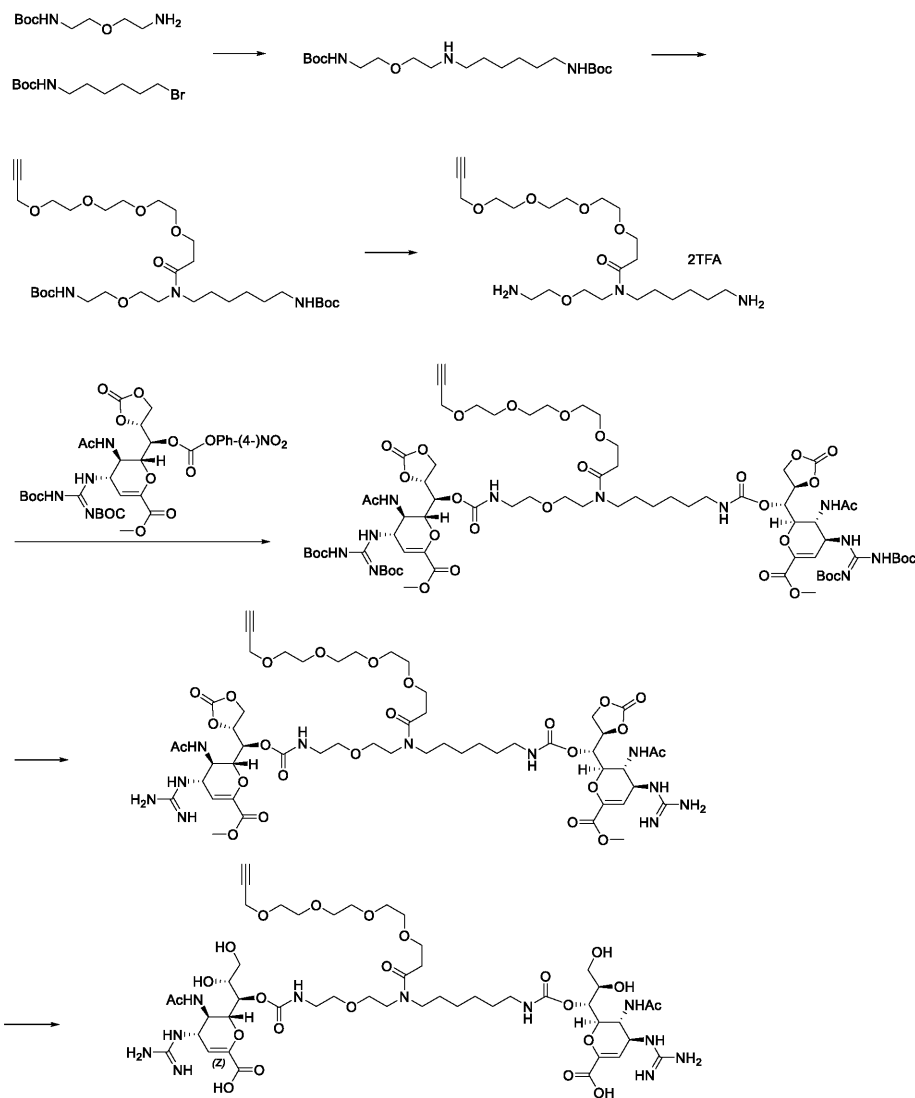
【1039】

実施例115. Int-74の合成

40

50

【化 5 6 8】



10

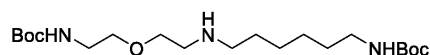
20

30

【1 0 4 0】

ステップ a .

【化 5 6 9】



N-Boc-2-(2-アミノエトキシ)エチルアミン (1.2 g、5 mmol) の無水 DMF (5 ml) 溶液に、炭酸ナトリウム (691 mg、5 mmol) 及び N-Boc-6-ブロモヘキシルアミン (1.4 g、5 mmol) を添加した。得られた混合物を 70℃ で 24 時間加熱した。その後、塩を濾別し、濾液をロータリーエバポレーションによって濃縮した。残渣を RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5% ~ 50% のアセトニトリル/水) によって精製した。収率 444 mg、22%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 404.3$ 。

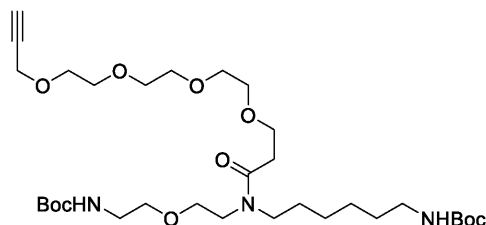
40

【1 0 4 1】

ステップ b .

50

【化 5 7 0】

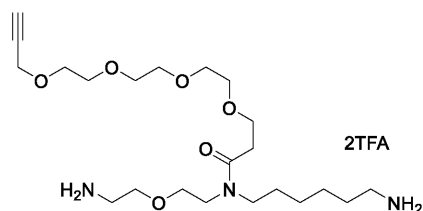


プロパルギル PEG-4 酸 (342.6 mg、1.32 mmol) と HATU (601.5 mg、1.58 mmol) とを無水 DMF (2 ml) 中に含んだ溶液に、DIPEA (258 mg、2 mmol) を添加した。5 分後、反応混合物をステップ a の生成物 (444.3 mg、0.858 mmol) に添加し、1 時間攪拌した。次いでそれをそのまま RPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 5% ~ 80% のアセトニトリル / 水) によって精製した。収率 297.1 mg、53.6%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 646.2$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 546.2$ 。

【 1 0 4 2 】

ステップ c .

【化 5 7 1】

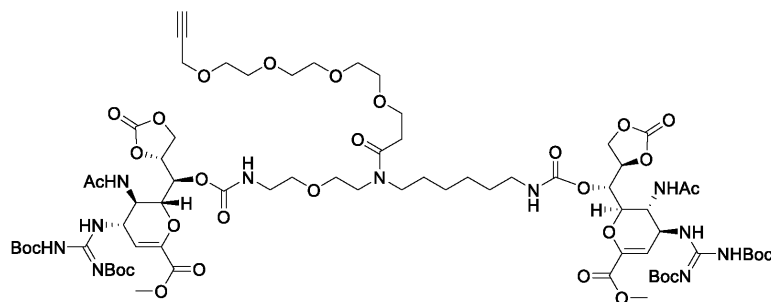


ステップbの生成物(297.1mg、0.46mmol)を無水THF(2mL)に溶解させた。4NのHClのジオキサン(4mL)溶液を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。次いでそれをロータリーエバポレーションによって濃縮し、分取HPLC(0.1%のTFAを調整剤として使用した5%~50%のアセトニトリル／水)によって精製した。収率239.6mg、77.3%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 446.2$ 。

【 1 0 4 3 】

ステップ d.

【化 5 7 2】



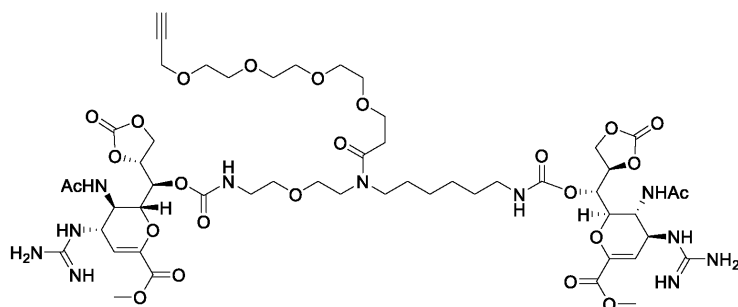
ザナミビルのp-ニトロフェニル炭酸エステル(523.8mg、0.71mmol、実施例2に記載のもの)の無水DCM(2ml)溶液に、ステップcの生成物(239.6mg、0.356mmol)とDIPEA(245.5mg、1.9mmol)とを無水DMF(2ml)中に含んだ混合物を数回に分けて10分かけて添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。次いでそれを濃縮し、RPLC(TFA調整剤なし、30%~85%のアセトニトリル/水)によって精製した。収率553mg、96.5%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=821.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+$

= 771.8。

【1044】

ステップ e.

【化573】



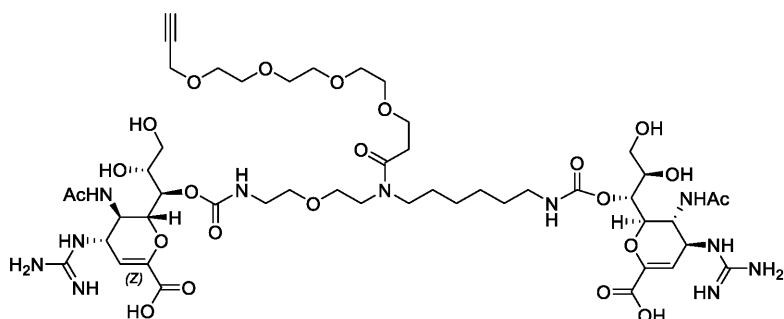
10

ステップ d の生成物 (553 mg、0.343 mmol) を DCM (1.5 ml) 及び TFA (1.5 ml) に溶解させ、その後、35℃で3時間撹拌した。それを濃縮し、RPLC (TFA 調整剤なし、5%~30%のアセトニトリル/水) によって精製した。収率 424.6 mg、99.6%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 621.6$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 415.0$ 。

【1045】

ステップ f.

【化574】



20

ステップ e の生成物 (424.6 mg、0.342 mmol) を 1.0 M の NaCl 溶液 (4 ml) 及びアセトニトリル (4 ml) に溶解させた。溶液を -11℃ (塩/氷浴) に冷却した後、1.0 M の NaOH (1.53 ml、1.53 mmol) を滴加し、反応物を -14~-8℃で6時間撹拌した。次いでそれを 4 N の HCl のジオキサン溶液 (375 µl) でクエンチさせ、そのまま分取 HPLC (Isco ACCQ prep, Luna 5 µm C18 (2) 100 Å LC カラム 100 mm × 30 mm; 勾配: 0.1% の TFA を使用して 0% のアセトニトリル/水で2分間、次いで 0%~20.9% のアセトニトリル/水で13.6分間、次いで無勾配で20.9% のアセトニトリルで10分間) によって精製した。収率 439 mg、92.3%。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 581.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 388.2$ 。

【1046】

実施例 116. Int-75 の合成

30

40

50

[illegible]

ステップ a .

CC(C)(C)OC(=O)NCCCCNCOCOCOCNC(=O)C(C)(C)C

ステップ b .

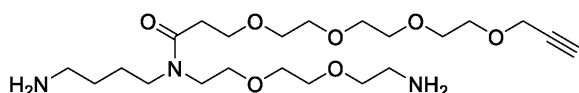
[illegible]

この化合物は、実施例 115 のステップ b の生成物と同様に調製された。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 662.4$ 、 $[M-Boc+H]^+ = 562.4$ 。

【1049】

ステップ c .

【化578】

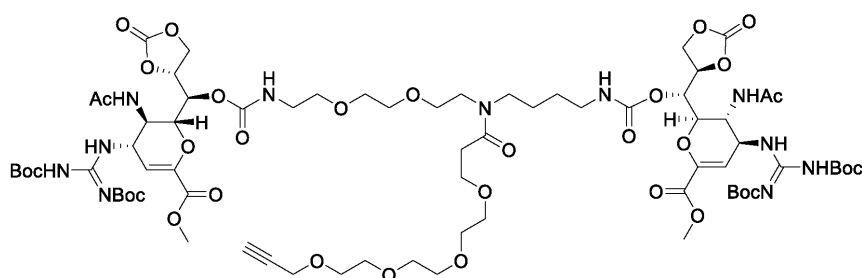


この化合物は、実施例 115 のステップ c の生成物と同様に調製された。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 462.4$ 。

【1050】

ステップ d .

【化579】

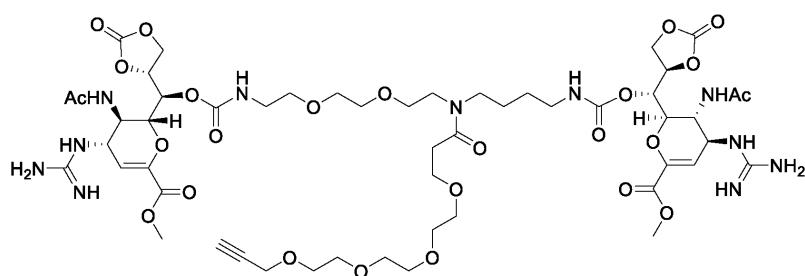


この化合物は、実施例 115 のステップ d の生成物と同様に調製。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 829.8$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 779.8$ 。

【1051】

ステップ e .

【化580】



この化合物は、実施例 115 のステップ e の生成物と同様に調製された。LCMSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 629.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 420.2$ 。

【1052】

ステップ f .

10

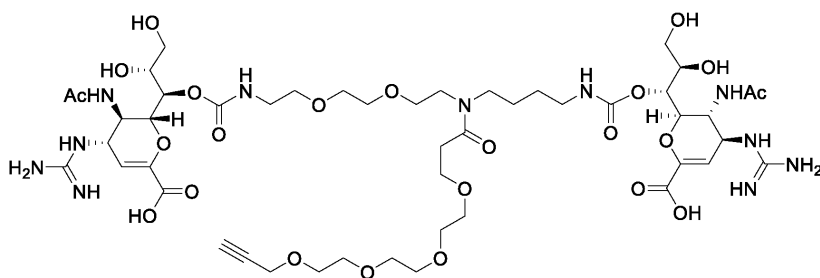
20

30

40

50

【化 5 8 1】



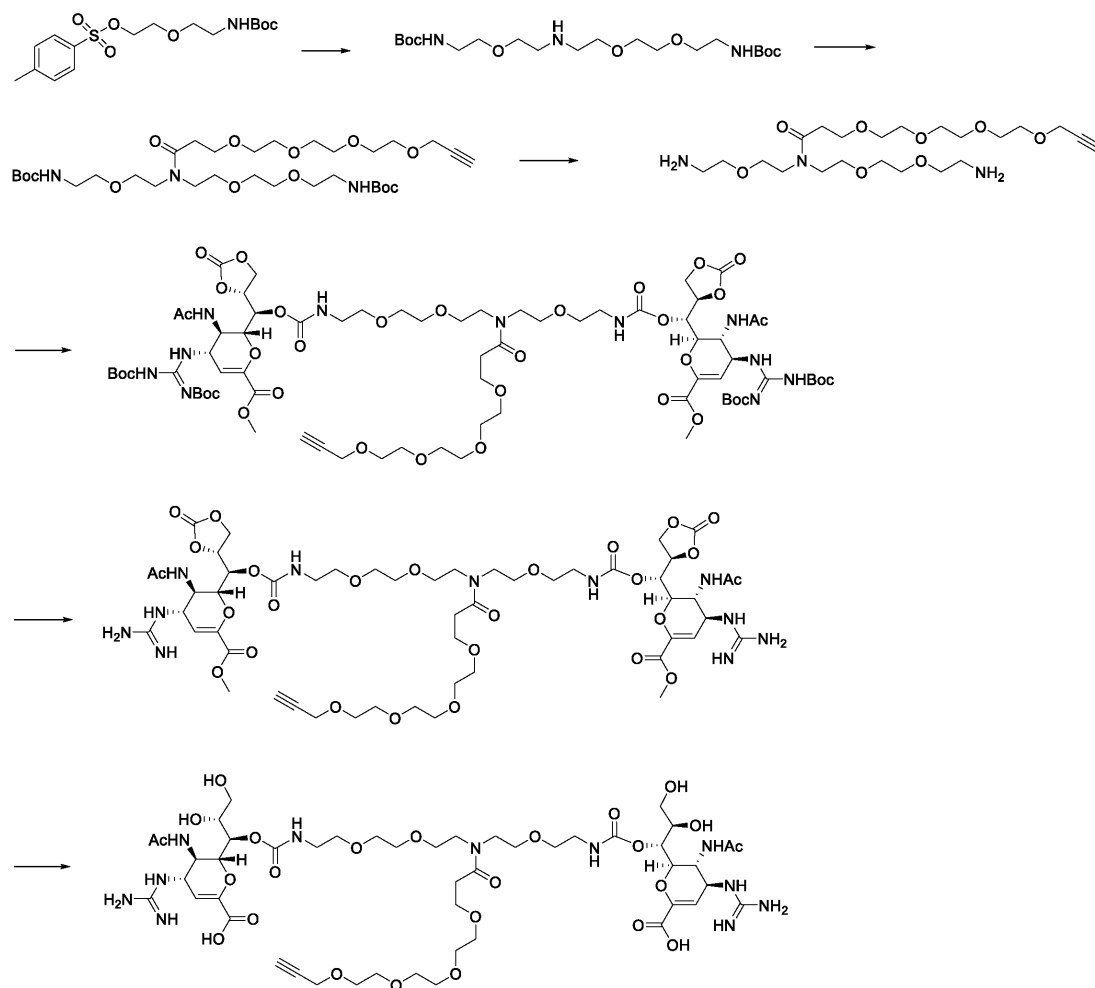
10

この化合物は、実施例 115 のステップ f の生成物と同様に調製された。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 598.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 393.6$ 。

【1053】

実施例 117. Int-76 の合成

【化 5 8 2】



20

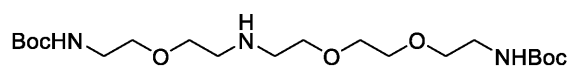
30

40

【1054】

ステップ a.

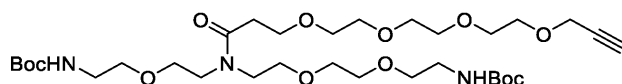
【化 5 8 3】



50

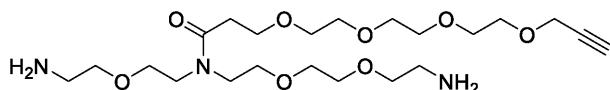
【1055】

【化 5 8 4】



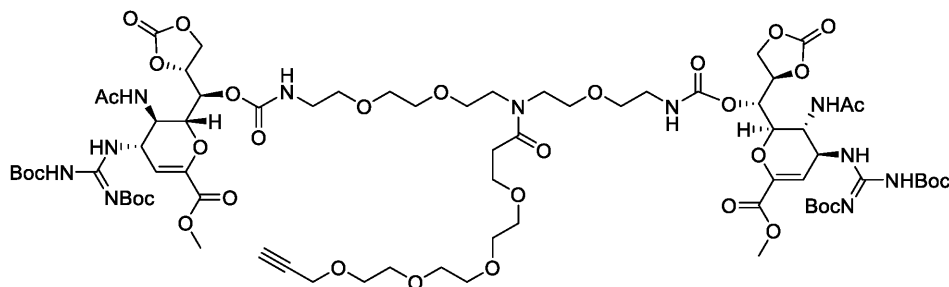
【 1 0 5 6 】

【化 5 8 5】



【 1 0 5 7 】

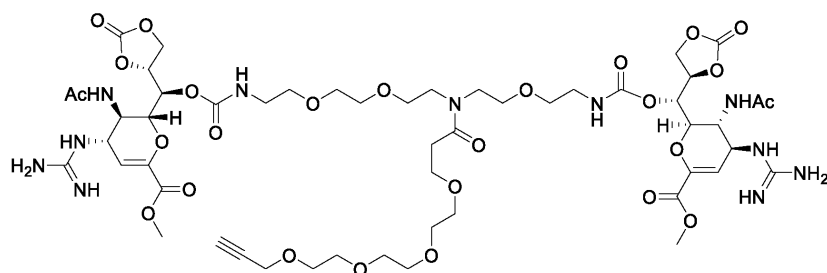
【化 5 8 6】



【 1 0 5 8 】

ステップ e.

【化 5 8 7】



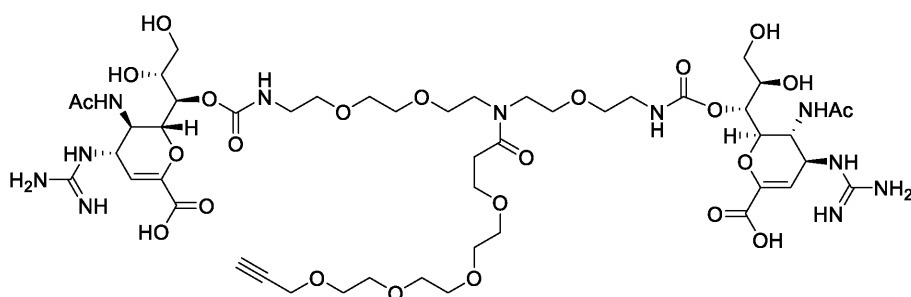
10

この化合物は、実施例 115 のステップ e からの生成物と同様に調製された。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 637.5$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 425.6$ 。

【1059】

ステップ f.

【化 5 8 8】



20

この化合物は、実施例 115 のステップ f からの生成物と同様に調製された。LCMS での実測イオン： $[(M+2H)/2]^+ = 597.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+ = 399.0$ 。

【1060】

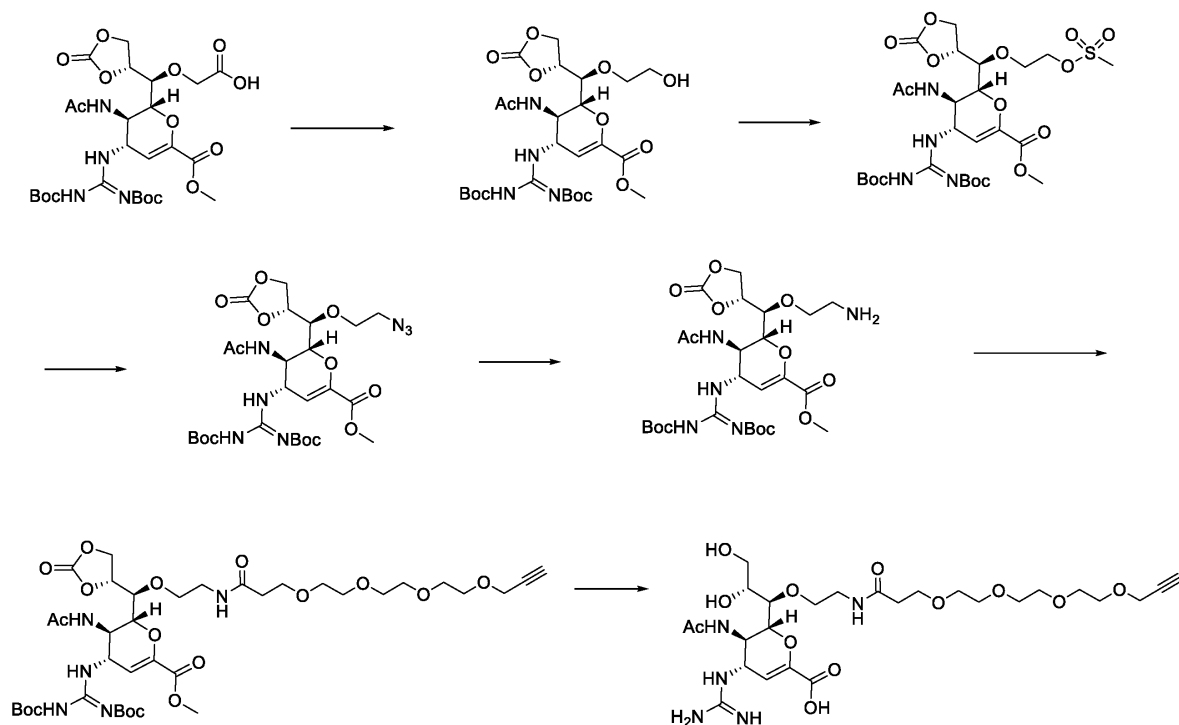
実施例 118 Int-67 の合成

30

40

50

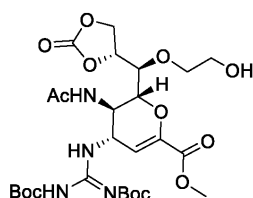
【化 5 8 9】



【1 0 6 1】

ステップ a .

【化 5 9 0】



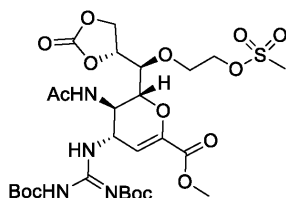
先に調製したエーテルザナミビル酸出発物質（0.90 g、1.43 mmol、実施例 22 に記載のもの）及び N-メチルモルホリン（0.23 mL、2.14 mmol）を THF（35 mL）に溶解させ、窒素雰囲気下、0℃（氷水浴）で冷却した。シリンジでクロロギ酸イソブチル（2 mL の DCM の中に 0.24 mL、1.85 mmol）を 5 分の期間をかけて滴加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで周囲温度で 15 分間攪拌し、次いで 0℃ に冷却し、そうして水素化ホウ素ナトリウム（5 mL のメタノールに溶解している 540 mg、14.3 mmol）を 5 分かけて滴加した。反応物を 15 分間攪拌し、この時点で（LC/MS によれば）全ての出発物質が消費された。数滴（約 1 mL）の氷酢酸を添加して混合物を酸性化した（pH 約 5）。混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで（3 回）抽出した。有機層をブラインで洗浄し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、まずはセライト上で乾燥させ、次いで 0%～10% のメタノールを含んだ DCM で 30 分かけて溶離させた。収率 0.66 g、75%。LCMS での実測イオン：[M+H]⁺ = 617.2。

40

【1 0 6 2】

ステップ b .

【化 5 9 1】

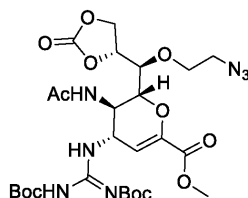


先のステップからの生成物（0.66 g、1.10 mmol）を20 mLのDCMの中に含んだ攪拌混合物に、トリエチルアミン（0.30 mL、1.3 mmol）を添加した。混合物を窒素雰囲気下で0℃に冷却し（氷水浴）、その後、シリンジでのメシルクロリド（0.15 g、1.3 mmol）の滴加によって5分かけて処理した。氷浴を取り外し、反応物を45分間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチさせ、その後、DCMで抽出した（3回）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮した。収率0.74 g、99%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 695.2$ 。中間体を精製せずに次のステップへ移した。

【1063】

ステップc.

【化 5 9 2】

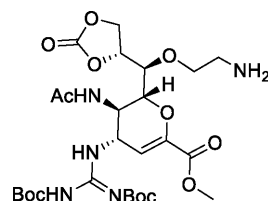


先のステップからのメシラート（0.74 g、1.1 mmol）をDMF（5 mL）中で80℃で3当量のアジ化ナトリウム（0.21 g、3.3 mmol）と共に5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで抽出した（3回）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。収率0.67 g、95%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 642.4$ 。アジドを精製せずに次のステップへ移した。

【1064】

ステップd.

【化 5 9 3】

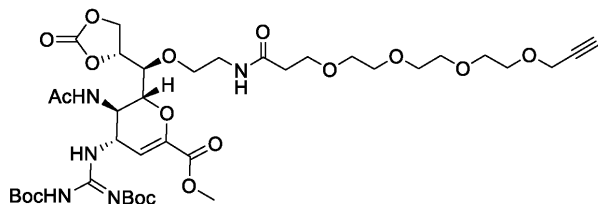


先のステップからのアジド（0.67 g、1.04 mmol）を、1気圧の水素ガス下、リンドライ触媒（300 mg）の存在下で12時間メタノール（20 mL）中で攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して表題化合物を不透明な油として得た。アミンを精製せずに次のステップへ移した。収率0.37 g、3ステップで54%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 616.2$ 。

【1065】

ステップe.

【化 5 9 4】

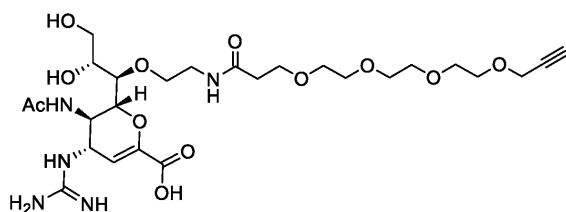


EDC (150 mg、0.78 mmol) を、先のステップからのアミン (370 mg、0.60 mmol) と、プロパルギル-peg4-カルボン酸 (188 mg、0.72 mmol) と、トリエチルアミン (0.100 mL、0.72 mmol) とが DMF (4 mL) に溶解している攪拌溶液に添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いでそのまま RPLC (調整剤なし、10%~95%のアセトニトリル/水、30 分勾配) で精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させ、そのまま次のステップへ移した。収率 490 mg、80%。LC/MSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 858.2$ 。

【1066】

ステップ f.

【化 5 9 5】



先のステップからの生成物 (490 mg、0.57 mmol) を含んだ TFA (4 mL) を 45 分間攪拌し、次いで濃縮し、ロータリーエバポレータでメタノール (3 倍) と共沸させた。LC/MSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 658.2$ 。残渣を、LiOH (43 mg、1.8 mmol) を含有する 1/1 のメタノール/水の中で 30 分間攪拌した。反応物を数滴の氷酢酸で中和し、ロータリーエバポレータで体積を半分に減らした。粗生成物を半分取 HPLC (0%~75%のアセトニトリル/水、0.1%の TFA、30 分勾配) によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて表題化合物を得た。収率 105 mg、3 ステップで 29%。LC/MSでの実測イオン: $[M+H]^+ = 618.2$ 。

【1067】

実施例 119. Int-68 の合成

10

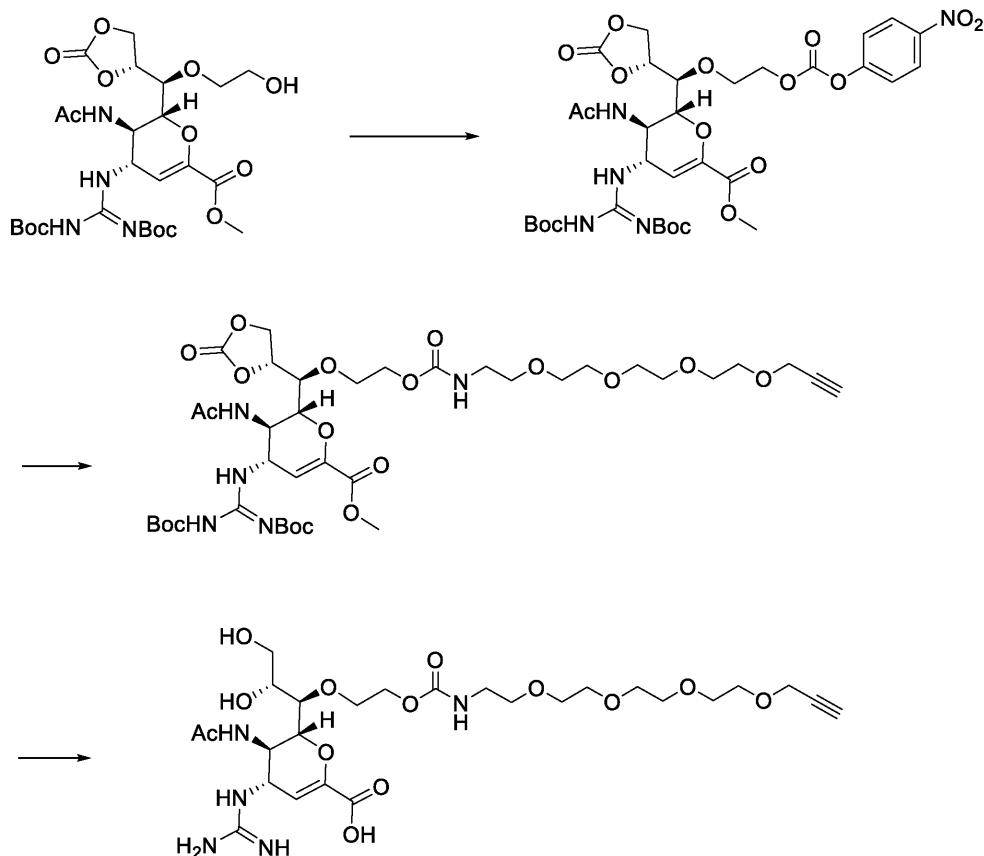
20

30

40

50

【化 5 9 6】



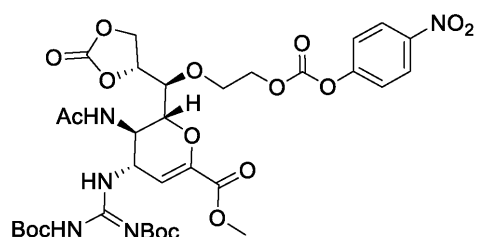
10

20

【1 0 6 8】

ステップ a .

【化 5 9 7】



30

クロロギ酸 p-ニトロフェニル (0.23 g、1.14 mmol) を、第一級アルコール (0.47 g、0.76 mmol、実施例 118 に記載のもの) とトリエチルアミン (0.21 mL、1.52 mmol) とが DCM (15 mL、無水) に溶解している攪拌混合物に添加した。反応物を 1 時間攪拌し、その後、追加でトリメチルアミン (0.21 mL) 及びクロロギ酸 p-ニトロフェニル (230 mg) を添加し、攪拌をもう 1 時間継続し、この時に混合物を水で希釈し DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した。粗残渣を DCM (3 mL) に溶解させ、セライト上に載せ、シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 70% の酢酸エチル/ヘキサン、30 分勾配) によって精製した。純粋な画分を溜め、濃縮して表題化合物を白色の固体として得た。収率 525 mg、88%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 782.2$ 。

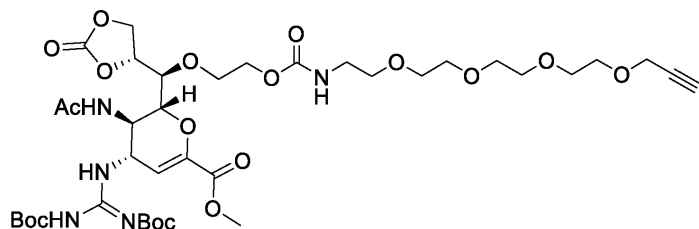
40

【1 0 6 9】

ステップ b .

50

【化 5 9 8】

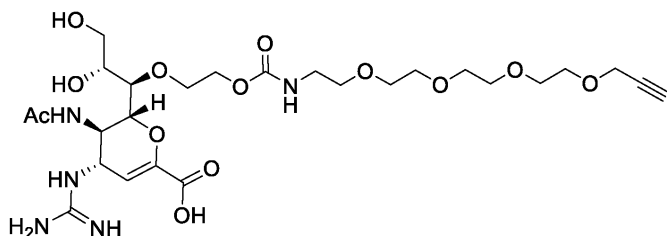


トリエチルアミン（0.14 mL、0.97 mmol）を、プロパルギル-peg4-アミン（181 mg、0.78 mmol）を1 mLのアセトニトリルの中に含んだ攪拌溶液に添加した。トリエチルアミン／プロパルギル-peg4-アミン混合物を先のステップからの生成物（2 mLのアセトニトリルの中に含まれた510 mg、0.65 mmol）に添加し、1時間攪拌し、この時点で全ての出発物質が消費された。溶媒をロータリーエバポレータで除去した。粗残渣をRPLC（20～95%のアセトニトリル／水、30分勾配、調整剤なし）で精製した。収率475 mg、83%。LC／MSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 874.2$ 。

【1070】

ステップc.

【化 5 9 9】



先のステップからの生成物（475 mg、0.54 mmol）をTFA（5 mL）中で2時間攪拌し、次いで濃縮し、ロータリーエバポレータでメタノール（3倍）と共沸させた。LC／MSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 674.2$ 。残渣を、LiOH（49 mg、1.6 mmol）を含有するメタノール／水の1：1混合物で30分間攪拌した。反応を氷酢酸で中和し、その後、ロータリーエバポレーションによって濃縮した。生成物を半分取HPLC（0%～75%のアセトニトリル／水、0.1%のTFA、30分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させた。収率204 mg、59%。LC MSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 634.2$ 。

【1071】

実施例120 Int-77の合成

10

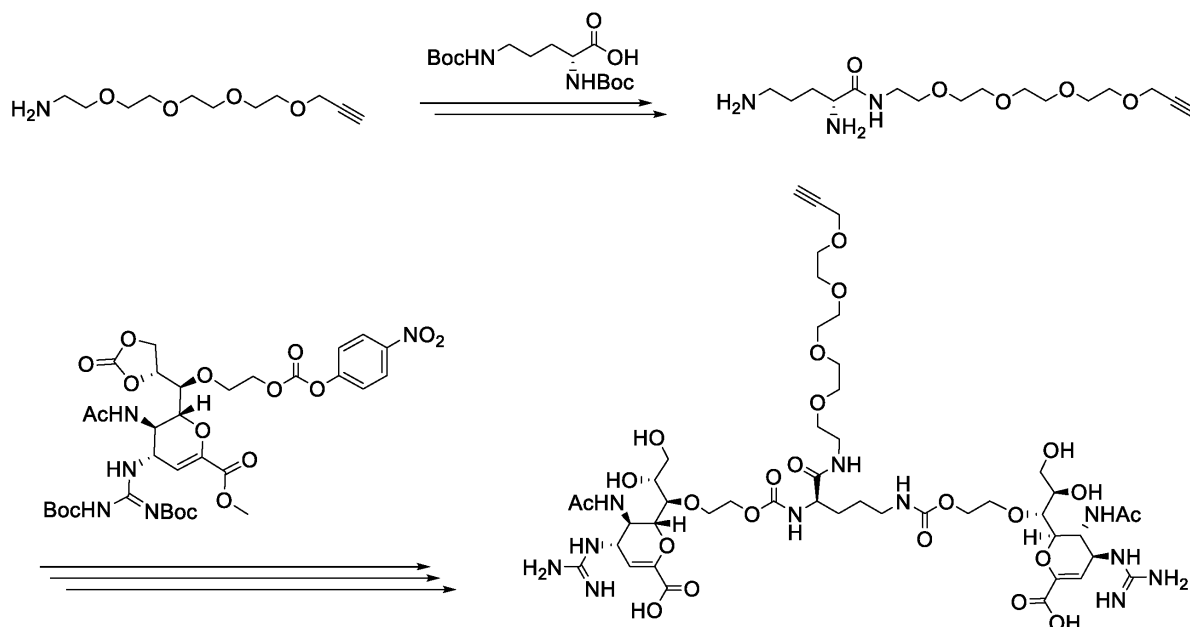
20

30

40

50

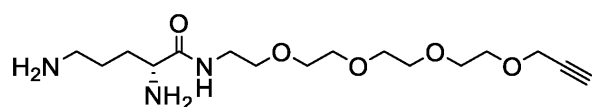
【化 6 0 0】



【1072】

ステップ a .

【化 6 0 1】



HATU (1.5 mL の DMF 中に 0.44 g、1.16 mmol) を、プロパルギル-peg4-アミン (0.24 g、1.05 mmol) と、ビス-Boc-D-オルニチン (0.35 g、1.05 mmol) と、トリエチルアミン (0.59 mL、4.21 mmol) とを DMF (2 mL) 中に含んだ攪拌溶液に添加した。反応物を周囲温度で 1 時間攪拌し、次いでそのまま RPLC (5%~90% のアセトニトリル/水、0.1% の TFA、35 分勾配) で精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて生成物を粘稠な透明の油として得た。LC/MS での実測イオン: $[M+H]^+ = 546.2$ 。

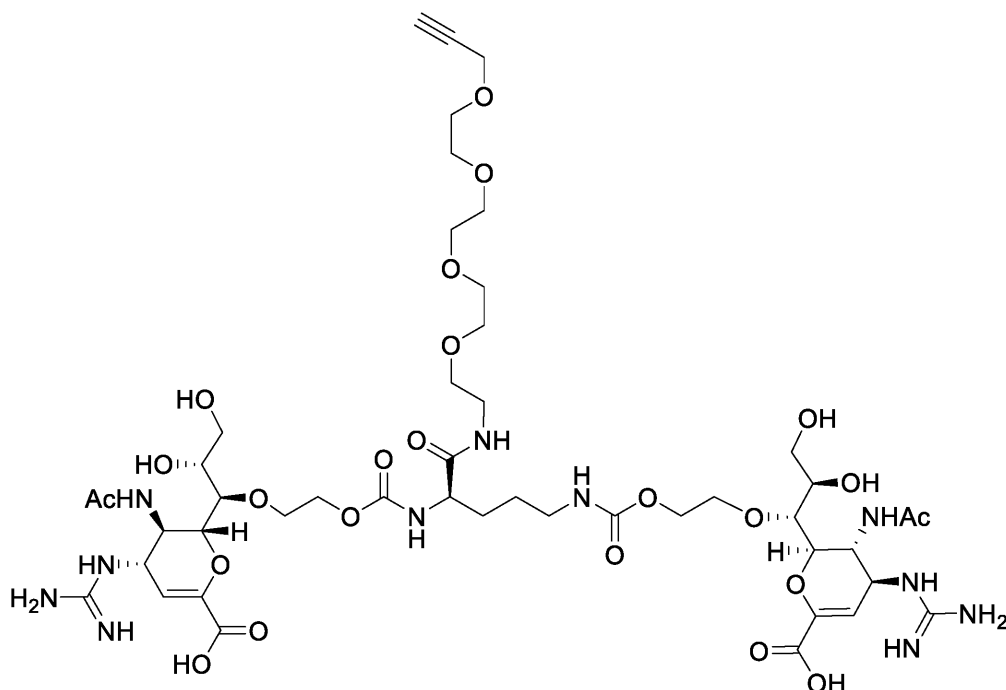
【1073】

Boc 保護された中間体を、4 N の HCl を含んだジオキサン（10 mL）の中で 45 分間、周囲温度で攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、その後、得られた残渣を DI 水（20 mL）に溶解させ、冷凍し、凍結乾燥させて生成物を透明な油として得た。収率 310 mg、2 ステップで 70 %。LCMS での実測イオン：[M+H]⁺ = 346.2。

【 1 0 7 4 】

ステップb.

【化 6 0 2】



先のステップからの生成物（96 mg、0.28 mmol）と、トリエチルアミン（0.15 mL、1.11 mmol）とを含んだアセトニトリル（2 mL）を、ザナミビルのp-ニトロフェニル炭酸エステルの攪拌溶液（6 mLのアセトニトリルの中に435 mg、0.56 mmol、実施例118に記載のもの）に添加し、周囲温度で12時間、次いで80℃で2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗残渣をRPLC（調整剤なし、10～95%のアセトニトリル／水、35分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、ロータリーエバポレータで濃縮した。LC／MSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=815.8$ 。

【1075】

この中間体をTFA（5 mL）中で45分間攪拌し、次いで濃縮し、高真空下で乾燥させた。LC／MSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=615.8$ 。

【1076】

このTFA塩を、LiOH（27 mg、1.11 mmol）を含有する（1／1）MeOH／DI水（5 mL）の中で30分間、0℃で攪拌した。混合物を氷酢酸で酸性化した（pH約5）。メタノールをロータリーエバポレーションによって除去し、得られた残渣を半分取HPLC（5%～70%のアセトニトリル／水、0.1%のTFA、35分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させた。収率35 mg、3ステップで11%。LC／MSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=575.8$ 。

【1077】

実施例121. Int-78の合成

10

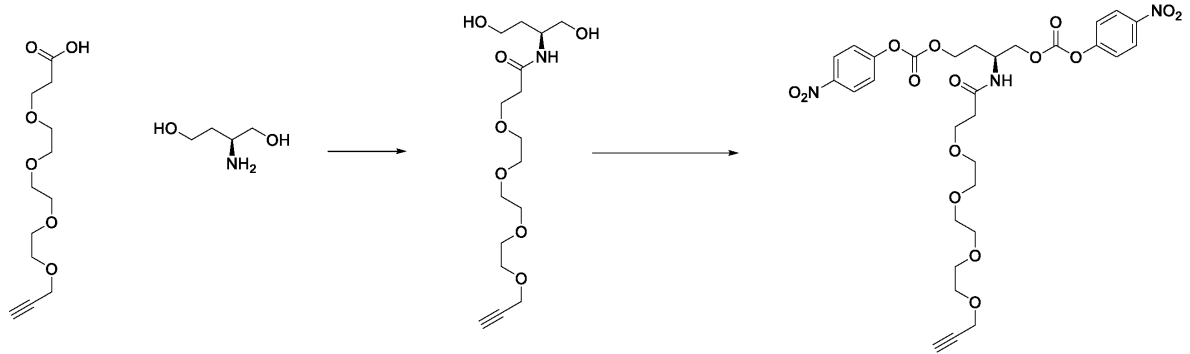
20

30

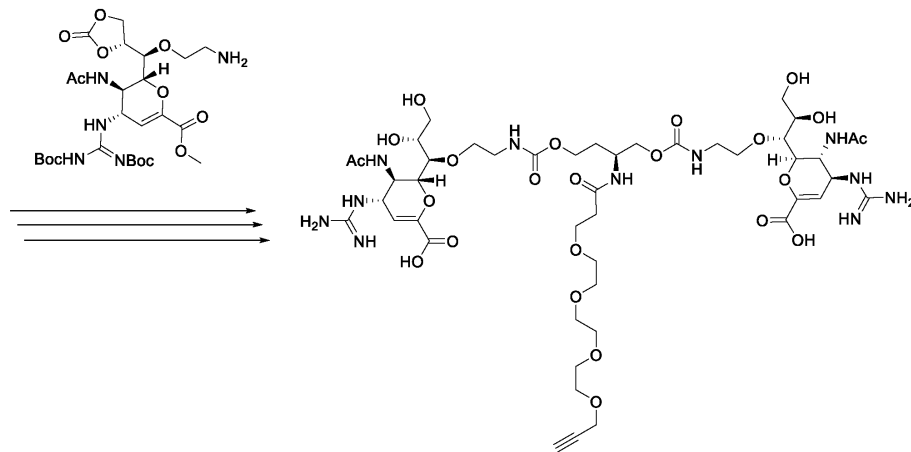
40

50

【化 6 0 3】



10

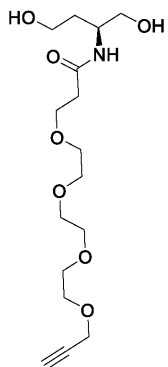


20

【1 0 7 8】

ステップ a .

【化 6 0 4】



30

プロパルギル-PEG4-酸 (640 mg、2.46 mmol)、ジオール-HCl 塩 (350 mg、2.46 mmol)、EDC (471 mg、2.46 mmol)、HOBt (377 mg、2.46 mmol)、及びトリエチルアミン (249 mg、2.46 mmol) を周囲温度で 4 時間、DMF (3 mL) 中で攪拌した。混合物をそのまま RPLC (調整剤なし、0%~80%のアセトニトリル/水、35 分勾配) で精製した。純粋な画分を溜め、濃縮して透明な油を得た。収率 580 mg、68%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 348.4$ 。

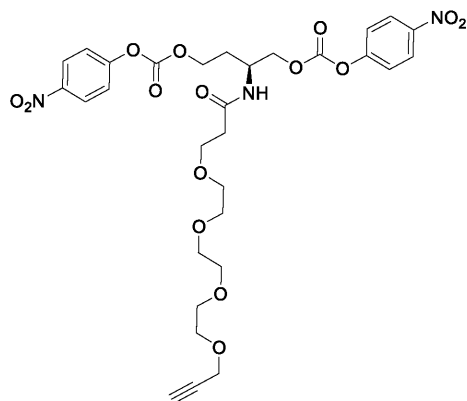
【1 0 7 9】

ステップ b .

40

50

【化 6 0 5】



10

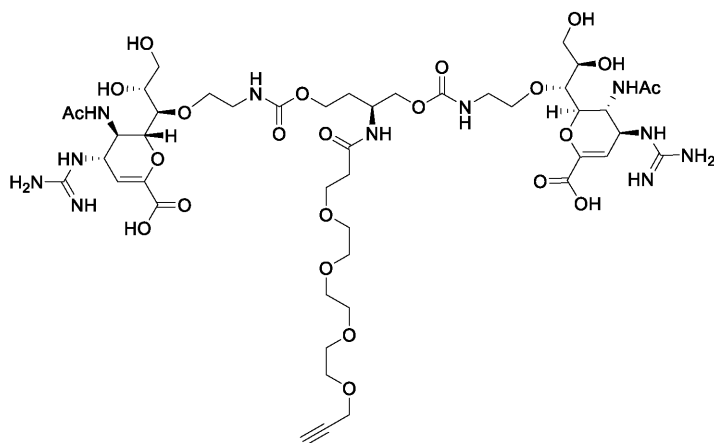
クロロギ酸 p-ニトロフェニル (1.23 g、1.25 mmol) を、先のステップからの生成物 (530 mg、6.10 mmol) とトリエチルアミン (925 mg、9.15 mmol) とを DCM (25 mL) の中に含んだ攪拌溶液に添加し、その後、窒素雰囲気下で 0℃ に冷却した。混合物を 0℃ で 15 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応物を脱イオン水で希釈し、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% ~ 100% の酢酸エチル / ヘキサン、25 分勾配) によって精製して生成物を白色の固体として得た。収率 250 mg、24%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 678.2$ 。

20

【1080】

ステップ c.

【化 6 0 6】



30

アミン官能化ザナミビル (505 mg、0.82 mmol、実施例 118 に記載のもの) とトリエチルアミン (0.15 mL、1.11 mmol) とを含んだアセトニトリル (2 mL) を、先のステップの生成物 (220 mg、0.37 mmol) をアセトニトリル (10 mL) 中に含んだ攪拌溶液に添加し、周囲温度で 4 時間攪拌した。反応物をロータリーエバポレータで濃縮した。得られた残渣を RPLC (調整剤なし、15% ~ 95% のアセトニトリル / 水、35 分勾配) によって精製した。純粋な画分を溜め、ロータリーエバポレータで濃縮した。LC/MS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 815.2$ 。

40

【1081】

この中間体を TFA (5 mL) 中で 45 分間攪拌し、次いで濃縮し、高真空下で乾燥させた。LC/MS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 615.2$ 。

【1082】

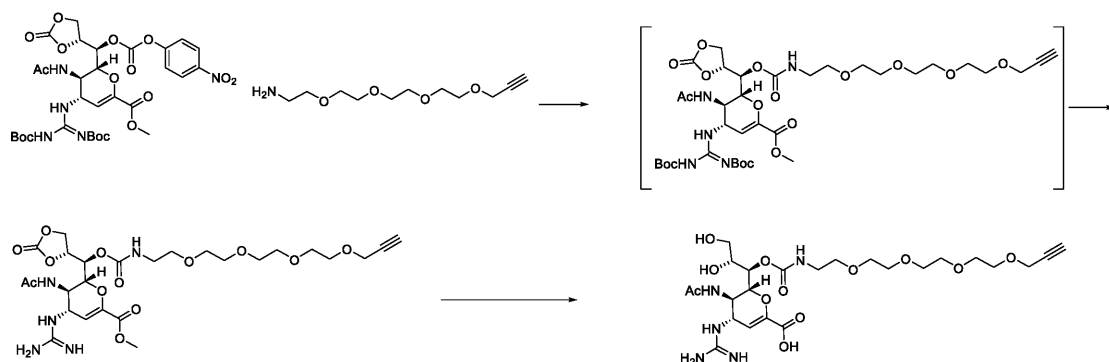
50

得られたTFA塩を、LiOH（71mg、2.98mmol）を含有する（1／1）MeOH／DI水（5mL）中で30分間、0℃で撹拌した。混合物を氷酢酸で酸性化した（pH約5）。メタノールをロータリーエバポレータによって除去し、半分取HPLC（5％～70％のアセトニトリル／水、0.1％のTFA、35分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させた。収率125mg、3ステップで29％。LC／MSでの実測イオン： $[(M+2H)/2]^+=575.8$ 。

【1083】

実施例122. Int-4aの合成

【化607】

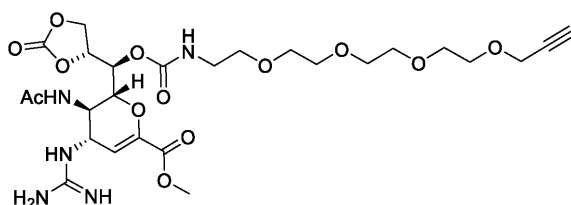


10

【1084】

ステップa.

【化608】



20

プロパルギル-Peg4-アミン（165mg、0.71mmol）を、ザナミビルのp-ニトロフェニル炭酸エステル（350mg、0.47mmol、実施例109に記載のもの）を含んだアセトニトリル（20mL）の撹拌溶液に添加した。反応物を周囲温度で1時間撹拌し、その後、溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残渣をRPLC（調整剤なし、10％～95％のアセトニトリル／水、30分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて、boc保護された中間体を白色の固体として得た。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+=830.2$ 。

【1085】

この中間体をTFA（5mL）中で30分間、周囲温度で撹拌した。溶媒をロータリーエバポレータによって除去し、残渣をRPLC（10％～95％のアセトニトリル／水、0.1％のTFA、30分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて生成物を白色の固体として得た。収率155mg、2ステップで52％。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+=630.2$ 。

【1086】

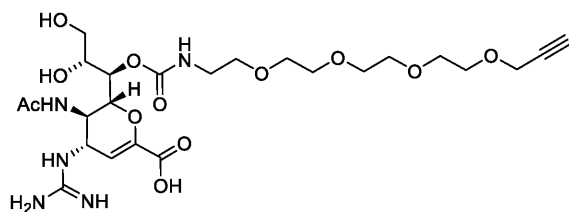
ステップb.

30

40

50

【化609】



先のステップからの生成物（140mg、0.22mmol）を、LiOH（21mg、0.89mmol）を含有するメタノール：水（8mL）の1：3混合物中で20分間、0℃で攪拌した。混合物を数滴の氷酢酸で酸性化し、ロータリーエバポレータで濃縮した。粗製材料を半分取HPLC（5%～95%のアセトニトリル／水、0.1%のTFA、30分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて生成物を白色の固体として得た。収率60mg、45%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+=590.2$ 。

【1087】

$^1\text{H NMR}$ （500MHz，メタノール- d_4 ） δ 5.86（d， $J=2.6\text{ Hz}$ ，1H），4.99（dd， $J=9.0$ ，2.7Hz，1H），4.55（dd， $J=9.7$ ，2.7Hz，1H），4.38（dd， $J=8.6$ ，2.6Hz，1H），4.24-4.14（m，1H），4.19（d， $J=2.6\text{ Hz}$ ，2H），4.02-3.98（m，1H），3.74-3.59（m，13H），3.54（t， $J=5.6\text{ Hz}$ ，2H），3.52-3.48（m，1H），3.29-3.22（m，2H），2.84（t， $J=2.4\text{ Hz}$ ，1H），1.96（s，3H）。

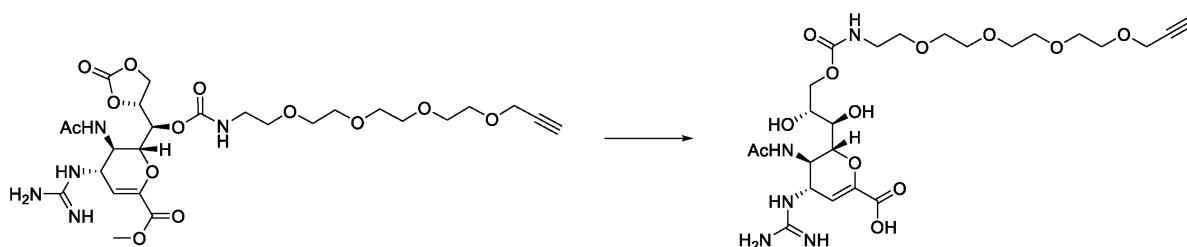
【1088】

$^{13}\text{C NMR}$ （126MHz，MeOD） δ 172.33，163.68，157.54，156.58，106.80，79.23，75.91，74.56，70.18，70.13，69.96，69.87，69.59，69.51，69.14，68.74，62.98，57.67，51.11，40.54，21.37。

【1089】

実施例123. Int-4bの合成

【化610】



Peg官能化中間体（100mg、0.13mmol、実施例122に記載のもの）を、LiOH（12mg、0.52mmol）を含有するメタノール：水（5mL）の1：3混合物中で2時間、周囲温度で攪拌した。混合物を氷酢酸で酸性化し、ロータリーエバポレータによって濃縮した。粗製材料をRPLC（脱イオン水中5～95%のアセトニトリル、0.1%のTFA、30分勾配）によって精製した。純粋な画分を溜め、凍結乾燥させて生成物を白色の固体として得た。収率21mg、31%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+=590.2$ 。

【1090】

$^1\text{H NMR}$ （メタノール- d_4 ） δ ：5.86（d， $J=2.6\text{ Hz}$ ，1H），4.48（dd， $J=8.6$ ，2.7Hz，1H），4.42（dd， $J=9.6$ ，1.4Hz，1H），4.38（d， $J=12\text{ Hz}$ ，1H），4.22-4.19（m，1H），4.

1.9 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 4.16–4.12 (dd, $J=11.5$, 6 Hz, 1H), 4.09–4.02 (m, 1H), 3.75–3.58 (m, 13H), 3.55 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 3.33–3.29 (m, 2H), 2.84 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H)。

【1091】

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 172.94, 163.82, 157.90, 157.53, 106.80, 79.23, 76.18, 74.55, 70.19, 70.13, 69.96, 69.90, 69.61, 68.96, 68.74, 68.17, 66.69, 57.67, 50.11, 40.43, 21.33。

【1092】

実施例 124. アジド Fc の合成の一般手順

PEG4-アジド NHS エステル (0.050 M) の DMF / PBS 溶液の調製: 16.75 mg の PEG4-アジド NHS エステルを 0.100 mL の DMF に 0°C で溶解させ、0°C で PBS 1× 緩衝液を添加することによって 0.837 mL に希釈した。この溶液を、この PEG4-アジド NHS エステルの PBS 溶液の当量を調節することによる様々な DAR 値を有する他の PEG4-アジド Fc の調製のために使用した。

【1093】

配列番号 48 の h-IgG1 Fc (8.800 mL の pH 7.4 PBS の中に 107.2 mg、MW 約 57891 Da、1.852 μmol) の前処理: Fc 溶液を 4 つの遠心濃縮器 (30,000 MWCO、15 mL) に移し、PBS ×1 緩衝液で 15 mL に希釈し、濃縮して約 1.5 mL の体積に濃縮した。残渣を PBS pH 7.4 で 1:10 に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計 4 回繰り返し、その後、8.80 mL に希釈した。

【1094】

PEG4-アジド Fc の調製: 0.050 M の PEG4-アジド NHS エステルの PBS 緩衝液溶液 (0.593 mL、29.6 μmol 、16 当量) を h-IgG1 Fc (配列番号 48) の上記溶液に添加し、混合物を周囲温度で 2 時間、振盪回転させた。溶液を、4 つの遠心濃縮器 (30,000 MWCO、15 mL) を使用して約 1.5 mL の体積に濃縮した。粗混合物を PBS pH 7.4 で 1:10 に希釈し、再び濃縮した。この洗浄手順を合計 3 回繰り返した。濃縮された Fc-PEG4-アジドを pH 7.4 の PBS 緩衝液で 8.80 mL に希釈してクリック複合体形成に備えた。精製された材料を、NANODROP (商標) UV 可視分光光度計を使用して (h-IgG1 のアミノ酸配列に基づいて算出された消光係数を用いて) 定量した。精製後の収量は定量的であった。

【1095】

実施例 125. 複合体 34 の合成

アジド官能化 Fc (40 mg、2.5 mL、0.69 μmol 、実施例 124 のアジド Fc の一般的調製において記載されているもの、配列番号 18) を、アルキン誘導体化低分子 (6.0 mg、8.23 μmol 、Int-67 実施例 118) が入った 15 mL 容の遠心管に加えた。穏やかに攪拌して全ての固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム塩 (54 mg、0.27 mmol) と、硫酸銅 (II) (0.88 mg、5.5 μmol) と、BTTA (9.4 mg、22 μmol) とを PBS 7.4 緩衝液 (1.09 mL) の中に含んだ溶液に添加した。得られた混合物を一晩穏やかに回転させた。次いでそれをプロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した (一般複合体精製プロトコル参照)。精製された最終生成物の MALDI TOF 分析で平均質量は 64,678 Da であった (DAR = 7.2)。収量 24 mg、収率 54%。

【1096】

実施例 126. 複合体 35 の合成

アジド官能化 Fc (40 mg、2.5 mL、0.69 μmol 、実施例 124 のアジド Fc の一般的調製において記載されているもの、配列番号 18) を、アルキン誘導体化低

10

20

30

40

50

分子（6.1mg、8.23 μ mol、Int-68実施例119）が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに攪拌して全ての固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム塩（54mg、0.27mmol）と、硫酸銅（II）（0.88mg、5.5 μ mol）と、BTAA（9.4mg、22 μ mol）とをPBS 7.4緩衝液（1.09mL）の中に含んだ溶液に添加した。得られた溶液を一晩穏やかに回転させた。次いでそれをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（一般複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は64,830Daであった（DAR=7.3）。収量23mg、収率52%。

【1097】

実施例127. 複合体36の合成

アジド官能化Fc（50mg、2.5mL、0.86 μ mol、実施例124のアジドFcの一般的調製において記載されているもの、配列番号18）を、アルキン誘導体化低分子（7.1mg、5.2 μ mol、Int-77実施例120）が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに攪拌して全ての固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム塩（68mg、0.34mmol）と、硫酸銅（II）（1.1mg、6.9 μ mol）と、BTAA（12mg、27 μ mol）とをPBS 7.4緩衝液（1.37mL）の中に含んだ溶液に添加した。得られた混合物を一晩穏やかに回転させた。次いでそれをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（一般複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63,300Daであった（DAR=3.6）。収量37mg、収率73%。

【1098】

実施例128. 複合体37の合成

アジド官能化Fc（70mg、2.5mL、1.2 μ mol、実施例124のアジドFcの一般的調製において記載されているもの、配列番号18）を、アルキン誘導体化低分子（13.3mg、9.6 μ mol、Int-78、実施例121）が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに攪拌して全ての固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム塩（96mg、0.48mmol）と、硫酸銅（II）（1.6mg、10 μ mol）と、BTAA（17mg、38 μ mol）とをPBS 7.4緩衝液（1.92mL）の中に含んだ溶液に添加した。得られた混合物を一晩穏やかに振盪した。次いでそれをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（一般複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は63,574Daであった（DAR=3.6）。収量42mg、収率61%。

【1099】

実施例129. 複合体33の合成

クリック試薬溶液の調製：0.0050MのCuSO₄をPBS緩衝液中に含んだ溶液：10.0mgのCuSO₄を12.53mLのPBSに溶解させ、その後、このCuSO₄溶液を5.00mL取り、43.1mgのBTAA（CAS番号1334179-85-9）及び247.5mgのアスコルビン酸ナトリウムを添加してクリック試薬溶液（0.0050MのCuSO₄、0.020MのBTAA、及び0.25Mのアスコルビン酸ナトリウム）を得た。

【1100】

アジド官能化Fc（104.9mg、8.60mL、18.1 μ mol、実施例124、配列番号64）の溶液を、アルキン誘導体化低分子（29.7mg、19.9 μ mol、実施例100に記載のもの、Fc上のアジド1つにつき2.5当量）が入った15mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物を、（L-アスコルビン酸ナトリウム、0.25M、1086 μ mol、硫酸銅（II）0.0050M、21.7 μ mol、及びBTAA 0.020M、86.9 μ mol）のクリック

10

20

30

40

50

試薬溶液（4.34 mL）で処理した。得られた混合物を室温で穏やかに6時間回転させた。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（一般複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は64550 Daであった（DAR = 4.6）。98%純度で収量90.7 mg。

【1101】

実施例130. 致死性マウスモデルにおけるインフルエンザB/Brisbane/60/2008に対する複合体33の有効性

試験品を雌のBALB/cマウス（Jackson Laboratories、6～8週齢）における致死性B型インフルエンザのインフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス（B/Brisbane/60/2008）は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験は、各々マウス5匹の群を10個含んでいた。0日目に全てのマウスを、イソフルランで麻酔した後にLD95の3倍のウイルスで50 µLの体積の鼻腔内接種によって攻撃した（マウス1匹あたりおよそ1E5個のウイルス）。

【1102】

ウイルス攻撃の2時間後に複合体33（実施例129）、ビヒクル（PBS）またはFcのみの対照（hIgG1-Fc）の単回静脈注射処置を全ての群に施した。別の群には、オセルタミビル（20 mg/kg、5日間にわたって1日2回）による経口的処置をウイルス攻撃の8時間後から始めた。試験では、複合体33の7つの異なる用量濃度（10、3、1、0.3、0.1、0.03及び0.01 mg/kg）を評価した。マウスを2週間追跡評価し、体重減少が20%を超えるかまたは瀕死状態にあると認められる動物を死亡と記録した。動物の全身の健康を追跡評価するために体重も記録した。

【1103】

ビヒクルまたはFcのみの対照で処置した全てのマウスは予想通り8日目までに死に至った。対照的に、複合体33を施した全てのマウスは、10 mg/kgから0.3 mg/kgの低さまでの単回静脈注射用量を受けた後に試験の継続期間にわたって完全に保護された（表48）。対照的に、オセルタミビル処置群は、実験を通してこれらのマウスが受けた累積用量が200 mg/kgであったにもかかわらず、40%の生存率しかもたさなかった。複合体33の力価は毎日の体重測定によってさらに支持された（表49、群内での最初の死亡までのデータのみ示す）。0.3 mg/kgの複合体33で処理したマウスは、一日で7%の最大値に達する一時的体重減少を呈したにすぎなかった。まとめると、この試験は、山形系統のインフルエンザ株に対する複合体33の、B型インフルエンザ感染を示す2つのパラメータ（生存及び体重）によって測定される力価を実証している。

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 4 8 : 生存%

感 染 後 日 数	PBS	Fc	複 合 体 33				オ セ ル タ ミ ビ ル
		(10mg/kg)	(10~0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)	(0.01 mg/kg)	
0	100	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100	100
4	60	100	100	100	100	100	100
5	40	40	100	100	60	80	40
6	0	0	100	60	60	40	0
7	0	0	100	60	60	0	0
8	0	0	100	60	60	0	0
9	0	0	100	60	60	0	0
10	0	0	100	60	60	0	0
11	0	0	100	60	60	0	0
12	0	0	100	60	60	0	0
13	0	0	100	60	60	0	0
14	0	0	100	60	60	0	0

【表 4 9】

表 4 9 : 体重 (グラム)

完成後日数	PBS	Fc	複合体 33							オセルタミビル
		(10mg/kg)	(10mg/kg)	(3mg/kg)	(1 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)	(0.01 mg/kg)	
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	99	101	103	98	98	98	98	99	98	98
2	95	97	100	99	97	101	97	97	97	97
3	87	90	101	98	96	97	93	95	92	89
4	82	84	104	99	99	97	93	93	88	85
5	78	79	102	99	99	97	92		84	79
6			98	96	98	93			79	
7			102	98	100	96				
8			101	98	98	97				
9			104	101	102	101				
10			103	100	101	101				
11			104	102	101	101				
12			104	101	102	102				
13			103	102	102	102				
14			103	102	102	101				

【1 1 0 4】

実施例 1 3 1 . 位置異性体の特徴記載

単量体及び二量体中間体は、特定の位置異性体または位置異性体の混合物として製造され得る。実施例 1 0 0 ~ 1 0 2 には、Int-7 位置異性体 (C 7 - C 7、実施例 1 0 0 ; C 7 - C 9、実施例 1 0 1 ; C 9 - C 9、実施例 1 0 2 ; 最適化された C 7 - C 7、実施例 1 0 3) をいかにして調製するかを示した。それらに記載されている方法は、本明細書に記載の任意の中間体の位置異性体の混合物を分離するために用いられ得る。先に記載した複合前中間体の合成での C 7 及び C 9 連結単量体、ならびに C 7 - C 7、C 7 - C 9 及び C 9 - C 9 連結二量体の相対パーセント (%) 量の特徴記載を表 5 0 に示す。

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 5 0 : 位置異性体分析

Int	実施例	単量体 (M) または 二量体 (D)	%C7	%C7-C9	%C9
Int-2	実施例 6	D	95	5	
Int-3	実施例 1 1	D	70	30	
Int-4	実施例 1 3	M	58		42
Int-4a	実施例 1 2 2	M			97
Int-7	実施例 1 9	D	3	2	95
Int-7a	実施例 1 0 0	D	100		
Int-7b	実施例 1 0 1	D	5	95	
Int-7c	実施例 1 0 2	D			100
Int-25	非該当	D		5	95
Int-26	非該当	D	25	50	25
Int-27	非該当	D	29	35	36
Int-28	非該当	D	5	28	67
Int-31	非該当	D	90		
Int-34	非該当	D	12	6	82
Int-37	非該当	M			95
Int-71	実施例 1 1 0	D	3	97	
Int-72	実施例 1 1 2	D		100	

【1105】

実施例 1 3 2 . 致死性マウスモデルにおけるインフルエンザ A / P u e r t o R i c o / 8 / 3 4 (H 1 N 1) に対する皮下投薬された複合体 3 3 の有効性

複合体 3 3 を雌の B A L B / c マウス (C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s , 6 ~ 8 週齢) における致死性 I A V H 1 N 1 インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス (A / P u e r t o R i c o / 8 / 1 9 3 4) は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適型単離物である。実験はマウス 5 匹の群を 6 つ含んでいた。0 日目に全てのマウスを、ケタミン / キシラジン (それぞれ 1 5 0 及び 1 0 m g / k g) の混合物で麻酔した後に L D ₅₀ の 3 倍のウイルスで 3 0 μ l の体積の鼻腔内接種によって攻撃した。死亡及び体重を毎日記録し、体重が 2 0 % 減少した動物がいれば死亡と記録した。ウイルス攻撃の 2 時間後に試験群に複合体 3 3 、 h I g G 1 F c 対照、またはビヒクル (P B S) の単回皮下注射 (S C) 処置を施した。試験デザインを表 5 1 にまとめる。

【表 5 1】

表 5 1 : インフルエンザ A / P R / 8 / 3 4 (H 1 N 1) 試験の試験デザイン

群	試験品	経路 / 計画	用量 (m g / k g)	用量体積 (ml / kq)	マウスの数
1	ビヒクル	皮下注射、 T + 2 時間	非該当	10	5
2	hlgG1 Fc	皮下注射、 T + 2 時間	1	10	5
3	複合体 33	皮下注射、 T + 2 時間	1	10	5
4	複合体 33	皮下注射、 T + 2 時間	0.3	10	5
5	複合体 33	皮下注射、 T + 2 時間	0.1	10	5
6	複合体 33	皮下注射、 T + 2 時間	0.03	10	5

【1106】

予想通り、ビヒクルまたは h I g G 1 F c 対照を受けているマウスは 6 ~ 7 日目に感染症で死亡した (表 5 2) 。しかしながら、複合体 3 3 で処置したマウスは 1 、 0 . 3 及

び 0.1 mg/kg の用量レベルで完全に保護された。複合体 33 に関して死亡は 0.03 mg/kg の最低用量濃度でのみみられた。

【表 5 2】

表 5 2 : 試験日毎の生存パーセント ($n = 5$)

感染後 日数	ビヒクル	hIgG1 Fc	複合体 33			
			(1.0 mg/kg)	(1.0 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)
0	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100	100
6	40	60	100	100	100	100
7	0	0	100	100	100	60
8	0	0	100	100	100	0
9	0	0	100	100	100	0
10	0	0	100	100	100	0
11	0	0	100	100	100	0
12	0	0	100	100	100	0
13	0	0	100	100	100	0
14	0	0	100	100	100	0

【1107】

複合体 33 の力価は毎日の体重測定によってさらに支持された。予想通り、ビヒクルまたは hIgG1 Fc で処置したマウスは定常的な体重減少をそれが 20% を超えるまで呈し、この時にそれを死亡と記録した (表 5 3)。

【1108】

対照マウスとは対照的に、1、0.3 及び 0.1 mg/kg の複合体 33 を受けている群は、試験の全体にわたって健常な体重を維持し、8%未満 (0.1 mg/kg 用量群、8 日目、表 5 3) よりも大きな一時的体重減少を一度も呈しなかった。生存及び体重測定の両方によって、複合体 33 はたったの 0.1 mg/kg の単回皮下注射用量でインフルエンザ A/Puerto Rico/8/1934 の致死性攻撃からの堅牢な保護を示した。

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表 5 3 : 体重データ (グラム)

感染後 日数	ビヒクル	hIgG1 Fc	複合体 33			
		(1.0 mg/kg)	(1.0 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)
0	100	100	100	100	100	100
1	98.1	97.6	98	98.6	98.7	98.5
2	100.9	99	100.3	101.3	101.6	99.9
3	94.1	92.6	98.4	100.5	96.5	93.9
4	86	85.7	102.6	99.2	93.5	88.6
5	79.8	79.1	98.2	97.7	94.9	86.5
6	75.3	75.2	102.2	102.3	99.4	84.6
7			103.5	102.9	95.2	78.4
8			101.8	103.2	92.4	
9			101.2	102.9	95.4	
10			101.3	102.5	98.8	
11			102.8	102.6	98.7	
12			102.4	100.7	98.6	
13			102.2	101.1	98.3	
14			100.2	102	99.6	

【1109】

実施例 133. A / P R / 8 / 1934 (H1N1) に対する複合体 33 の有効性、肺の P F U 負担量及びサイトカインレベル

3 E 2 P F U / マウス (L D₅₀ の 3 倍) のマウス適合型インフルエンザ A / P R / 8 / 1934 (H1N1) で鼻腔内攻撃した 6 ~ 8 週齢の雌の B A L B / c マウス (C h a r l e s R i v e r) における複合体 33 の有効性試験を行った。攻撃の 2 時間後に複合体 33 またはヒト I g G 1 F c 対照を 0.1 ~ 3 m g / k g の単回皮下注射 (S C) 用量として投与した。オセルタミビルについては、感染の 2 時間後から始めて 4 日間にわたって 1 日 2 回、経口的に 5 または 50 m g / k g を投薬した。バロキサビルについては、0.5 % のメチルセルロースの中に再懸濁させ、感染の 2 時間後から始めて 4 日間にわたって 1 日 2 回、経口的に 30 m g / k g を投薬した (表 5 4)。体重 (B W) を 4 日間記録した (図 6 2 の A ~ B)。感染の 4 日後にマウスを C O₂ によって殺し、両方の肺葉を採取した。M a g N A L y s e r (R o c h e) を使用して肺を 1 m L の P B S の中で 1 m m のシリカビーズによってホモジナイズした。ホモジナイゼーションは 6,000 r p m で 60 秒間行い、実施の合間には氷上で 5 分間冷却した。肺ホモジナイゼーションの後、管を 10 分間、600 x g で遠心分離にかけ、上清を新しい管に移した。

10

20

30

40

50

【表 5 4】

表 5 4 : 試験デザイン

試験品 (DAR)	経路/計画	用量 [mg/kg]
hlgG1 Fc	静脈注射、T+2 時間	3
オセルタミビル	経口投与、1 日 2 回 × 4	5
オセルタミビル	経口投与、1 日 2 回 × 4	50
バロキサビル	皮下注射、1 日 2 回 × 4	30
複合体 33 (4.7)	皮下注射、T+2 時間	0.1
複合体 33 (4.7)	皮下注射、T+2 時間	0.3
複合体 33 (4.7)	皮下注射、T+2 時間	1
複合体 33 (4.7)	皮下注射、T+2 時間	3
未感染	非該当	非該当

【1110】

P F U の決定のために、肺ホモジネートの上清を、 $10^{-1} \sim 10^{-6}$ の範囲の感染用緩衝液で希釈した。ウイルス希釈液 $100 \mu\text{L}$ を 24 ウェルプレート内のコンフルエントな M D C K 細胞の単層に添加し、15 分ごとに振盪しながら室温で 1 時間インキュベートした。ウイルスを除去した後、A v i c e l を含有する液体オーバーレイ培地を M D C K 細胞に添加した。細胞を 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 40 時間インキュベートした。インキュベーション後、培地を除去し、細胞をクリスタルバイオレットで染色してプラークの数を数えた。肺の重量に対してプラーク形成単位 (P F U) を算出した (P F U / g 肺)。

【1111】

サイトカイン分析のために、96 ウェルプレート内で肺ホモジネートの上清を 2 倍に段階希釈した。I N F - γ 、T N F - α 、I L - 6、M I P - 1 α 及び M C P - 1 のサイトカインレベルを E L I S A によって製造者の指示 (R & D S y s t e m s) に従って決定した。マウスモデルにおけるインフルエンザによる致死性攻撃の後、肺 P F U 負担量 (図 6 3 の A ~ B) 及び肺サイトカインレベルを感染後 4 日目に決定した (それぞれ表 5 5、表 5 6)。複合体 33 はウイルス負担量の用量依存的対数減少を示し、 0.1 mg/kg で 0.7 、 0.3 mg/kg で 1.88 、 1 mg/kg で 3 、 3 mg/kg で 3.8 となった。 5 mg/kg 及び 50 mg/kg のオセルタミビルはウイルス負担量に対する中等度の効果を有し、対数減少がそれぞれ 0.86 及び 2 となった。バロキサビルはウイルス負担量を検出限界 $1 \text{ e } 2 \text{ P F U/mL}$ 未満に減少させ、それによってウイルス負担量を P B S 対照に比べて 5.99 対数よりも大きく減少させた。

【1112】

予想通り、陰性対照である P B S と h I g G 1 F c との間には、生物学的に重要な差異は認められなかった。

【1113】

マウスモデルにおいて A 型インフルエンザで攻撃して感染後 4 日目に複合体 33 は用量依存的にウイルス負担量を減少させる (表 5 5、図 6 4 の A ~ B)。同様に、マウスモデルにおいて A 型インフルエンザで攻撃して感染後 4 日目に複合体 33 は、未感染対照と比較して用量依存的な T N F - α 、I L - 6、I N F - γ 、M C P - 1 及び M I P - 1 α のサイトカインレベル (それぞれ図 6 5 の A ~ E) の倍数減少を示した (表 5 6)。

10

20

30

40

50

【表 5 5】

表 5 5 : P F U 負担量

試験品 [mg/kg]	PFU/g	対数減少
PBS [0]PBS	3.26E+07	0.0
hIgG1 Fc [3]	1.74E+07	0.364
オセルタミビル [5]	4.78E+06	0.86
オセルタミビル [50]	3.81E+05	2
バロキサビル [30]	<1.00E+02*	>5.99*
AVC-076-5B [0.1]	6.85E+06	0.715
AVC-076-5B [0.3]	5.31E+05	1.88
AVC-076-5B [1]	3.69E+04	2.99
AVC-076-5B [3]	5.84E+03	3.77

*バロキサビルはウイルス負担量を検出限界未満に低減した。

【表 5 6】

表 5 6 : 肺サイトカインレベル

試験品 [mg/kg]	INF- γ	TNF- α	IL-6	MCP-1	MIP-1 α
PBS [0]	1.6	1.4	4.2	38.6	18.1
hIgG1 Fc [3]	1.7	1.2	3.3	36.3	15.9
オセルタミビル [5]	1.0	0.8	1.8	24.0	6.3
オセルタミビル [50]	0.8	0.8	1.4	16.2	4.0
オセルタミビル [30]	1.2	1.0	1.0	1.0	0.8
複合体 33 [0.1]	1.1	0.7	0.8	19.1	5.6
複合体 33 [0.3]	1.1	0.9	0.8	9.6	3.9
複合体 33 [1]	0.9	0.7	1.1	5.7	1.7
複合体 33 [3]	0.8	0.7	1.1	1.8	1.0
未感染	1	1	1	1	1

【1 1 1 4】

複合体 33 の 3 m g / k g の最高試験濃度は、未感染対照マウスと同様に感染期間全体を通して体重減少がないことを示した（表 5 7）。

【表 5 7】

表 5 7 : 体重データ（減少%）

試験品 [mg/kg]	0 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目
PBS [0]	0	-3.5	-2.86	-10.96	-17.32
hIgG1 Fc [3]	0	-2.6	-1.3	-9.58	-15.6
オセルタミビル [5]	0	-2.86	-2.42	-8.16	-13.88
オセルタミビル [50]	0	-3.78	-2.12	-3.22	-5.74
バロキサビル [30]	0	-2.38	-2.82	-2.6	-0.18
複合体 33 [0.1]	0	-3.24	-2.32	-10.12	-11.46
複合体 33 [0.3]	0	-2.16	1.34	-3.4	-4.36
複合体 33 [1]	0	-1.5	-0.9	-1.98	-0.9
複合体 33 [3]	0	-1.7	-1.6	-1.9	0.52
未感染	0	1.02	-0.14	-0.16	2.8

【1 1 1 5】

実施例 1 3 4 . 致死性重症複合免疫不全症（S C I D）マウスモデルにおける A 型インフルエンザ（H 1 N 1）に対する複合体 33 の有効性

試験品を雌のBALB/c scidマウス（Jackson Laboratories、6～8週齢）における致死性A型インフルエンザのインフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス（A/Puerto Rico/8/1934）は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。実験は、各々マウス5匹の群を11個含んでいた。0日目に全てのマウスを、ケタミン／キシラジン（それぞれ150及び10mg/kg）の混合物で麻酔した後にLD95の3倍のウイルスで30μlの体積の鼻腔内接種によって攻撃した（マウス1匹あたりおよそ1E3個のウイルス）。

【1116】

ウイルス攻撃の2時間後、群にビヒクル（PBS）、hIgG1 Fc対照または複合体33（3、1、0.3、0.1、0.03mg/kg）の単回皮下注射処置を施した。試験の別個の部門は、バロキサビル マルボキシル（DC Chemicals, Shanghai, China）で同じくウイルス攻撃の2時間後から始めて1日2回、1日間にわたって経口的に処置したマウスの3つの群からなっていた。マウスを2週間にわたって追跡評価し、体重減少が20%を超えるかまたは瀕死状態にあると認められる動物を死亡と記録した。

【1117】

試験の最後（14日目）において、複合体33を受けているマウスは3～0.1mg/kgの全ての用量濃度で完全に保護された（表58）。複合体33は、0.03mg/kgの最低試験濃度で致死性ウイルス攻撃からの保護に失敗したのみであった。予想通り、ビヒクルまたはhIgG1 Fcを受けている群は保護されなかった。バロキサビルで処置したマウスも、より著しく高い60及び20mg/kgの累積用量においてではあるが保護され、6mg/kgの合計用量では14日目に40%のマウスしか生き残っていなかった。

【表58】

表58：14日目の生存%。

ビヒクル	hIgG1 Fc	バロキサビル			複合体33				
(PBS)	(3.0 mg/kg)	(30 mg/kg)	(10 mg/kg)	(3.0 mg/kg)	(3.0 mg/kg)	(1.0 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)
0	0	100	100	40	100	100	100	100	0

【1118】

この重症免疫不全症のモデルでの複合体33の力価は、体重に基づいても明らかであった（表59）。死亡記録情報に基づいて完全な保護をもたらす複合体の最低濃度は、0.1mg/kgであった。この用量レベルでは、群の最大平均体重減少は一時的なものであり、（2日目に起こる）5%未満の減少であった。さらに、1及び3mg/kg用量レベルでの群の体重差は未感染マウスと比較して14日目に2%未満の差を示した。

【1119】

まとめると、このデータは、致死性攻撃をしたマウスをたった0.1mg/kgの単回皮下注射用量の複合体で保護することによって複合体33の力価を実証している。これは、インフルエンザ感染症を排除するのに必須となるT及びB免疫細胞が完全に欠損したマウスを使用して免疫不全症の重症モデルにおいて成し遂げられた。このデータは、免疫不全患者集団を治療するための複合体33の使用を支持している。

10

20

30

40

50

【表 5 9】

表 5 9 : 日毎平均体重 %。(mg / kg)。群内での最初の死亡までのデータのみ示す。

感染 後日 数	ビヒク ル	hIgG 1 Fc	パロキサビル			複合体 33					未感染
	(PBS)	(3 mg/kg)	(30 mg/kg)	(10 mg/kg)	(3 mg/kg)	(3 mg/kg)	(1 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)	
0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
1	100.0	99.0	98.9	91.5	97.3	99.0	99.6	98.8	97.6	99.7	99.5
2	99.0	100.8	99.1	97.3	100.1	100.1	99.9	100.7	95.8	98.6	99.8
3	94.0	93.0	97.0	96.4	97.4	100.0	98.9	97.6	97.0	96.7	98.8
4	93.0	89.7	99.1	95.9	99.0	101.0	99.8	99.2	97.8	94.4	99.9
5	87.0	84.4	99.1	97.5	96.6	99.0	98.6	96.3	97.4	93.0	100.9
6	82.0	80.1	97.9	97.9	97.0	100.6	99.7	99.9	98.7	91.6	100.2
7	78.0		98.6	97.0	97.2	101.9	99.6	99.6	98.1	87.0	101.0
8			98.6	96.4	95.4	100.9	98.2	99.2	98.3	82.2	100.4
9			99.6	95.1	93.1	100.6	98.4	100.0	97.0		100.7
10			96.0	95.9	90.5	98.8	98.8	98.5	95.8		100.2
11			97.3	97.3		99.0	99.3	98.3	96.0		99.7
12			98.7	95.8		99.1	99.4	98.1	96.3		100.4
13			98.6	96.8		98.4	99.0	97.9	97.3		99.7
14			97.9	95.9		99.3	99.3	98.1	97.8		100.5

10

20

【1120】

実施例 135. 致死性マウスモデルにおけるインフルエンザ A / California / 07 / 2009 (H1N1) pdm に対して皮下投薬された複合体 33 の有効性

複合体 33 を雌の BALB / c マウス (Charles River Laboratories、6 ~ 8 週齢) における致死性 IAV H1N1 インフルエンザ感染症に対して評価した。攻撃ウイルス (A / California / 07 / 2009 (H1N1) pdm) は、マウスに致死性感染症を引き起こすことができる汎流行型単離物である。実験はマウス 5 匹の群を 6 つ含んでいた。0 日目に全てのマウスを、ケタミン / キシラジン (それぞれ 150 及び 10 mg / kg) の混合物で麻酔した後に LD95 の 3 倍のウイルスで 30 µl の体積の鼻腔内接種によって攻撃した。死亡及び体重を毎日記録し、体重が 20 % 減少した動物がいれば死亡と記録した。

30

【1121】

ウイルス攻撃の 2 時間後に試験群に複合体 33、hIgG1 Fc 対照、またはビヒクル (PBS) の単回皮下注射 (SC) 処置を施した。試験デザイン及び用量レベルを表 60 にまとめる。

40

50

【表 6 0】

表 6 0 : インフルエンザ A / C a l i f o r n i a / 0 7 / 2 0 0 9 (H 1 N 1) p d m 試験の試験デザイン

群	試験品	経路/計画	用量 (mg/kg)	用量体積 (ml/kg)	マウスの数
1	ビヒクル	皮下注射、T+2 時間	非該当	10	5
2	hIgG1 Fc	皮下注射、T+2 時間	1	10	5
3	複合体 33	皮下注射、T+2 時間	1	10	5
4	複合体 33	皮下注射、T+2 時間	0.3	10	5
5	複合体 33	皮下注射、T+2 時間	0.1	10	5
6	複合体 33	皮下注射、T+2 時間	0.03	10	5

【1 1 2 2】

予想通り、ビヒクルまたは h I g G 1 F c 対照を受けているマウスは 6 ~ 7 日目に感染症で死亡した (表 6 1)。しかしながら、複合体 33 で処置したマウスは、1 m g / k g では完全に保護され、0.3 ではほぼそうであった (生存率 80%)。複合体 33 に関して著しい死亡はより低い 0.1 及び 0.03 m g / k g の用量濃度でのみみられた。

【表 6 1】

表 6 1 : 日毎生存パーセント。(m g / k g)

日	ビヒクル	hIgG1 Fc	複合体 33			
			(1.0 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)
0	100	100	100	100	100	100
1	100	100	100	100	100	100
2	100	100	100	100	100	100
3	100	100	100	100	100	100
4	100	100	100	100	100	100
5	40	20	100	100	60	80
6	0	20	100	80	20	20
7	0	0	100	80	0	0
8	0	0	100	80	0	0
9	0	0	100	80	0	0
10	0	0	100	80	0	0
11	0	0	100	80	0	0
12	0	0	100	80	0	0
13	0	0	100	80	0	0
14	0	0	100	80	0	0

【1 1 2 3】

複合体 33 の力価は毎日の体重測定によってさらに支持された。予想通り、ビヒクルまたは h I g G 1 F c で処置したマウスは定常的な体重減少をそれが 20% を超えるまで呈し、この時にそれを死亡と記録した (表 6 2)。

【1 1 2 4】

対照マウスとは対照的に、1 m g / k g の複合体 33 を受けているマウスは、3 日目をピークとするおよそ 10% の一時的な体重減少を呈したにすぎなかった (表 6 2)。生存及び体重測定の両方によって、複合体 33 は、皮下投与される単回の 1 m g / k g の用量

でインフルエンザ A／California／07／2009（H1N1）pdmの致死
的攻撃からの堅牢な保護を示した。この試験で使用した臨床的に重要な汎流行株に対する
活性は、重度インフルエンザ感染症の治療における複合体 33 の有用性を支持している。

【表 6 2】

表 6 2：日毎平均体重%。（mg／kg）。群内での最初の死亡までのデータのみ示す。

感染後 日数	ビヒクル	hIgG1 Fc	複合体 33			
		(1.0 mg/kg)	(1.0 mg/kg)	(0.3 mg/kg)	(0.1 mg/kg)	(0.03 mg/kg)
0	100	100	100	100	100	100
1	99.5	97.9	96.8	96.7	98	98.7
2	97.1	97.2	99.5	99.2	98	98.4
3	86.5	86.0	89.7	89.6	87.6	88.8
4	80.3	80.3	91.6	88.5	81.3	81.9
5	76.2	76.6	92.9	91.0	76.8	77.9
6			94.7	90.5		
7			94.2			
8			95.4			
9			98.0			
10			96.8			
11			98.8			
12			97.7			
13			100.1			
14			100.5			

【1125】

実施例 136．遅い治療の致死性マウスモデルにおけるインフルエンザ A／Puerto Rico／8／1934（H1N1）に対して静脈内（IV）投薬された複合体 33
の有効性

複合体 33 を雌の BALB／c マウス（Charles River Laboratories、6～8 週齢）における致死性 A 型インフルエンザ（H1N1）感染症に対して
評価した。攻撃ウイルス（A／Puerto Rico／8／1934）は、マウスに致
死性感染症を引き起こすことができるマウス適合型単離物である。0 日目に全てのマウス
を、ケタミン／キシラジン（それぞれ 150 及び 10 mg／kg）の混合物で麻酔した後
に LD₅₀ の 3 倍のウイルスで 30 μl の体積の鼻腔内接種によって攻撃した。死亡及び
体重を毎日記録し、体重が 20 % 減少した動物がいれば死亡と記録した。

【1126】

試験デザインは表 6 3 に詳しく示されており、複数の部門からなる。対照部門は、ウイ
ルス攻撃の 24 時間後に投薬されるビヒクル（PBS）及び hIgG1 Fc のみの群を
含む（未感染群もこの部門の一部であった）。第 2 部門は、処置開始を 24、48 または
72 時間遅らせてヒト化用量の 4 倍を投薬されるオセルタミビルからなっていた。最終 3
部門は、10、3 または 1 mg／kg の単回静脈注射用量として投与される複合体 33 か
らなっており、各々は上記オセルタミビル部門と同じ計画で投薬された。

【1127】

予想通り、ビヒクル及び hIgG1 Fc はウイルス攻撃の 24 時間後に投薬された場
合に保護的ではなく、7 日目までに全てが死亡した。投薬が 24 時間遅れた場合、本発明
者らの技量ではオセルタミビルはヒト化用量の 4 倍（200 mg／kg の累積用量）であ
ってさえ有効性が部分的でしかなかった（表 6 4、生存率 40 %）。しかしながら、同じ
24 時間用量計画で複合体 33 は全ての濃度（10、3 及び 1 mg／kg）において完全

【 1 1 2 8 】

10

表 6 3 : 試験デザイン

30

【表 6 4】

表64：日毎生存%。試験品／用量／処置開始時刻

感染後 日数	ビヒクル 非該当 T+24 時間	hIgG Fc	オセルタミビル				複合体 33				複合体 33				複合体 33				未感染 非該当
			20 mpk、1 日 2 回 × 5		1 日 20 mpk、1 日 2 回 × 5		10 mpk、 単回	10 mpk、 単回	10 mpk、 単回	3 mpk、 単回	3 mpk、 単回	3 mpk、 単回	1 mpk、 単回	1 mpk、 単回	1 mpk、 単回				
			T+24 時間	T+48 時間	T+72 時間	T+24 時間	T+48 時間	T+72 時間	T+24 時間	T+48 時間	T+72 時間	T+24 時間	T+48 時間	T+72 時間					
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
2	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
4	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
5	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100		
6	60	100	100	100	100	100	100	100	100	100	60	100	100	100	80	80	100		
7	0	0	100	100	20	100	100	100	100	100	40	100	100	80	0	60	100		
8	0	0	100	100	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
9	0	0	60	60	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
10	0	0	40	0	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
11	0	0	40	0	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
12	0	0	40	0	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
13	0	0	40	0	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		
14	0	0	40	0	0	100	100	80	100	80	40	100	100	80	0	40	100		

10

20

30

40

50

【表 6 5】

表 6 5 : 体重データ (グラム) 。 m p k = m g / k g 。 群内での最初の死亡までのデータのみを示す。試験品／用量／処置開始時刻

感染後 日数	ビヒク 非該当 T+24 時間	hIgG1 Fc T+24 時間	オセeltaミビル				複合体 33				複合体 33				未感染 非該当
			20 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	1 20 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	10 mpk、 1 2 回×5 日 2 回×5	3 mpk、 3 回 単回	3 mpk、 3 回 単回	3 mpk、 3 回 単回	1 mpk、 1 回 単回	
0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	99.3	98.8	96.4	97.5	98.2	97.6	97.7	98.5	98.5	97.1	98.3	98.7	98.3	99.4	99.5
2	103.9	101	100.7	101.2	102.6	102.1	101.7	100.1	100.1	102	102.5	99.4	104.2	102	101.7
3	96.9	97.4	95.5	97.5	95.6	102.3	96.2	95.1	95.1	100.6	95.9	97.6	102.3	96.9	105.8
4	88.7	90.1	92.6	89.7	87.7	102.3	88.4	88.8	88.8	100	87.8	88.6	100	89.2	105
5	81.7	83.9	92.2	88.6	81.6	101.5	88.1	82.7	82.7	99	85.3	81.7	101.2	83.2	105.5
6	77.3	79.3	91.8	86	78.6	102.6	91.1	80.4	80.4	101.4	87.1	77.5	103.3	78.7	104.9
7			87.8	81		101.9	91.1			102.3	86.1		102.1		103.5
8			83.5	75.8		101.5	91.3			101.1			103.2		102.9
9			81.1			102.2				102.1			104.1		102.9
10						102.5				101.6			105		103.3
11						102.4				102.1			103.9		104.3
12						100.9				101.6			103.4		102.5
13						101				101.8			103.5		102.5
14						102.2				103.6			104		103.1

【1 1 2 9】

実施例 1 3 7 . 複合体 3 8 (I n t - 7 3) 、 複合体 3 9 (I n t - 7 4) 、 複合体 4 0 (I n t - 7 5) 及び複合体 4 1 (I n t - 7 6) の合成

1 5 m l 容の無菌遠心管に、アスコルビン酸ナトリウム (6 8 . 3 m g 、 0 . 3 4 5 m m o l) 、 B T T A A (1 1 . 9 m g 、 0 . 0 2 7 6 m m o l) と、実施例 1 1 4 (I n t - 7 3) 、 1 1 5 (I n t - 7 4) 、 1 1 6 (I n t - 7 5) または 1 1 7 (I n t - 7 6) からの生成物 (0 . 0 0 9 5 3 m m o l) と、 P B S 7 . 4 (1 m l) とを充填した。均質になるまで試薬を渦流攪拌し、その後、アジド F c (5 0 m g 、 0 . 0 0 0 8 6 2 4 m m o l 、 実施例 1 2 4 に記載のもの、配列番号 6 4) と混合し、続いて C u S O

10

20

30

40

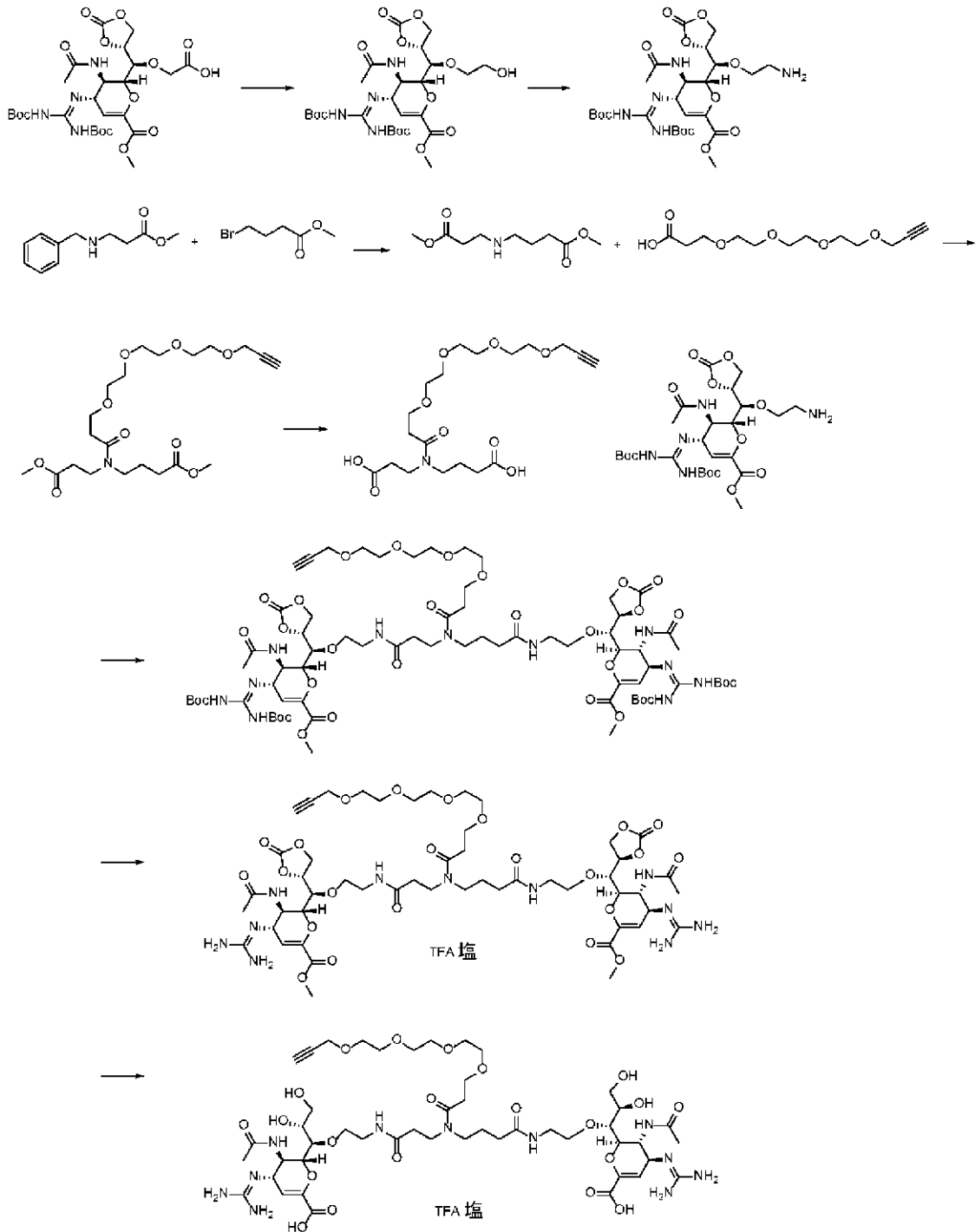
50

4 (1.1 mg、0.0069 mmol) の水 (0.5 ml) 溶液と混合した。混合物を 12 時間回転させ、その後、プロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した。複合体を Maldi TOF 分析によって特性評価した (典型的には $DAR = 4.5$)。収率は典型的には 50% である。

【1130】

実施例 138. Int-79 の合成

【化 611】



【1131】

ステップ a.

【1132】

10

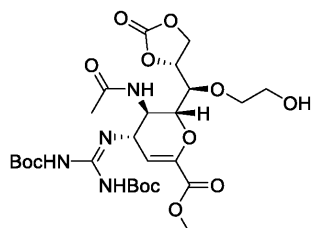
20

30

40

50

【化 6 1 2】



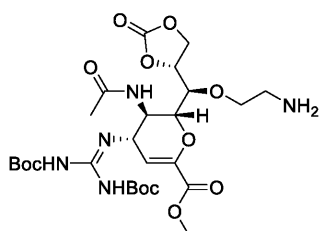
ザナミビル-エーテル-酸 (0.90 g、1.43 mmol、実施例 31) 及び N-メチルモルホリン (0.23 mL、2.14 mmol) を THF (35 mL) に溶解させ、窒素雰囲気下で 0℃ に冷却した (氷水浴)。クロロギ酸イソブチル (2 mL の DCM 中に 0.24 mL、1.85 mmol) をシリンジで 5 分の期間を掛けて滴加した。混合物を 0℃ で 30 分間、次いで周囲温度で 15 分間攪拌し、次いで 0℃ に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (5 mL のメタノールに溶解した 540 mg、14.3 mmol) を 5 分掛けて滴加した。反応物を 15 分間攪拌し、この時点で (LC/MS によれば) 全ての出発物質が消費された。数滴 (約 1 mL) の氷酢酸を添加して混合物を酸性化した (pH 約 5)。酢酸エチル及び水で希釈し、酢酸エチルで (3 回) 抽出した。有機層をブラインで洗浄し、有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮した。粗製材料を (最初にセライト上に載せて) シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 10% のメタノール、30 分) によって精製した。収率 0.66 g、75%。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 617.2$ 。

【1133】

ステップ b.

【1134】

【化 6 1 3】



【1135】

アルコールの攪拌混合物 (20 mL の CH_2Cl_2 中に 0.66、1.1 mmol) にトリエチルアミン (0.30 mL、1.3 mmol) を添加した。混合物を 1 気圧の窒素の下で 0℃ に冷却し (氷水浴)、メシルクロリド (150 mg、1.3 mmol) をシリンジで 5 分掛けて滴加した。氷浴を取り外し、反応物を 45 分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM で (3 回) 抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレータで濃縮した。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 695.2$ 。中間体を精製せずに次のステップに移した。

【1136】

メシル酸ザナミビル DMF 中で 80℃ で 3 当量のアジ化ナトリウムと共に 5 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、DCM で (3 回) 抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。LCMS での実測イオン: $[M+H]^+ = 695.2$ 。アジドを精製せずに次のステップに移した。

【1137】

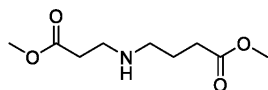
ザナミビルアジド (670 mg、1.04 mmol) をリンドラー触媒 (300 mg)

の存在下、1気圧の水素ガスの下で12時間にわたってメタノール（20 mL）中で撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して表題化合物を透明な油として得た。アミンを精製せずに次のステップに移した。収率0.37 g、3ステップで54%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 616.2$ 。

【1138】

ステップc.

【化614】



10

3-(ベンジルアミノ)プロパン酸メチル（1 g、5.2 mmol）、4-ブロモブタン酸メチル（1.2 g、6.2 mmol）、及びジイソプロピルエチルアミン（1.34 mL、7.8 mmol）をDMF（5 mL）中で4時間、65℃で撹拌した。ほとんどの溶媒をロータリーエバポレータで除去し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー（Isco、0～9%のメタノールを含んだDCM、30分勾配）によって精製してベンジル保護中間体を透明な油として得た。ベンジル保護中間体を1気圧の水素ガスの下で20%の水酸化パラジウム炭素（300 mg）の存在下で12時間、メタノール（20 mL）中で撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して表題化合物を透明な油として得た。収率0.72 g、69%。LCMSでの実測イオン： $[M+H]^+ = 204.2$ 。

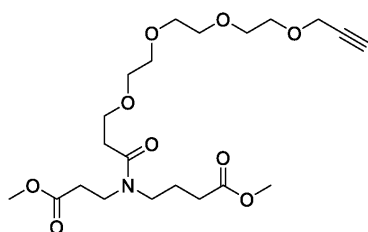
20

【1139】

ステップd.

【1140】

【化615】



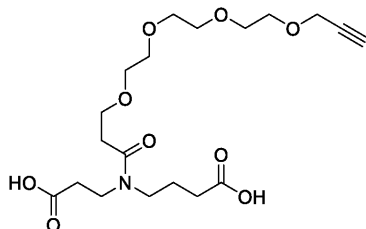
30

ステップcの生成物（0.70 g、2.16 mmol）、プロパルギルPEG-4酸（0.63 mg、2.38 mmol）、HATU（1.26 g、3.24 mmol）を含んだDMF（2 mL）を室温で撹拌し、続いてDIEA（1.15 mL、6.49 mmol）を添加した。反応混合物を2時間撹拌し、その後、逆相液体クロマトグラフィー（Isco、0.1%のTFAを調整剤として含んだ5～50%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率840 mg、87%。LCMSでの実測イオン $[M+H]^+ = 446.2$ 。

【1141】

ステップe.

【化616】



40

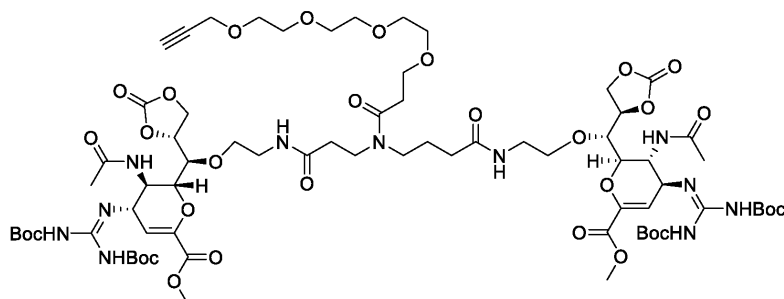
50

ステップdの生成物（840mg、1.85mmol）とLiOH（113.1mg、4.72mmol）とをH₂O：MeOH（1：2、9mL）の中に入れた溶液を、室温で2時間撹拌した。その後、反応物をTFAで酸性化した。得られた溶液を濃縮し、その後、逆相液体クロマトグラフィー（Isco、0%～20%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率454.5mg、59%。LCMSでの実測イオン[M+H]⁺=418.2。

【1142】

ステップf.

【化617】



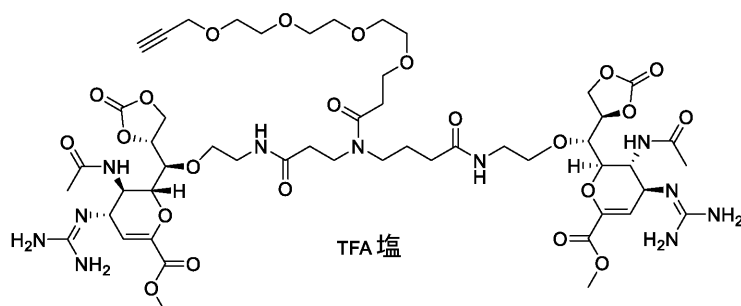
10

ステップbの生成物（334.7mg、0.52mmol）と、ステップeの生成物（102mg、0.24mmol）と、HATU（273.25mg、0.704mmol）とを無水DMF（3mL）の中に入れた溶液に、室温でDIEA（217mg、1.64mmol）を添加した。得られた混合物を1時間撹拌し、その後、RPLC（調整剤を含んでいない20%～100%のメタノール及び水）によって精製した。収率206.5mg、55%。LCMSでの実測イオン[(M+2H)/2]⁺=806.8。

【1143】

ステップg.

【化618】



30

ステップfの生成物（206.5mg、0.128mmol）とTFA（3mL）とを含んだCH₂Cl₂（5mL）を室温で一晩撹拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を半分取HPLC（0.1%のTFAを調整剤として含んだ0%～30%のアセトニトリル及び水）によって精製した。収率144.5mg、69%。LCMSでの実測イオン[(M+2H)/2]⁺=606.8。

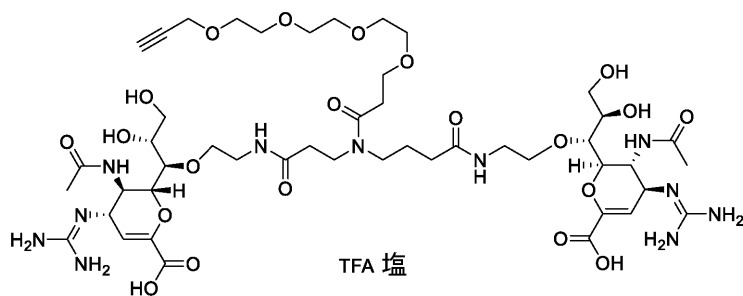
【1144】

ステップh.

40

50

【化 6 1 9】



ステップ g の生成物 (144.5 mg、0.119 mmol) を MeOH (9 mL) 及び水 (3 mL) の中に含んだ溶液に、LiOH (18 mg、0.75 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、その後、TFA で酸性化し、減圧下で濃縮した。残渣を半分取 HPLC (0.1% の TFA を調整剤として使用した 0% ~ 25% のアセトニトリル及び水) によって精製した。収率 45 mg、28%。LCMS での実測イオン $[(M + 2H) / 2]^+ = 566.8$ 。

【1145】

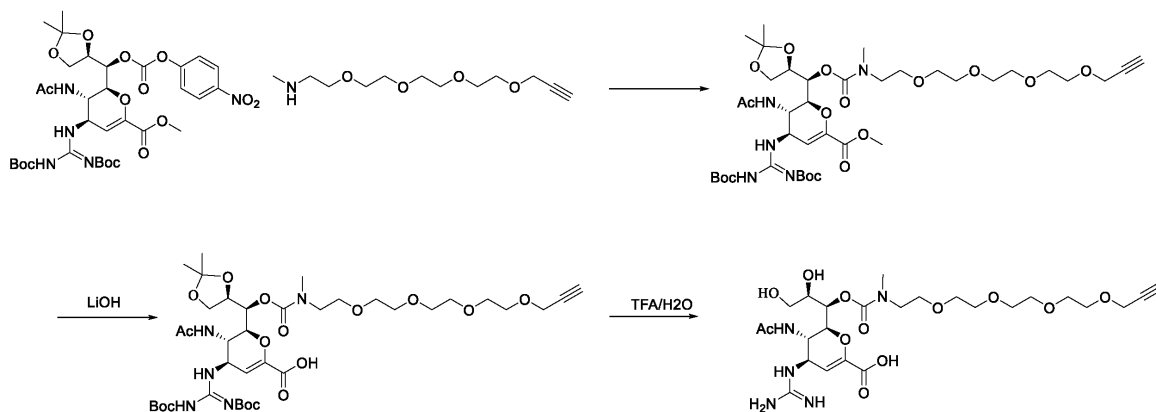
実施例 139. 複合体 42 の合成

アジド官能化 Fc の溶液 (50 mg、5.4 mL、0.859 μ mol、実施例 124、配列番号 18) を、アルキン誘導体化低分子 (7.87 mg、0.057 mmol、実施例 138) が入った 10 mL 容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物を、L-アスコルビン酸ナトリウム (0.68 mg、0.34 mmol、0.25 M) と、硫酸銅 (II) (1.1 mg、0.0069 mmol、0.005 M) と、BTAA (11.8 mg、0.027 mmol、0.02 M) とを PBS 7.4 緩衝液中に含んだ 3 mL の予混合溶液に添加した。得られた溶液を穏やかに一晩回転させた。それをプロテイン A カラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した (一般複合体精製プロトコル参照)。精製された最終生成物の Mali TOF 分析で平均質量は 63623 Da であった (DAR 3.8)。収率 36.01 mg、72%。

【1146】

実施例 140. Int-80 の合成

【化 6 20】



【1147】

ステップ a.

10

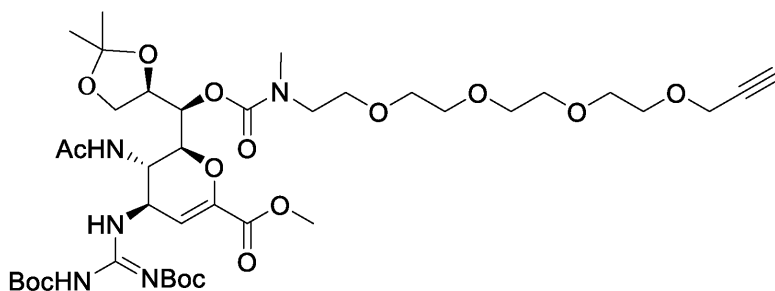
20

30

40

50

【化 6 2 1】

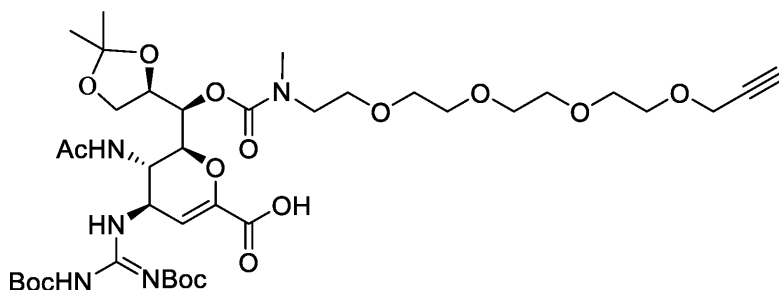


ザナミビルの p-ニトロフェニル炭酸エステル (0.3 g、0.4 mmol、実施例 103) の無水ジクロロメタン (5 ml) 溶液に、プロパルギル-PEG 4-メチルアミン (0.11 g、0.44 mmol) と DIPEA (0.14 ml、1.0 mmol) とを含んだ無水 DMF (5 ml) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、その後、濃縮し、0%~10% のメタノール/ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率 0.28 g、81%。LCMS での実測イオン： $(M+H)^+ = 858.4$ 、 $(M-Boc) + H^+ = 758.4$ 。

【1148】

ステップ b.

【化 6 2 2】

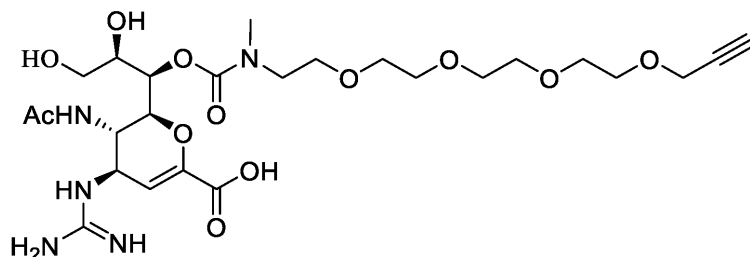


先のステップからの生成物 (280 mg、0.2 mmol) を 2 ml の MeOH 及び 2 ml の THF に溶解させ、その後、水酸化リチウム (24 mg、1 mmol) が 2 ml の水に溶解している溶液で処理した。反応物を室温で 10 分間攪拌し、この時に HPLC は反応が終了したことを示した。イオン交換樹脂 Amberlite IRN-77 を使用することによって反応物の pH を 5~6 の値に調整し、その後、濾過して樹脂を除去した。粗濾液を真空下で蒸発乾固させ、精製によって次のステップに使用し、収量は定量的であった。LCMS での実測イオン (複数可)： $(M+H)^+ = 844.4$ 、 $(M-Boc + H)^+ = 744.4$ 。

【1149】

ステップ c.

【化 6 2 3】



ステップ b の生成物を 2 ml のジクロロメタン及び 2 ml の TFA に溶解させ、室温で攪拌した。反応の進行を LCMS で追跡した。反応終了後 (6 時間)、溶液を揮発乾固さ

せ、その後、2 mLの水及び2 mLのアセトニトリルに溶解させた。得られた溶液を室温でさらに2時間攪拌し、この時にLCMSはアセトニトリル保護基の完全な脱保護を示す。この混合物を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として含んだ5%~40%のアセトニトリル／水で溶離させるIsco CombiFlash（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率180 mg、78.0%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $(M+H)^+ = 604.2$ 。

【1150】

実施例141. Int-4と比較したInt-80の安定性データ

Int-80（実施例140）及びInt-4（実施例13）を脱イオン水で10 mg/mLに可溶化させ、その後、1×PBSで1:10に希釈して1 mg/mLの終濃度とした。試料を37℃または60℃で1週間インキュベートした。25 µLのアリコートをHPLCのために75 µLの水で希釈した。Waters Acquity H-Class UPLCをPhenomenex Biozen PS-C18カラム（150×2.1 mm、1.6 µm）と共に使用して、ギ酸を0.1%含んだ水からギ酸を0.1%含んだアセトニトリルまでの勾配を、

以下のとおりに作った：5%のBを0~1分、5~20%のBを1~20分。検出は、ダイオードアレイ検出器を使用して240 nmで行った。Int-80は60℃で1週間を通して分解が1%未満であったが、Int-4は同じ期間を通して15%の分解を示した。（図66）。

【1151】

実施例142. 複合体43の合成

クリック試薬溶液の調製：0.0050 MのCuSO₄をPBS ×1緩衝液中に含んだ溶液：10.0 mgのCuSO₄を12.53 mLのPBS ×1に溶解させ、その後、このCuSO₄溶液を10.00 mL取り、86.1 mgのBTAA及び495.3 mgのアスコルビン酸Naを添加してクリック試薬溶液（0.0050 MのCuSO₄、0.020 MのBTAA、及び0.25 Mのアスコルビン酸ナトリウム）を得た。

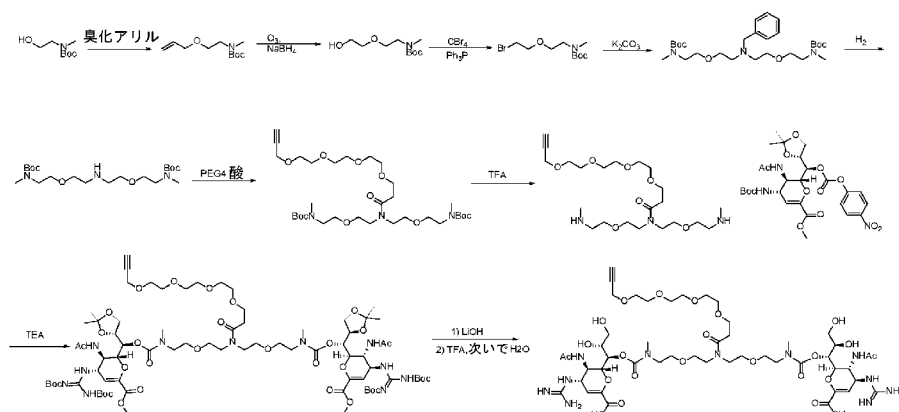
【1152】

アジド官能化Fcの溶液（78.0 mg、4.535 mL、1.35 µmol、実施例124、配列番号64）を、アルキン誘導体低分子（13.2 mg、8.88 µmol、Int-80、実施例140）が入った15 mL容の遠心管に加えた。穏やかに振盪して全ての固体を溶解させた後、混合物に、（L-アスコルビン酸ナトリウム、0.25 M、106.6 mg、0.538 mmol、硫酸銅（II）0.0050 M、1.72 mg、0.0107 mmol、及びBTAA 0.020 M、18.5 mg、0.0431 mmol）の上記クリック試薬溶液2.153 mLを添加した。得られた混合物を周囲温度で穏やかに6時間振盪した。それをプロテインAカラムで親和性クロマトグラフィーによって精製し、続いてサイズ排除クロマトグラフィーで精製した（複合体精製プロトコル参照）。精製された最終生成物のMaldi TOF分析で平均質量は64,012 Daであった（DAR=7.0）。収量50.3 mg、収率62%。

【1153】

実施例143. Int-81の合成

【化 6 2 4】

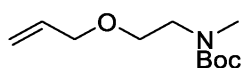


10

【1 1 5 4】

ステップ a .

【化 6 2 5】



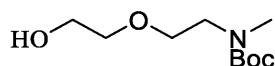
20

N-Boc-N-Me-グリシノール (3.5 g、20 mmol) を DMSO (20 mL) 中に含んだ、氷水浴で冷却され十分に攪拌された溶液に、臭化アリル (3.6 g、30.0 mmol) を添加し、続いて微粉碎 KOH 粉末 (3.5 g、30.0 mmol) を 15 分掛けて添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を 5% の HOAc 水溶液 (50 mL) と酢酸エチル (200 mL) との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過及び濃縮し、その後、10% ~ 80% の酢酸エチル / ヘキサンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物の収率 4.1 g、95%。LCMS での実測イオン (複数可) : $M+H=216.3$ 。

【1 1 5 5】

ステップ b .

【化 6 2 6】



30

ステップ a からの化合物 (8.0 g、37 mmol) を MeOH (50 mL) 及び DCM (50 mL) の中に含んだ溶液に、淡青色に見えるまでオゾンを一 78 °C でバブリングした。未反応のオゾンを、10 分間の酸素のバブリングによって除去し、その後、NaBH₄ (1.6 g、40 mmol) を少しずつ 10 分掛けて添加した。全ての NaBH₄ を添加した後、混合物を徐々に室温に温めた。得られた溶液を酢酸エチル (100 mL) とブライン (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、油になるまで濃縮し、その後、10% ~ 80% の酢酸エチル / ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物の収率 5.0 g、62%。LCMS での実測イオン (複数可) : $M+H=220.2$ 。

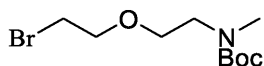
40

【1 1 5 6】

ステップ c .

50

【化 6 2 7】

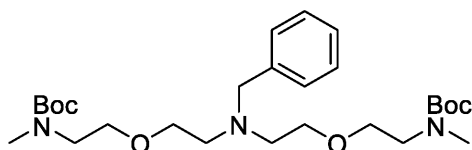


先のステップからの生成物（4.4 g、20 mmol）と CBr_4 （10.0 g、30.0 mmol）とを DCM （50 mL）中に含んだ 0°C の溶液に、 PPh_3 （8.0 g、30 mmol）をゆっくり15分掛けて添加した（発熱あり）。添加している間、内部温度を 30°C 未満に保った。 PPh_3 の添加の後、反応物を一晩室温で攪拌した。粗反応物を油になるまで濃縮し、その後、10%酢酸エチル／ヘキサンで80%酢酸エチル／ヘキサンまで溶離させる順相クロマトグラフィーによって精製した。採取管の内部に油滴を含有する画分を合わせ、無色の油になるまで濃縮した。4.0 g、70.5%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $\text{M}+\text{H}=282.1$ 。

【1157】

ステップ d.

【化 6 2 8】

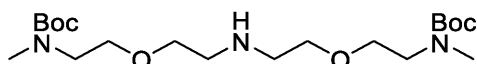


ステップ c の生成物（4 g、14 mmol）と、ベンジルアミン（0.60 g、5.7 mmol）と、 K_2CO_3 （2.35 g、17 mmol）とを DMF （20 mL）中に含んだ溶液を油浴中で 75°C で8時間加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、 RPLC （5% ACN ／水～100% ACN ）によって精製した。収率 2.1 g、72.7%。

【1158】

ステップ e.

【化 6 2 9】



ステップ d の生成物（1.3 g、2.0 mmol）が CHCl_3 ／ EtOH （1：20、20 mL）に溶解している溶液に、20%の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ／ C （0.50 g）を添加した。反応物をバルーンからの水素の下で周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、その後、ロータリーエバポレータによって濃縮し、さらに精製せずに次のステップに移した。

【1159】

ステップ f.

10

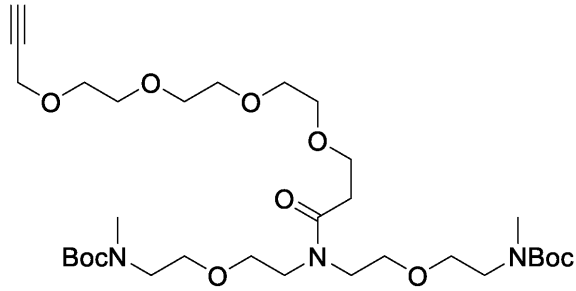
20

30

40

50

【化 6 3 0】



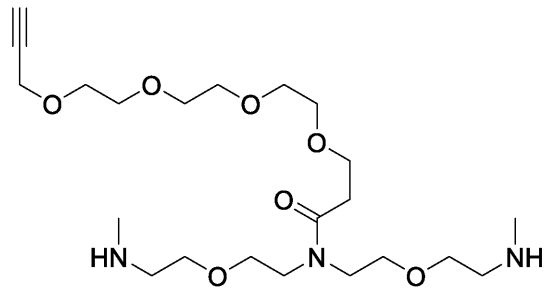
10

ステップ e の生成物を 10 mL の DMF に溶解させ、その後、室温でプロパルギル PEG 4 酸 (0.52 g、2.0 mmol)、EDCI (0.6 g、3.0 mmol)、HOAt (0.45 g、3 mmol) 及びヒューニツヒ塩基 (0.7 mL、5.0 mmol) で処理した。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いで濃縮し、RPLC (10% ACN / 水 ~ 60% ACN / 水) によって精製した。収率 0.43 g、2 ステップで 65%。LCMS での実測イオン: $[M - Boc + H]^+ = 562.4$ 、 $[M + H]^+ = 662.4$ 。

【1160】

ステップ g.

【化 6 3 1】



20

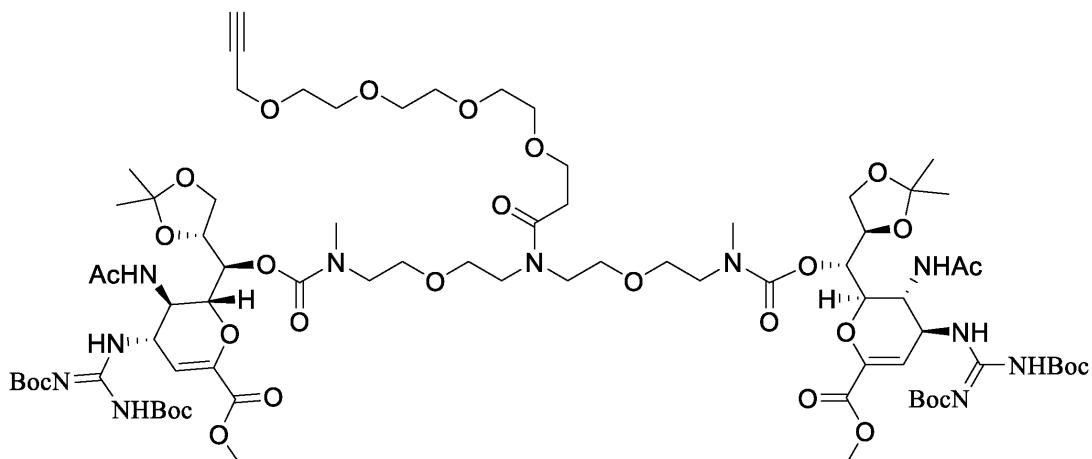
ステップ d の生成物 (70 mg、0.1 mmol) を TFA (2 mL) で 2 時間、室温で処理した。TFA をロータリーエバポレーションによって除去し、残存する油を高真空下で 12 時間さらに乾燥させて所望の生成物をビス-TFA 塩として得た。収量は定量的であった。LCMS での実測イオン: $[M + H]^+ = 462.4$ 。

30

【1161】

ステップ h.

【化 6 3 2】



40

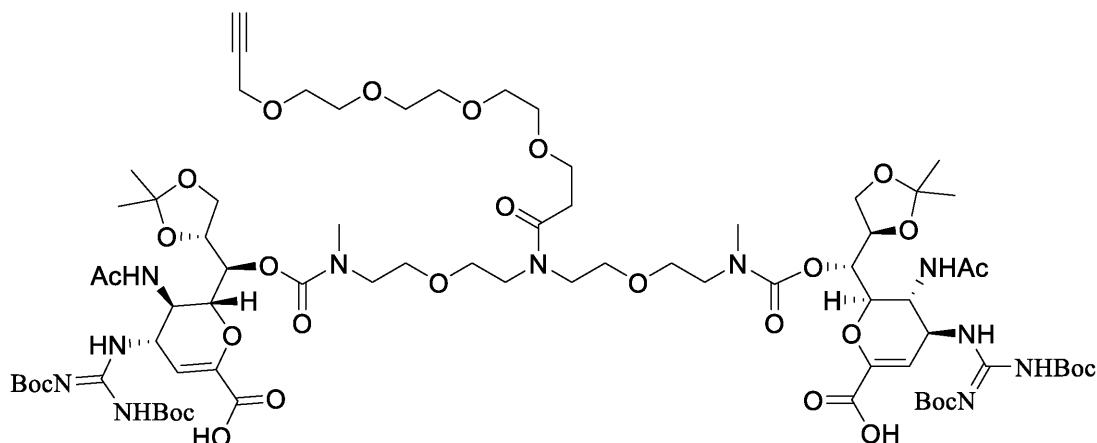
50

実施例 109 に記載の炭酸ニトロフェニル (0.72 g, 0.95 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、ステップ g のジアミン (0.3 g, 0.43 mmol、数回に分けて 30 分掛けて添加した) と DIPEA (0.28 mL, 2 mmol) とを無水 DMF (20 mL) 中に含んだ混合物を添加した。反応物を室温で一晩添加し、次いで濃縮し、0%~10% のメタノール/ジクロロメタンで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収率 0.63 g、86%。LCMS での実測イオン: $[(M+2H)/2]^+ = 844.4$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 794.4$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+ = 744.4$ 。

【1162】

ステップ i.

【化 633】

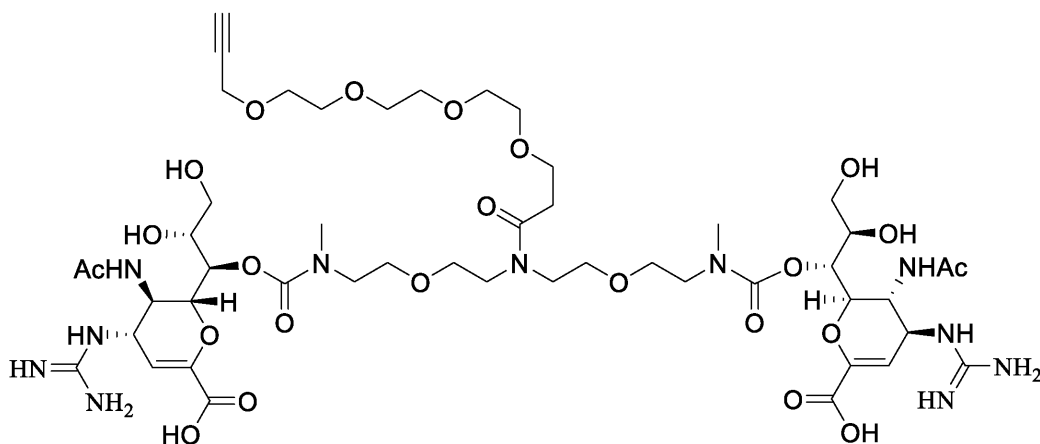


先のステップからの生成物 (600 mg, 0.35 mmol) を 5 mL の MeOH 及び 5 mL の THF に溶解させ、その後、水酸化リチウム (48 mg, 2 mmol) が 2 mL の水に溶解している溶液で処理した。反応物を室温で 10 分間攪拌し、この時に HPLC は反応が終了したことを示した。イオン交換樹脂 Amberlite IRN-77 を使用することによって反応溶液の pH を 5~6 の値に調整し、その後、濾過して樹脂を除去した。粗生成物をロータリーエバポレーションによって蒸発乾固させ、精製によって次のステップに使用した。LCMS での実測イオン (複数可): $[(M+2H)/2]^+ = 829.9$ 、 $[(M-Boc+2H)/2]^+ = 779.4$ 、 $[(M-2Boc+2H)/2]^+ = 729.4$ 。

【1163】

ステップ j.

【化 634】



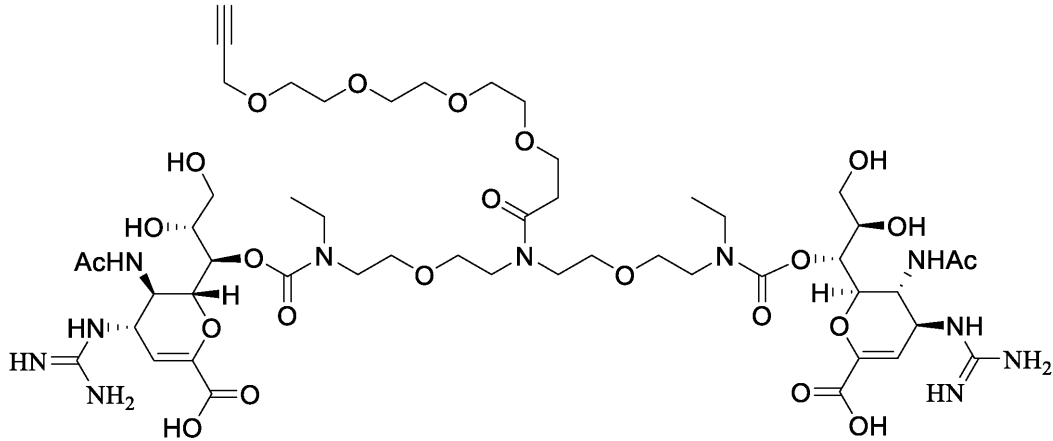
ステップ i からの生成物を 5 mL のジクロロメタン及び 5 mL の TFA に溶解させ、室

温で攪拌した。反応の進行をLCMSで追跡した。反応終了後（6時間）、溶液を揮発乾固させ、その後、4 mLの水及び4 mLのメタノールに溶解させた。得られた溶液を室温でさらに2時間攪拌し、この時にLCMSはアセトニトリル保護基の完全な脱保護を示す。この混合物を濃縮し、0.1%のTFAを調整剤として含んだ5%～40%のアセトニトリル／水で溶離させるIsco Combi Flash（登録商標）液体クロマトグラフを用いて逆相液体クロマトグラフィー（RPLC）によって精製した。収率380 mg、71.0%。LCMSでの実測イオン（複数可）： $[(M+2H)/2]^+=589.8$ 、 $[(M+3H)/3]^+=392.5$ 。

【1164】

実施例144. Int-82の合成

【化635】



表題化合物は実施例143のInt-81と同様に調製され、ステップaのN-Boc-N-Me-グリシノールはN-Boc-N-エチル-グリシノールで置き換えた。LCMSでの実測イオン（複数可）： $[M/2]+1=603.8$ 、 $[M/3]+1=402.9$ 。

【1165】

実施例145. Int-83の合成

10

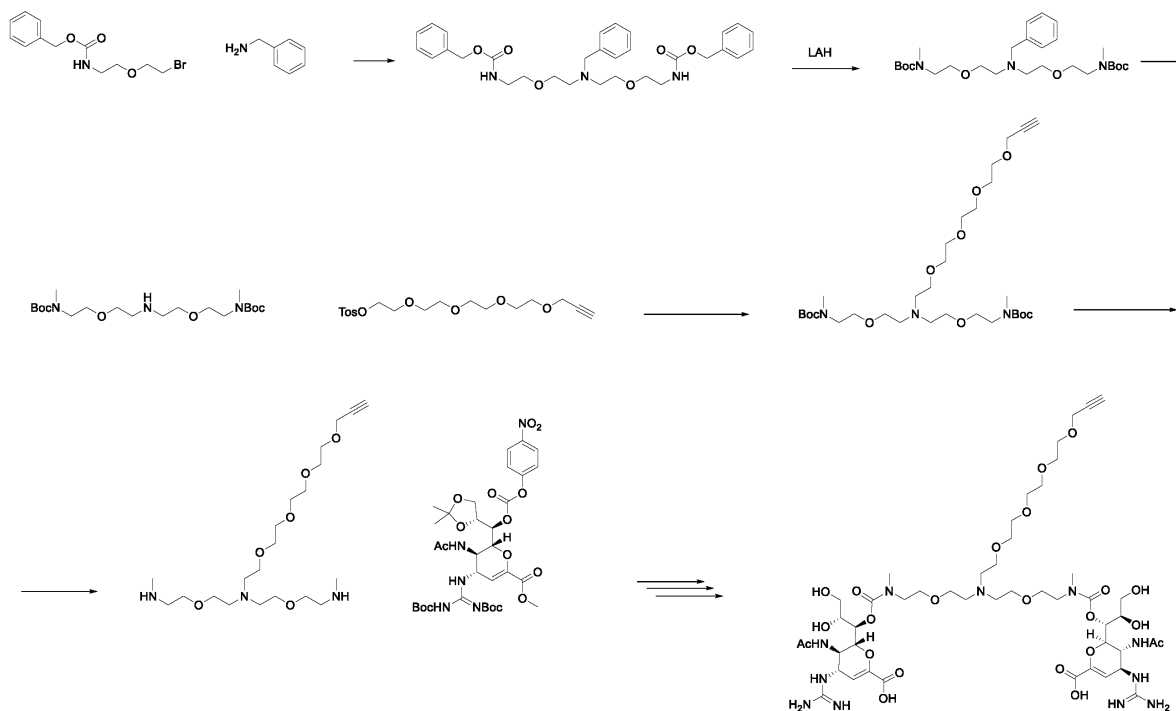
20

30

40

50

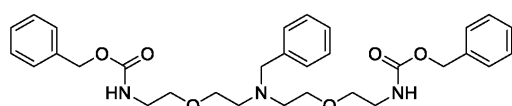
【化 6 3 6】



【 1 1 6 6 】

ステップ a .

【化 6 3 7】

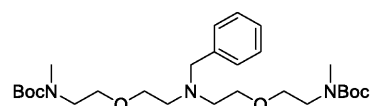


CBZ保護-アミノ-peg1-ブロミド (7.6 g、25.2 mmol)、ベンジルアミン (1.1 g、10.1 mmol)、及び炭酸カリウム (2.8 g、2.8 mmol) をDMF (10 mL) 中で60℃で12時間攪拌した。溶液をロータリーエバポレータで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~10%のメタノールを含んだDCM、30分勾配) によって精製して生成物を透明の粘稠な油として得た。収率3.2グラム、57%。LC/MSでの実測イオン $[M+H]^+ = 550.2$ 。

【 1 1 6 7 】

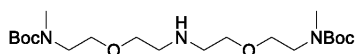
ステップ b .

【化 6 3 8】

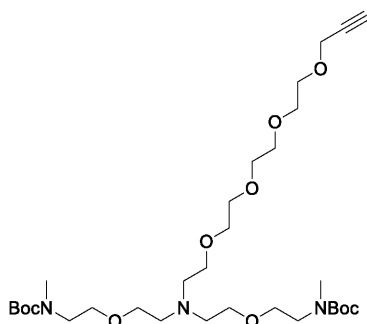


ステップ a の生成物（１．９ｇ、３．５mmol）を THF（２０mL）に溶解させ、窒素雰囲気下で氷／水浴によって 0℃ に冷却した。LAH（６．９mL、１３．８mmol、THF 中 2M）をシリンジで 10 分の期間を掛けて滴加した。混合物を還流で 2 時間攪拌し、その後、氷／水浴によって 0℃ に冷却した。1 mL の水を滴加し、続いて 1 mL の NaOH 水溶液（重量で 15 %）を滴加した。3 mL の水を添加し、混合物を 15 分間攪拌し、この時に 2 g の硫酸マグネシウムを添加した。混合物を 10 分間攪拌し、その後、セライトで濾過し、追加で 2 回の 10 mL 分の THF で洗浄し、合わせた濾液をロータリーエバポレータによって濃縮した。残渣をアセトニトリル（２０mL）に取り、トリエチルアミン（１．４g、１３．８mmol）及び boc 無水物（３．０g、１３．８mmol）

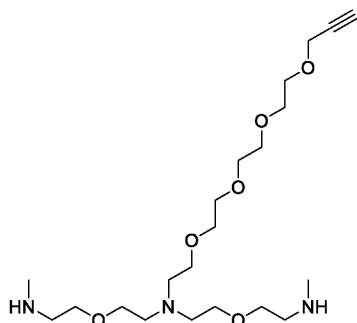
【化 6 3 9】



【化 6 4 0】



【化 6 4 1】



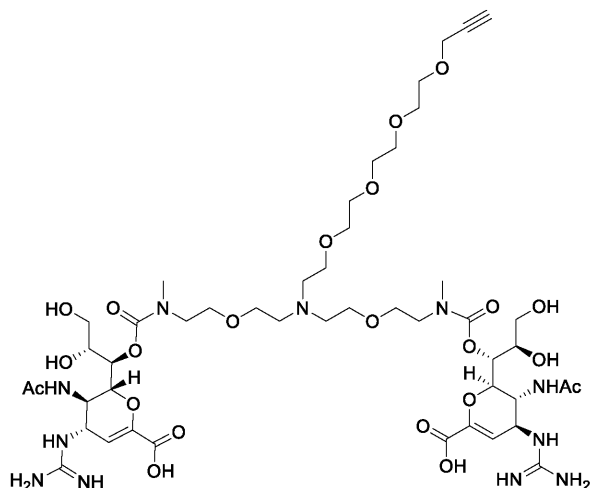
ステップ d からの生成物 (0.89 g、1.4 mm l) を (ジオキサン中) 4 N の HCl の中で 45 分間、周囲温度で攪拌した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、ベンゼン (3 倍) と共沸させた。得られた残渣を脱イオン水 (15 mL) に取り、冷凍及び

凍結乾燥させて生成物を透明な油、ビス-HCl塩として得た。収率 0.65 g、91%。
LC/MSでの実測イオン $[M+H]^+ = 434.4$ 。

【1171】

ステップ f.

【化642】



10

この化合物の合成において残り4つのステップは実施例143のInt-81の合成に用いたのと同様であった。LCMSでの実測イオン（複数可）： $(M+2H)/2 = 575.8$ 。

20

【1172】

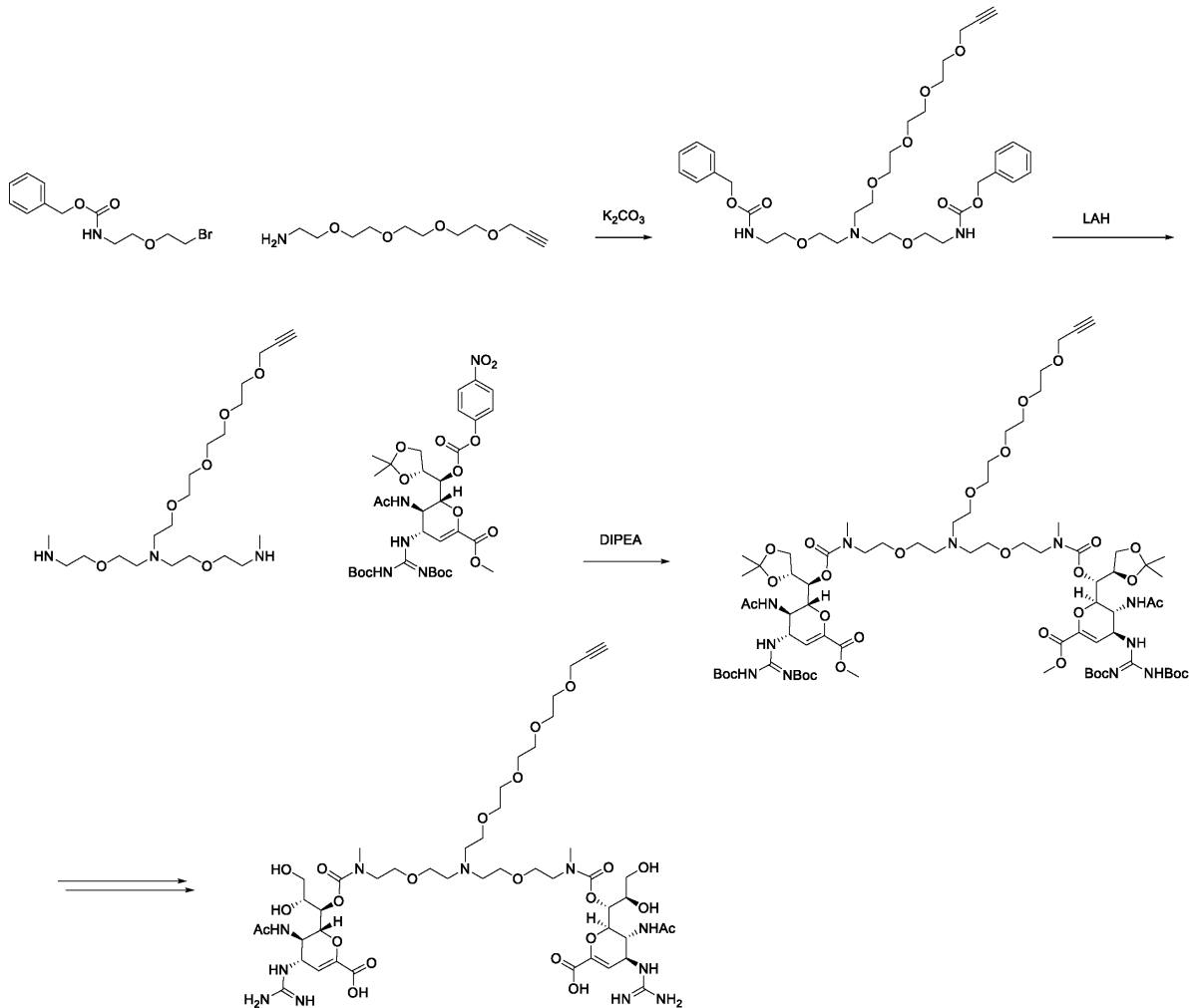
実施例146. Int-83の代替合成

30

40

50

【化 6 4 3】



実施例 145 に記載の生成物 Int-83 は当業者によって、上記反応スキームを代わりに用いて本発明の特許に記載の方法を用いて調製され得る。

【1173】

実施例 147. 耐性インフルエンザウイルスの選択のための連続継代実験

ウイルス阻害剤による選択圧の下での薬物耐性突然変異体ウイルス株の出現の可能性を評価するために、連続継代試験を複合体 6 及び複合体 33 についてオセルタミビル及びバロキサビル対照薬と比較して行った。連続継代試験は A549 か MDCK 細胞かのどちらかを使用して行った。継代は以下のとおりに行った：ウェル 1 つあたり 150,000 個の A549 または MDCK 細胞を、FBS が 10%、PS が 1%、NaPyr が 1%、及び HEPES が 1% である 500 μ l の DMEM に入れて播種し（12 ウェル）、およそ 24 時間インキュベートした。細胞がおよそ 80% コンフルエンスに達した時点でそれを PBS で一度洗浄し、化合物または PBS 単独の存在下で 2 時間、通常の培養条件の下でインキュベートした。試験品の濃度は、次の継代のための十分なウイルス産生を維持しつつ必要に応じて最大限のウイルス阻害のために最適化した。連続継代実験に用いた試験品の濃度を図 67 及び 68 に示す。その後、室温で 1 時間、PBS、ウシアルブミン 35%、及び Ca^{2+}/Mg^{2+} を含有する緩衝液の中で細胞を 0.01 または 0.05 MOI（それぞれ MDCK 及び A549 細胞；感染用緩衝液で 150 μ l に希釈した）で感染させ、続いて接種材料を除去し、PS が 1%、NaPyr が 1%、及び HEPES が 1% である DMEM（FBS なし）で細胞を一度洗浄した。その後、PS が 1%、NaPyr が 1%、HEPES が 1%、及び TPCK 処理トリプシンが 1 μ g/ml である DMEM で希釈された試験品の存在下で細胞を 24 時間インキュベートした。インキュベーション後

、ウイルス上清を採取し、細胞及び残屑を遠心分離（５分、４℃、１，４００×ｇ）によって除去した。その後、上清を、

i プラークアッセイによってウイルス力価を定量するため

ii 赤血球凝集アッセイを行って化合物による阻害を逃れたウイルスがあるか否かを判定するため

iii 新しく播種したＡ５４９またはＭＤＣＫ細胞を化合物の存在下で再感染させるため

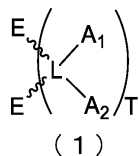
に使用した。

【１１７４】

１０回の継代のために、またはオセルタミビル及びバロキサビル対照に対する耐性が認められるまで、プロセスを繰り返した。２連続継代にわたって薬物の存在下での力価上昇が一旦検出されればウイルスはプラーク精製され得る。プラーク精製に続いて８つ全てのゲノムセグメントの配列決定及びＰＢＳ処理対照ウイルスとの比較を行って、逃れた突然変異体が検出され得る。２つの異なる連続継代実験のまとめを図６７及び図６８に示す。図６７にまとめた実験では、Ａ／California／０４／０９／Ｈ１Ｎ１ pdmに感染したＡ５４９細胞を使用して複合体６を、オセルタミビル及びバロキサビルと比較した。複合体６、バロキサビル及びオセルタミビルはそれぞれ０．５ nM、０．５ nM及び２００ nMで使用した。複合体６では、（耐性突然変異体の出現がないことを示唆して）１１回の継代を通してウイルス力価の上昇が認められなかった一方、バロキサビル及びオセルタミビルでの力価は、それぞれ５回及び１１回の継代の後に、ＰＢＳ対照に認められたのと同程度のレベルに上昇した。図６８にまとめた実験では、Ａ／WSN／１９３３ H１Ｎ１に感染したＭＤＣＫ細胞を使用して複合体６及び複合体３３を、オセルタミビル及びバロキサビルと比較した。複合体６、複合体３３、バロキサビル及びオセルタミビルはそれぞれ４ nM、２ nM、４ nM及び５０ nMで使用した。複合体６及び複合体３３では、（耐性突然変異体の出現がないことを示唆して）１０回の継代を通してウイルス力価の上昇が認められなかった一方、バロキサビル及びオセルタミビルでの力価は、それぞれ５回及び１０回の継代の後に、ＰＢＳ対照に認められたのと同程度のレベルに上昇した。本開示は以下の実施形態を包含する。

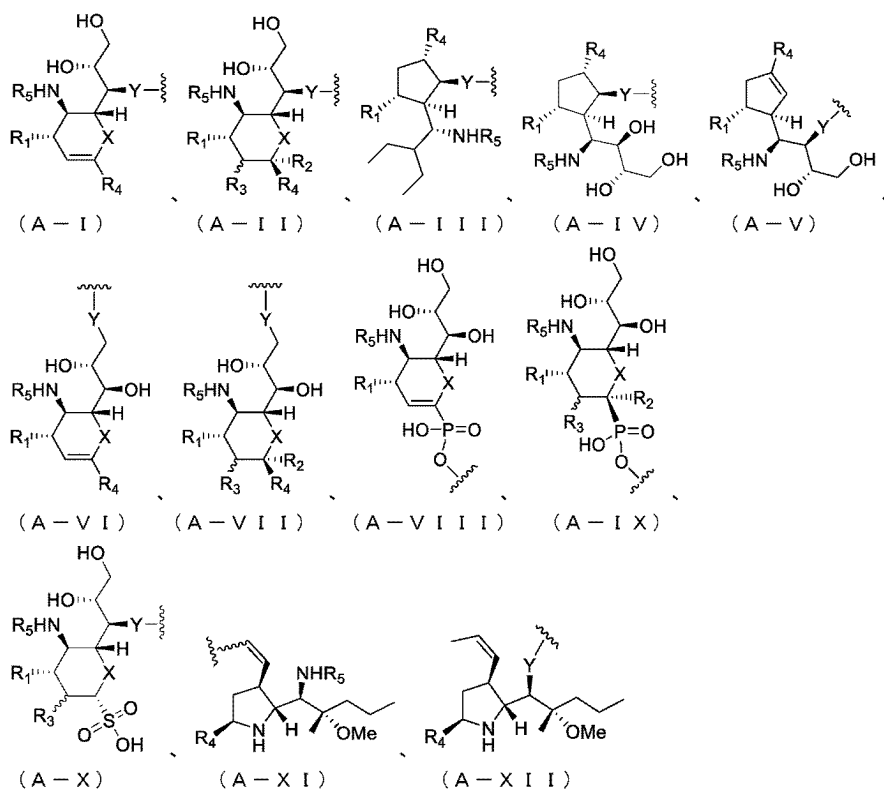
[１] 式（１）で表される複合体：

[化１]



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式（Ａ－Ⅰ）～（Ａ－ⅩⅡⅡ）：

[化２]



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

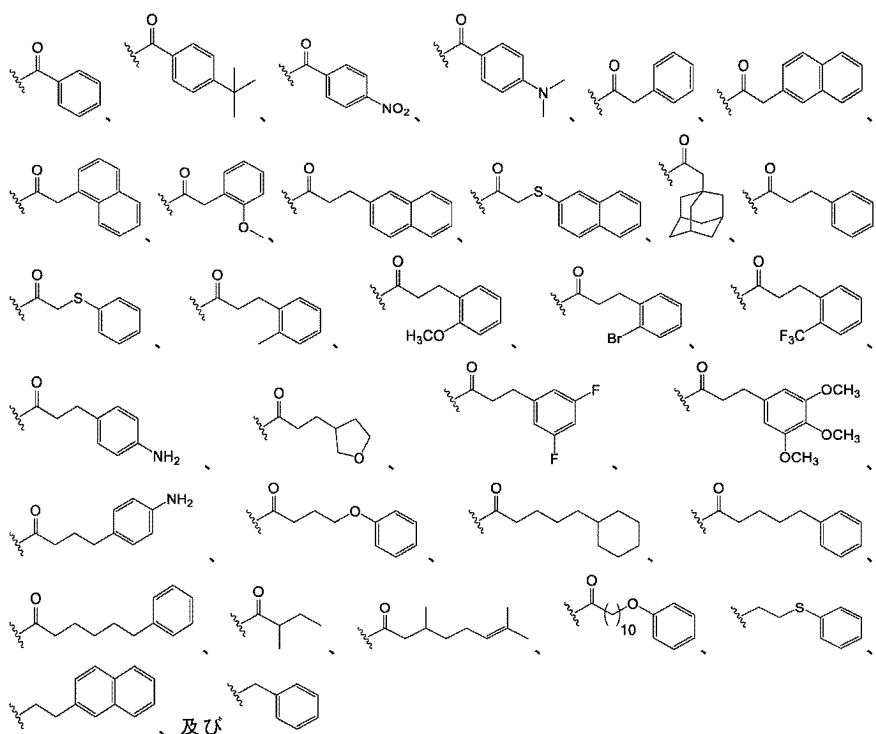
30

R_6 は、

[化3]

40

50



から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は Fc ドメイン単量体を含み、

各 A_1-L-A_2 中の L は、各 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

T は $1-20$ の整数であり、

2つの前記 E に連結されている2本の波線は、各 A_1-L-A_2 が2つの前記 E 中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す)、
またはその薬学的に許容される塩。

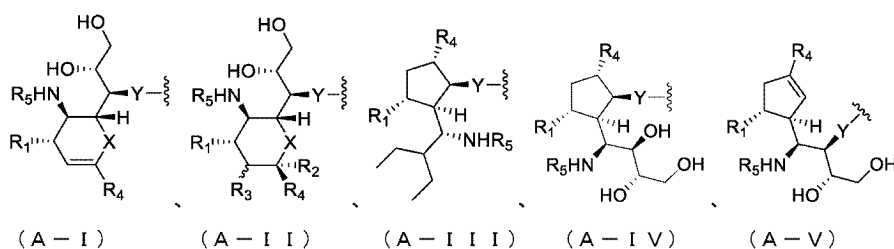
[2] 式(1)で表される複合体:

[化4]



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-V) :

[化5]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

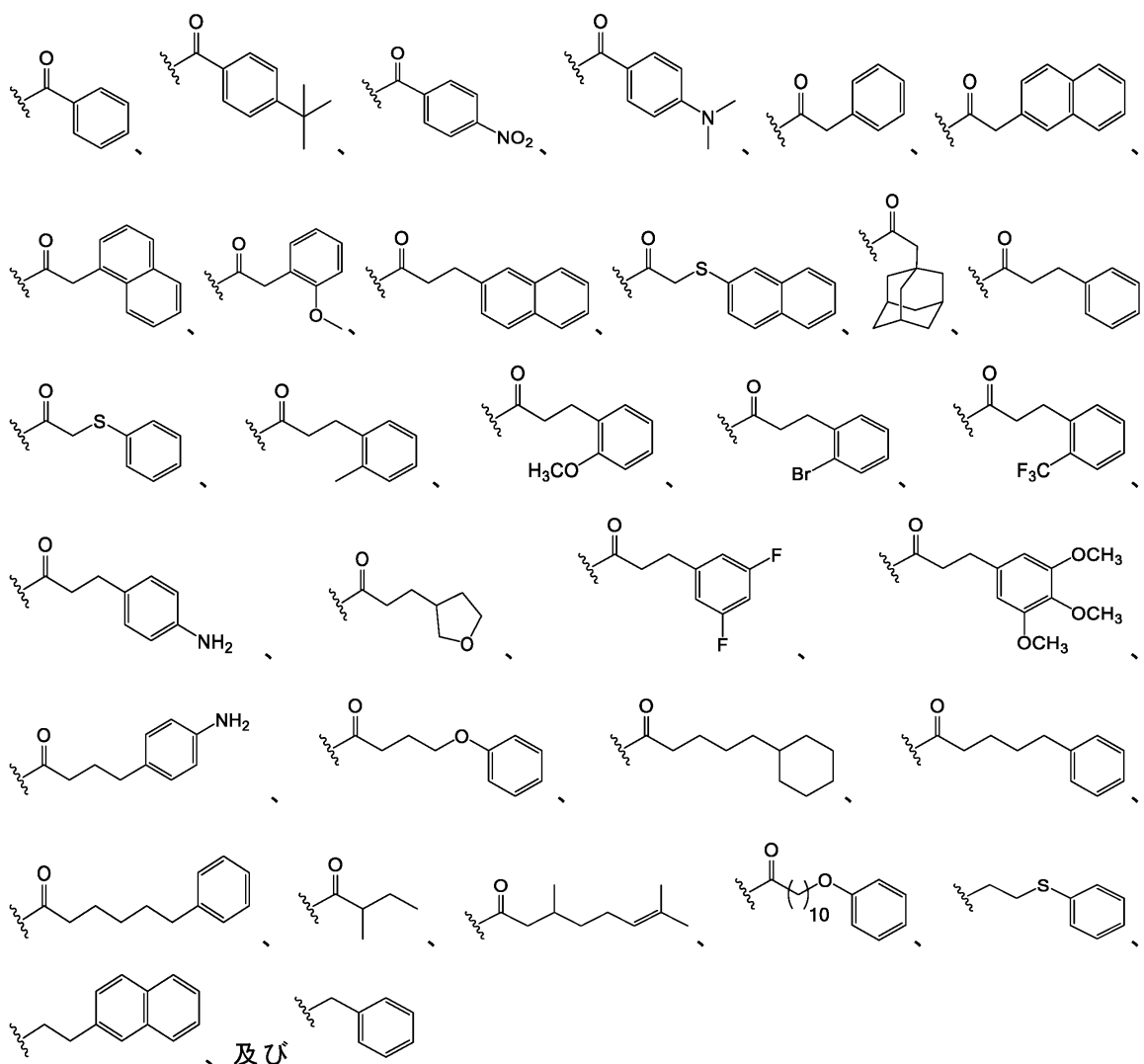
R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化6]



から選択され、

R_7 は、 H 、 C_1-C_{20} アルキル、 C_3-C_{20} シクロアルキル、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_1

5 ヘテロアリールから選択され、

各 E は F c ドメイン単量体を含み、

各 $A_1 - L - A_2$ 中の L は、各 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

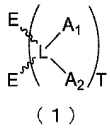
T は 1 ~ 20 の整数であり、

2つの前記 E に連結されている 2本の波線は、各 $A_1 - L - A_2$ が 2つの前記 E の中の 2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

[3] 式 (1) で表される複合体:

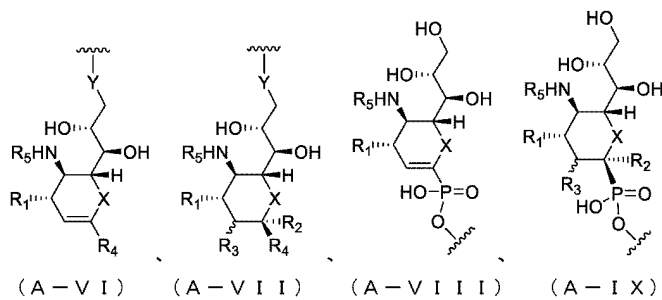
[化 7]



10

[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-VI) ~ (A-IX):

[化 8]



20

のいずれか 1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

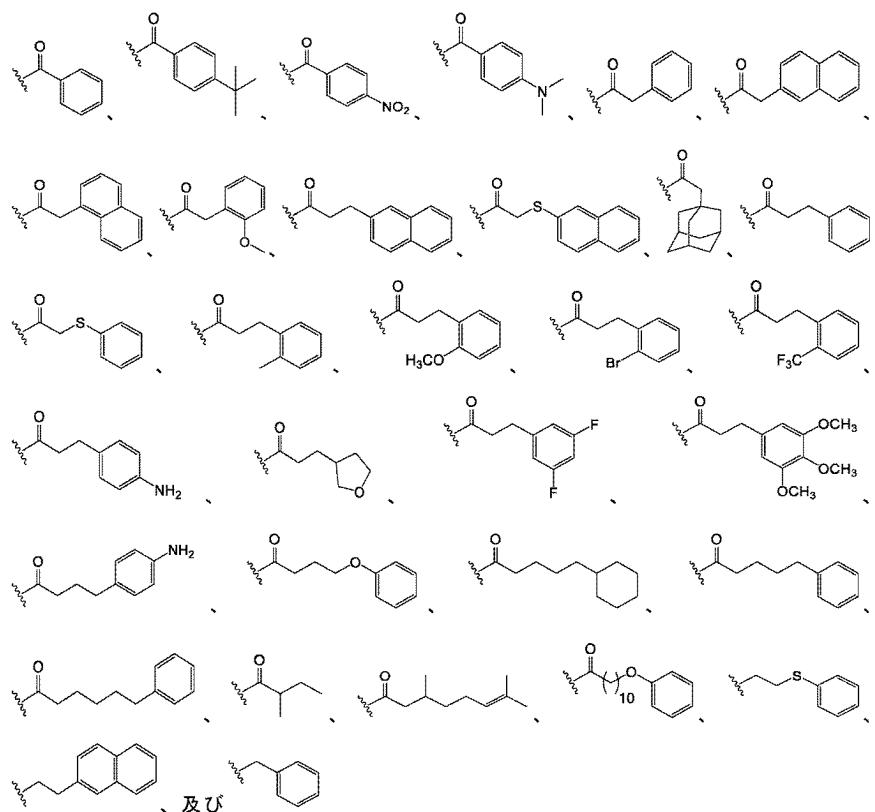
R_6 は、

[化 9]

30

40

50



10

20

から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

各EはFcドメイン単量体を含み、

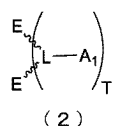
各A₁－L－A₂中のLは、各E中のヒンジシステインの硫黄原子と、A₁及びA₂の各々とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

2つの前記Eに連結されている2本の波線は、各A₁－L－A₂が2つの前記Eの中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す)、またはその薬学的に許容される塩。

[4] 式(2)で表される複合体:

[化10]



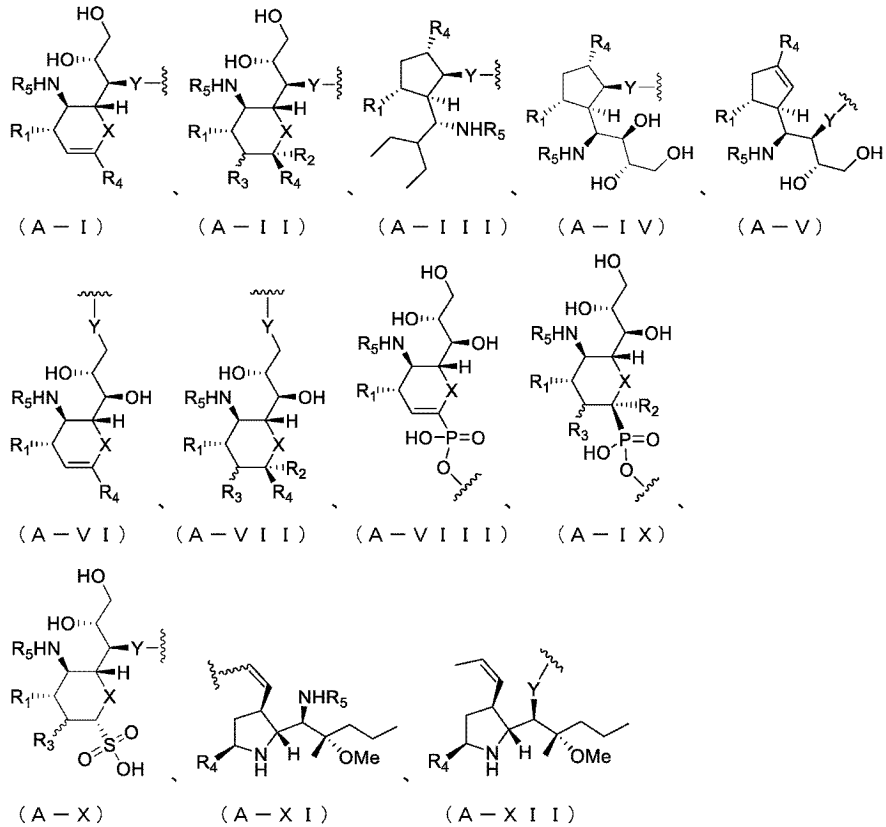
30

40

[式中、各A₁は独立して式(A-I)～(A-XII):

[化11]

50



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

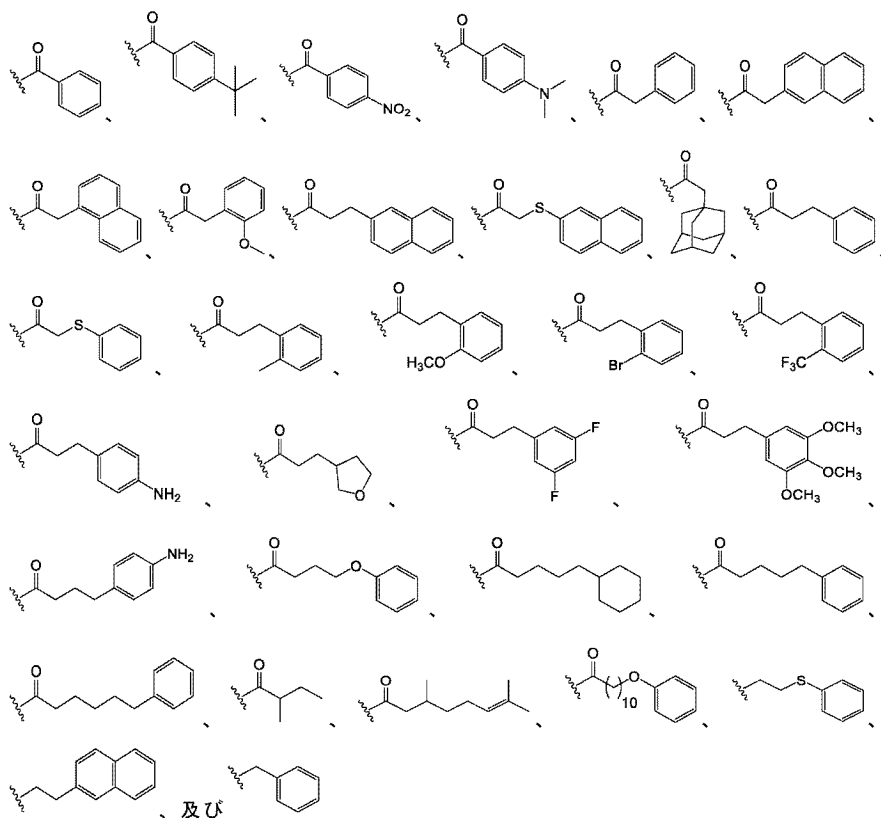
R_6 は、

[化12]

30

40

50



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は Fc ドメイン単量体を含み、

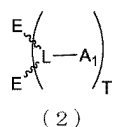
各 $L-A$ 中の L は、 E 中のヒンジシステインの中の硫黄原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

T は $1-20$ の整数であり、

2つの前記硫黄原子に連結されている2本の波線は、各 $L-A$ が2つの前記 E の中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す)、またはその薬学的に許容される塩。

[5] 式(2)で表される複合体:

[化13]

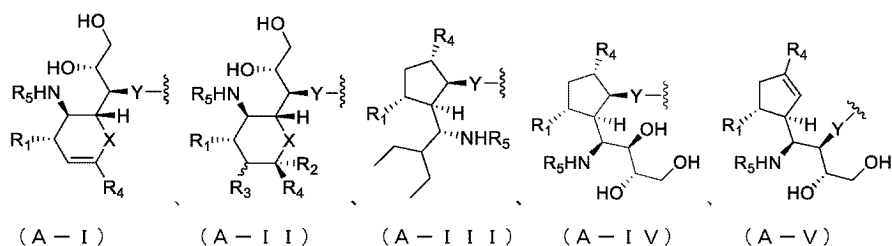


40

[式中、各 A_1 は独立して式 $(A-I) \sim (A-V)$:

[化14]

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

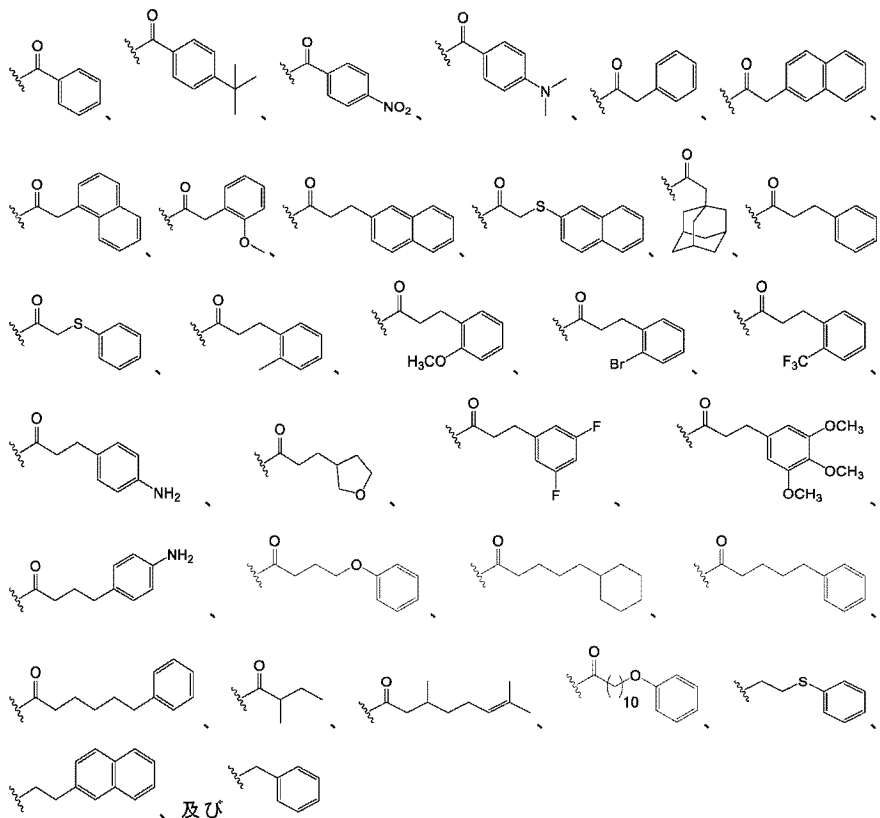
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化15]



から選択され、

R_7 は、 H 、 C_1-C_{20} アルキル、 C_3-C_{20} シクロアルキル、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

各EはFcドメイン単量体を含み、

各L-A中のLは、E中のヒンジシステインの中の硫黄原子とAとに共有結合しているリンカーであり、

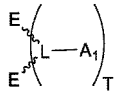
Tは1～20の整数であり、

2つの前記硫黄原子に連結されている2本の波線は、各L-Aが2つの前記Eの中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す)、
またはその薬学的に許容される塩。

[6] 式(2)で表される複合体:

10

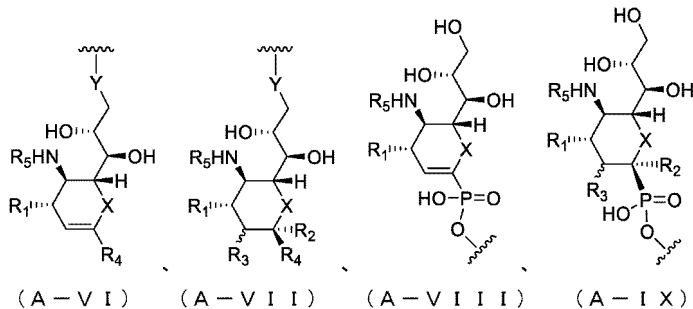
[化16]



(2)

[式中、各 A_1 は独立して式(A-VI)～(A-IX):

[化17]



20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

30

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

Xは、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

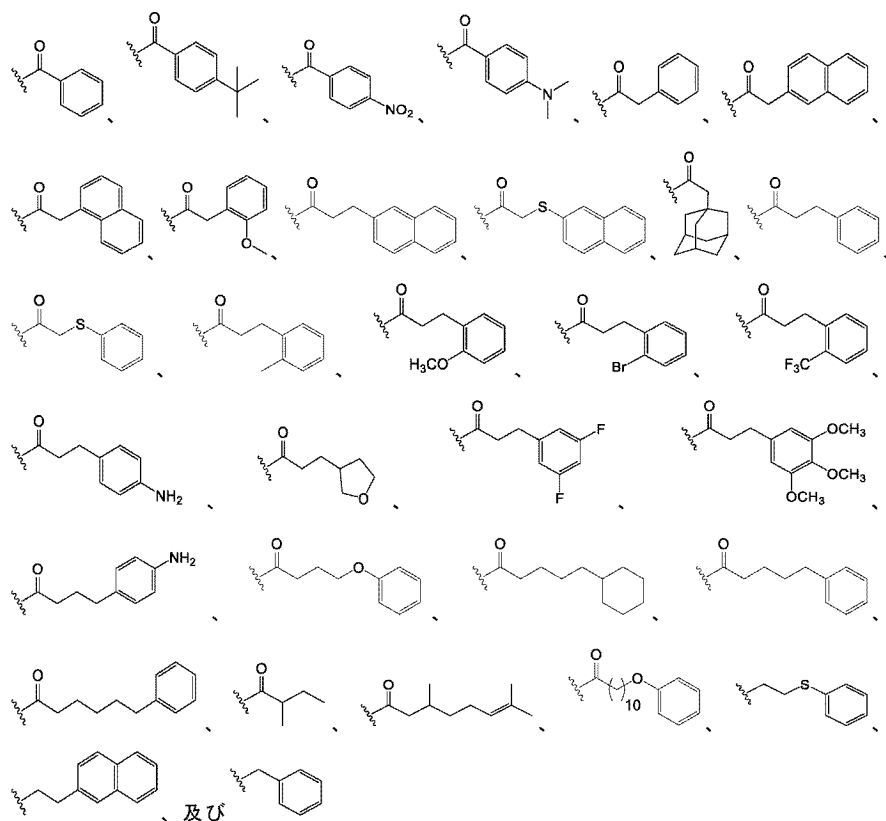
40

選択され、

R_6 は、

[化18]

50



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は Fcd ドメイン単量体を含み、

各 $L-A$ 中の L は、 E 中のヒンジシステインの中の硫黄原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

T は $1-20$ の整数であり、

2つの前記硫黄原子に連結されている2本の波線は、各 $L-A$ が2つの前記 E の中の2つのヒンジシステインの硫黄原子の対に共有結合していることを表す、

またはその薬学的に許容される塩。

[7] 各 E が、配列番号1~68のいずれか1つの配列を有する Fcd ドメイン単量体を含む、実施形態1~6のいずれかに記載の複合体。

[8] 各 Fcd ドメイン単量体が配列番号10または配列番号11の配列を含む、実施形態1~7のいずれかに記載の複合体。

[9] 前記対になっている硫黄原子の少なくとも1つが、配列番号10または配列番号11の $Cys10$ 、 $Cys13$ 、 $Cys16$ または $Cys18$ の硫黄原子である、実施形態8に記載の複合体。

[10] 前記対になっている硫黄原子が、2つの前記 E の中の $Cys10$ と $Cys13$ 、 $Cys10$ と $Cys16$ 、 $Cys10$ と $Cys18$ 、 $Cys13$ と $Cys16$ 、 $Cys13$ と $Cys18$ 、または $Cys16$ と $Cys18$ の硫黄原子である、実施形態8に記載の複合体。

[11] T が、1、2、3、4または5である、実施形態1~10のいずれかに記載の複合体。

[12] T の平均値が1~5である、実施形態1~6のいずれかに記載の複合体の集団。

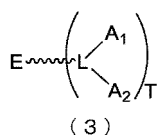
30

40

50

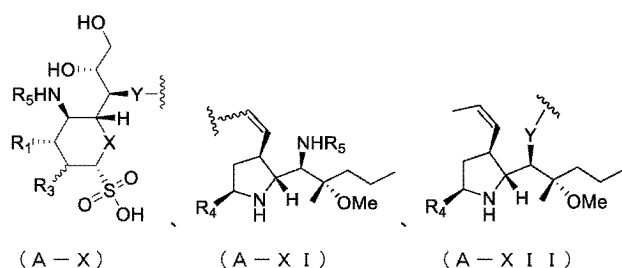
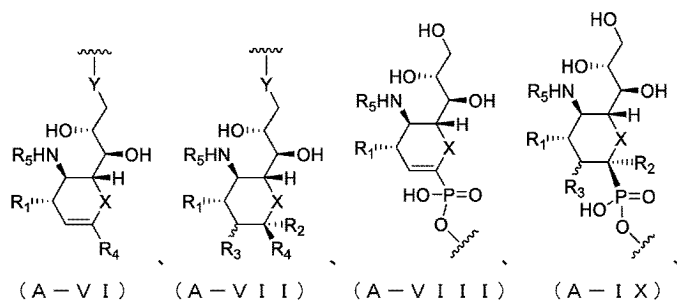
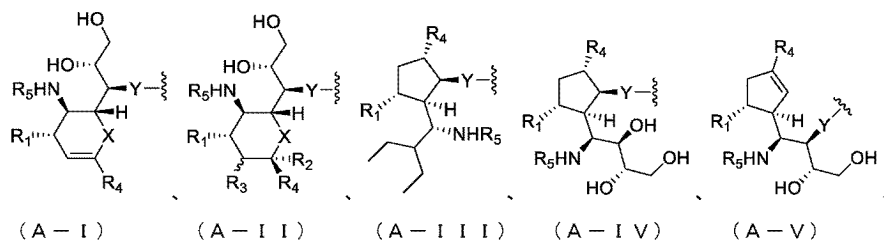
[13] 式(3)で表される複合体：

[化19]



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式(A-I)～(A-XII)：

[化20]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化21]

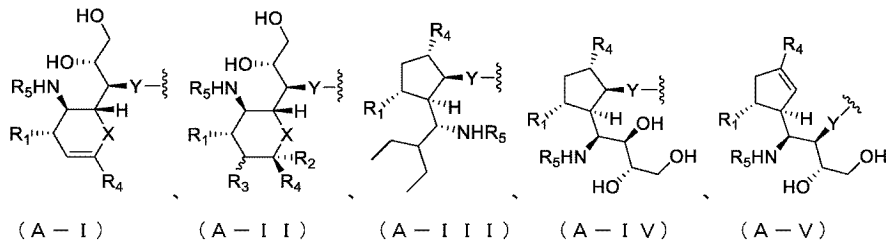
10

20

30

40

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

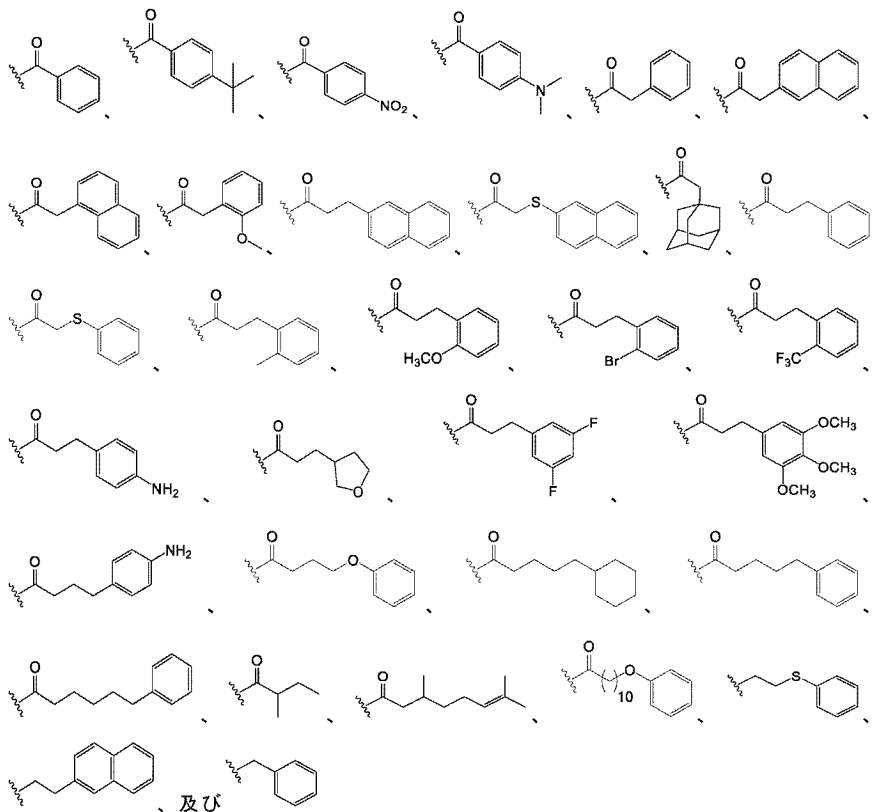
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化24]



から選択され、

R_7 は、 H 、 C_1-C_{20} アルキル、 C_3-C_{20} シクロアルキル、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、

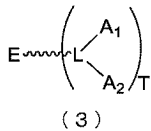
各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と、 A_1 及び A_2 の各々に共有結合しているリンカーであり、

T は $1 \sim 20$ の整数であり、

前記 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が E 中のヒンジシステインの硫黄原子に共有結合していることを表す)、
またはその薬学的に許容される塩。

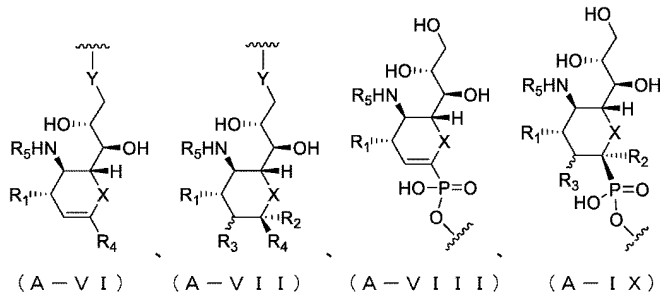
[15] 式(3)で表される複合体:

[化25]



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式(A-VI)～(A-IX):

[化26]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化27]

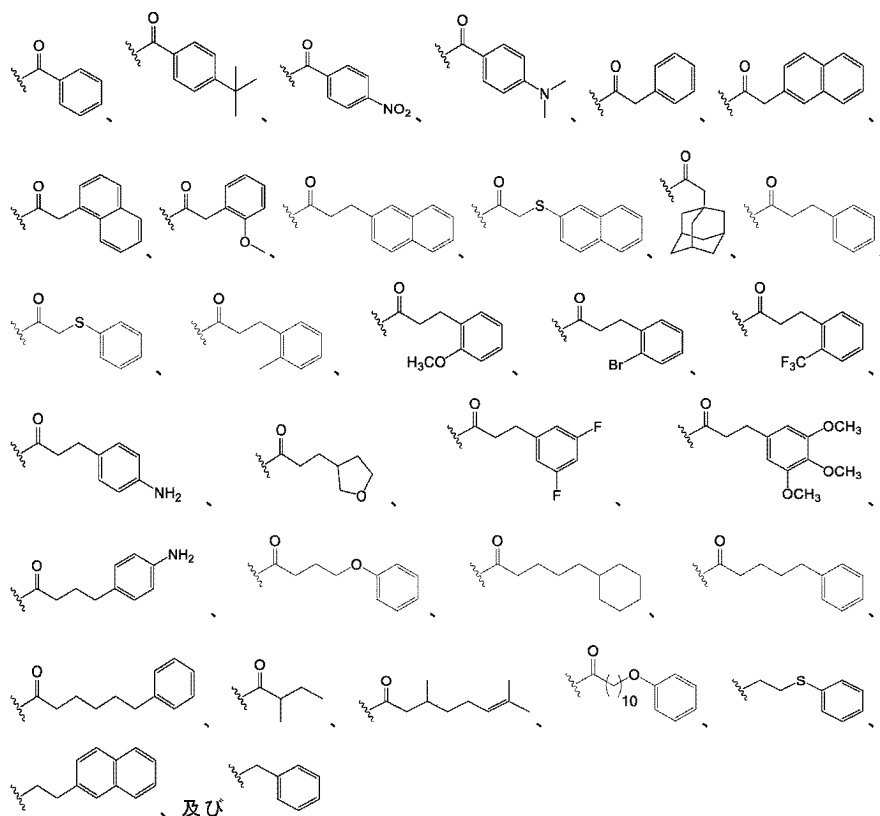
10

20

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各A₁－L－A₂中のLは、E中のヒンジシステインの硫黄原子と、A₁及びA₂の各々とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

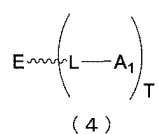
前記Eに連結されている波線は、各A₁－L－A₂がE中のヒンジシステインの硫黄原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

[16] EがFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1～68のいずれか1つの配列を有する、実施形態13～15のいずれかに記載の複合体。

[17] 式(4)で表される複合体：

[化28]



〔式中、各A₁は独立して式(A-I)～(A-XII)：

[化29]

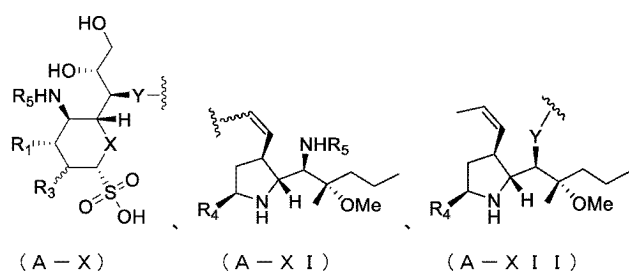
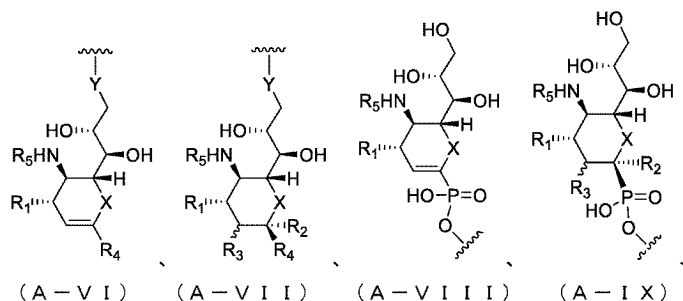
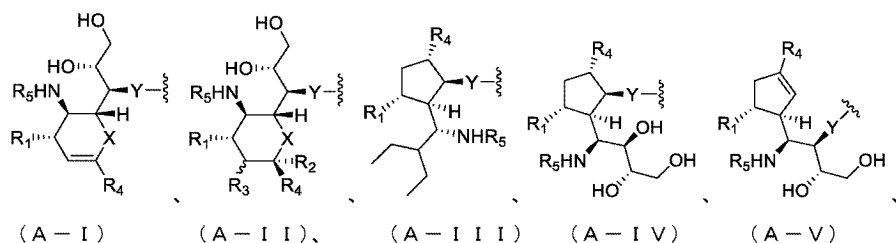
10

20

30

40

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化30]

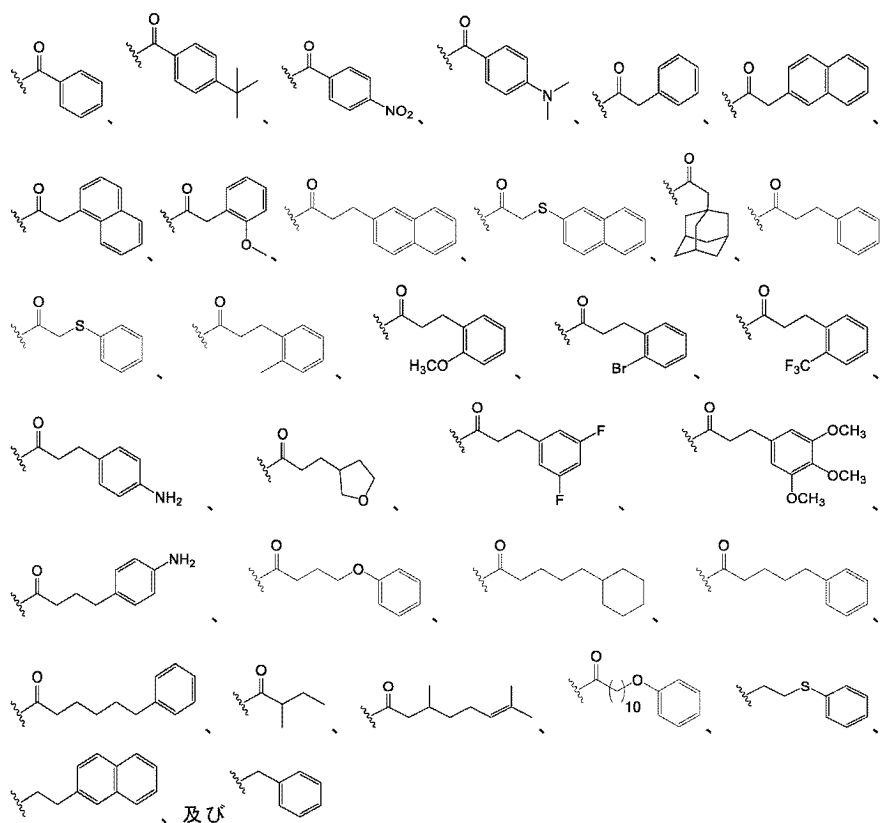
10

20

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃ - C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₁₅アリール、及びC₂ - C₁₅ヘテロアリールから選択され、

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各 L - A 中の L は、E 中のヒンジシステインの硫黄原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

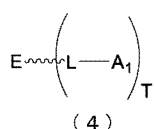
Tは1～20の整数であり、

E に連結されている波線は、各 L-A が E 中の前記ヒンジシステムの前記硫黄原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩。

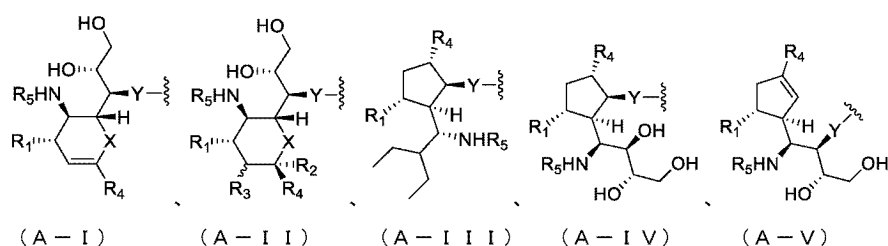
[18] 式(4)で表される複合体:

[化 3 1]



〔式中、各 A_1 は独立して式 $(A-I) \sim (A-V)$:

[化 3 2]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R₂ 及び R₃ は各々独立して、-H、-OH、-F、-Cl、及び-Br から選択され、

R₄は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、

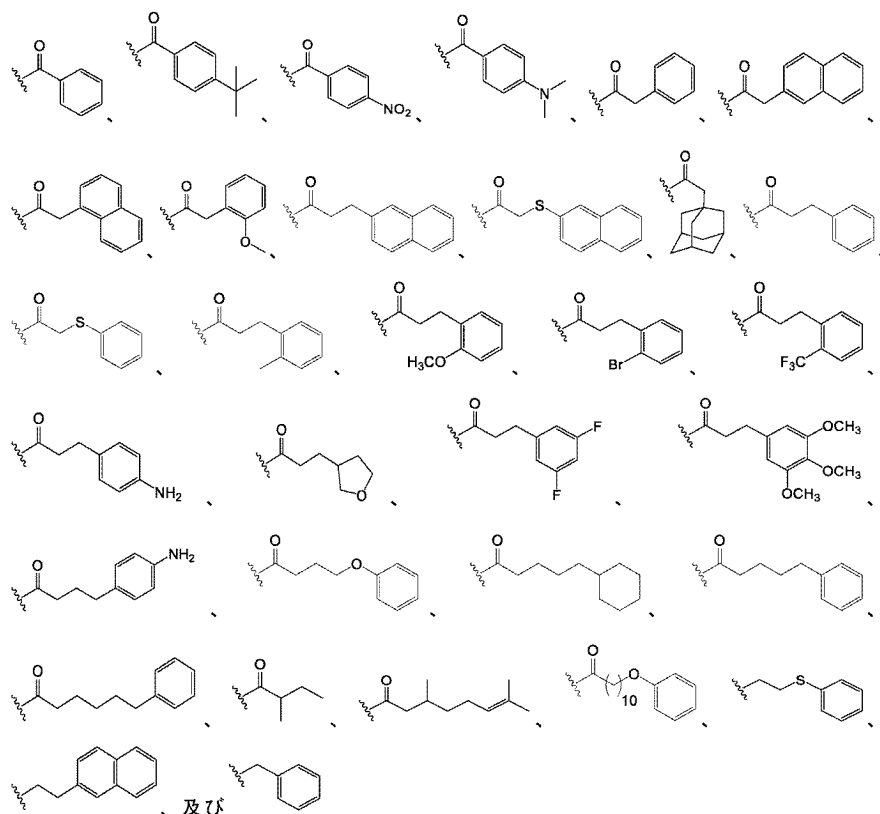
R₅は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R₆は、

[化 3 3]



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、

各 $L-A$ 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

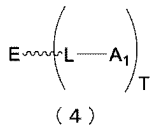
T は $1 \sim 20$ の整数であり、

E に連結されている波線は、各 $L-A$ が E 中の前記ヒンジシステインの前記硫黄原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

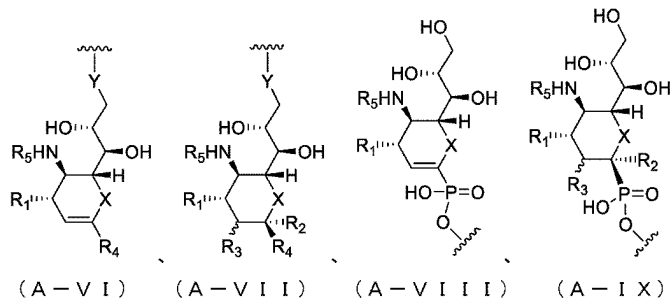
[19] 式(4)で表される複合体:

[化34]



[式中、各 A_1 は独立して式(A-VI)～(A-IX):

[化35]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化36]

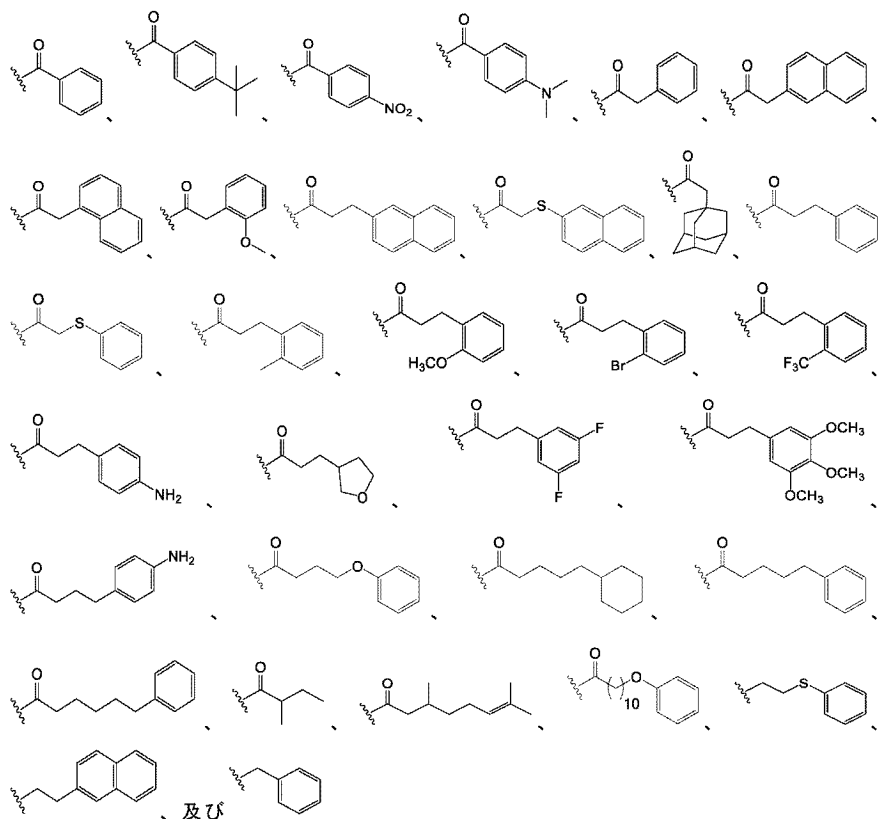
10

20

30

40

50



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、

各 $L-A$ 中の L は、 E 中のヒンジシステインの硫黄原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

T は $1 \sim 20$ の整数であり、

E に連結されている波線は、各 $L-A$ が E 中の前記ヒンジシステインの前記硫黄原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

[20] 各 E が Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、各 Fc ドメイン単量体が独立して配列番号 $1 \sim 68$ のいずれか 1 つの配列を有する、実施形態 $17 \sim 19$ のいずれかに記載の複合体。

[21] E が配列番号 10 または配列番号 11 の配列を含む、実施形態 $13 \sim 20$ のいずれかに記載の複合体。

[22] 前記硫黄原子が配列番号 10 または配列番号 11 の $Cys10$ 、 $Cys13$ 、 $Cys16$ または $Cys18$ 中にある、実施形態 21 に記載の複合体。

[23] T が、 1 、 2 、 3 、 4 または 5 である、実施形態 $13 \sim 20$ のいずれかに記載の複合体。

[24] T の平均値が $1 \sim 5$ である、実施形態 $13 \sim 15$ または実施形態 $17 \sim 19$ のいずれかに記載の複合体の集団。

[25] T の平均値が $1 \sim 2$ である、実施形態 $13 \sim 15$ または実施形態 $17 \sim 19$ のいずれかに記載の複合体の集団。

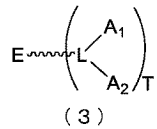
[26] 式 (3) で表される複合体：

30

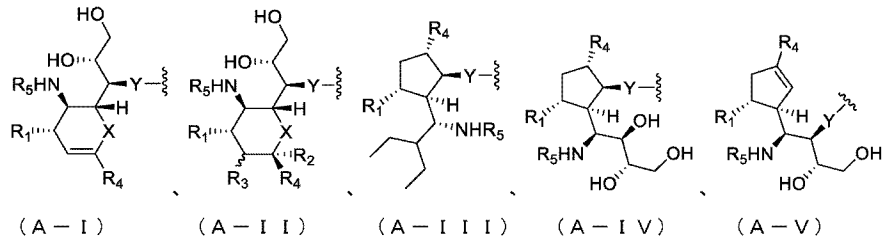
40

50

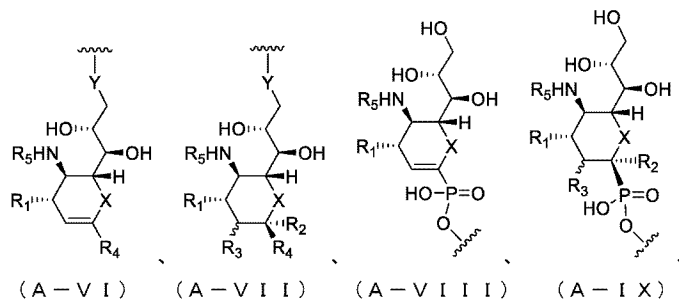
[化 3 7]

〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

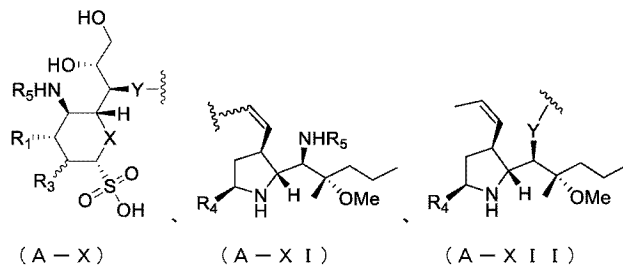
[化 3 8]



10



20



30

のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、及び $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、及び $-\text{Br}$ から選択され

R_4 は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、

R_5 は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、

X は、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ から選択され、

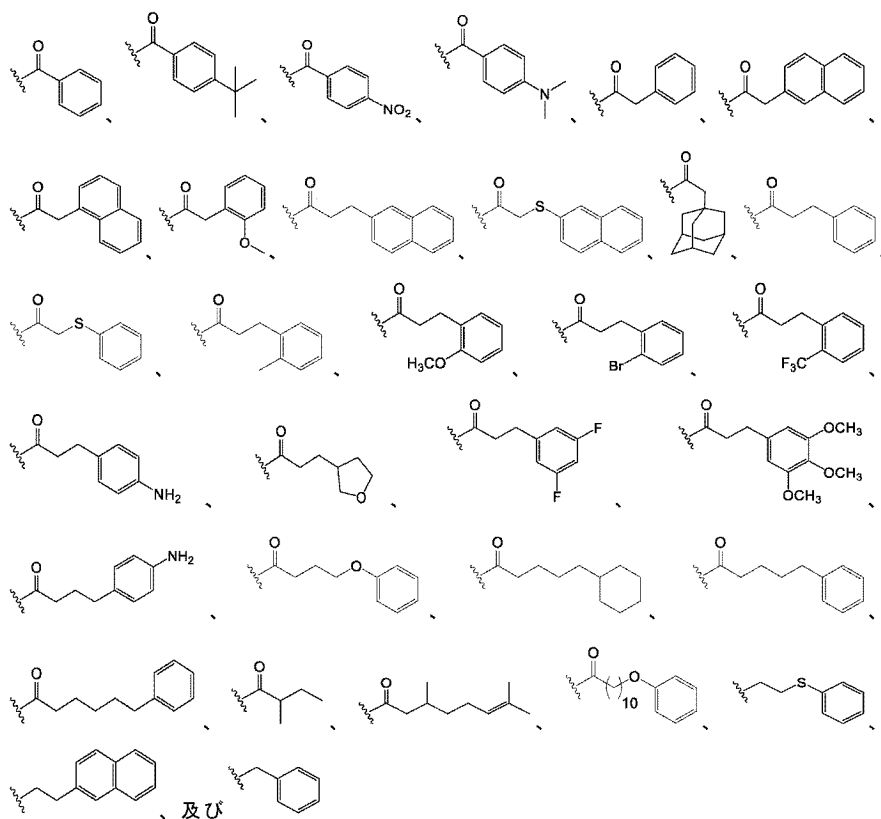
Y は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_7-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})-$ 、 $-\text{OCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NH}(\text{SO}_2)-$ 、 $-\text{NH}(\text{SO}_2)\text{NR}_7-$ 、 $-\text{OR}_8-$ 、 $-\text{NHR}_8-$ 、及び $-\text{SR}_8-$ から選択され、

40

R_6 は、

[化 3 9]

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

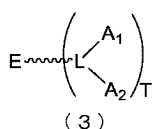
Tは1～20の整数であり、

前記 E に連結されている波線は、各 $A_1 - L - A_2$ が E 中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩。

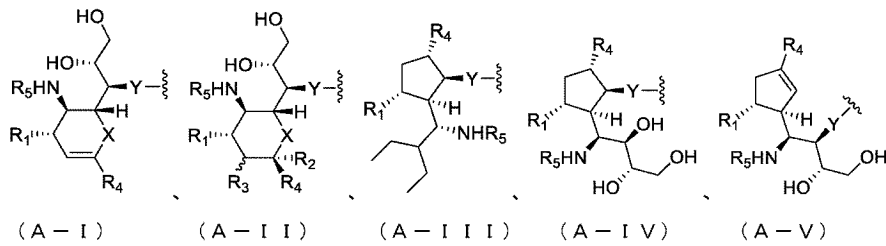
[27] 式(3)で表される複合体:

[化 4 0]



〔式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-I) ~ (A-V) :

[化 4 1]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

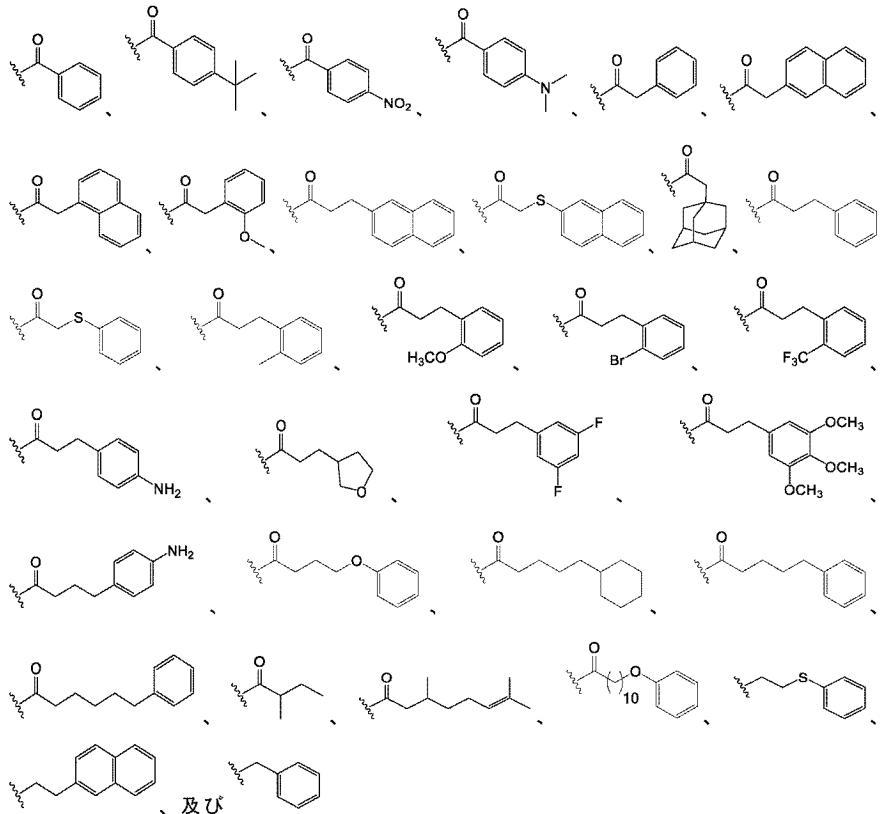
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化42]



から選択され、

R_7 は、 H 、 C_1-C_{20} アルキル、 C_3-C_{20} シクロアルキル、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、

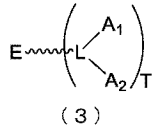
各 A_1-L-A_2 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

T は $1 \sim 20$ の整数であり、

前記 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が E 中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す)、
またはその薬学的に許容される塩。

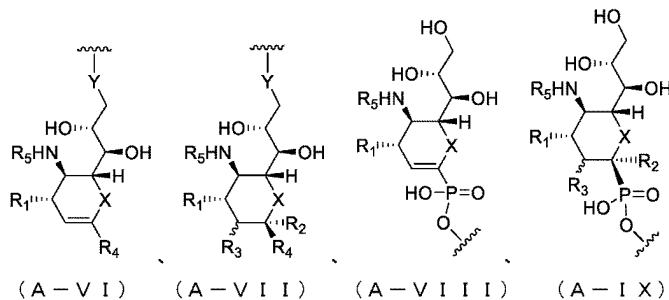
[28] 式(3)で表される複合体:

[化43]



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して、式(A-VI)～(A-IX):

[化44]



のいずれか1つから選択され

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化45]

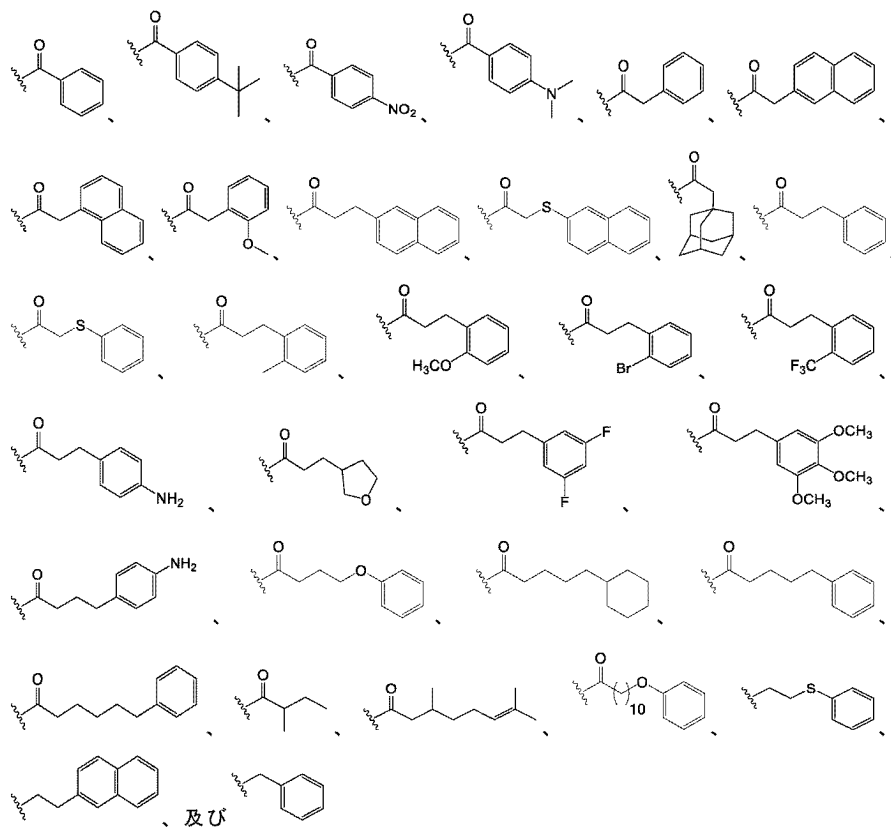
10

20

30

40

50



10

20

から選択され、

R_7 は、H、C1-C20アルキル、C3-C20シクロアルキル、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択され、

30

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各 A_1-L-A_2 中のLは、E中の表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1~20の整数であり、

前記Eに連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 がE中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す、

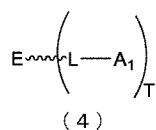
またはその薬学的に許容される塩。

[29] 各EがFcドメインのFcドメイン単量体を含み、各Fcドメイン単量体が独立して配列番号1~68のいずれか1つの配列を有する、実施形態26~28のいずれかに記載の複合体。

40

[30] 式(4)で表される複合体：

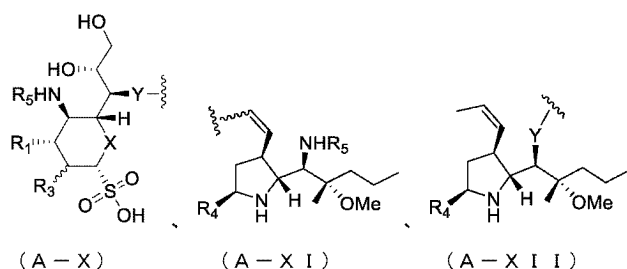
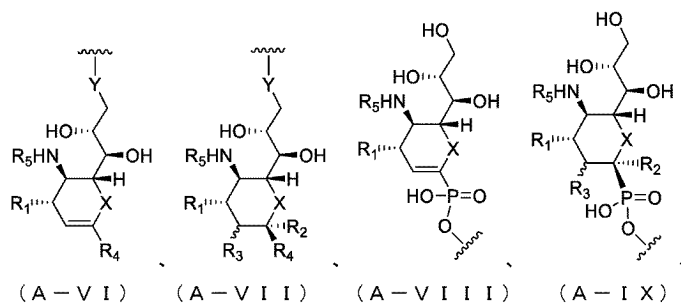
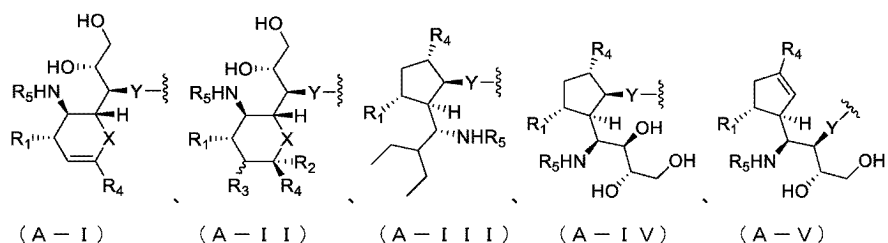
[化46]



〔式中、各 A_1 は独立して式(A-I)~(A-XII)：

[化47]

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化48]

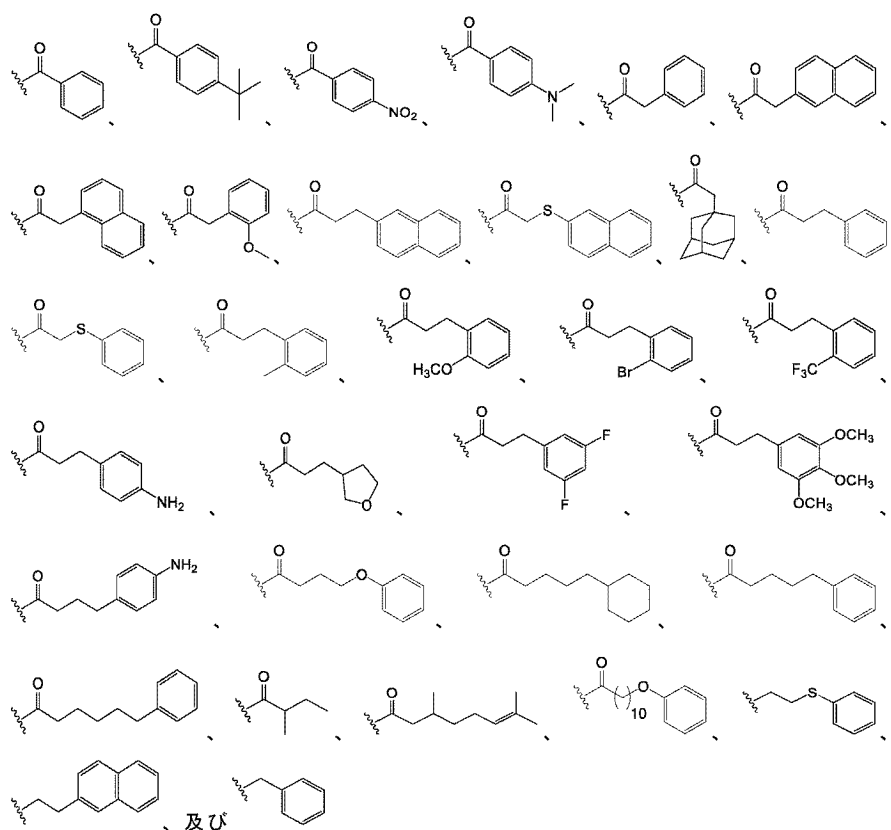
10

20

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃-C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₅アリール、及びC₂-C₁₅ヘテロアリールから選択され、

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各 L-A 中の L は、E 中の表面露出リジンの窒素原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

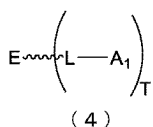
T は 1 ~ 20 の整数であり、

Eに連結されている波線は、各L-AがE中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩。

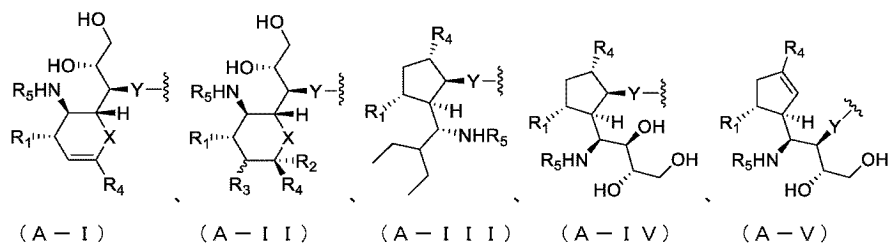
[3 1] 式 (4) で表される複合体 :

[化 4 9]



〔式中、各 A_1 は独立して式 $(A-I) \sim (A-V)$:

[化 5 0]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

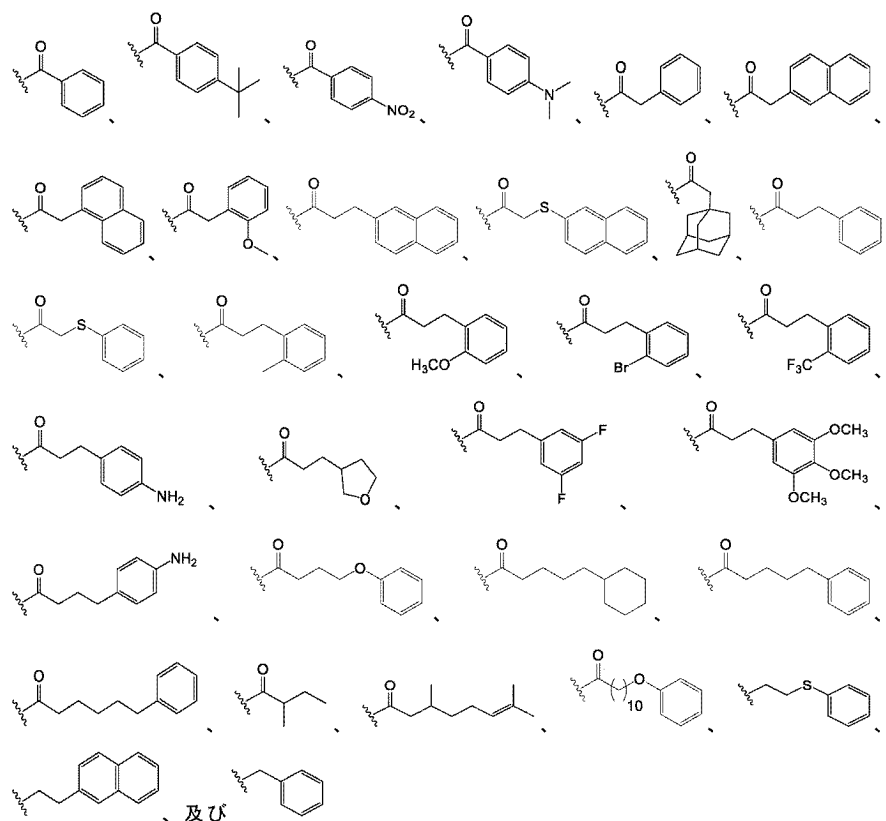
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化51]



から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

E は Fc ドメイン単量体または Fc ドメインを含み、

各 $L-A$ 中の L は、 E 中の表面露出リジンの窒素原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

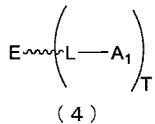
T は $1 \sim 20$ の整数であり、

E に連結されている波線は、各 $L-A$ が E 中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

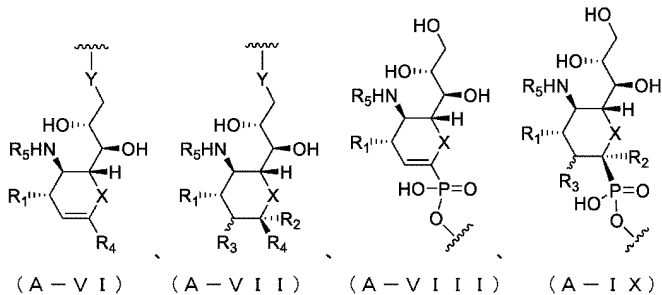
[32] 式(4)で表される複合体:

[化52]



[式中、各 A_1 は独立して式(A-VI)～(A-IX):

[化53]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化54]

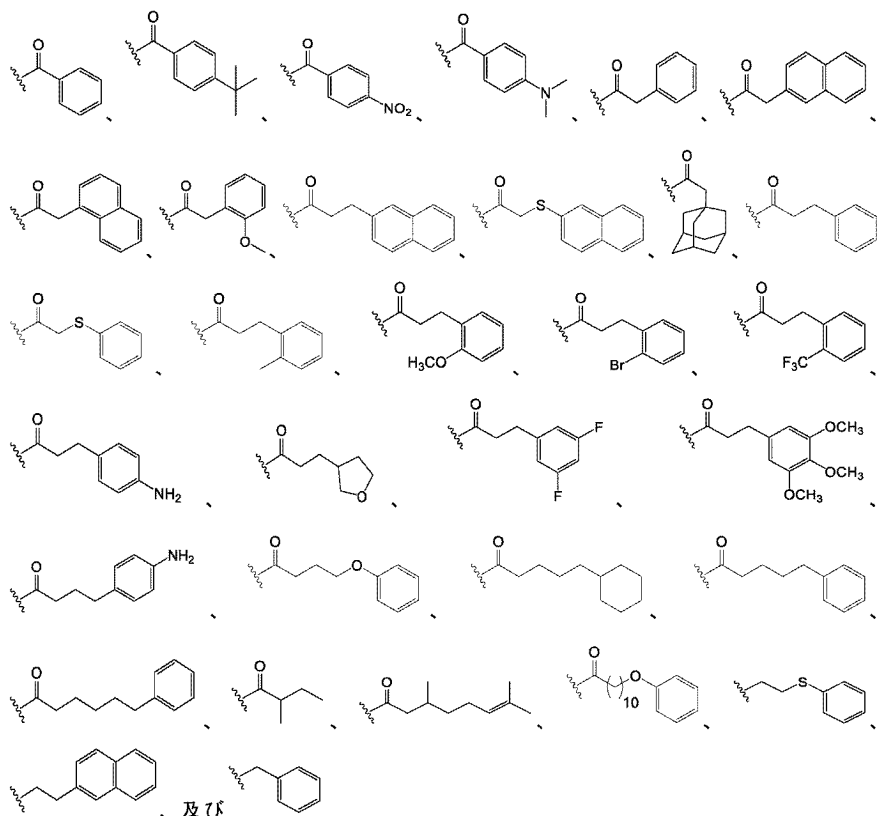
10

20

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃ - C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₁₅アリール、及びC₂ - C₁₅ヘテロアリールから選択され、

EはFcドメイン単量体またはFcドメインを含み、

各 L-A 中の L は、E 中の表面露出リジンの窒素原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

Eに連結されている波線は、各L-AがE中の表面露出リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す）、

またはその薬学的に許容される塩。

[3 3] 各 E が F c ドメイン単量体または F c ドメインを含み、各 F c ドメイン単量体が独立して配列番号 1 ～ 6 8 のいずれか 1 つの配列を有する、実施形態 3 0 ～ 3 2 のいずれかに記載の複合体。

[3 4] E が配列番号 1 0 または配列番号 1 1 の配列を含む、実施形態 2 6 ～ 3 3 のいずれかに記載の複合体。

[3 5] 各窒素原子が独立して配列番号 1 0 または配列番号 1 1 の L y s 3 5、L y s 6 3、L y s 7 7、L y s 7 9、L y s 1 0 6、L y s 1 2 3、L y s 1 2 9、L y s 1 8 1、L y s 2 0 3、L y s 2 2 8 及び L y s 2 3 6 から選択される、実施形態 3 4 に記載の複合体。

[3 6] T の平均値が 1 ～ 5 である、実施形態 2 6 ～ 2 8 または実施形態 3 0 ～ 3 2 のいずれかに記載の複合体の集団。

[3 7] T の平均値が 1 ～ 2 である、実施形態 2 6 ～ 2 8 または実施形態 3 0 ～ 3 2 のいずれかに記載の複合体の集団。

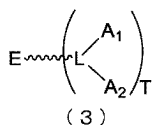
[3 8] 前記複合体が、Fcドメインを含むホモ二量体を形成する、実施形態1～37のい

ずれかに記載の複合体。

[39] Eが別のEとホモ二量化してFcドメインを形成する、実施形態1～38のいずれかに記載の複合体。

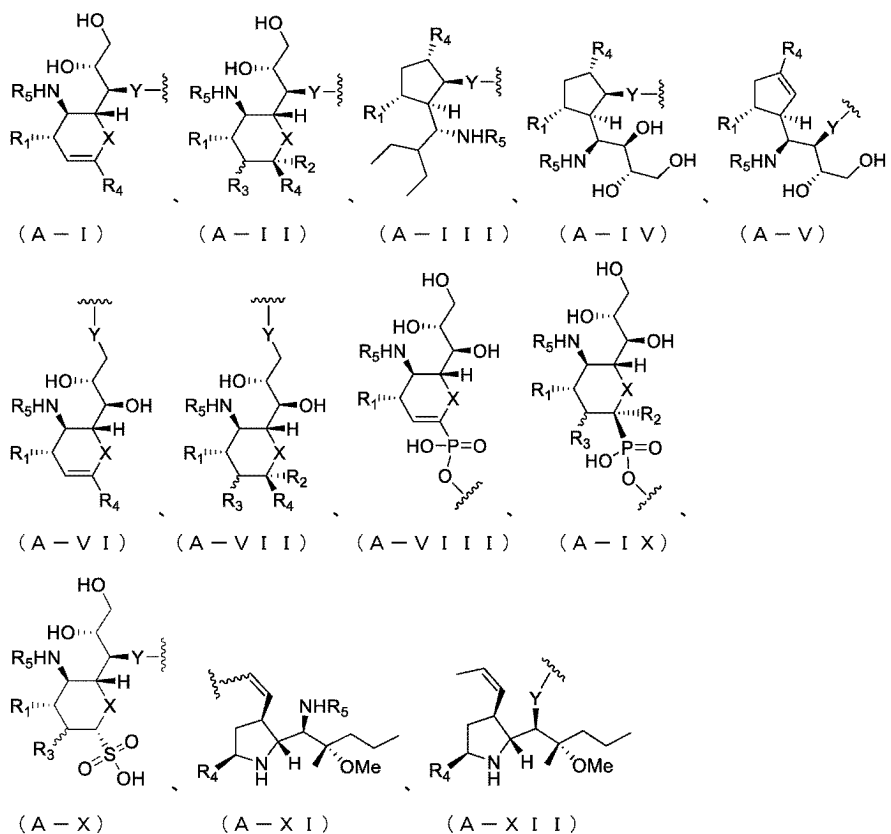
[40] 式(3)で表される複合体：

[化55]



[式中、各A₁及び各A₂は独立して式(A-I)～(A-XII)：

[化56]



のいずれか1つから選択され、

R₁は、-OH、-NH₂、-NHC(=NH)NH₂、及び-NHC(=NH)NHR₆から選択され、

R₂及びR₃は各々独立して、-H、-OH、-F、-Cl、及び-Brから選択され、

R₄は、-CO₂H、-P(=O)(OH)₂、-SO₃Hから選択され、

R₅は、-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃から選択され、

Xは、-O-、及び-S-から選択され、

Yは、-O-、-S-、-NR₇-、-O(C=O)NR₇-、-O(C=S)NR₇-、-O(C=O)O-、-O(C=O)-、-NH(C=O)O-、-NH(C=O)-、-NH(C=NH)-、-NH(C=O)NR₇-、-NH(C=NH)NR₇-、-NH(C=S)NR₇-、-NH(C=S)-、-OCH₂(C=O)NR₇-、-NH(SO₂)-、-NH(SO₂)NR₇-、-OR₈-、-NHR₈-、及び-SR₈-から選択され、

R₆は、

10

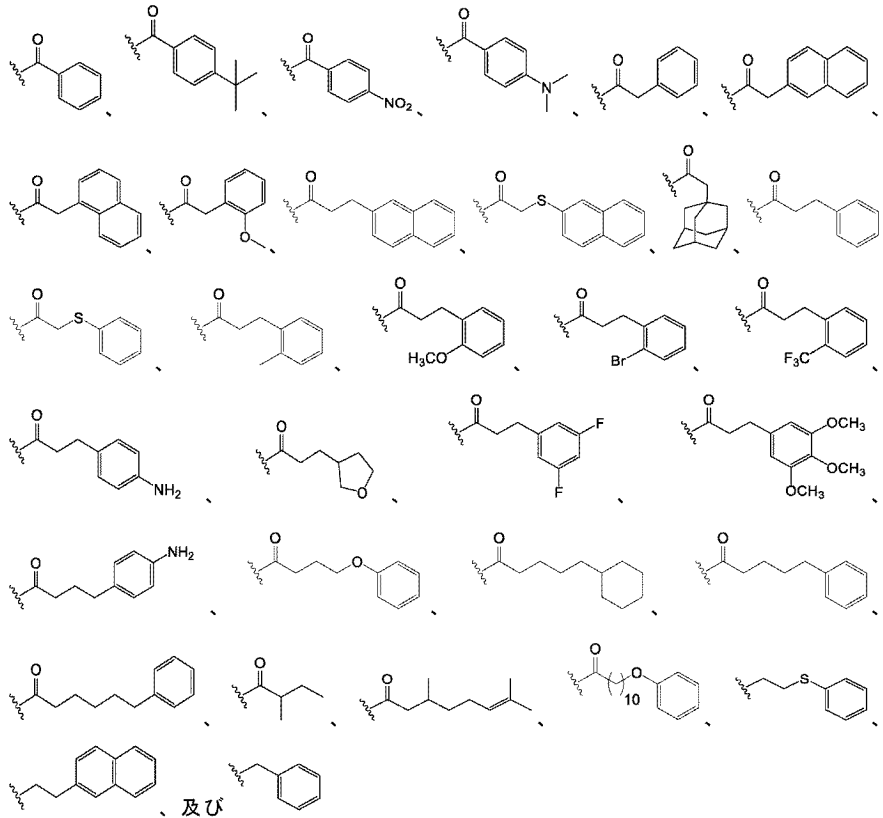
20

30

40

50

[化 5 7]



10

20

から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

30

Eは、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

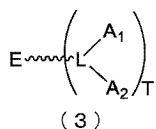
各A₁－L－A₂中のLは、独立してE中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と、A₁及びA₂の各々とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

前記Eに連結されている波線は、各A₁－L－A₂が独立してE中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す)、またはその薬学的に許容される塩。

[41] 式(3)で表される複合体：

[化 5 8]

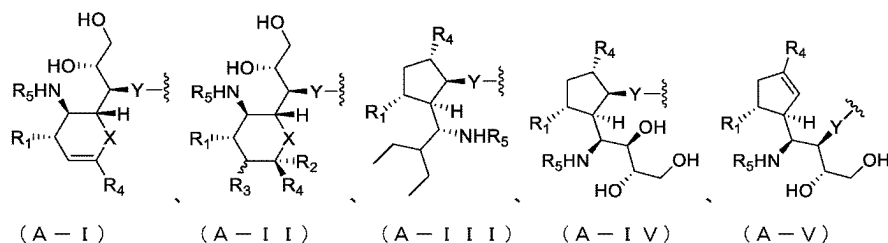


40

〔式中、各A₁及び各A₂は独立して式(A-I)～(A-V)：

[化 5 9]

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 、及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

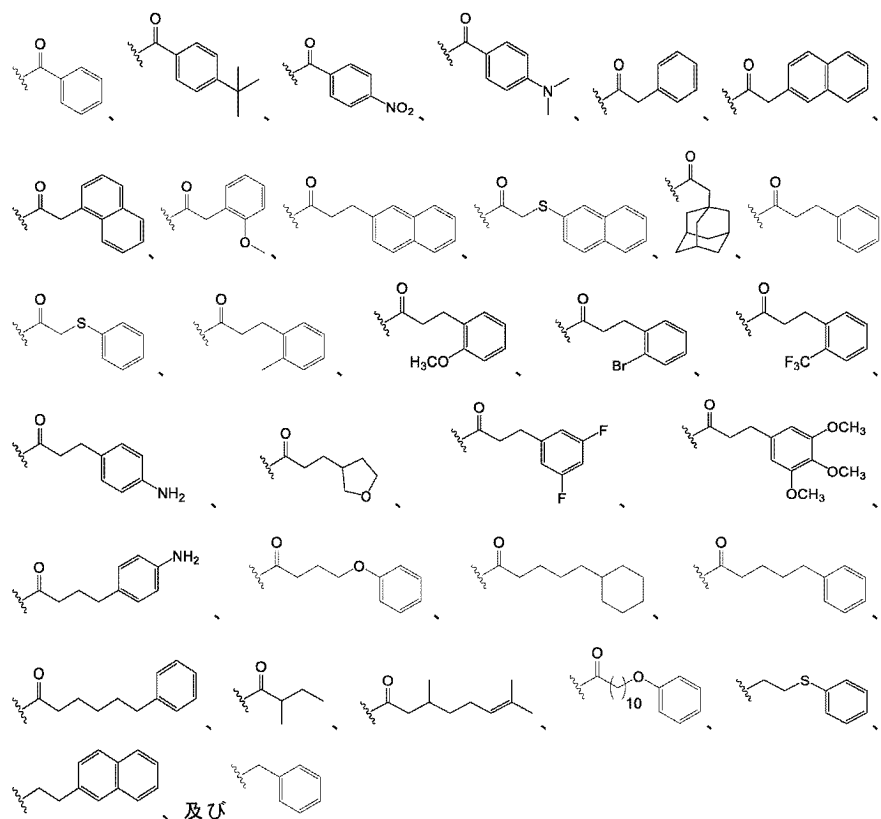
R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化60]



から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択さ

10

20

30

40

50

れ、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

各 A_1-L-A_2 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と、 A_1 及び A_2 の各々とに共有結合しているリンカーであり、

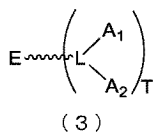
T は 1 ~ 20 の整数であり、

前記 E に連結されている波線は、各 A_1-L-A_2 が独立して E 中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す、またはその薬学的に許容される塩。

10

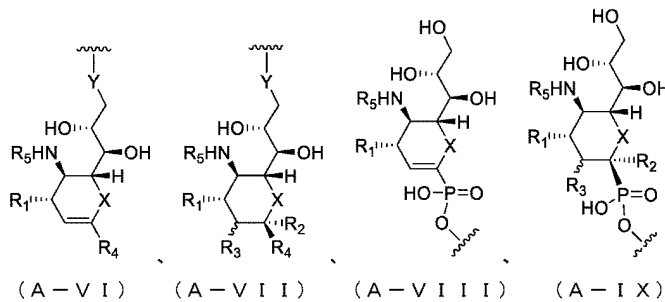
[42] 式(3)で表される複合体：

[化61]



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式 (A-VI) ~ (A-IX)：

[化62]



20

のいずれか 1 つから選択され、

30

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

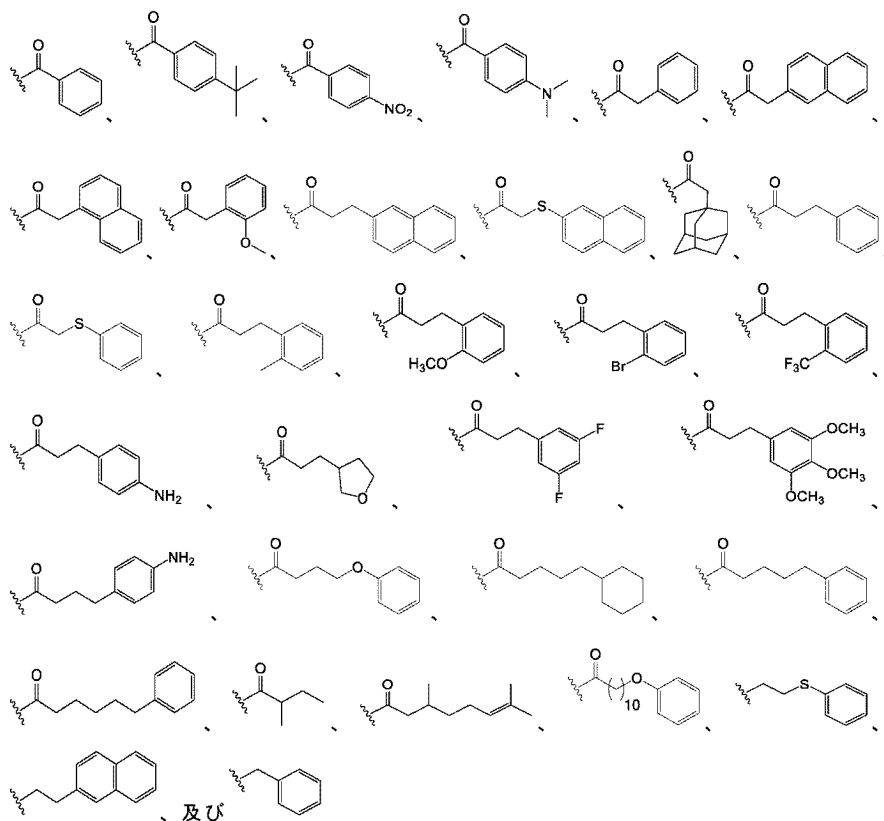
Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

40

R_6 は、

[化63]

50



から選択され、

R₇は、H、C₁ - C₂₀アルキル、C₃ - C₂₀シクロアルキル、C₃ - C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₁₅アリール、及びC₂ - C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃ - C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅ - C₁₅アリール、及びC₂ - C₁₅ヘテロアリールから選択され、

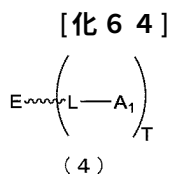
Eは、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

各A₁ - L - A₂中のLは、独立してE中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と、A₁及びA₂の各々とに共有結合しているリンカーであり、

Tは1 - 20の整数であり、

前記Eに連結されている波線は、各A₁ - L - A₂が独立してE中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す、またはその薬学的に許容される塩。

[43] 式(4)で表される複合体：



〔式中、各A₁は独立して式(A-I) ~ (A-XII)：

[化65]

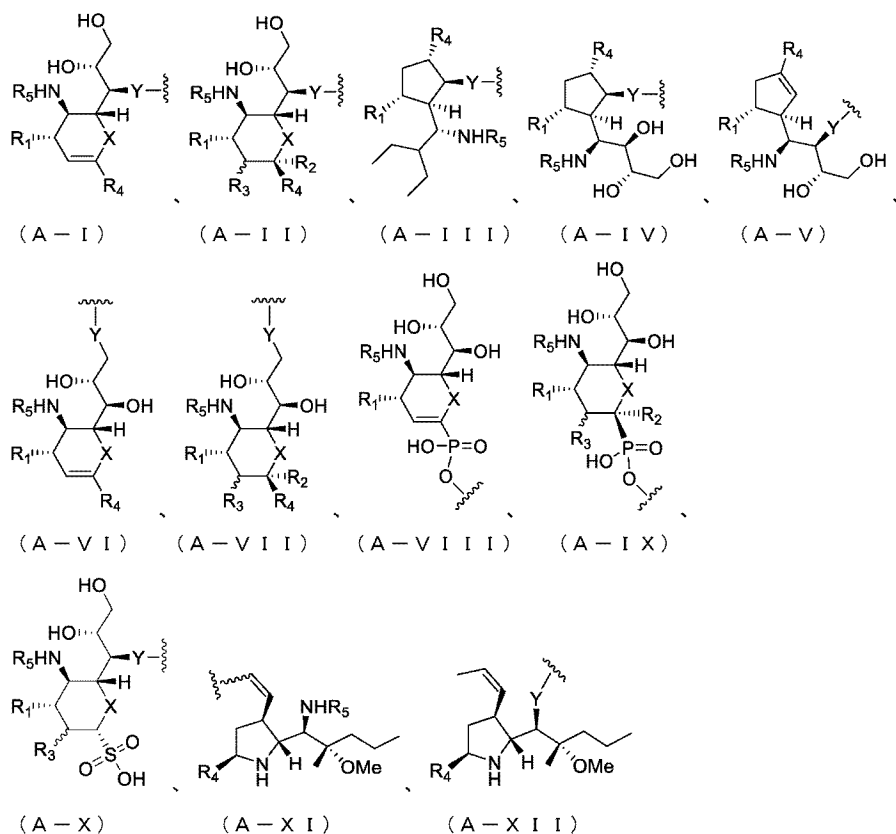
10

20

30

40

50



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

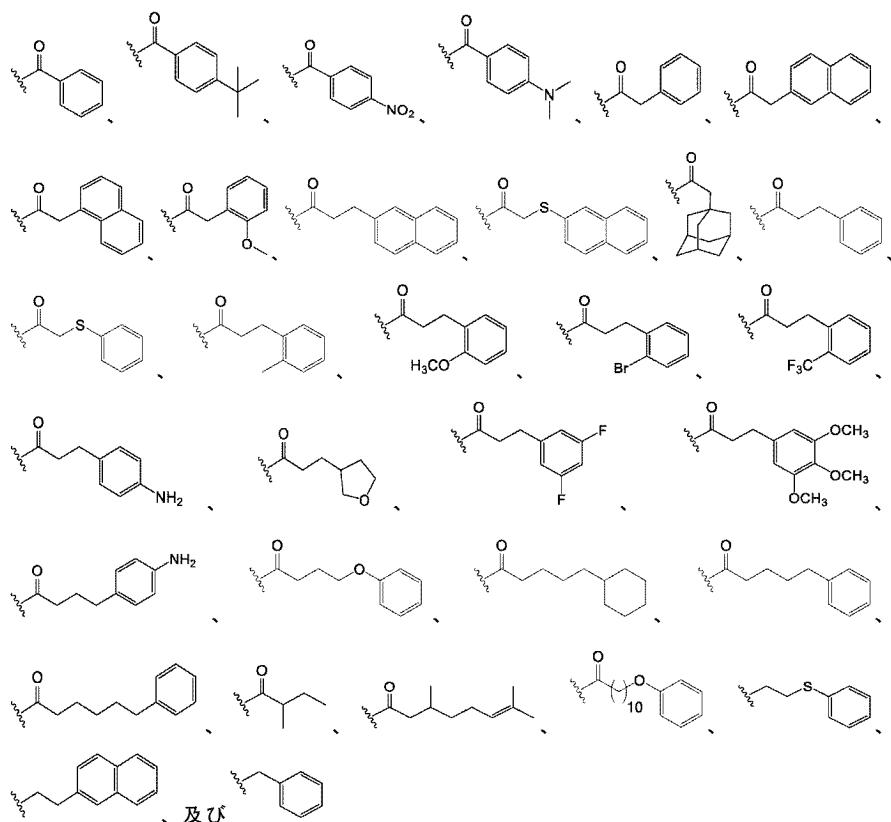
R_6 は、

[化66]

30

40

50



10

20

から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

Eは、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

30

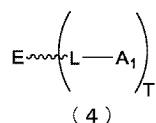
各L－A中のLは、独立してE中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子とAとに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

Eに連結されている波線は、各L－Aが独立してE中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す、またはその薬学的に許容される塩。

[44] 式(4)で表される複合体：

[化67]

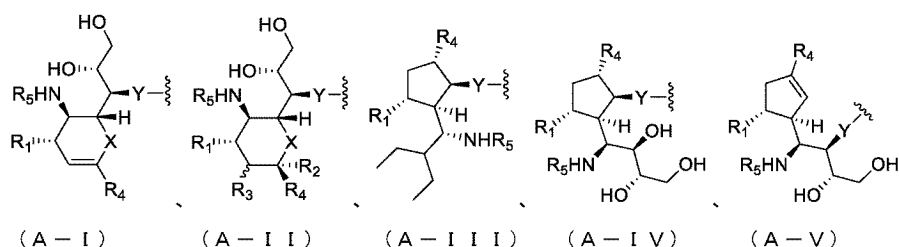


40

[式中、各A₁は独立して式(A－I)～(A－V)：

[化68]

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R₂ 及び R₃ は各々独立して、-H、-OH、-F、-Cl、及び-Br から選択され、

R₄は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ から選択され、

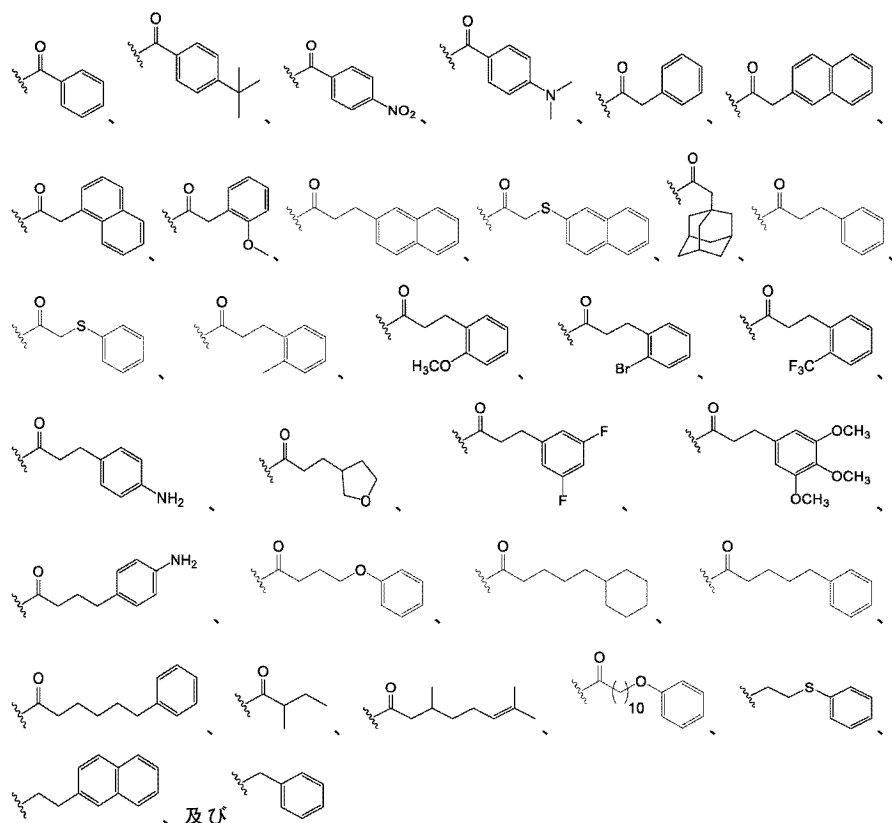
R₅は、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R₆は、

[化 6 9]



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

各 $L-A$ 中の L は、独立して E 中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子と A とに共有結合しているリンカーであり、

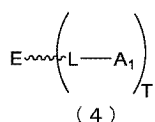
T は1～20の整数であり、

E に連結されている波線は、各 $L-A$ が独立して E 中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す)、

またはその薬学的に許容される塩。

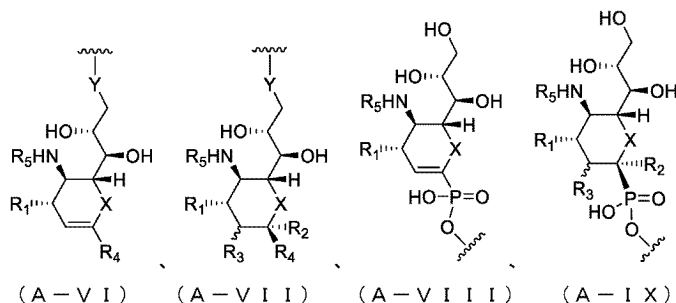
[45] 式(4)で表される複合体:

[化70]



[式中、各 A_1 は独立して式(A-VI)～(A-IX):

[化71]



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化72]

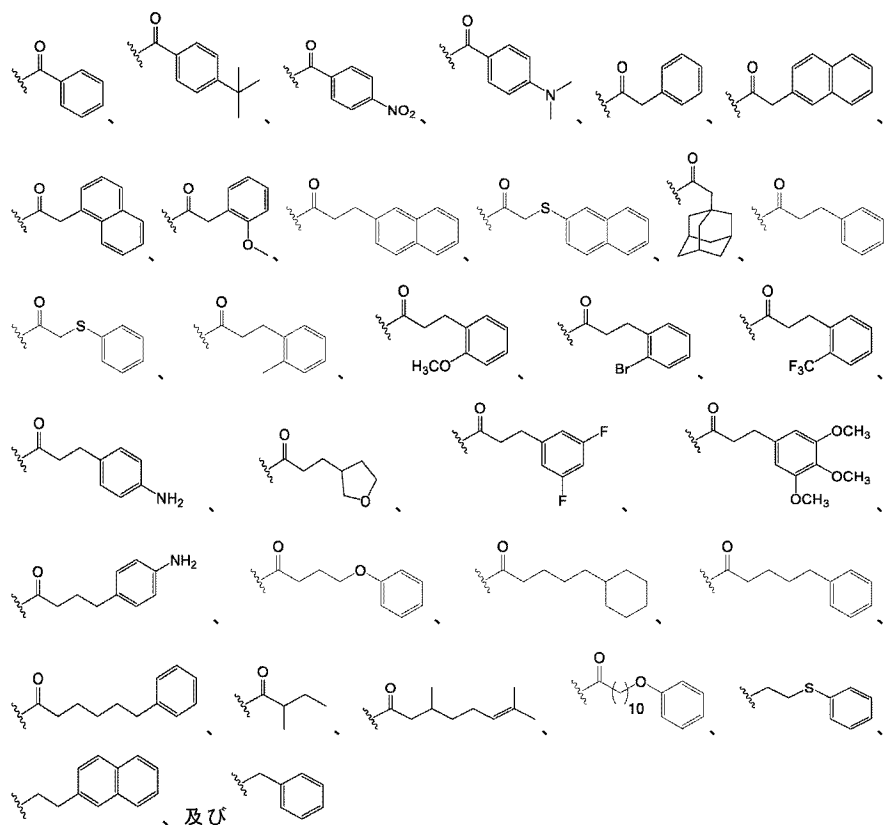
10

20

30

40

50



10

20

から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

Eは、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

30

各L－A中のLは、独立してE中の表面露出システインの硫黄原子または表面露出リジンの窒素原子とAとに共有結合しているリンカーであり、

Tは1～20の整数であり、

Eに連結されている波線は、各L－Aが独立してE中の溶媒曝露システインの前記硫黄原子または溶媒曝露リジンの前記窒素原子に共有結合していることを表す、またはその薬学的に許容される塩。

[46] Eが配列番号69～71のいずれか1つの配列を含む、実施形態40～45のいずれかに記載の複合体。

[47] Tが1であり、L－Aが配列番号69のCys34に対応する硫黄原子に共有結合している、実施形態46に記載の複合体。

40

[48] Tが、1、2、3、4または5である、実施形態40～47のいずれかに記載の複合体。

[49] Tの平均値が1～5である、実施形態40～45のいずれかに記載の複合体の集団。

[50] Tの平均値が1～2である、実施形態40～45のいずれかに記載の複合体の集団。

[51] (i) 第1部分A₁、

(ii) 第2部分A₂、

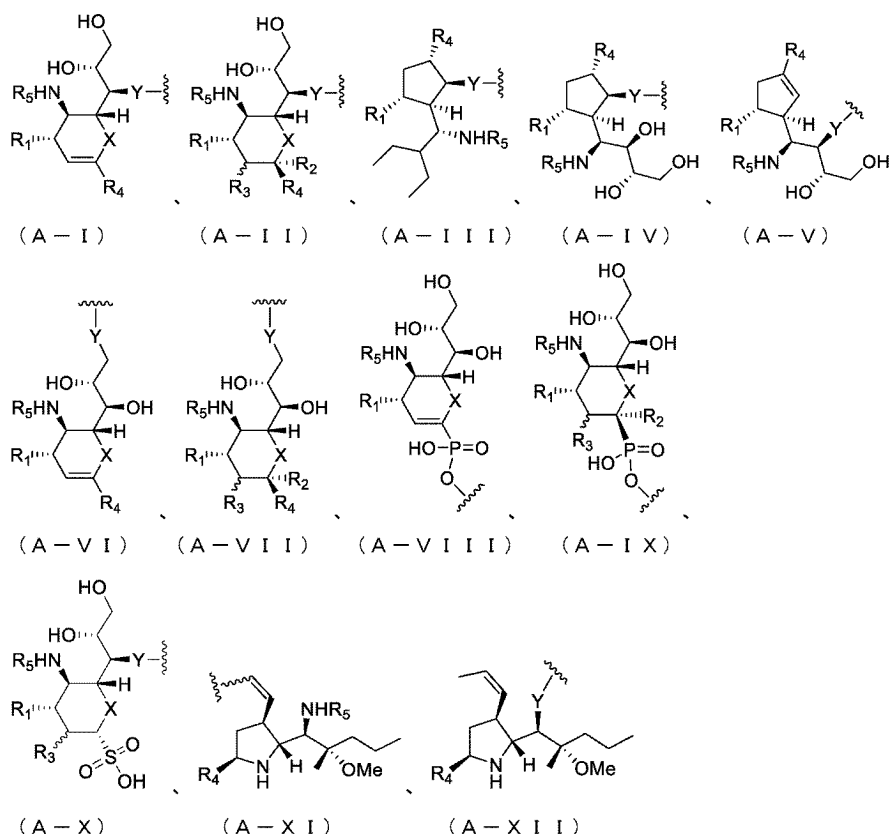
(iii) Fcドメイン単量体またはFcドメイン、ならびに

50

(iv) A_1 及び A_2 と、前記 Fcドメイン単量体または前記 Fcドメインとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、

各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

[化73]



のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 が、

[化74]

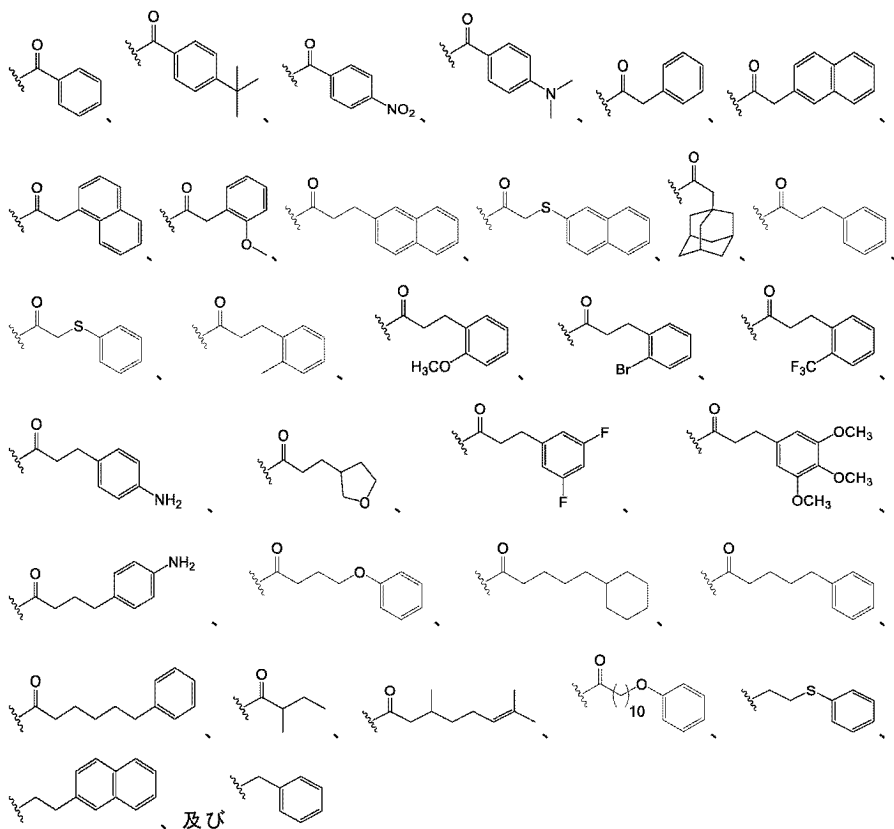
10

20

30

40

50



から選択され、

R_7 が、H、C1-C20アルキル、C3-C20シクロアルキル、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択され、

R_8 が、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[52] (i) 第1部分A₁、

(ii) 第2部分A₂、

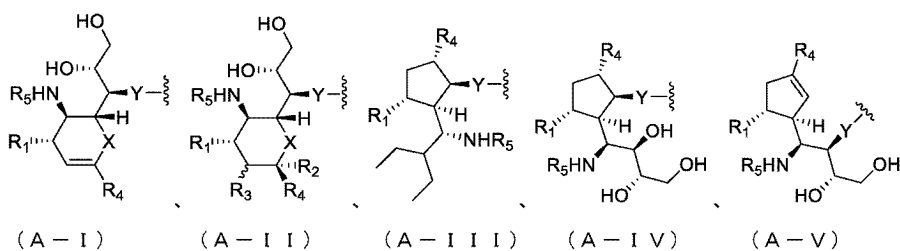
(iii) Fcドメイン単量体またはFcドメイン、ならびに

(iv) A₁及びA₂と、前記Fcドメイン単量体または前記Fcドメインとに共有結合しているリンカー

を含む複合体であって、

各A₁及び各A₂が独立して式(A-I)～(A-V)：

[化75]



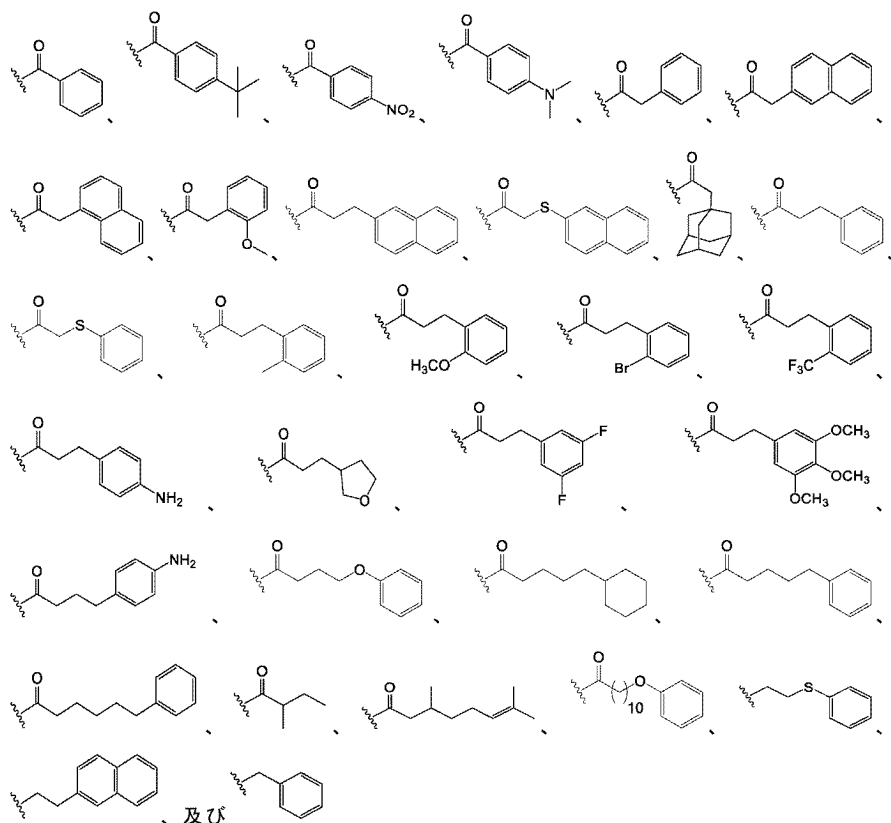
のいずれか1つから選択され、

R_1 が、-OH、-NH₂、-NHC(=NH)NH₂、及び-NHC(=NH)NHR₆から選択され、

R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、
 R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、
 R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、
 X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、
 Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、
 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、
 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、
 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、
 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から
 選択され、

R₆が、

[化 7 6]



から選択され、

R₇が、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈が、C3-C20ヘテロシクロアルキル、C5-C15アリール、及びC2-C15ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[5 3] (i) 第 1 部分 A_1 、

(i i) 第 2 部分 A₂、

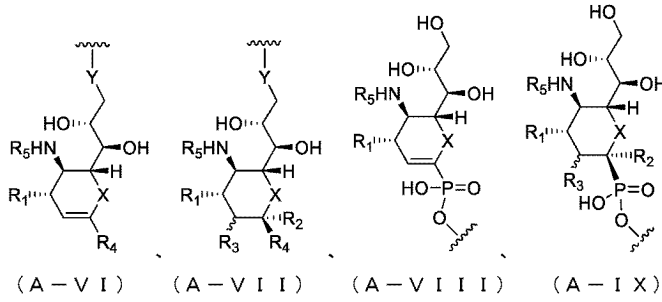
(iii) Fcドメイン単量体またはFcドメイン、ならびに

(iv) A_1 及び A_2 と、前記 Fc ドメイン単量体または前記 Fc ドメインとに共有結合しているリンカー

を含む複合体であって、

各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 $(A - VI) \sim (A - IX)$:

[化 7 7]



10

のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

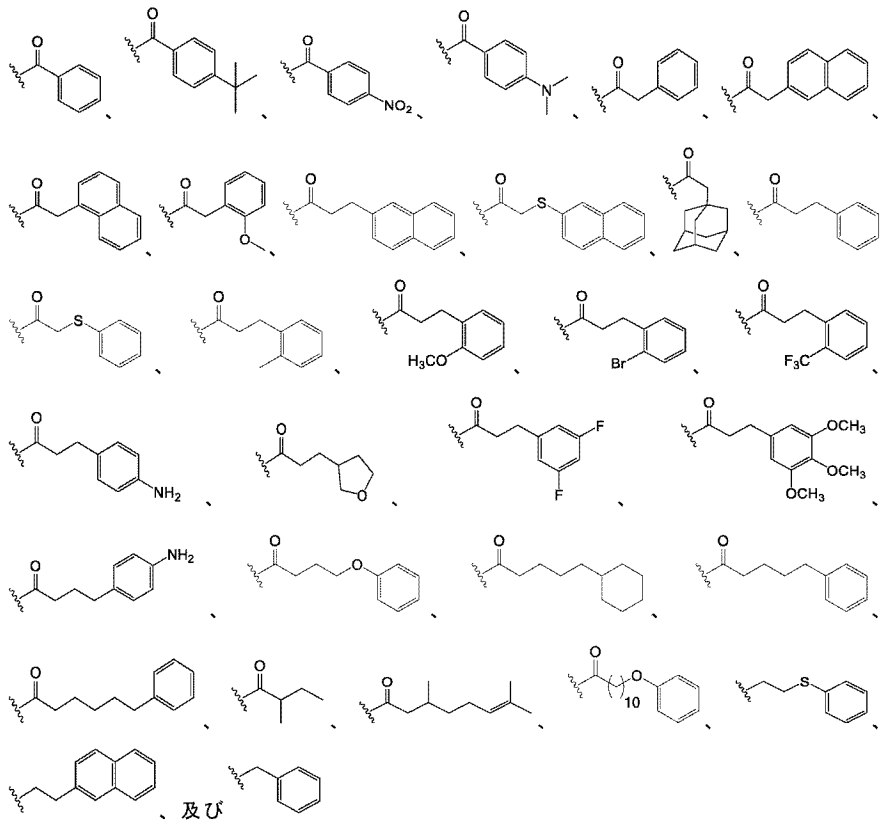
X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

20

R_6 が、

[化78]



30

40

から選択され、

R_7 が、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテ

50

ロシクロアルキル、C 5 - C 1 5 アリール、及び C 2 - C 1 5 ヘテロアリールから選択され、

R₈が、C 3 - C 2 0 ヘテロシクロアルキル、C 5 - C 1 5 アリール、及び C 2 - C 1 5 ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[5 4] (i) 第 1 部分 A₁、

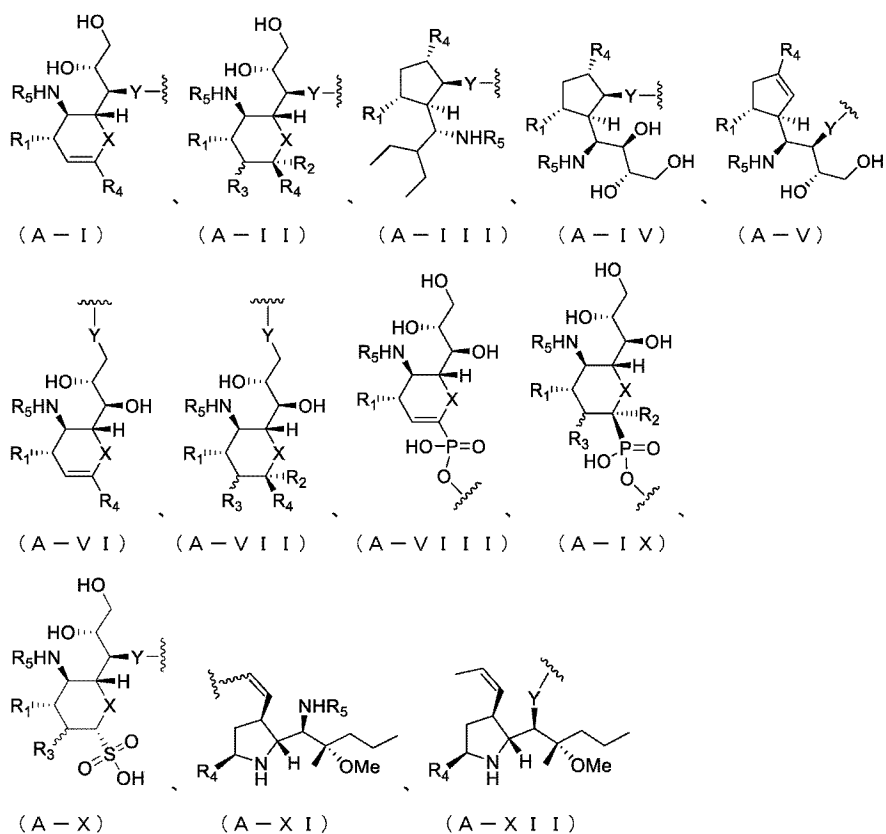
(i i) 第 2 部分 A₂、

(i i i) アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは F c 結合ペプチド、ならびに

(i v) A₁ 及び A₂ と、前記アルブミンタンパク質、前記アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは前記 F c 結合ペプチドとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、

各 A₁ 及び各 A₂ が独立して式 (A - I) ~ (A - X I I) :

[化 7 9]



のいずれか 1 つから選択され、

R₁が、-OH、-NH₂、-NHC(=NH)NH₂、及び-NHC(=NH)NHR₆から選択され、

R₂ 及び R₃ が各々独立して、-H、-OH、-F、-Cl、及び-Brから選択され、

R₄が、-CO₂H、-P(=O)(OH)₂、-SO₃Hから選択され、

R₅が、-COCH₃、-COCF₃、-SO₂CH₃から選択され、

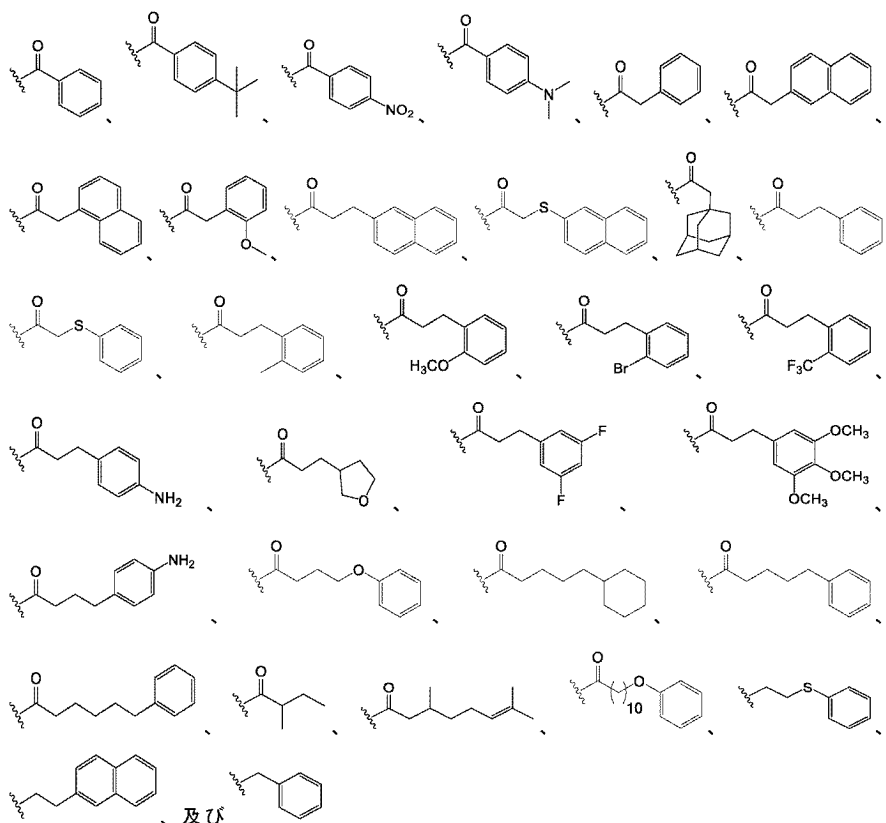
Xが、-O-、及び-S-から選択され、

Yが、-O-、-S-、-NR₇-、-O(C=O)NR₇-、-O(C=S)NR₇-、-O(C=O)O-、-O(C=O)-、-NH(C=O)O-、-NH(C=O)-、-NH(C=NH)-、-NH(C=O)NR₇-、-NH(C=NH)NR₇-、-NH(C=S)NR₇-、-NH(C=S)-、-OCH₂(C=O)NR₇-、-NH(SO₂)-、-NH(SO₂)NR₇-、-OR₈-、-NHR₈-、及び-SR₈-から

選択され、

R_6 が、

[化 8 0]



10

20

から選択され、

R₇が、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

30

R₈が、C₃-C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅-C₁₅アリール、及びC₂-C₁₅ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[5 5] (i) 第 1 部分 A_1 、

(i i) 第 2 部分 A₂、

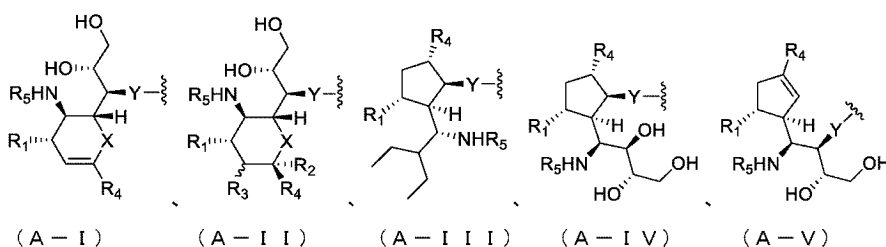
(iii) アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチド、ならびに

(iv) A₁及びA₂と、前記アルブミンタンパク質、前記アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは前記Fc結合ペプチドとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、

40

各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 $(A - I) \sim (A - V)$:

[化 8 1]



のいずれか1つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

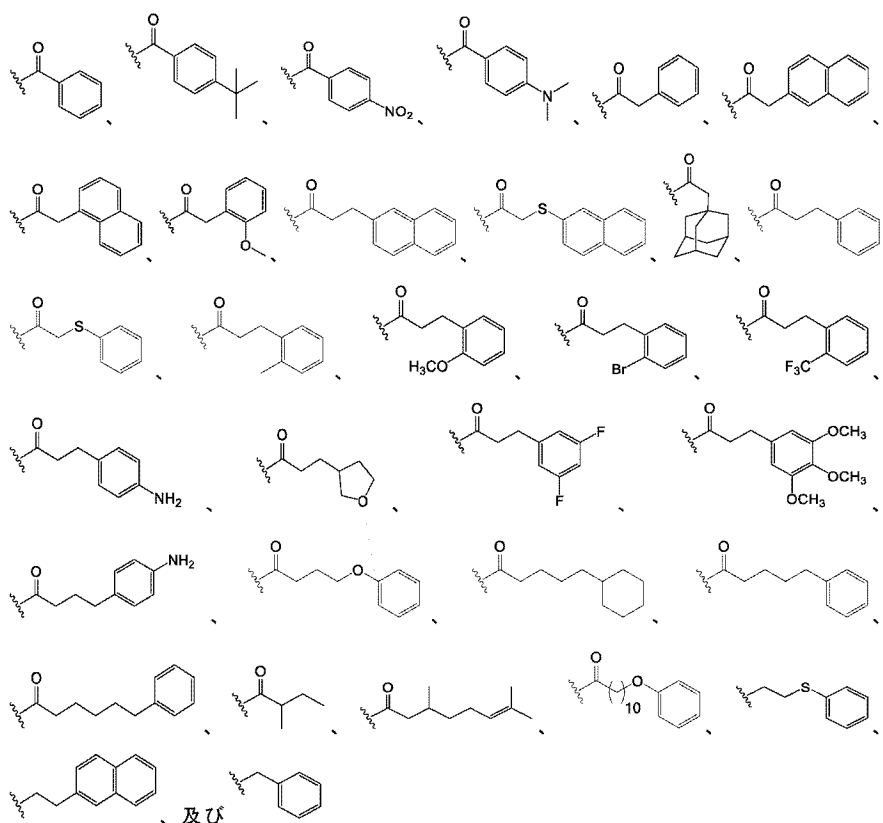
R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 が、

[化82]



から選択され、

R_7 が、 H 、 C_1-C_{20} アルキル、 C_3-C_{20} シクロアルキル、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

R_8 が、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[56] (i) 第1部分 A_1 、

(ii) 第2部分 A_2 、

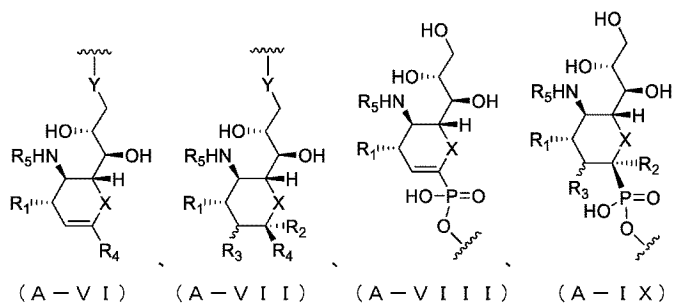
(iii) アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチド、ならびに

(iv) A_1 及び A_2 と、前記アルブミンタンパク質、前記アルブミンタンパク質結合

ペプチドまたは前記 F c 結合ペプチドとに共有結合しているリンカーを含む複合体であって、

各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 (A-VI) ~ (A-IX) :

[化 8 3]



10

のいずれか 1 つから選択され、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 が各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 が、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 が、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X が、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 が、

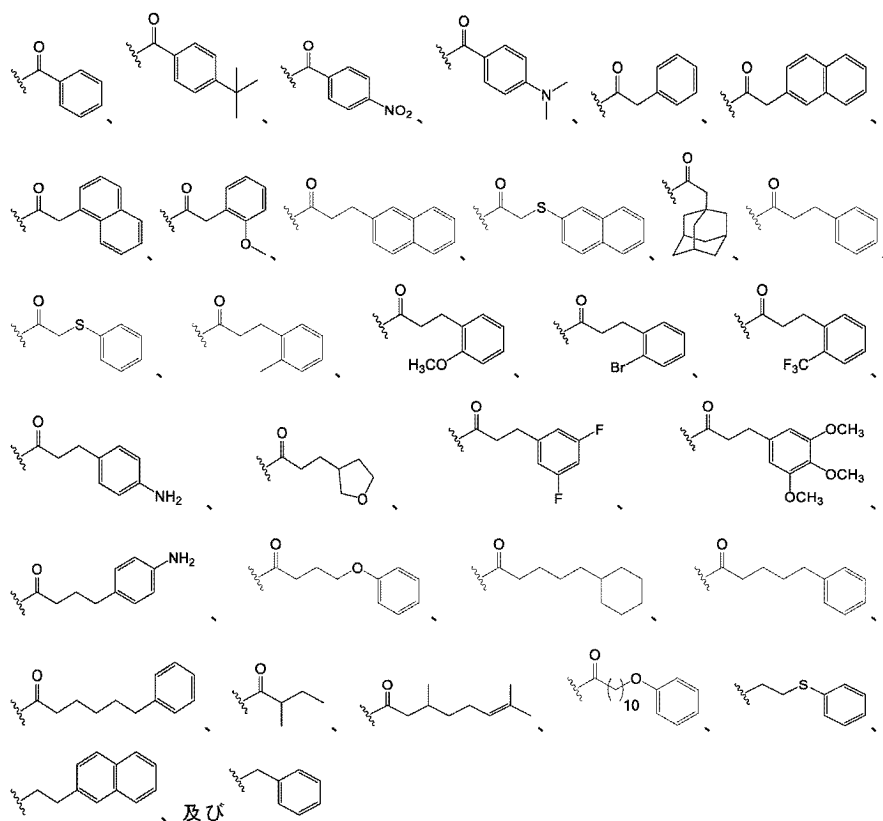
[化 8 4]

20

30

40

50



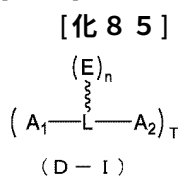
から選択され、

R_7 が、 H 、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_3 - C_{20}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 が、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択される、

前記複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[57] 式(D-I)で表される複合体：



[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式(A-I)～(A-XII)：

[化86]

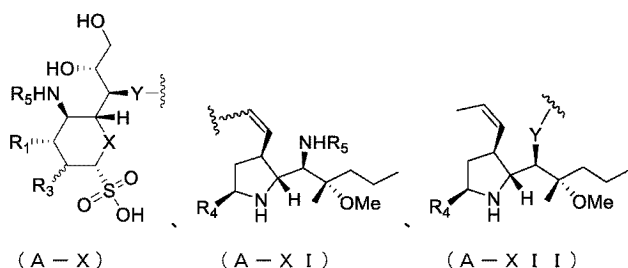
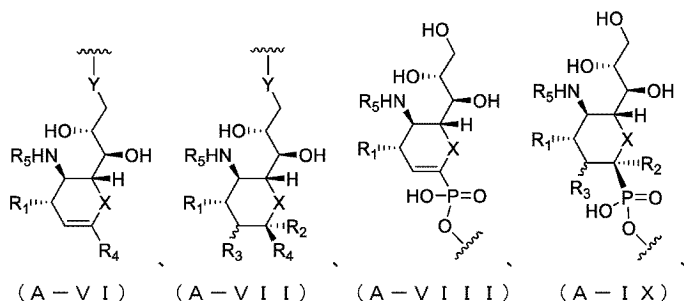
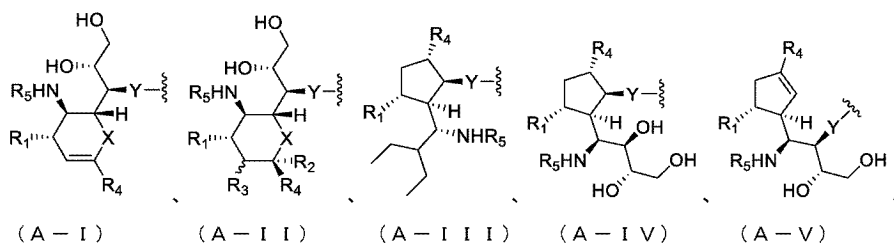
10

20

30

40

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

R_6 は、

[化87]

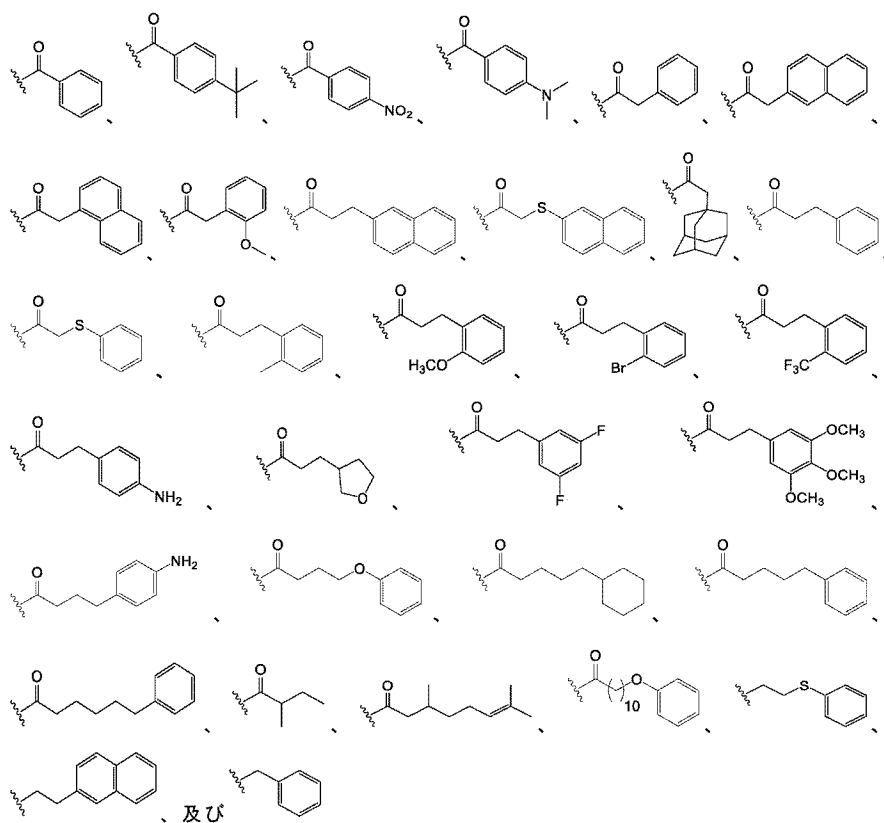
10

20

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

各Eは、Fcドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

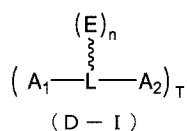
nは1または2であり、

Tは1～20の整数であり、

Lは、E、A₁及びA₂の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩。

[58] 式(D-I)で表される複合体：

[化88]



〔式中、各A₁及び各A₂は独立して式(A-I)～(A-V)：

[化89]

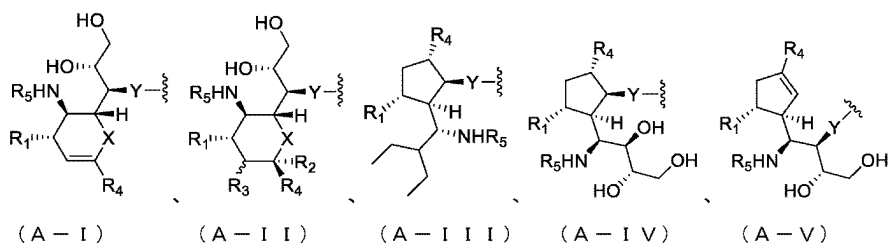
10

20

30

40

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

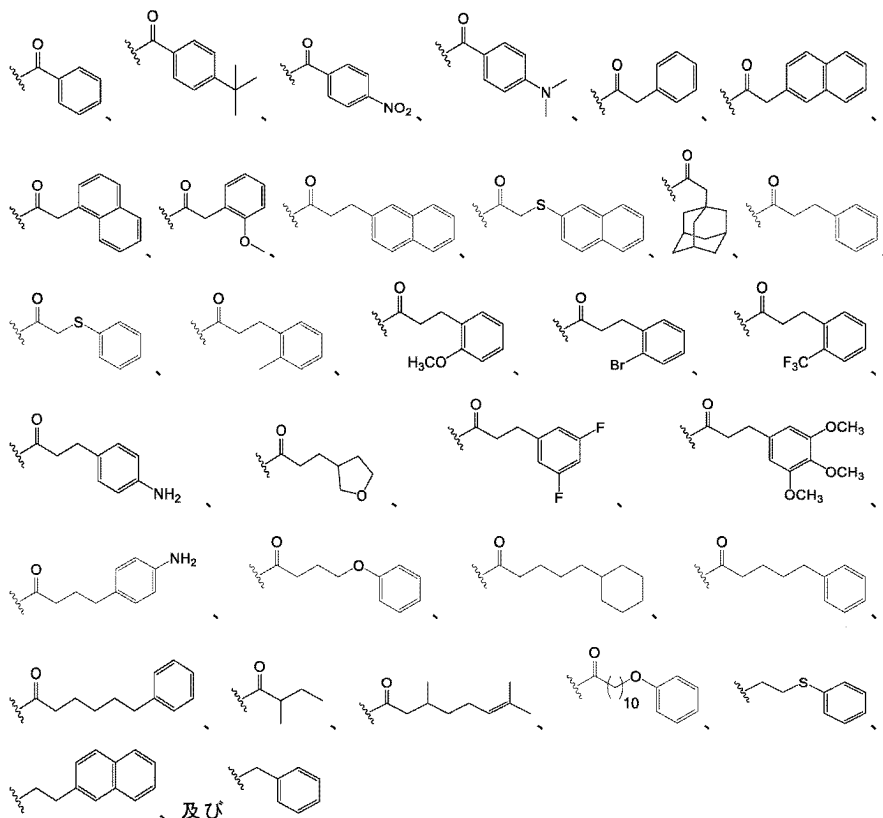
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化90]



から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 C_3-C_{20} ヘテロシクロアルキル、 C_5-C_{15} アリール、及び C_2-C_{15} ヘテロアリールから選択され、

各 E は、 Fc ドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

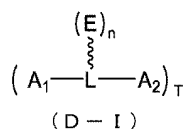
n は1または2であり、

T は1～20の整数であり、

L は、 E 、 A_1 及び A_2 の各々に共有結合しているリンカーである〕、またはその薬学的に許容される塩。

[59] 式(D-I)で表される複合体：

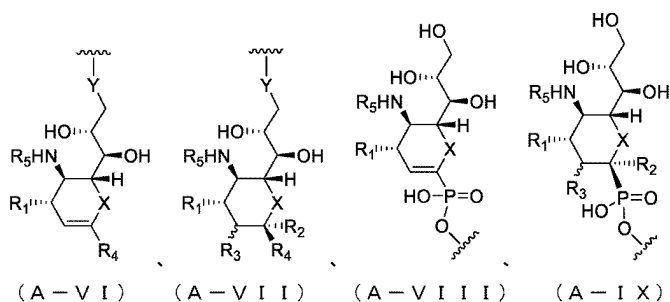
[化91]



10

[式中、各 A_1 及び各 A_2 は独立して式(A-VI)～(A-IX)：

[化92]



20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

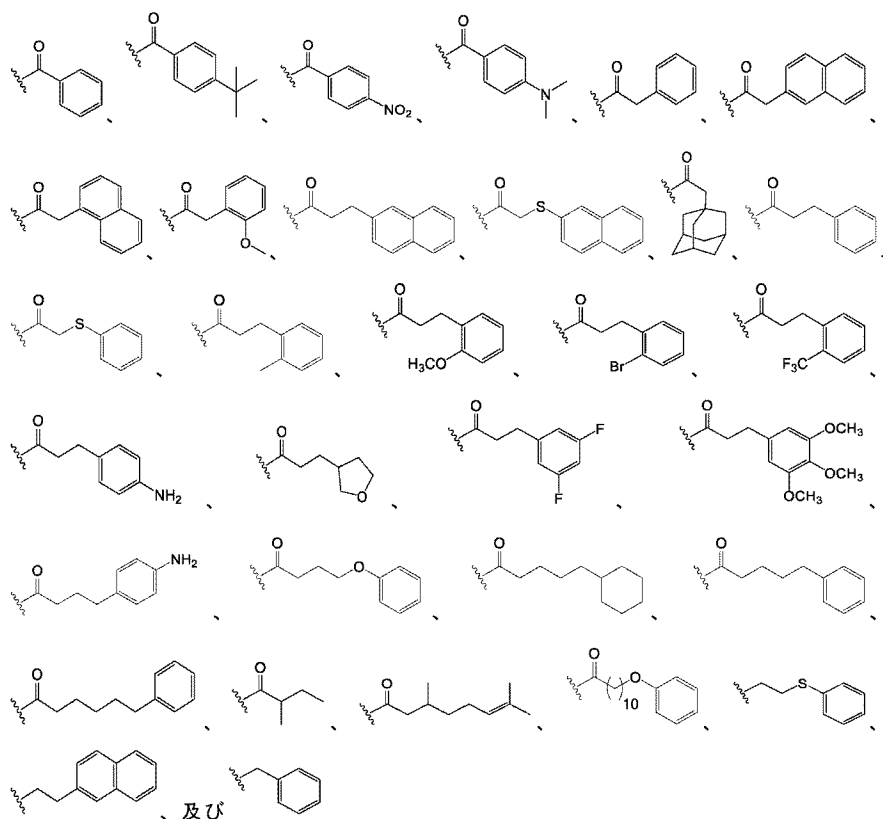
R_6 は、

[化93]

30

40

50



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は、 Fc ドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

n は 1 または 2 であり、

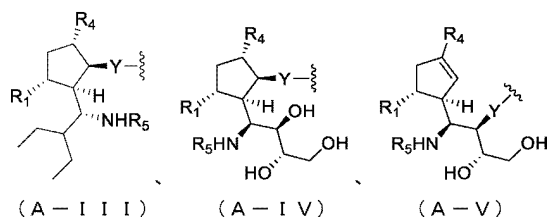
T は 1 ~ 20 の整数であり、

L は、 E 、 A_1 及び A_2 の各々に共有結合しているリンカーである)、またはその薬学的に許容される塩。

[60] T が 2 ~ 20 の整数であり、

E が 1 つ以上の第 1 A_1-L-A_2 部分と複合しており、式中、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 (A-III) ~ (A-V) :

[化 94]



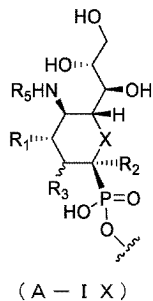
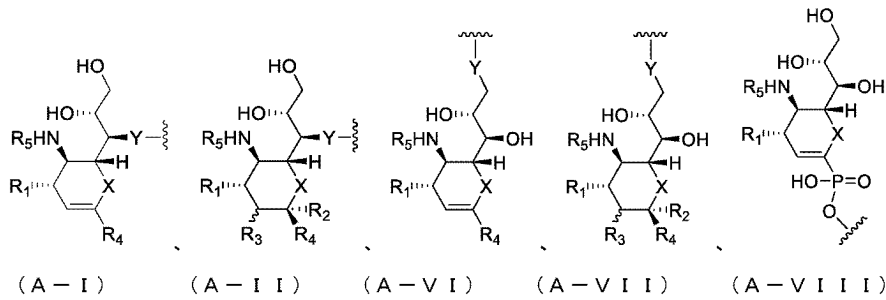
40

のいずれか 1 つから選択され、

E が 1 つ以上の第 2 A_1-L-A_2 部分と複合しており、式中、各 A_1 及び各 A_2 が独立して式 (A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII) 及び (A-IX) :

50

[化 9 5]



10

のいずれか 1 つから選択される、

実施形態 57～59 のいずれかに記載の複合体。

20

[61] 各々の前記第 1 A₁—L—A₂ 部分が E の表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合しており、各々の前記第 2 A₁—L—A₂ 部分が E の表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合している、実施形態 60 に記載の複合体。

[62] 各々の前記第 1 A₁—L—A₂ 部分が E の表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合しており、各々の前記第 2 A₁—L—A₂ 部分が E の表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合している、実施形態 60 に記載の複合体。

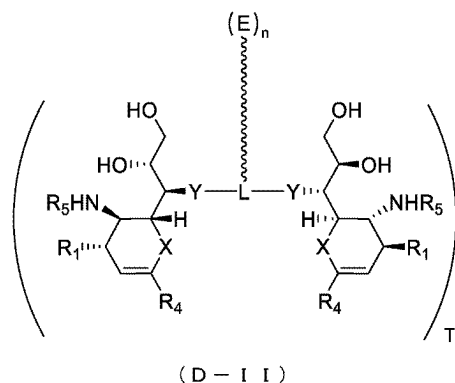
[63] E に複合している第 1 A₁—L—A₂ 部分の数が 1～10 の整数である、実施形態 60～62 のいずれかに記載の複合体。

[64] E に複合している第 2 A₁—L—A₂ 部分の数が 1～10 の整数である、実施形態 60～63 のいずれかに記載の複合体。

30

[65] 前記複合体が式 (D-II) :

[化 9 6]



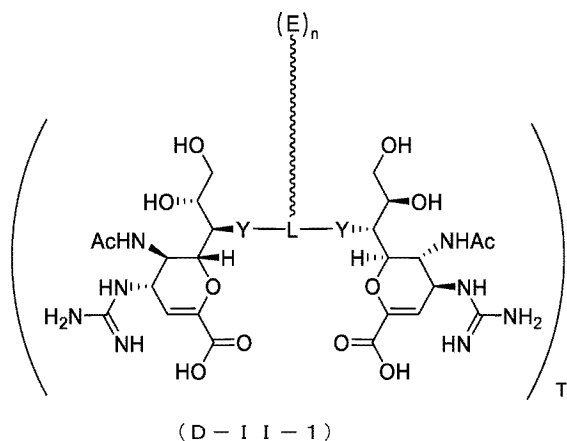
40

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 58 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[66] 前記複合体が式 (D-II-1) :

[化 9 7]

50

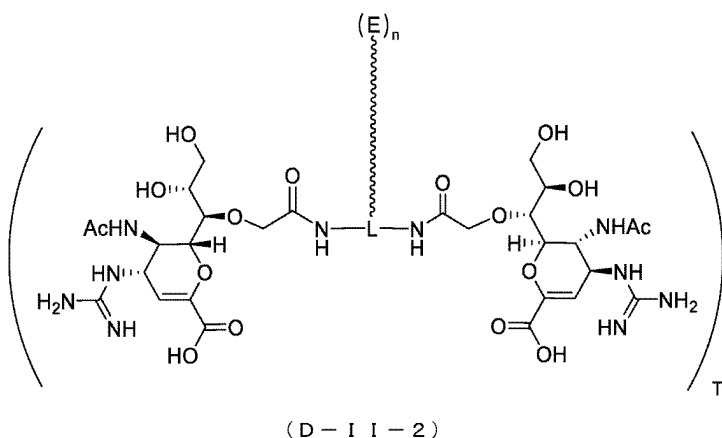


10

で表される、実施形態 6 5 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[6 7] 前記複合体が式 (D - I I - 2) :

[化 9 8]

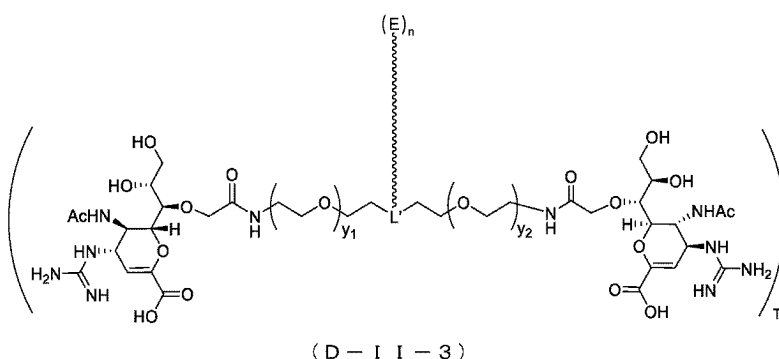


20

で表される、実施形態 6 6 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[6 8] 前記複合体が式 (D - I I - 3) :

[化 9 9]



40

[式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

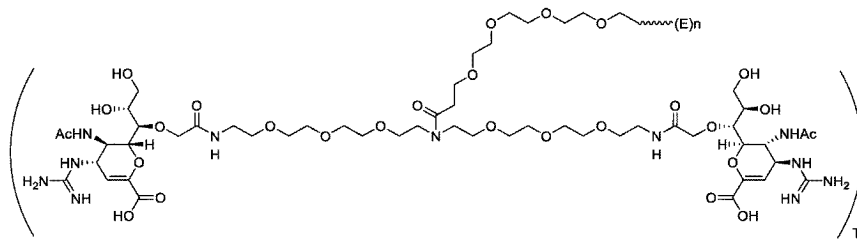
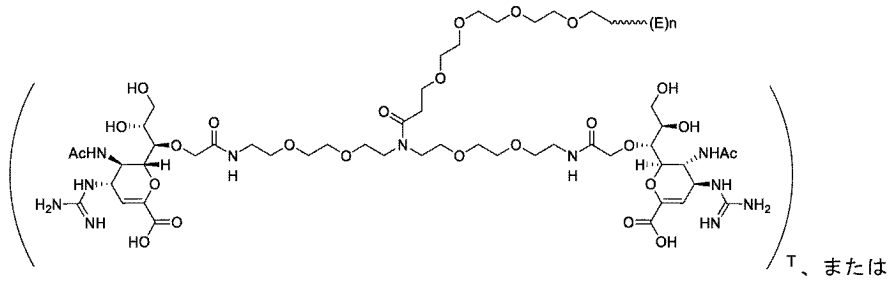
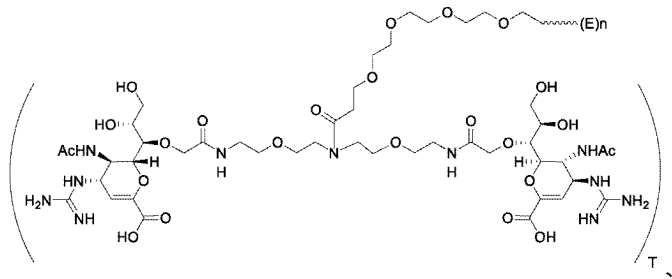
で表される、実施形態 6 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[6 9] L' が窒素原子である、実施形態 6 8 に記載の複合体。

[7 0] 前記複合体が、

[化 1 0 0]

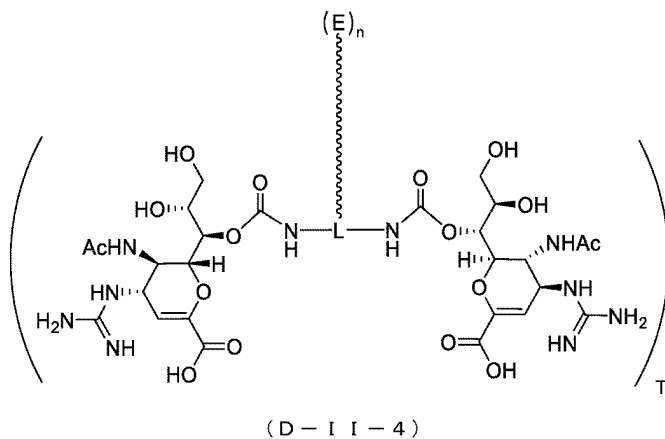
50



から選択される構造を有する、実施形態 6 9 に記載の複合体。

[7 1] 前記複合体が式 (D - I I - 4) :

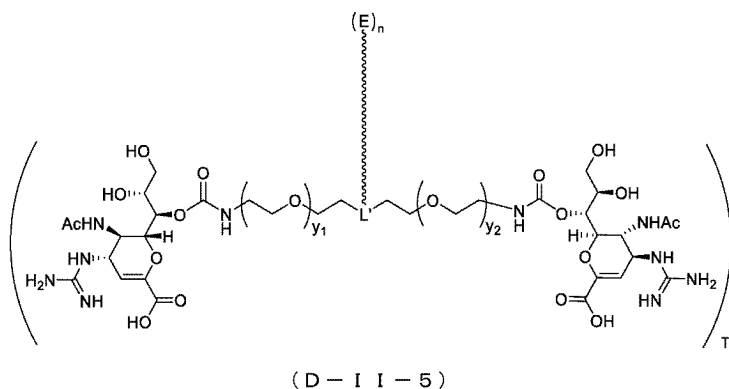
[化 1 0 1]



で表される、実施形態 6 6 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[7 2] 前記複合体が式 (D - I I - 5) :

[化 1 0 2]



10

〔式中、 L' は L の残部であり、

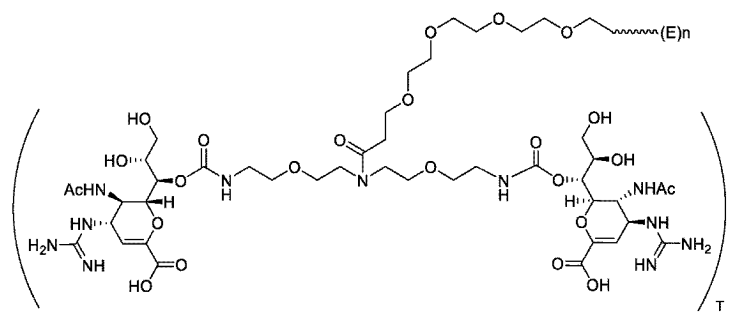
y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 7 1 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

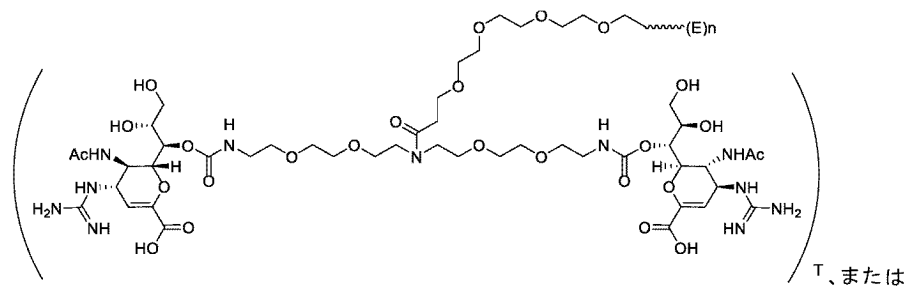
〔7 3〕 L' が窒素原子である、実施形態 7 2 に記載の複合体。

〔7 4〕 前記複合体が、

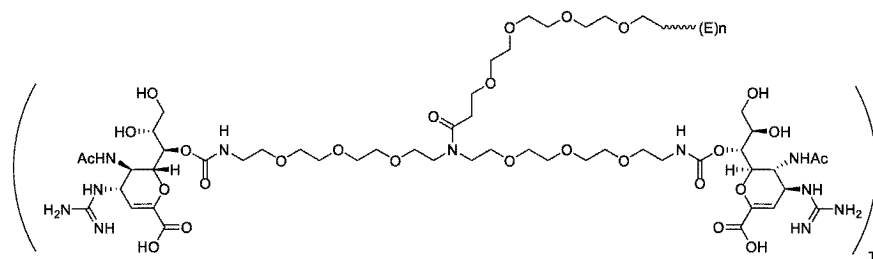
〔化 1 0 3〕



20



30



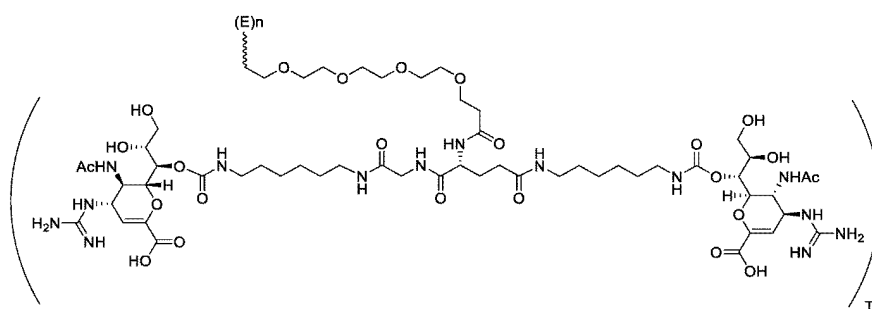
40

から選択される構造を有する、実施形態 7 3 に記載の複合体。

〔7 5〕 前記複合体が

〔化 1 0 4〕

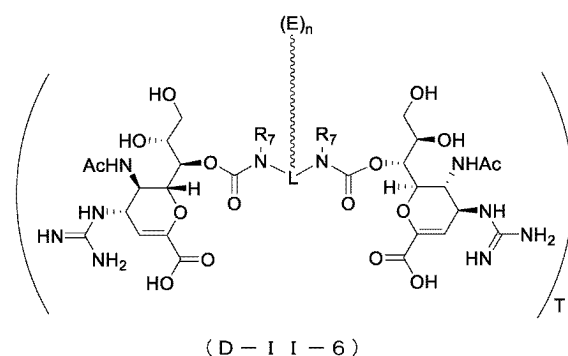
50



の構造を有する、実施形態 71 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[7 6] 前記複合体が式 (D - I I - 6) :

[化 1 0 5]

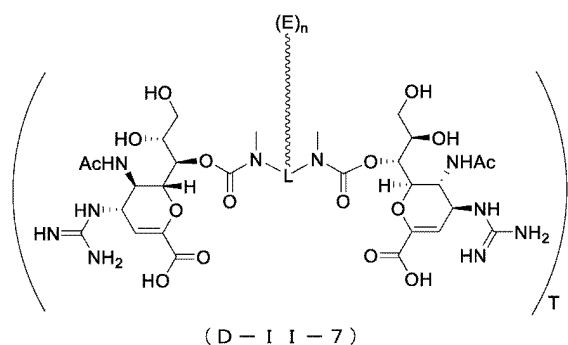


〔式中、R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択される〕

で表される、実施形態 66 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[7 7] 前記複合体が式 (D - I I - 7) :

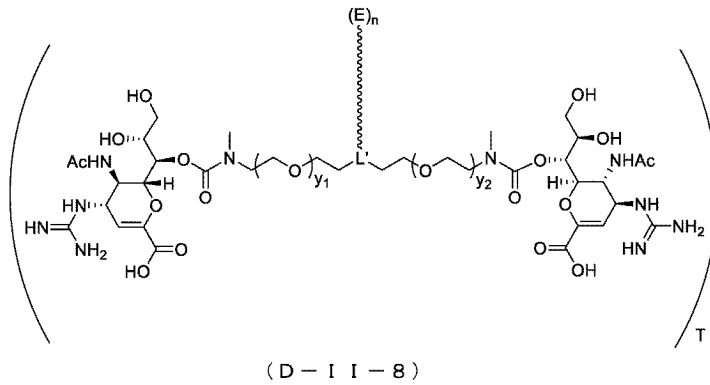
[化 1 0 6]



で表される、実施形態 76 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[78] 前記複合体が式 (D-I I-8) :

[化 1 0 7]



10

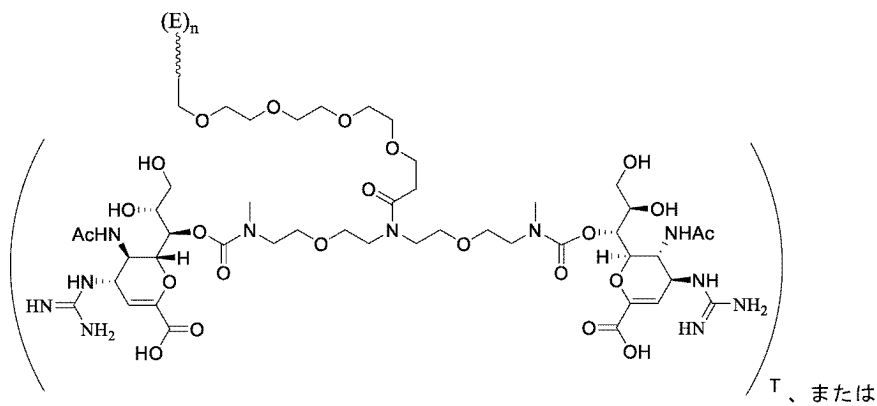
〔式中、L' はLの残部であり、

y₁及びy₂は各々独立して1～20の整数である〕

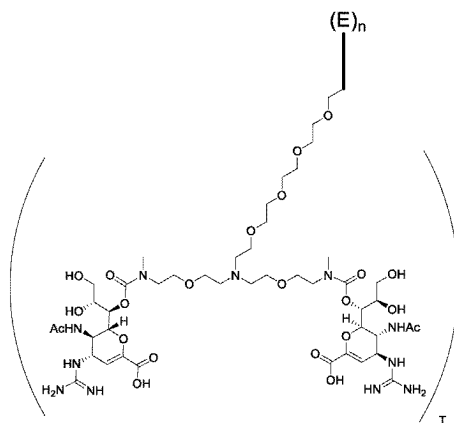
で表される、実施形態77に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔79〕 前記複合体が、

〔化108〕



20



30

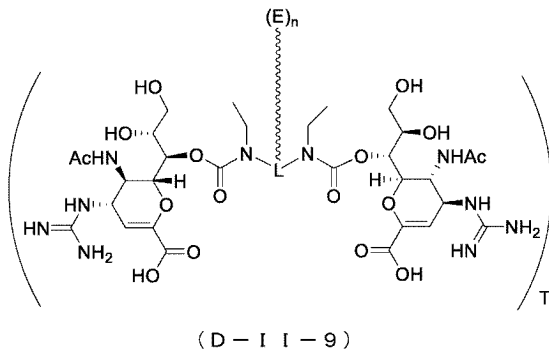
の構造を有する、実施形態78に記載の複合体。

〔80〕 前記複合体が式(D-III-9)：

〔化109〕

40

50

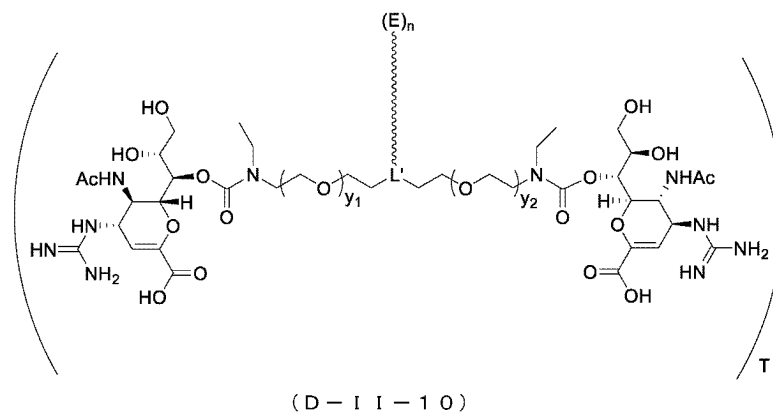


10

で表される、実施形態 76 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[81] 前記複合体が式 (D-II-10) :

[化 110]



20

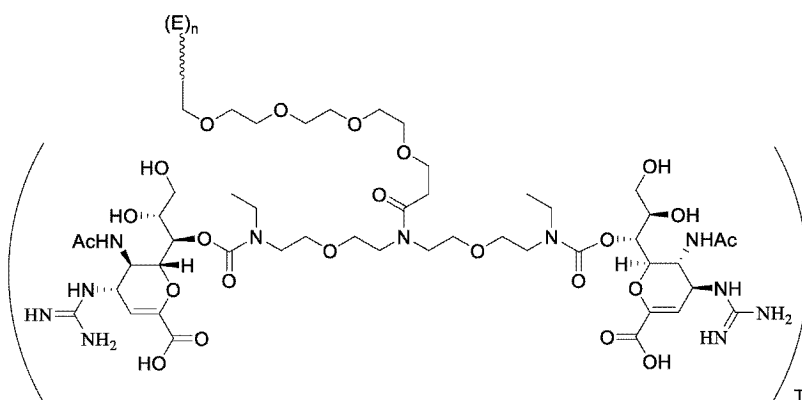
[式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 80 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[82] 前記複合体が

[化 111]



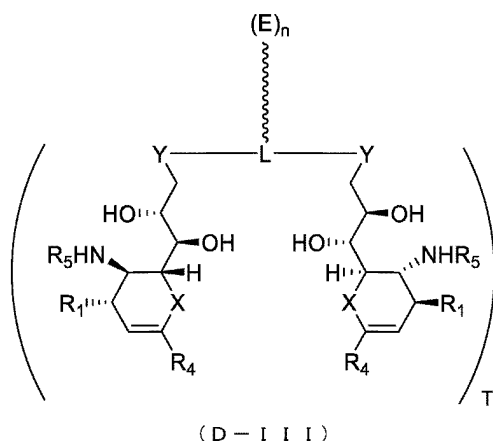
40

の構造を有する、実施形態 81 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[83] 前記複合体が式 (D-II-12) :

[化 112]

50

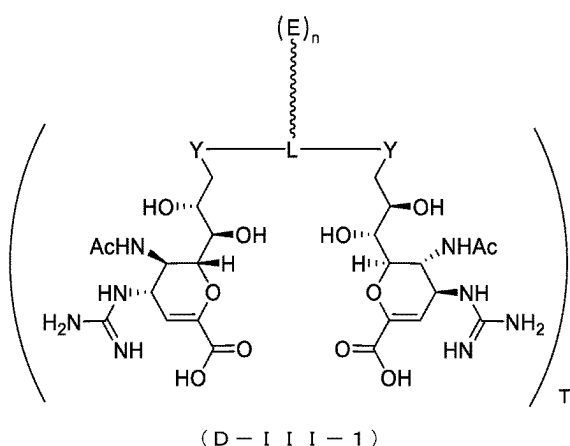


10

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 59 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[84] 前記複合体が式 (D-III-1) :

[化 113]

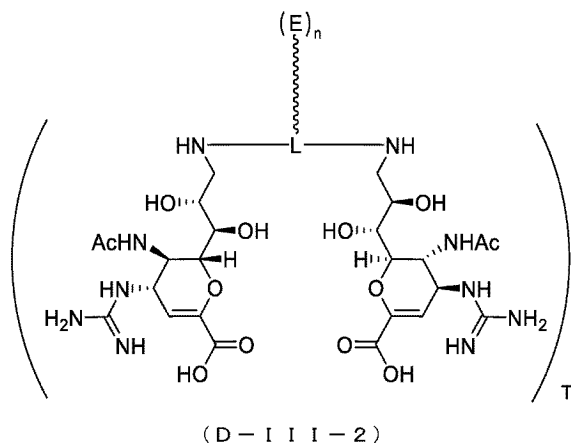


20

で表される、実施形態 83 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[85] 前記複合体が式 (D-III-2) :

[化 114]



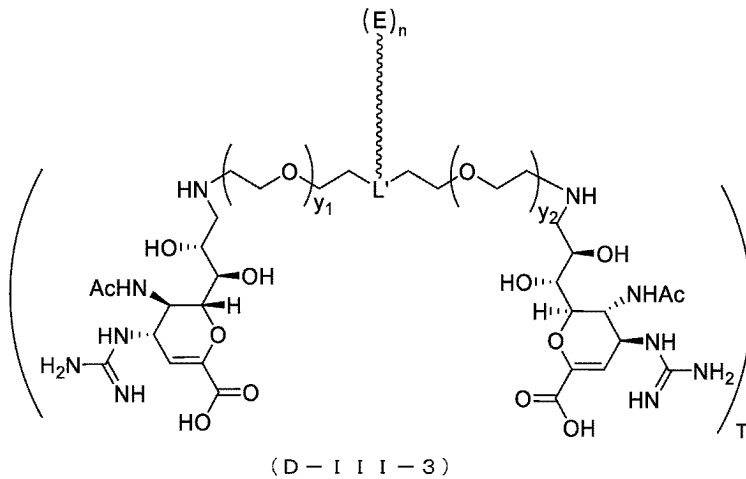
40

で表される、実施形態 84 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[86] 前記複合体が式 (D-III-3) :

[化 115]

50



10

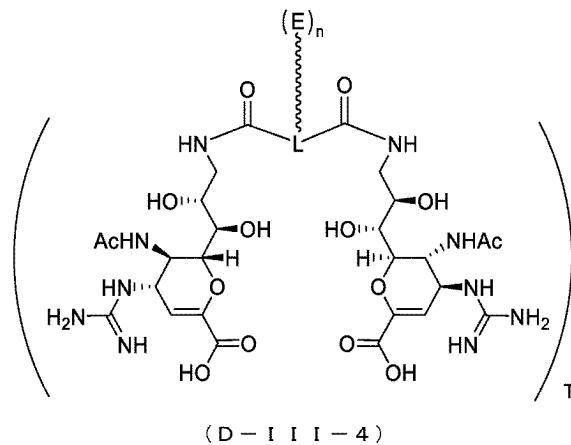
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1～20 の整数である〕

で表される、実施形態 85 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔87〕 前記複合体が式 (D-III-4) :

〔化 116〕



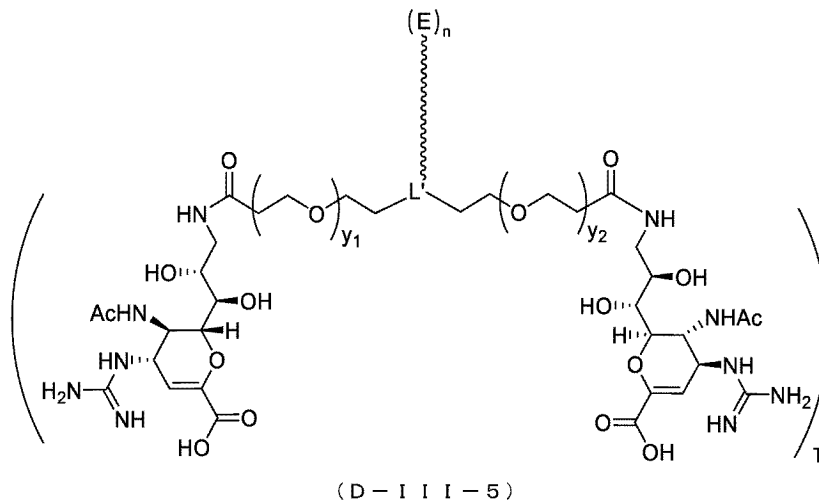
20

30

で表される、実施形態 84 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔88〕 前記複合体が式 (D-III-5) :

〔化 117〕



40

50

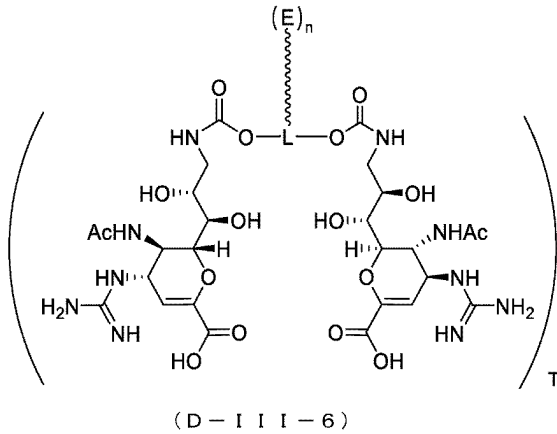
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 87 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔89〕 前記複合体が式 (D-III-6) :

〔化 118〕

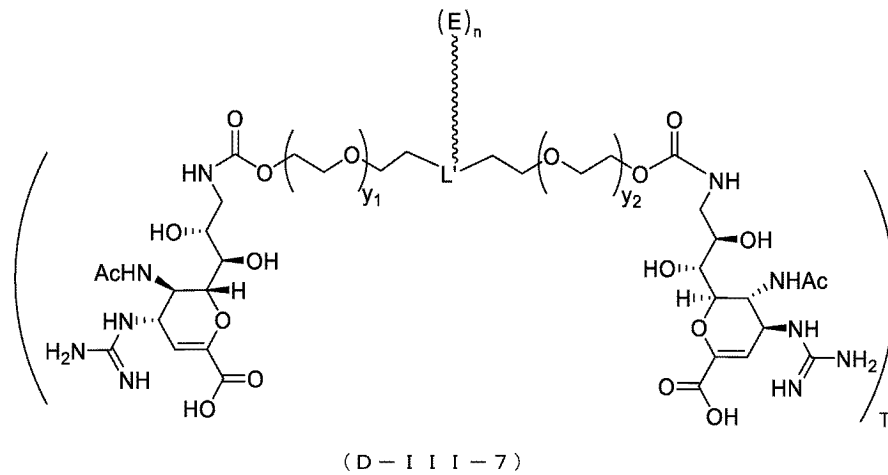


10

で表される、実施形態 84 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔90〕 前記複合体が式 (D-III-7) :

〔化 119〕



30

〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

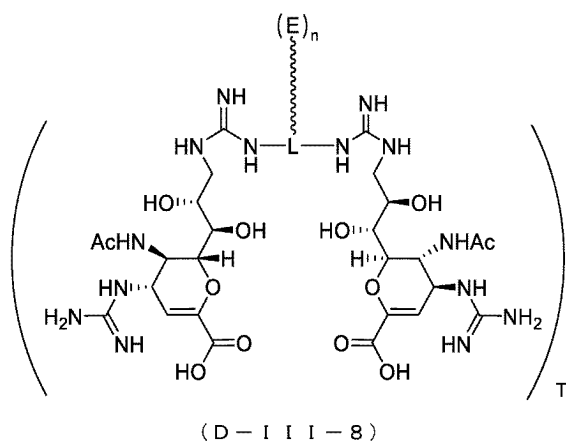
で表される、実施形態 89 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔91〕 前記複合体が式 (D-III-8) :

〔化 120〕

40

50

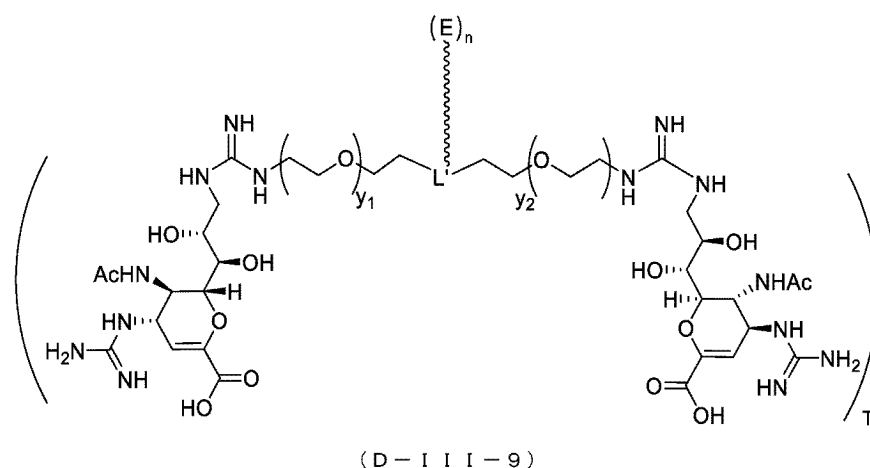


10

で表される、実施形態 84 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[92] 前記複合体が式 (D-III-9) :

[化 121]



20

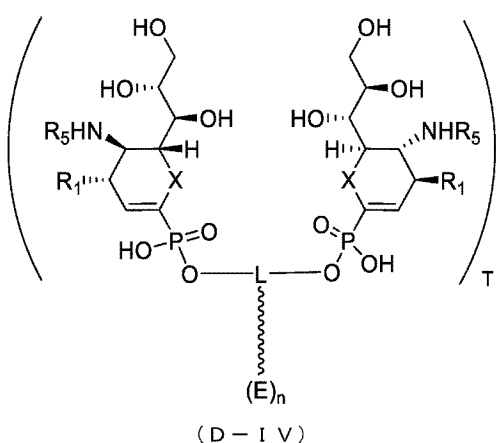
[式中、L' は L の残部であり、a and 3

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 91 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[93] 前記複合体が式 (D-IV) :

[化 122]



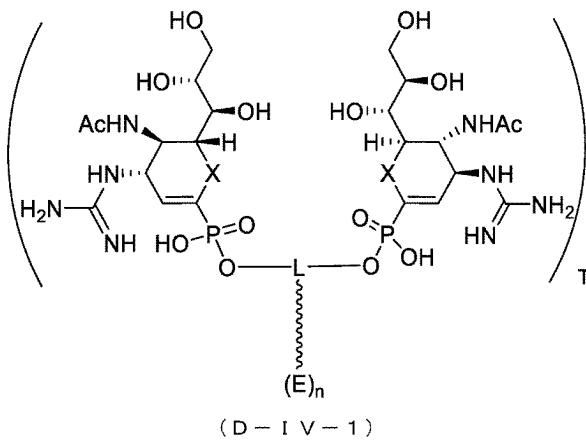
40

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 59 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

50

[9 4] 前記複合体が式 (D - I V - 1) :

[化 1 2 3]

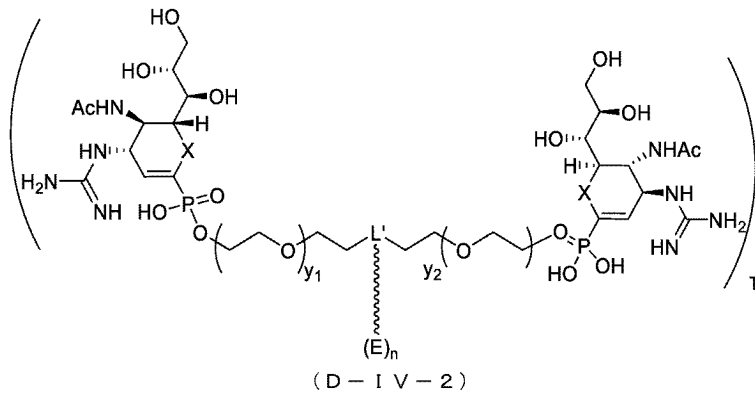


10

で表される、実施形態 9 3 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[9 5] 前記複合体が式 (D - I V - 2) :

[化 1 2 4]



20

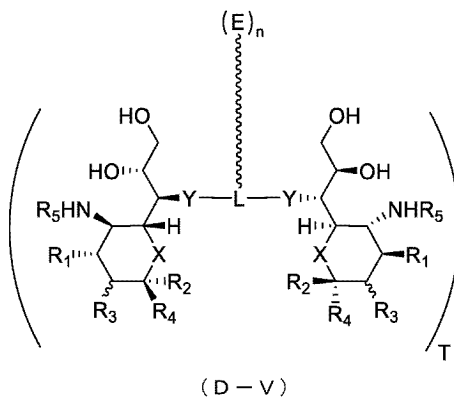
[式中、 L ' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 2 0 の整数である]

で表される、実施形態 9 4 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[9 6] 前記複合体が式 (D - V) :

[化 1 2 5]



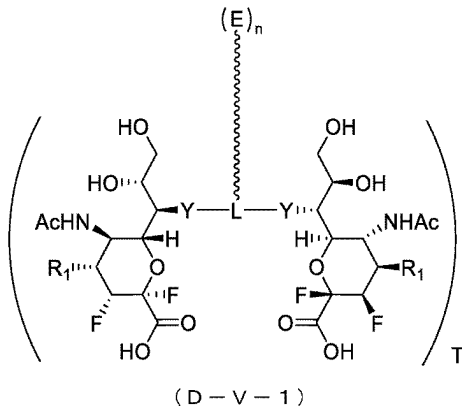
40

で表される、実施形態 5 7 もしくは実施形態 5 8 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[9 7] 前記複合体が式 (D - V - 1) :

50

[化 1 2 6]

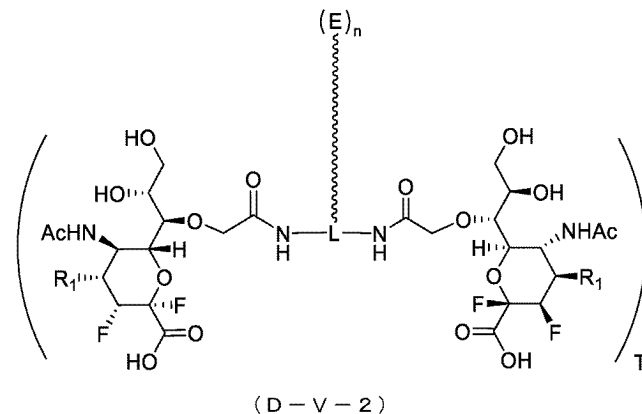


10

で表される、実施形態 9 6 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[9 8] 前記複合体が式 (D-V-2) :

[化 1 2 7]

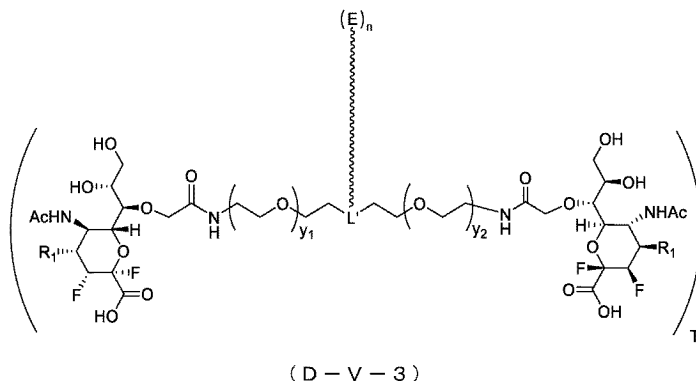


20

で表される、実施形態 9 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[9 9] 前記複合体が式 (D-V-3) :

[化 1 2 8]



40

〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 9 8 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

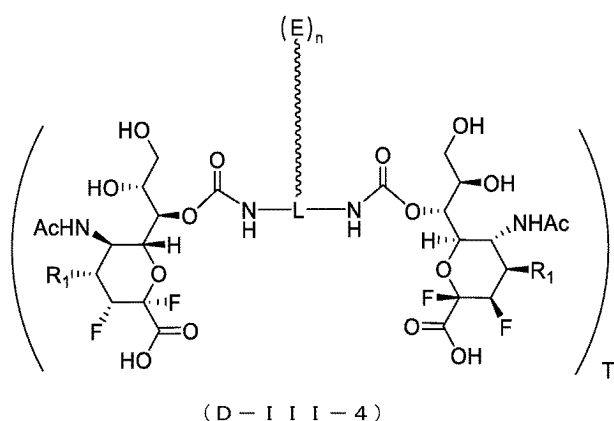
[1 0 0] L' が窒素原子である、実施形態 9 9 に記載の複合体。

[1 0 1] y₁ 及び y₂ が各々 1 であるか、y₁ 及び y₂ が各々 2 であるか、または y₁ 及び y₂ が各々 3 である、実施形態 9 9 に記載の複合体。

50

[102] 前記複合体が式 (D-V-4) :

[化129]

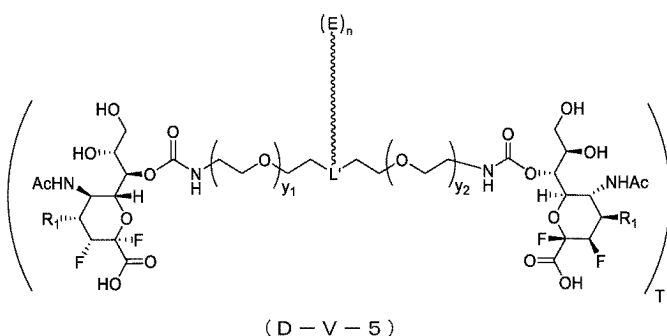


10

で表される、実施形態97に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[103] 前記複合体が式 (D-V-5) :

[化130]



20

[式中、L' はLの残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して1~20の整数である]

30

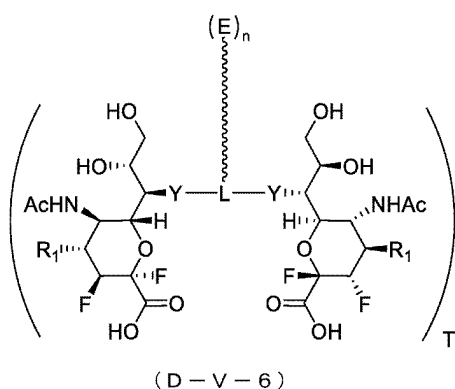
で表される、実施形態102に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[104] L' が窒素原子である、実施形態103に記載の複合体。

[105] y₁ 及び y₂ が各々1であるか、y₁ 及び y₂ が各々2であるか、または y₁ 及び y₂ が各々3である、実施形態103に記載の複合体。

[106] 前記複合体が式 (D-V-6) :

[化131]



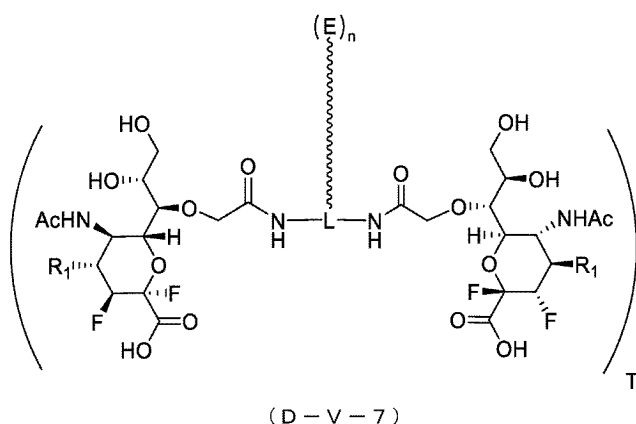
40

で表される、実施形態96に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[107] 前記複合体が式 (D-V-7) :

50

[化 1 3 2]

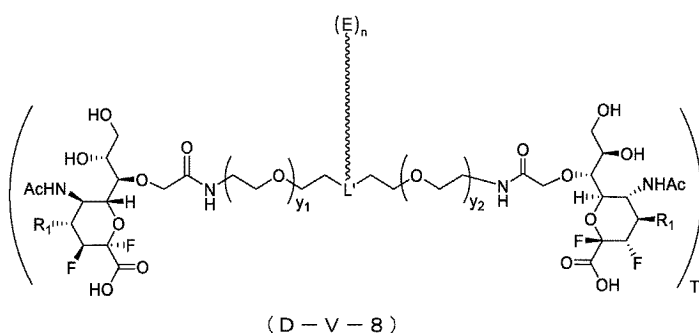


10

で表される、実施形態 106 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[108] 前記複合体が式 (D-V-8) :

[化 1 3 3]



20

[式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 107 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

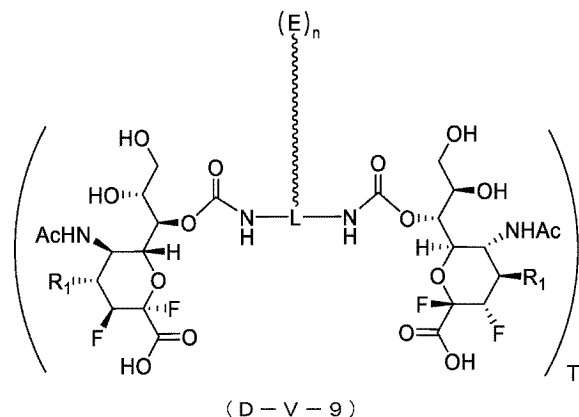
30

[109] L' が窒素原子である、実施形態 108 に記載の複合体。

[110] y₁ 及び y₂ が各々 1 であるか、y₁ 及び y₂ が各々 2 であるか、または y₁ 及び y₂ が各々 3 である、実施形態 108 に記載の複合体。

[111] 前記複合体が式 (D-V-9) :

[化 1 3 4]



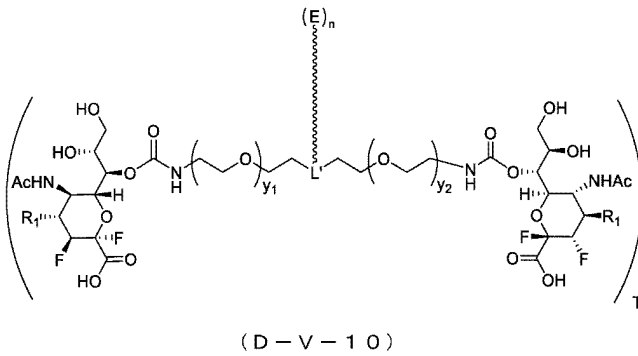
40

で表される、実施形態 106 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[112] 前記複合体が式 (D-V-10) :

[化 1 3 5]

50



10

〔式中、L' はLの残部であり、

y₁及びy₂は各々独立して1～20の整数である〕

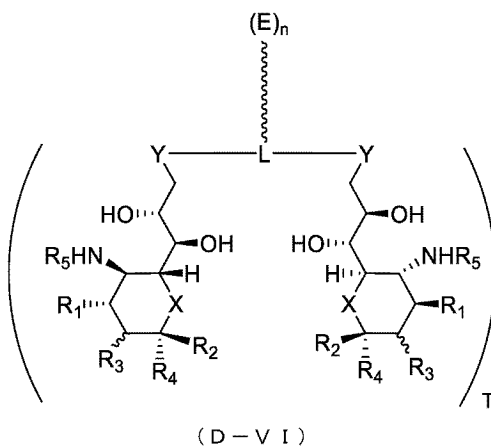
で表される、実施形態108に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔113〕 L'が窒素原子である、実施形態112に記載の複合体。

〔114〕 y₁及びy₂が各々1であるか、y₁及びy₂が各々2であるか、またはy₁及びy₂が各々3である、実施形態113に記載の複合体。

〔115〕 前記複合体が式(D-VI)：

〔化136〕



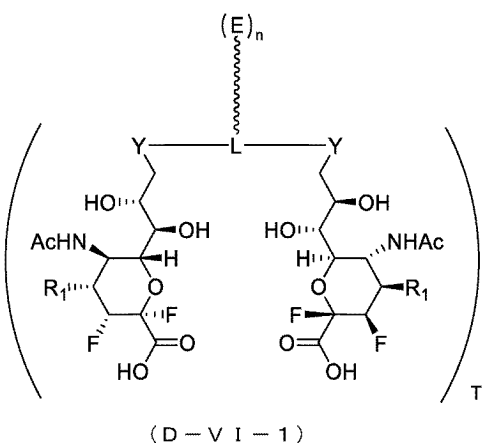
20

30

で表される、実施形態57もしくは実施形態59に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔116〕 前記複合体が式(D-VI-1)：

〔化137〕



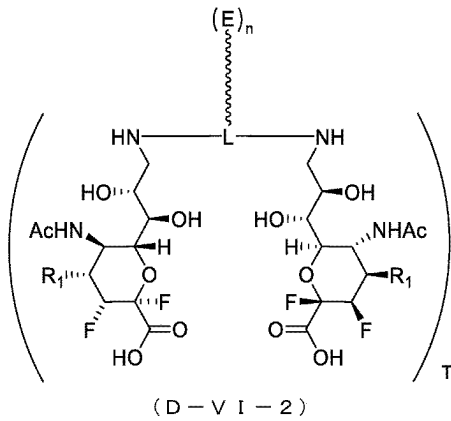
40

で表される、実施形態115に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

50

[1 1 7] 前記複合体が式 (D - V I - 2) :

[化 1 3 8]

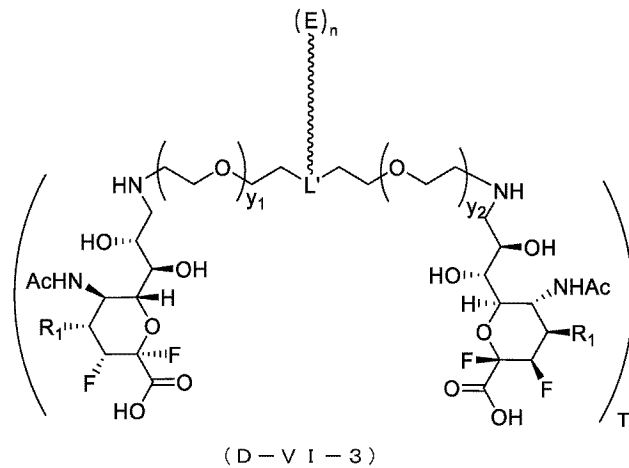


10

で表される、実施形態 1 1 6 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[1 1 8] 前記複合体が式 (D - V I - 3) :

[化 1 3 9]



20

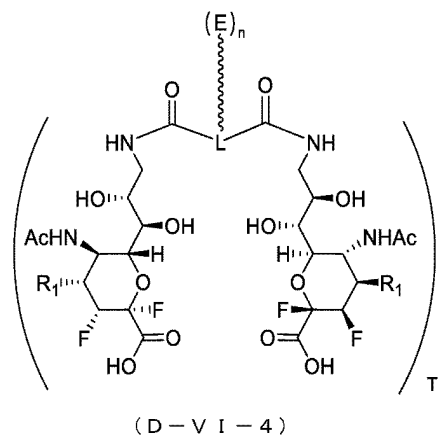
[式中、 L ' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 2 0 の整数である]

で表される、実施形態 1 1 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[1 1 9] 前記複合体が式 (D - V I - 4) :

[化 1 4 0]



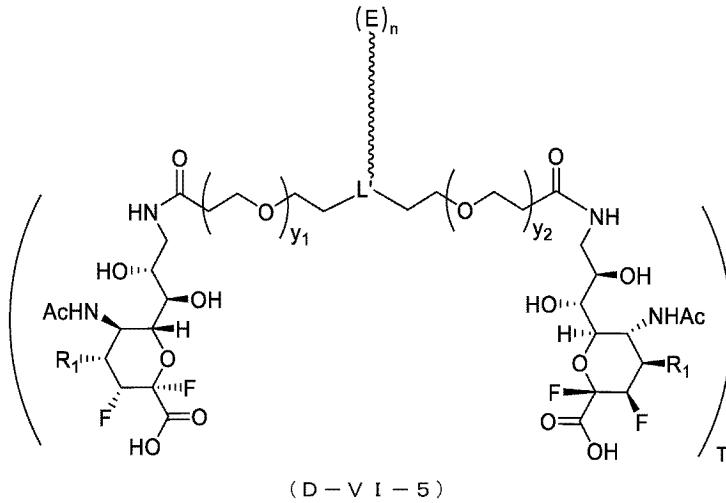
40

50

で表される、実施形態 116 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[120] 前記複合体が式 (D-VI-5) :

[化 141]



10

〔式中、L' は L の残部であり、

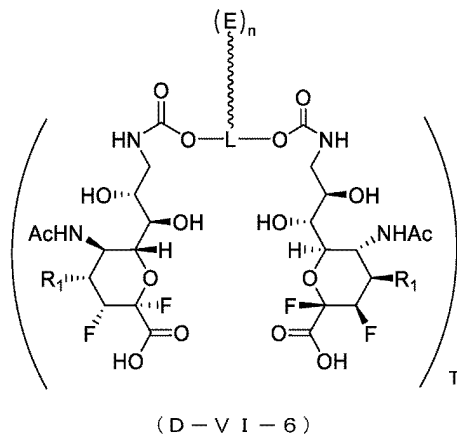
y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

20

で表される、実施形態 119 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[121] 前記複合体が式 (D-VI-6) :

[化 142]



30

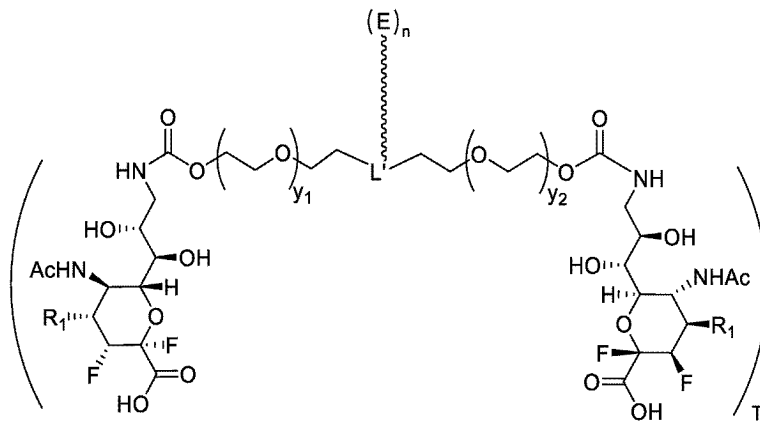
で表される、実施形態 116 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[122] 前記複合体が式 (D-VI-7) :

[化 143]

40

50



(D-VI-7)

10

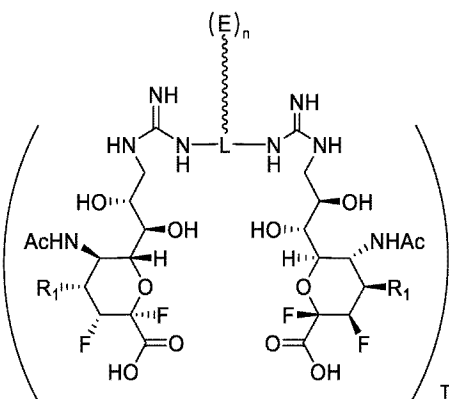
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 121 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[123] 前記複合体が式 (D-VI-8) :

[化 144]



(D-VI-8)

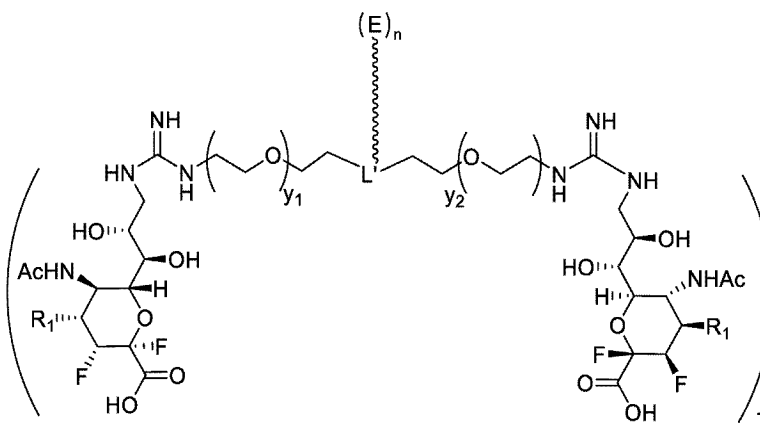
20

30

で表される、実施形態 116 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[124] 前記複合体が式 (D-VI-9) :

[化 145]



(D-VI-9)

40

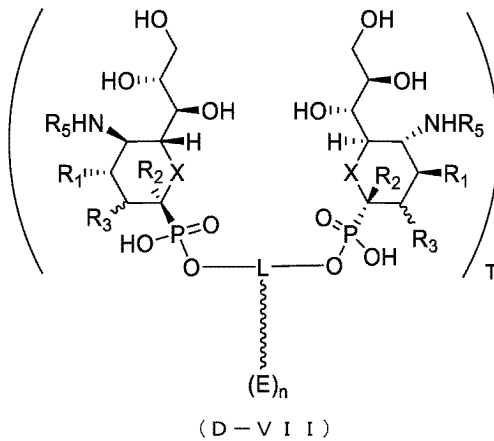
〔式中、 L' は L の残部であり、 a and 3

50

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である)
で表される、実施形態 123 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[125] 前記複合体が式 (D-VII) :

[化 146]



10

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 59 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[126] R_1 が $-OH$ である、実施形態 96 ～ 125 のいずれかに記載の複合体。

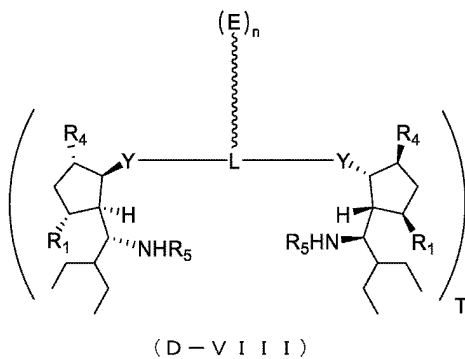
20

[127] R_1 が $-NH_2$ である、実施形態 96 ～ 125 のいずれかに記載の複合体。

[128] R_1 が $-NHC(=NH)NH_2$ である、実施形態 96 ～ 125 のいずれかに記載の複合体。

[129] 前記複合体が式 (D-VIII) :

[化 147]

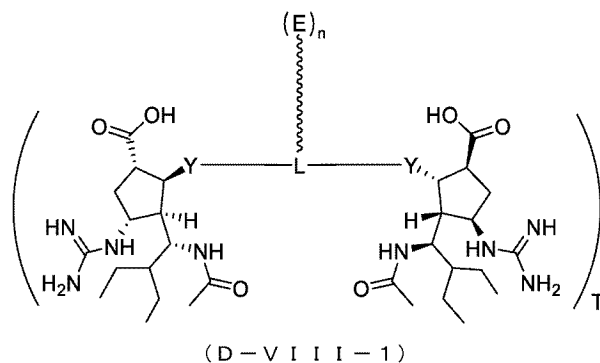


30

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 58 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[130] 前記複合体が式 (D-VIII-1) :

[化 148]



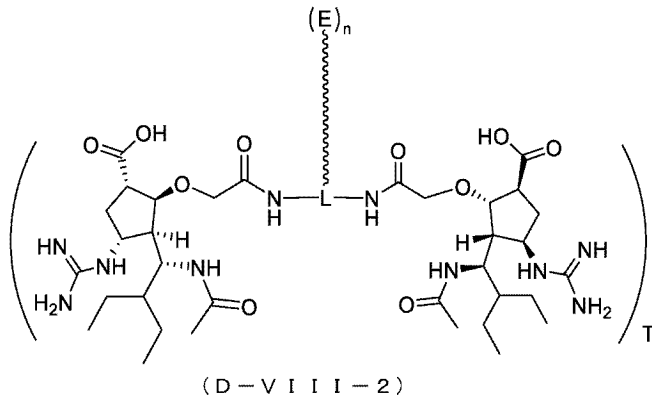
40

50

で表される、実施形態 129 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[131] 前記複合体が式 (D-VIII-2) :

[化 149]

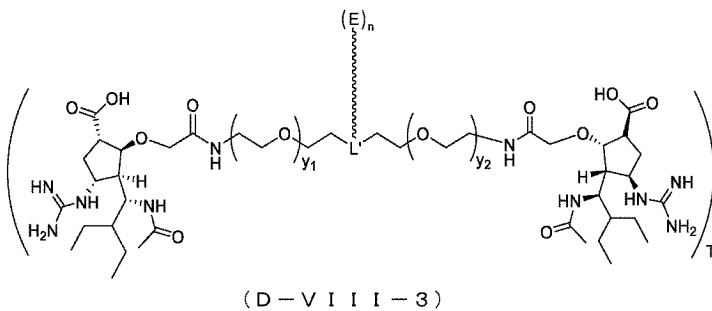


10

で表される、実施形態 130 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[132] 前記複合体が式 (D-VIII-3) :

[化 150]



20

[式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

30

で表される、実施形態 131 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

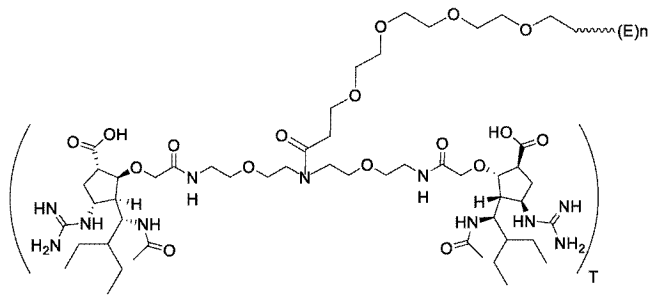
[133] L' が窒素原子である、実施形態 132 に記載の複合体。

[134] 前記複合体が、

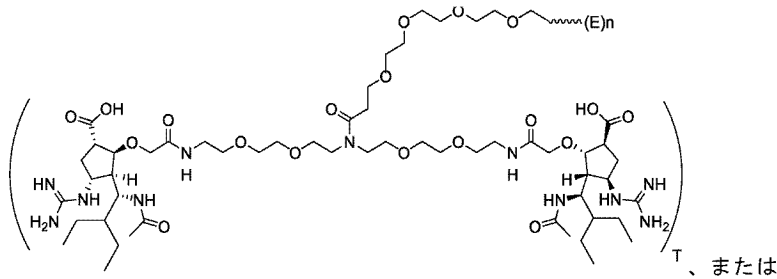
[化 151]

40

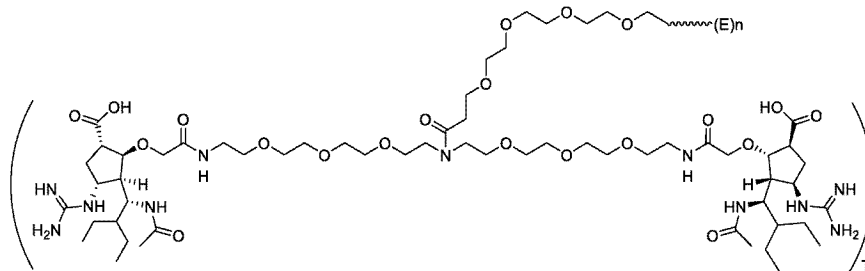
50



10



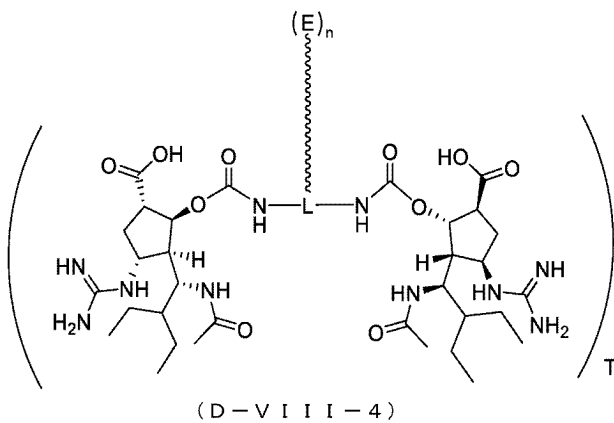
20



から選択される構造を有する、実施形態 1 3 2 に記載の複合体。

[1 3 5] 前記複合体が式 (D - V I I I - 4) :

[化 1 5 2]



30

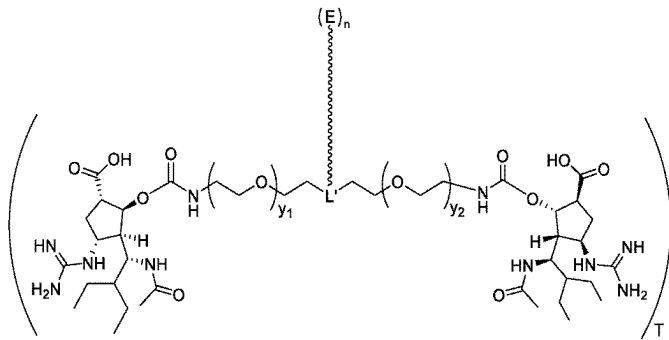
40

で表される、実施形態 1 3 0 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[1 3 6] 前記複合体が式 (D - V I I I - 5) :

[化 1 5 3]

50



(D-VIII-5)

10

〔式中、L' はLの残部であり、

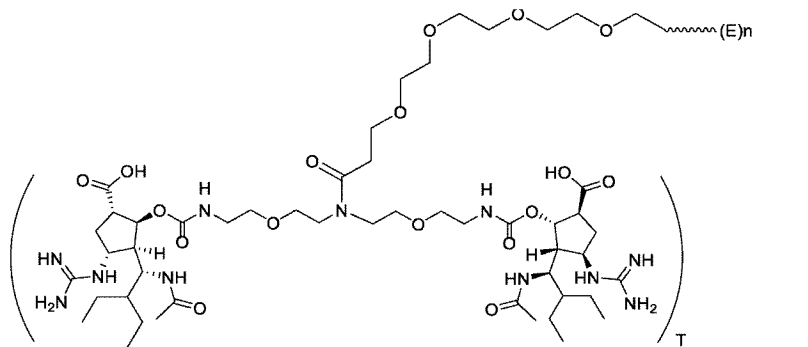
y₁及びy₂は各々独立して1～20の整数である〕

で表される、実施形態135に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

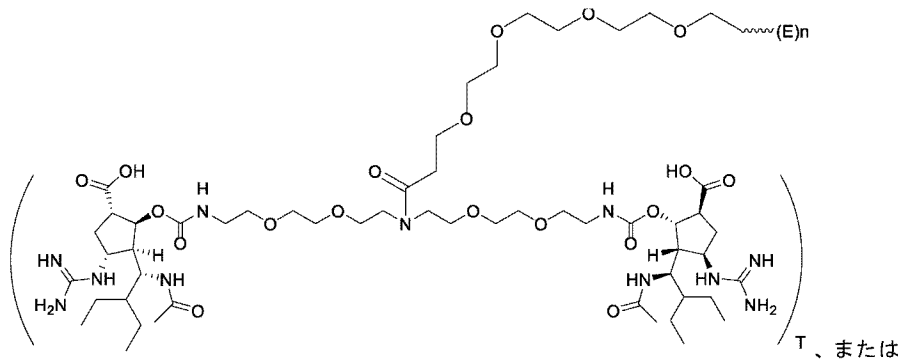
〔137〕 L' が窒素原子である、実施形態136に記載の複合体。

〔138〕 前記複合体が、

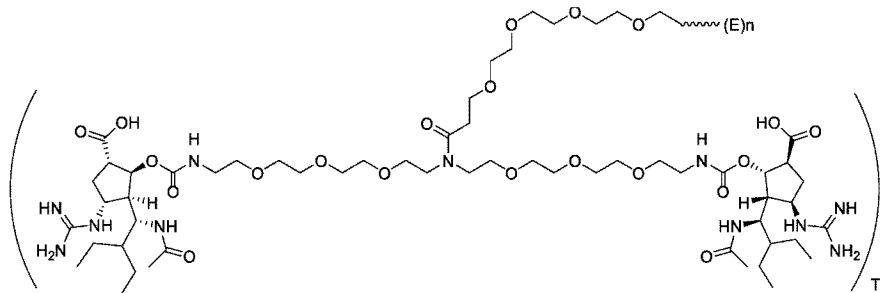
〔化154〕



20



30



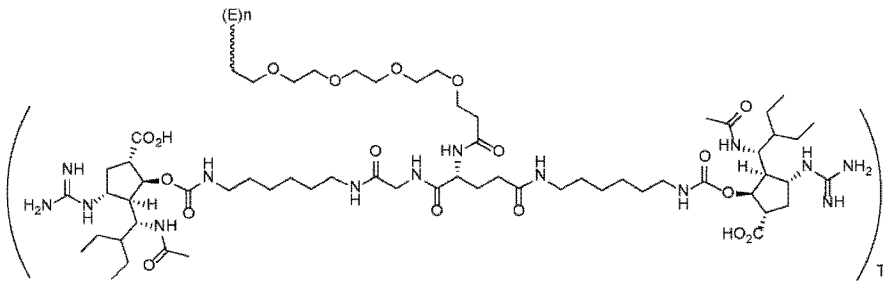
40

から選択される構造を有する、実施形態136に記載の複合体。

〔139〕 前記複合体が

〔化155〕

50

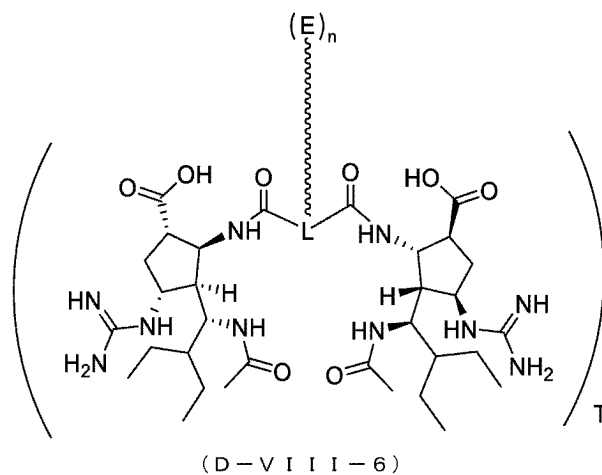


の構造で表される、実施形態 135 に記載の複合体。

10

[140] 前記複合体が式 (D-VIII-6) :

[化 156]

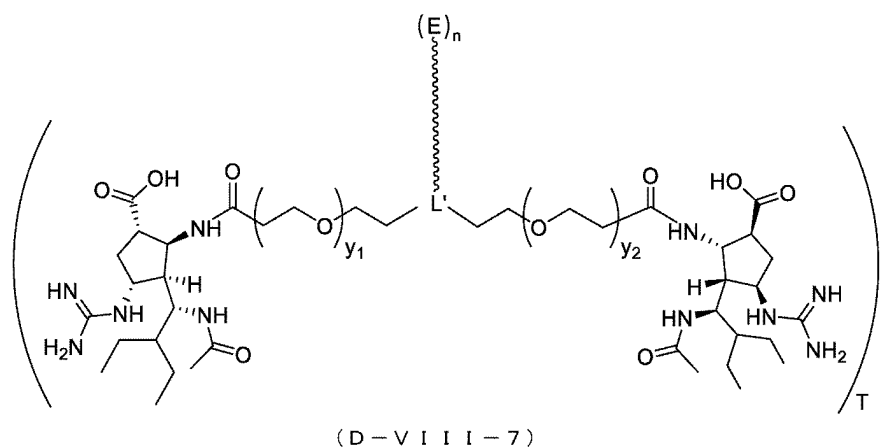


20

で表される、実施形態 130 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[141] 前記複合体が式 (D-VIII-7) :

[化 157]



30

40

[式中、L' は L の残部であり、

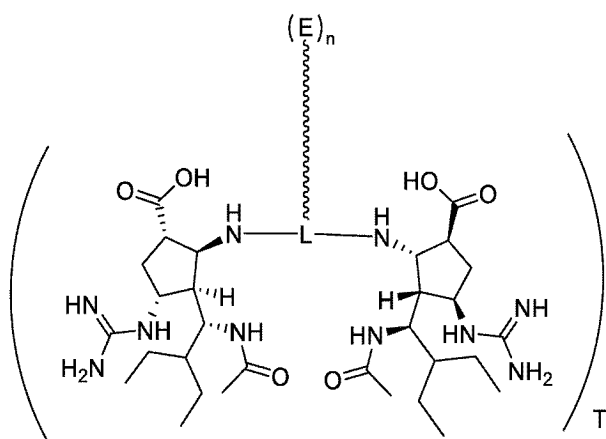
y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 140 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[142] 前記複合体が式 (D-VIII-8) :

[化 158]

50

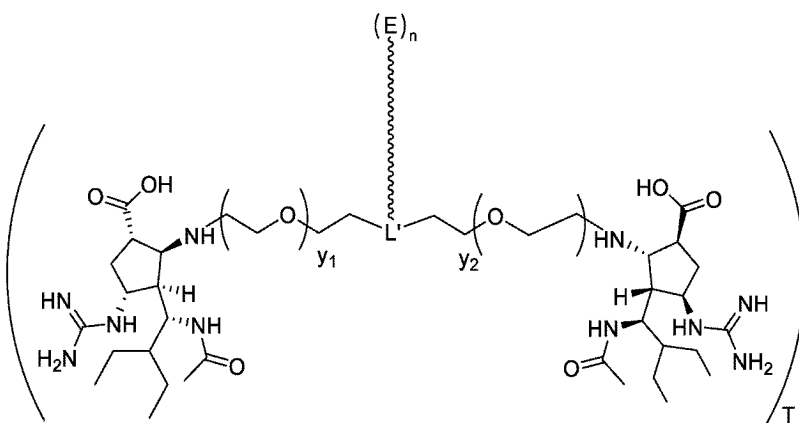


(D-VIII-8)

で表される、実施形態 130 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[143] 前記複合体が式 (D-VIII-9) :

[化159]



(D-VIII-9)

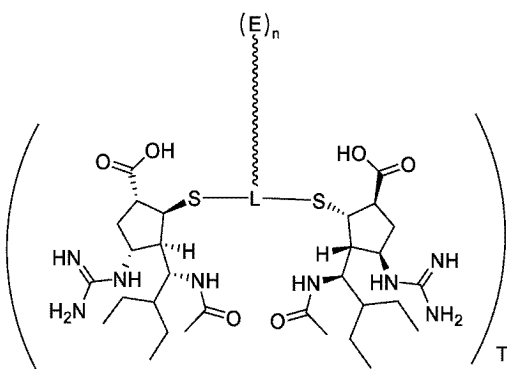
[式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 142 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[144] 前記複合体が式 (D-VIII-10) :

[化160]

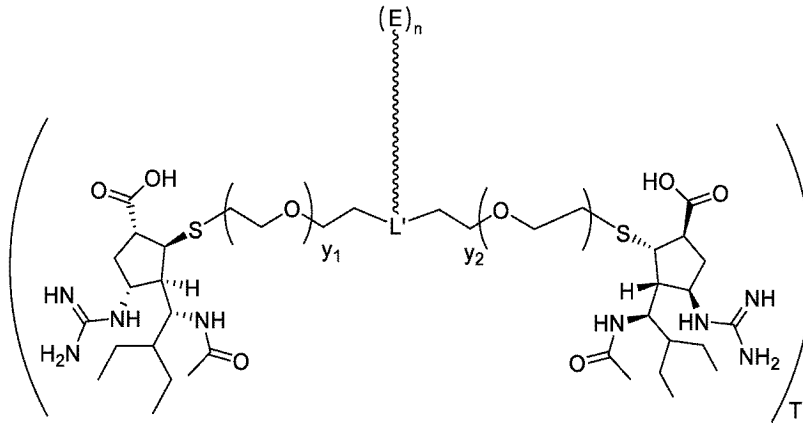


(D-VIII-10)

で表される、実施形態 130 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[145] 前記複合体が式 (D-VIII-11) :

[化 1 6 1]



(D-VIII-11)

10

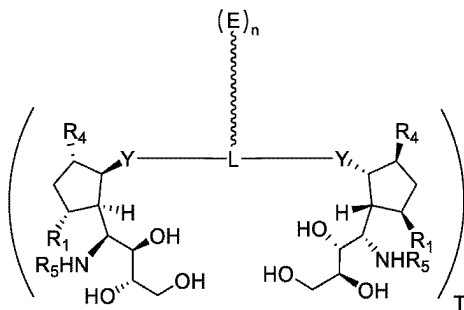
〔式中、L' はLの残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して1～20の整数である〕

で表される、実施形態144に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[146] 前記複合体が式(D-IX)：

[化 1 6 2]



(D-IX)

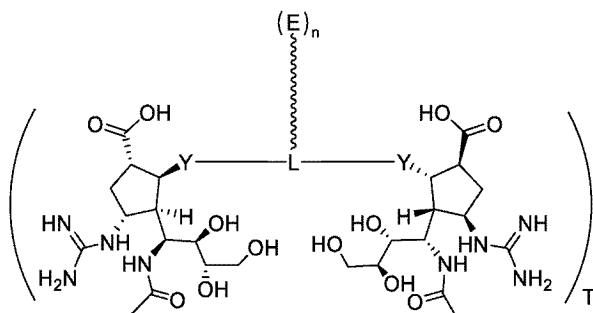
20

30

で表される、実施形態57もしくは実施形態58に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[147] 前記複合体が式(D-IX-1)：

[化 1 6 3]



(D-IX-1)

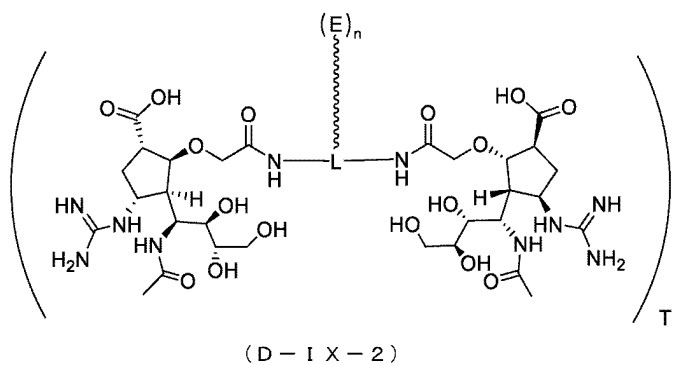
40

で表される、実施形態146に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[148] 前記複合体が式(D-IX-2)：

[化 1 6 4]

50

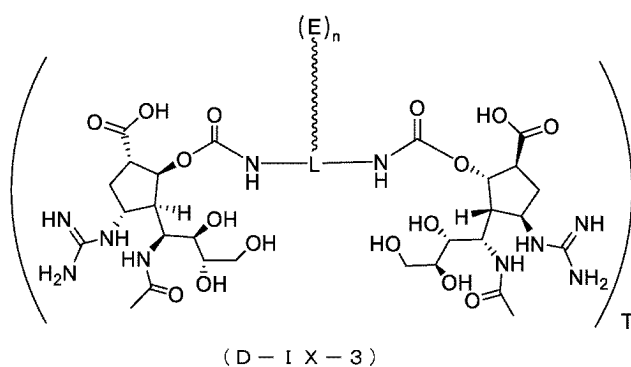


10

で表される、実施形態 147 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[149] 前記複合体が式 (D-IX-3) :

[化165]

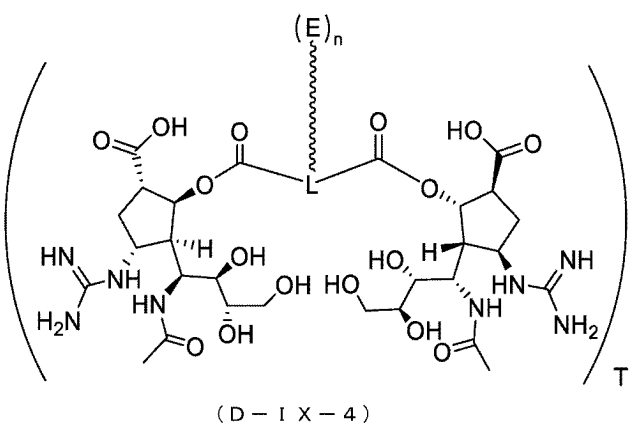


20

で表される、実施形態 147 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[150] 前記複合体が式 (D-IX-4) :

[化166]



30

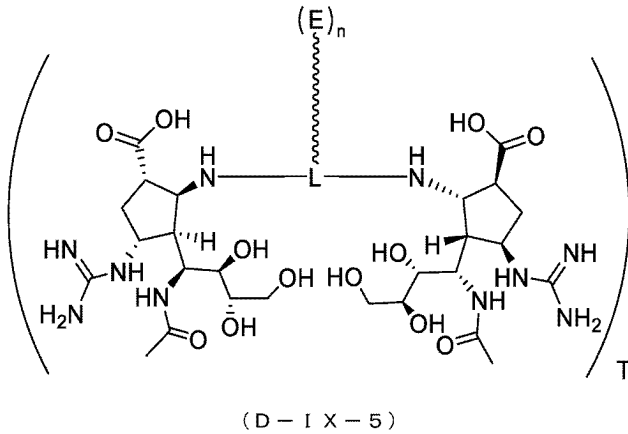
で表される、実施形態 147 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[151] 前記複合体が式 (D-IX-5) :

[化167]

40

50

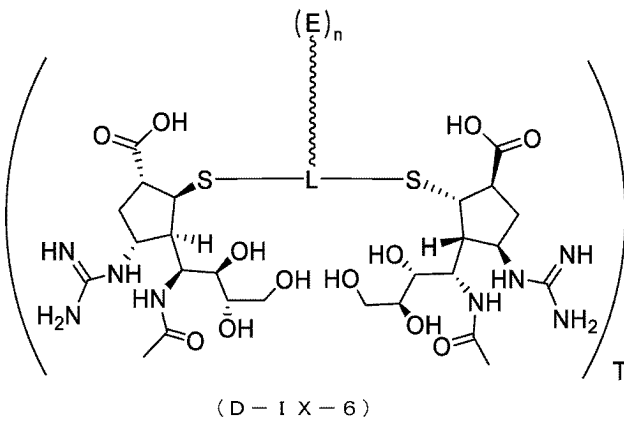


10

で表される、実施形態 147 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[152] 前記複合体が式 (D-IX-6) :

[化 168]

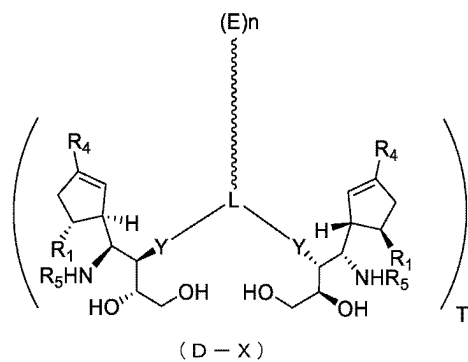


20

で表される、実施形態 147 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[153] 前記複合体が式 (D-X) :

[化 169]



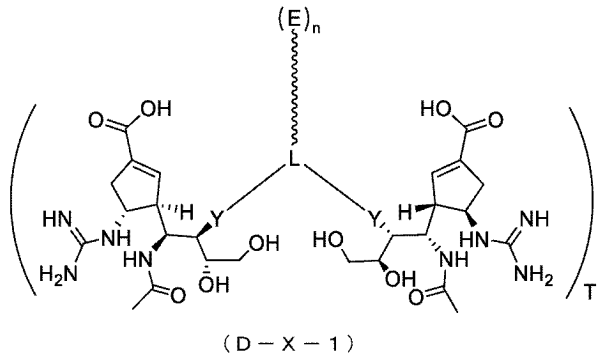
40

で表される、実施形態 57 もしくは実施形態 58 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[154] 前記複合体が式 (D-X-1) :

[化 170]

50

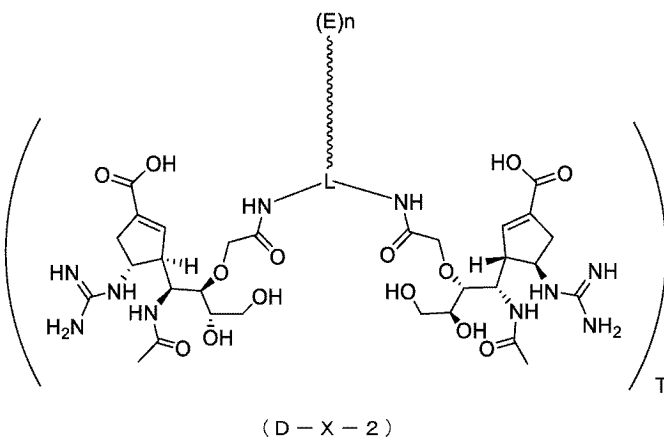


10

で表される、実施形態 153 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[155] 前記複合体が式 (D-X-2) :

[化 171]

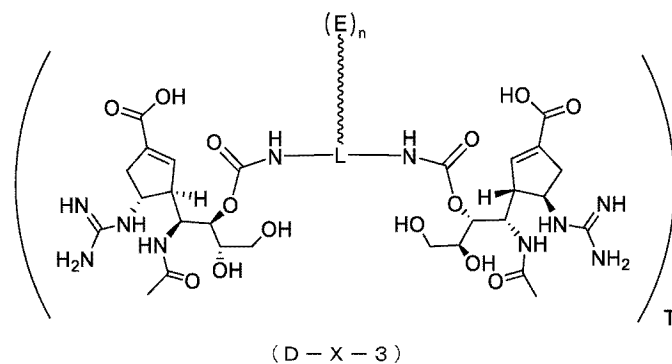


20

で表される、実施形態 154 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[156] 前記複合体が式 (D-X-3) :

[化 172]



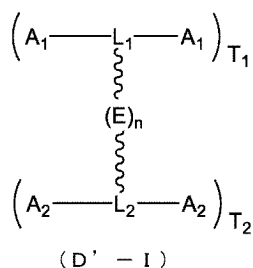
40

で表される、実施形態 154 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[157] 式 (D'-I) で表される複合体 :

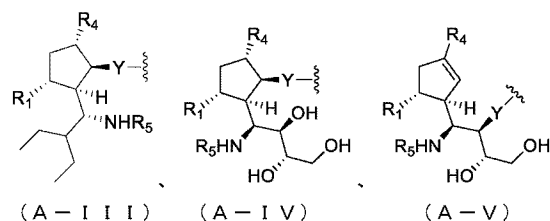
[化 173]

50



[式中、各 A_1 は独立して式 (A - I I I) ~ (A - V) :

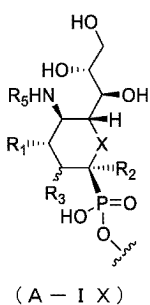
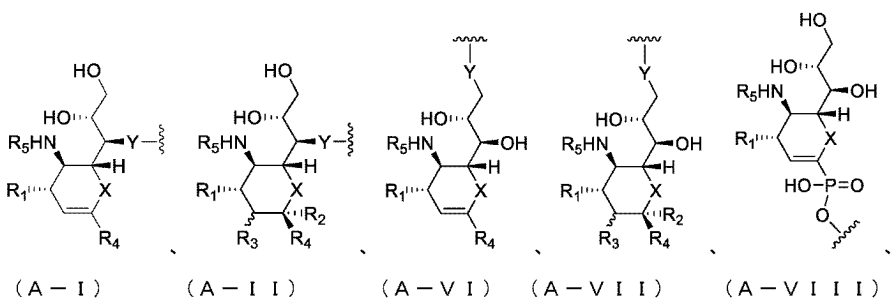
[化 1 7 4]



のいずれか 1 つから選択され、

各 A_2 は独立して式 (A - I)、(A - I I)、(A - V I)、(A - V I I)、(A - V I I I) 及び (A - I X) :

[化 1 7 5]



のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、

[化 1 7 6]

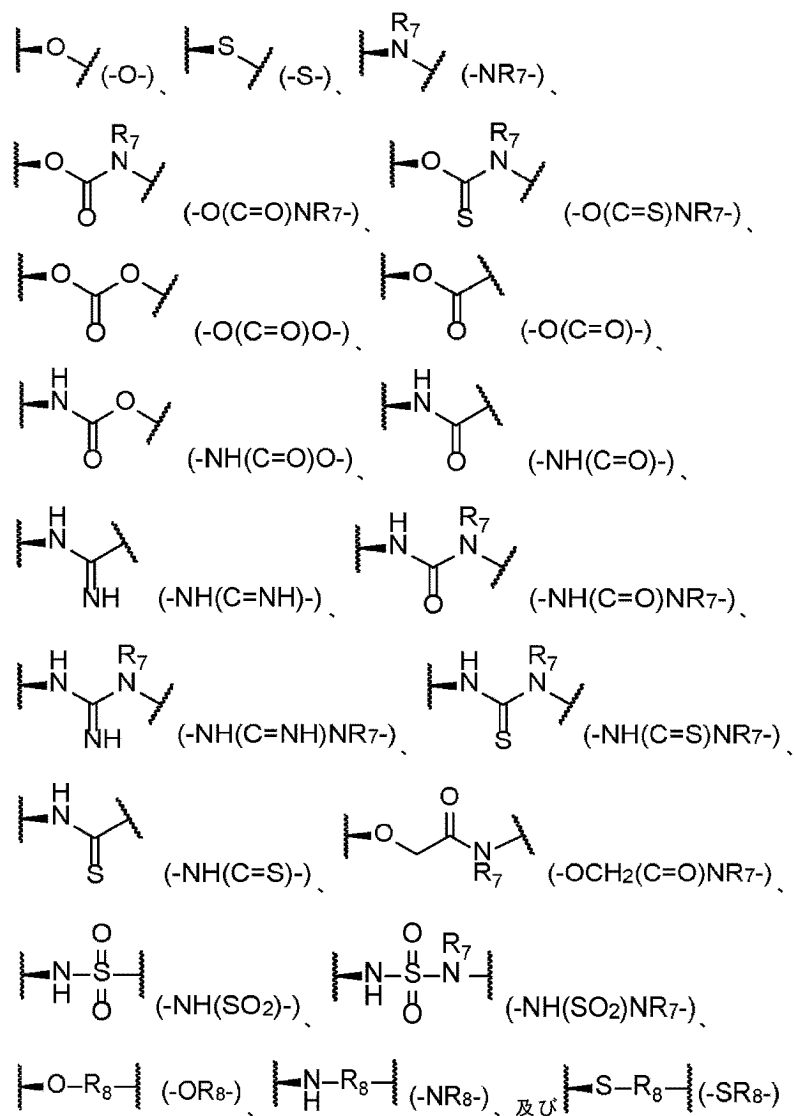
10

20

30

40

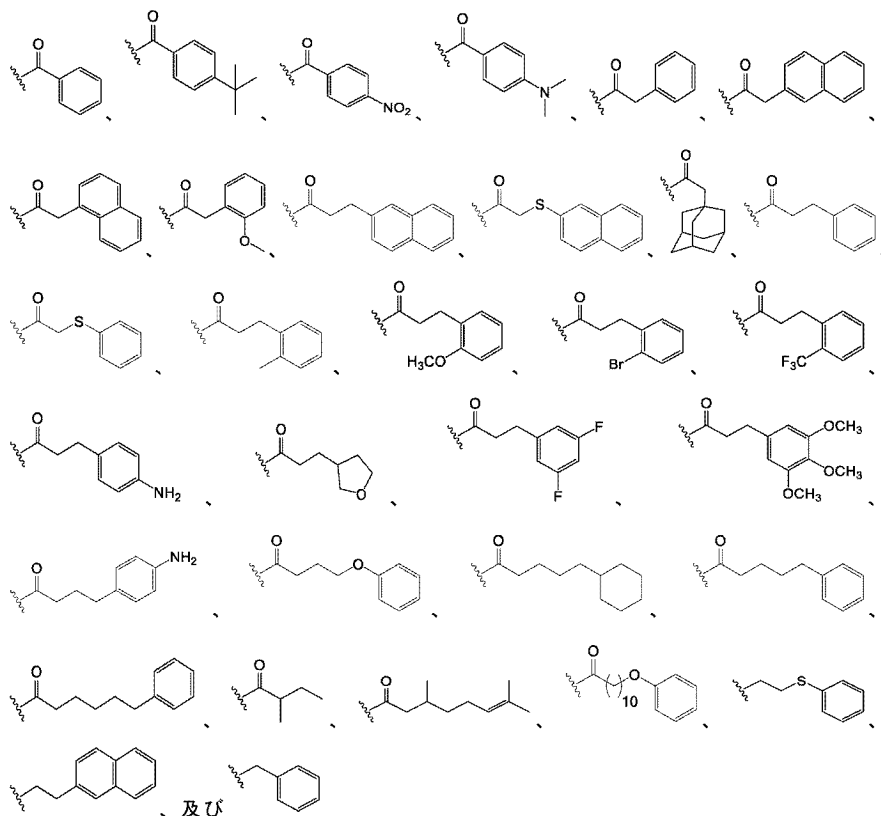
50



から選択され、

R₆は、

[化 1 7 7]



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は、 Fc ドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

n は 1 または 2 であり、

T_1 及び T_2 は各々独立して 1 ~ 10 の整数であり、

L_1 は、 E と各 A_1 とに共有結合しているリンカーであり、

L_2 は、 E と各 A_2 とに共有結合しているリンカーである〕、

またはその薬学的に許容される塩。

[158] 各 A_1-L-A_1 が E の表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合しており、各 A_2-L-A_2 が E の表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合している、実施形態 157 に記載の複合体。

[159] 各 A_1-L-A_1 部分が E の表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合しており、各 A_2-L-A_2 部分が E の表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合している、実施形態 157 に記載の複合体。

[160] L または L' が、1 つ以上の、任意選択的に置換された $C1-C20$ アルキレン、任意選択的に置換された $C1-C20$ ヘテロアルキレン、任意選択的に置換された $C2-C20$ アルケニレン、任意選択的に置換された $C2-C20$ ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換された $C2-C20$ アルキニレン、任意選択的に置換された $C2-C20$ ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換された $C3-C20$ シクロアルキレン、任意選択的に置換された $C3-C20$ ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換された $C4-C20$ シクロアルケニレン、任意選択的に置換された $C4-C20$ ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換された $C8-C20$ シクロアルキニレン、任意選択的に置換された C

30

40

50

8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み、

Rⁱが、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールである、

実施形態1～159のいずれかに記載の複合体。

[161] LまたはL'の主鎖が、1つ以上の、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノからなり、Rⁱが、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールである、

実施形態160に記載の複合体。

[162] LまたはL'がオキソで置換されている、実施形態160または実施形態161に記載の複合体。

[163] LまたはL'の主鎖が250個以下の原子を含む、実施形態1～162のいずれかに記載の複合体。

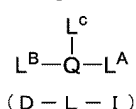
[164] LまたはL'が、アミド、カルバメート、スルホニルまたは尿素リンケージを形成することができる、実施形態1～163のいずれかに記載の複合体。

[165] LまたはL'が結合である、実施形態1～159のいずれかに記載の複合体。

[166] LまたはL'が原子である、実施形態1～159のいずれかに記載の複合体。

[167] 各Lが式(D-L-I)：

[化178]



10

20

30

40

50

{式中、 L^A は、式 $G^{A1} - (Z^{A1})_{g1} - (Y^{A1})_{h1} - (Z^{A2})_{i1} - (Y^{A2})_{j1} - (Z^{A3})_{k1} - (Y^{A3})_{l1} - (Z^{A4})_{m1} - (Y^{A4})_{n1} - (Z^{A5})_{o1} - G^{A2}$ で表され、

L^B は、式 $G^{B1} - (Z^{B1})_{g2} - (Y^{B1})_{h2} - (Z^{B2})_{i2} - (Y^{B2})_{j2} - (Z^{B3})_{k2} - (Y^{B3})_{l2} - (Z^{B4})_{m2} - (Y^{B4})_{n2} - (Z^{B5})_{o2} - G^{B2}$ で表され、

L^C は、式 $G^{C1} - (Z^{C1})_{g3} - (Y^{C1})_{h3} - (Z^{C2})_{i3} - (Y^{C2})_{j3} - (Z^{C3})_{k3} - (Y^{C3})_{l3} - (Z^{C4})_{m3} - (Y^{C4})_{n3} - (Z^{C5})_{o3} - G^{C2}$ で表され、

G^{A1} はQとの結合であり、

G^{A2} はA1との結合であり、

G^{B1} はQとの結合であり、

G^{B2} はA2との結合であり、

G^{C1} はQとの結合であり、

G^{C2} は、Eとの結合であり、またはEに複合している官能基と反応することができる官能基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、

Z^{A1} 、 Z^{A2} 、 Z^{A3} 、 Z^{A4} 、 Z^{A5} 、 Z^{B1} 、 Z^{B2} 、 Z^{B3} 、 Z^{B4} 、 Z^{B5} 、 Z^{C1} 、 Z^{C2} 、 Z^{C3} 、 Z^{C4} 及び Z^{C5} の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、

Y^{A1} 、 Y^{A2} 、 Y^{A3} 、 Y^{A4} 、 Y^{B1} 、 Y^{B2} 、 Y^{B3} 、 Y^{B4} 、 Y^{C1} 、 Y^{C2} 、 Y^{C3} 及び Y^{C4} の各々は独立して、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、

Rⁱは、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリアル、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリアルであり、

$g1$ 、 $h1$ 、 $i1$ 、 $j1$ 、 $k1$ 、 $l1$ 、 $m1$ 、 $n1$ 、 $o1$ 、 $g2$ 、 $h2$ 、 $i2$ 、 $j2$ 、 $k2$ 、 $l2$ 、 $m2$ 、 $n2$ 、 $o2$ 、 $g3$ 、 $h3$ 、 $i3$ 、 $j3$ 、 $k3$ 、 $l3$ 、 $m3$ 、 $n3$ 及び $o3$ の各々は独立して0または1であり、

Qは、窒素原子、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-

10

20

30

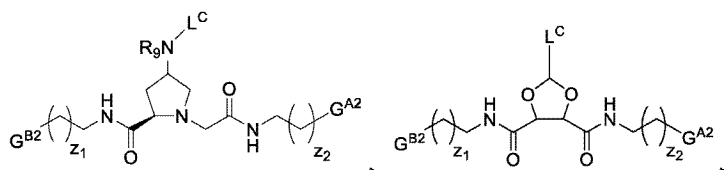
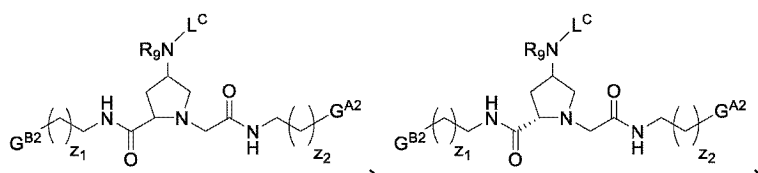
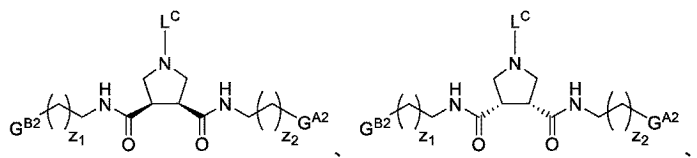
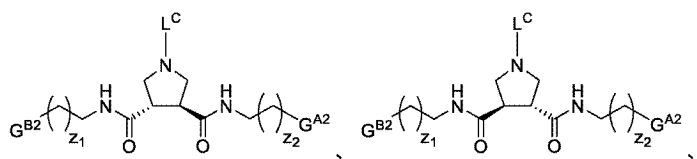
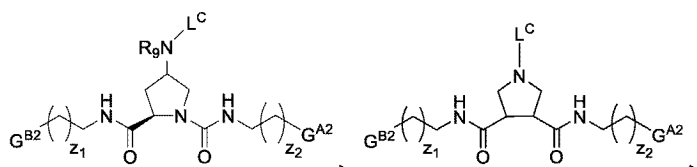
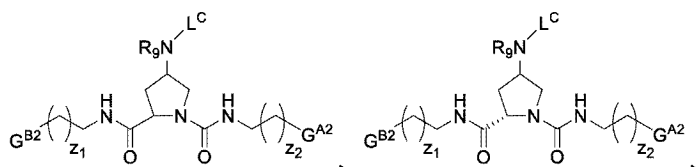
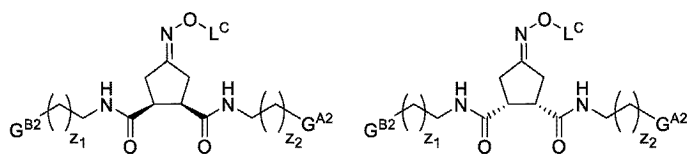
40

50

で表される、実施形態 1 ～ 166 のいずれかに記載の複合体。

[化 1 7 9]





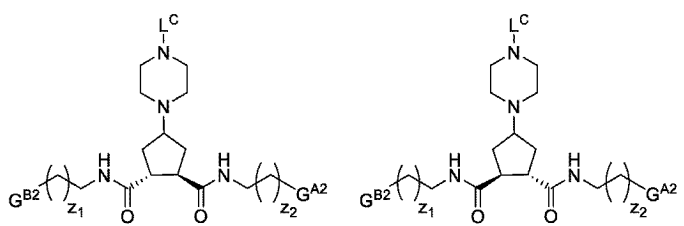
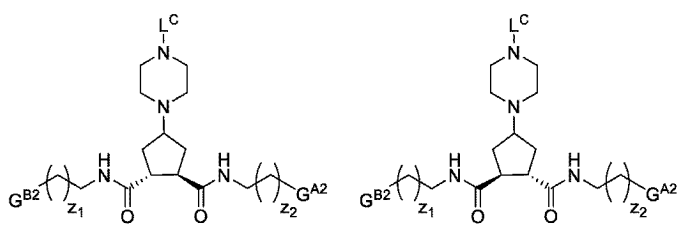
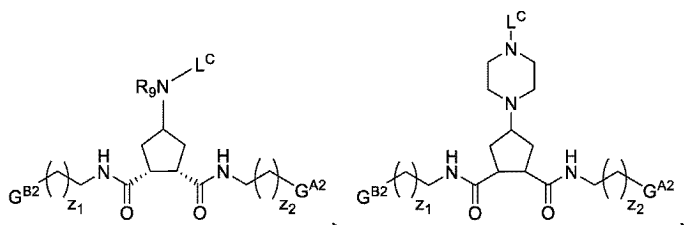
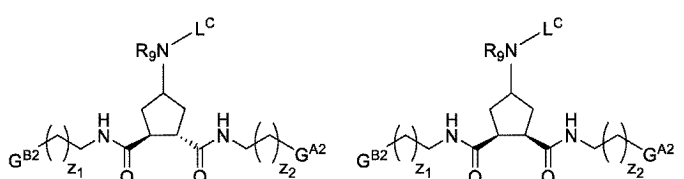
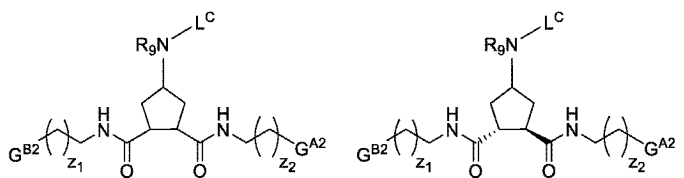
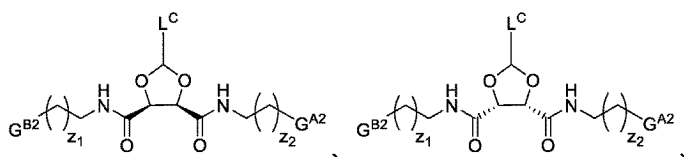
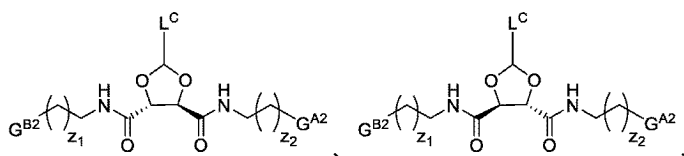
10

20

30

40

50



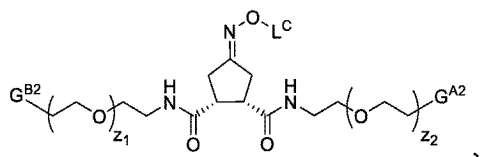
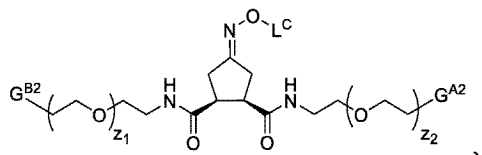
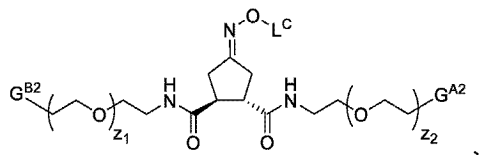
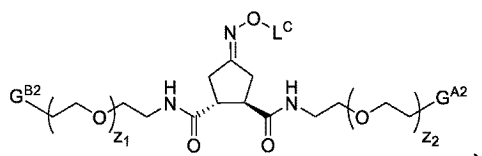
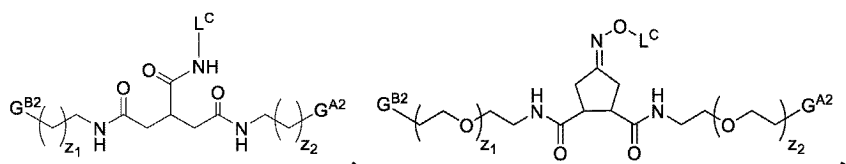
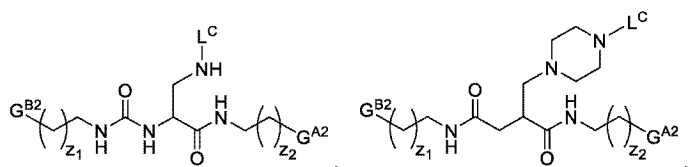
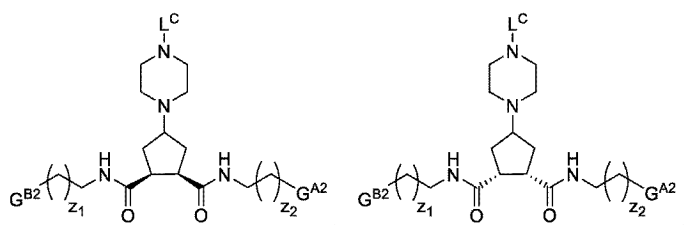
10

20

30

40

50



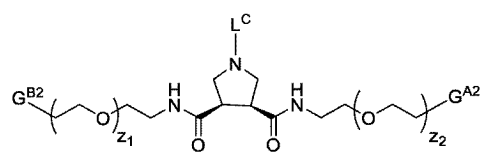
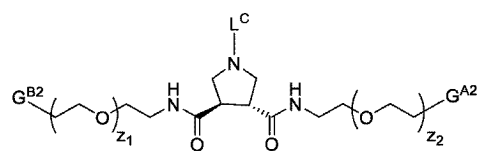
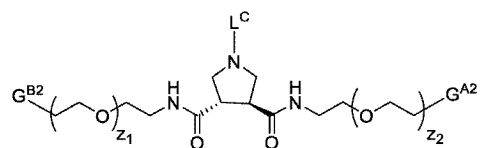
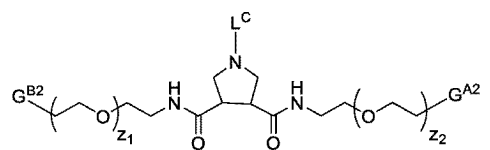
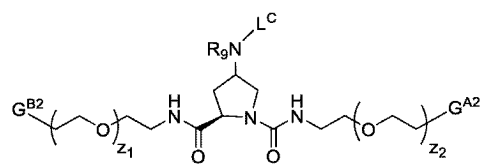
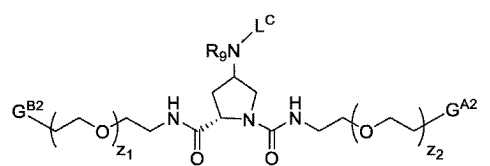
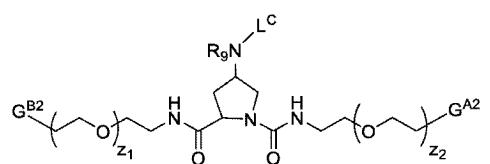
10

20

30

40

50



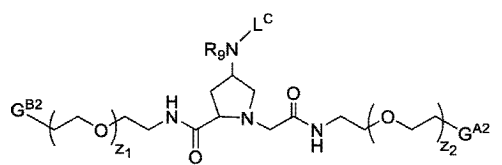
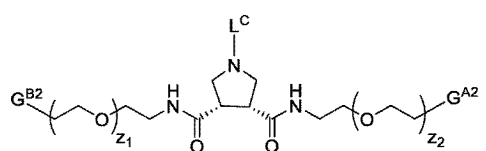
10

20

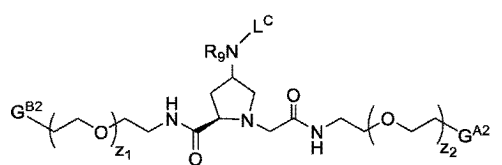
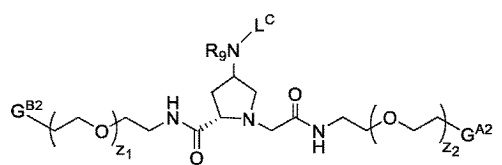
30

40

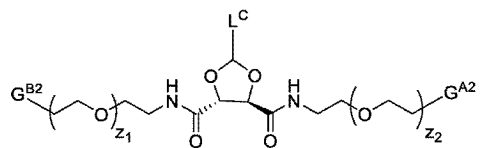
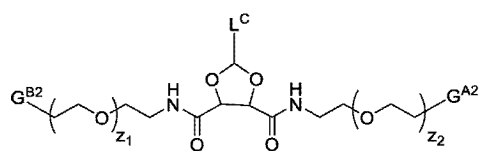
50



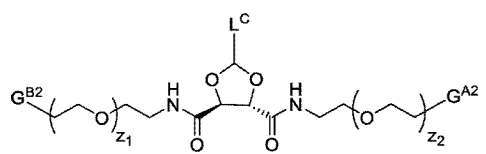
10



20

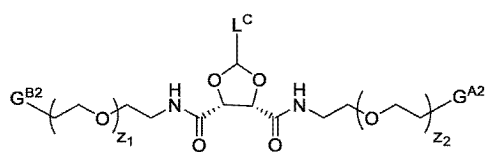
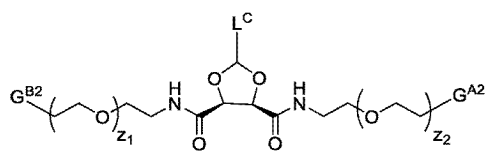


30

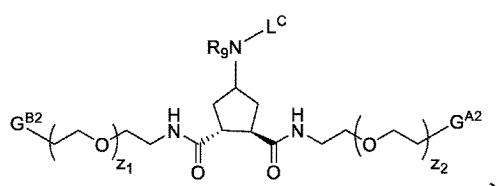
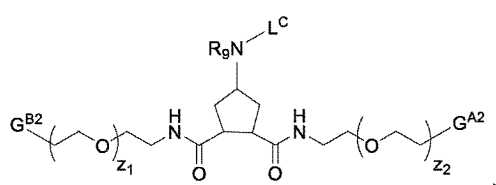


40

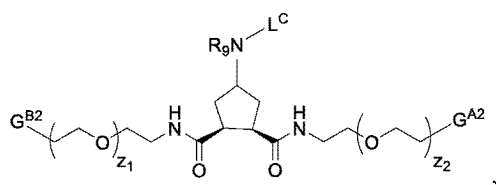
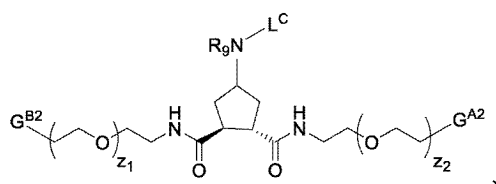
50



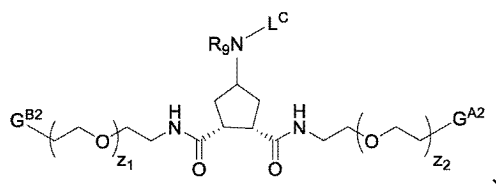
10



20

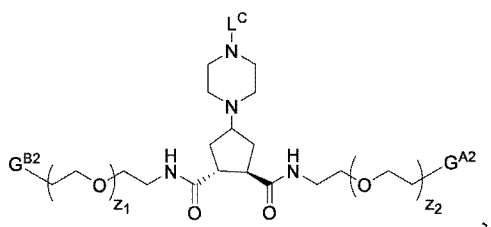
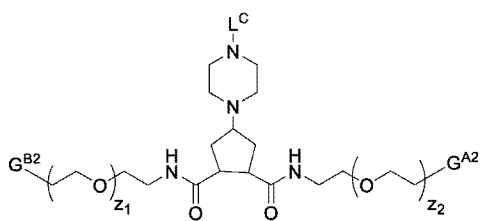


30

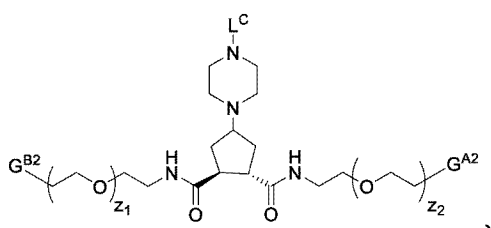


40

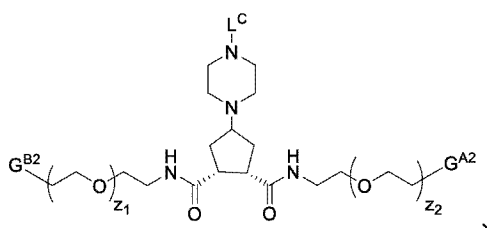
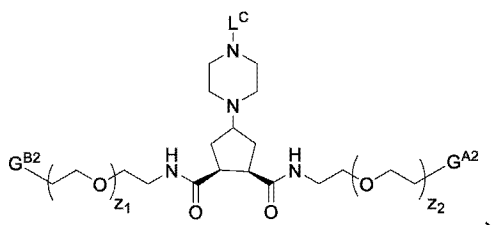
50



10



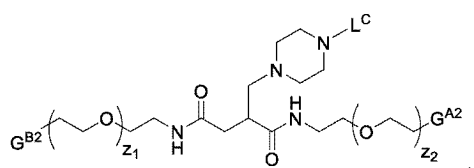
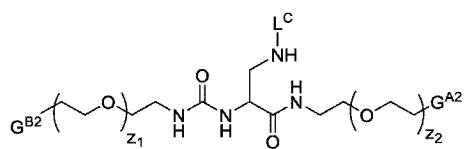
20



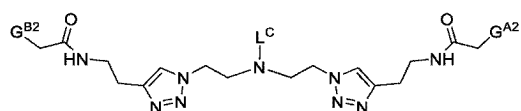
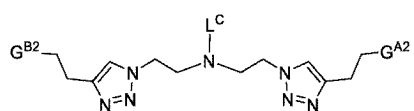
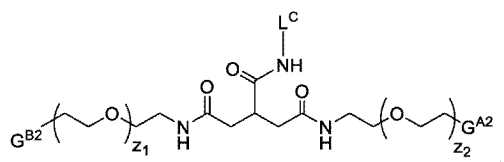
30

40

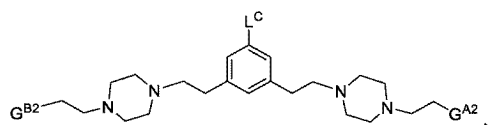
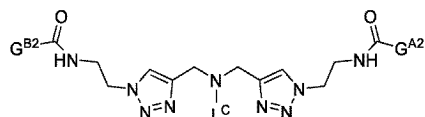
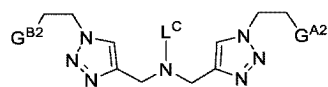
50



10



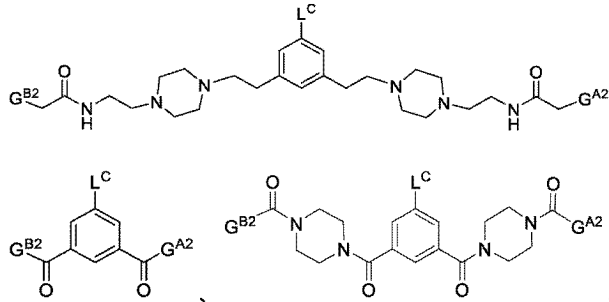
20



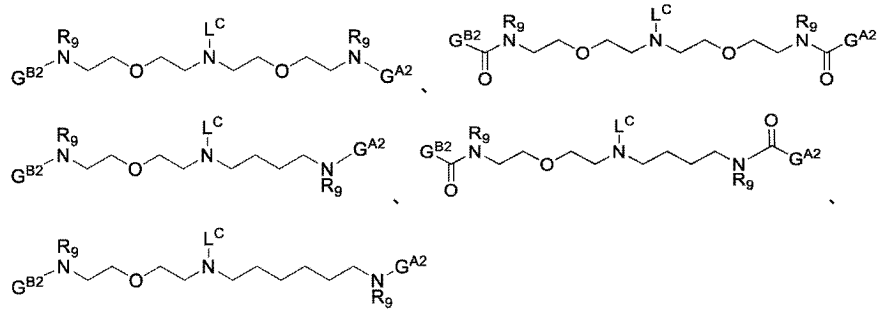
30

40

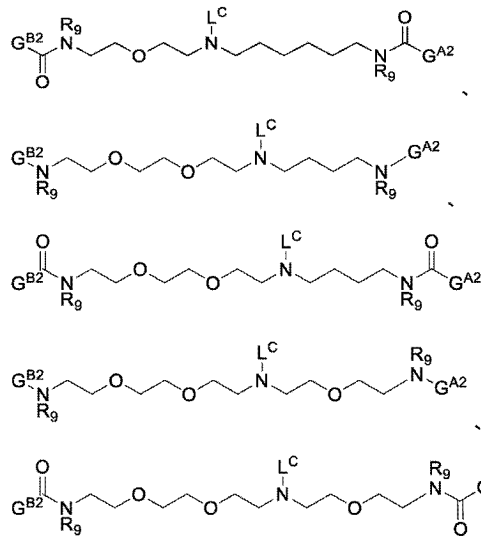
50



10



20



30

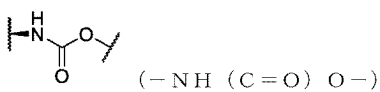
〔式中、 z_1 及び z_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数であり、

R_9 は、H、C1－C20アルキル、C3－C20シクロアルキル、C3－C20ヘテロシクロアルキル、C5－C15アリール、及びC2－C15ヘテロアリールから選択される〕

から選択される、実施形態 167 に記載の複合体。

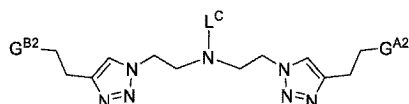
[169] Yが

[化180]



であり、Lが

[化181]

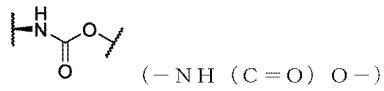


50

である、実施形態 168 に記載の複合体。

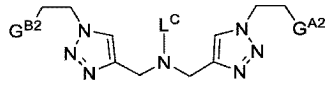
[170] Yが

[化182]



であり、Lが

[化183]

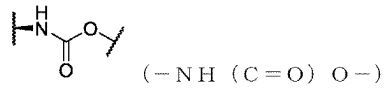


10

である、実施形態 168 に記載の複合体。

[171] Yが

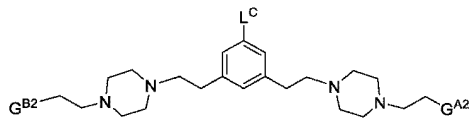
[化184]



20

であり、Lが

[化185]



である、実施形態 168 に記載の複合体。

[172] Yが

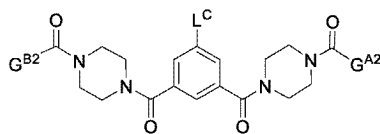
[化186]



30

であり、Lが

[化187]

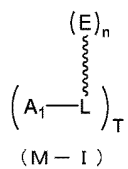


40

である、実施形態 168 に記載の複合体。

[173] 式 (M-I) で表される複合体：

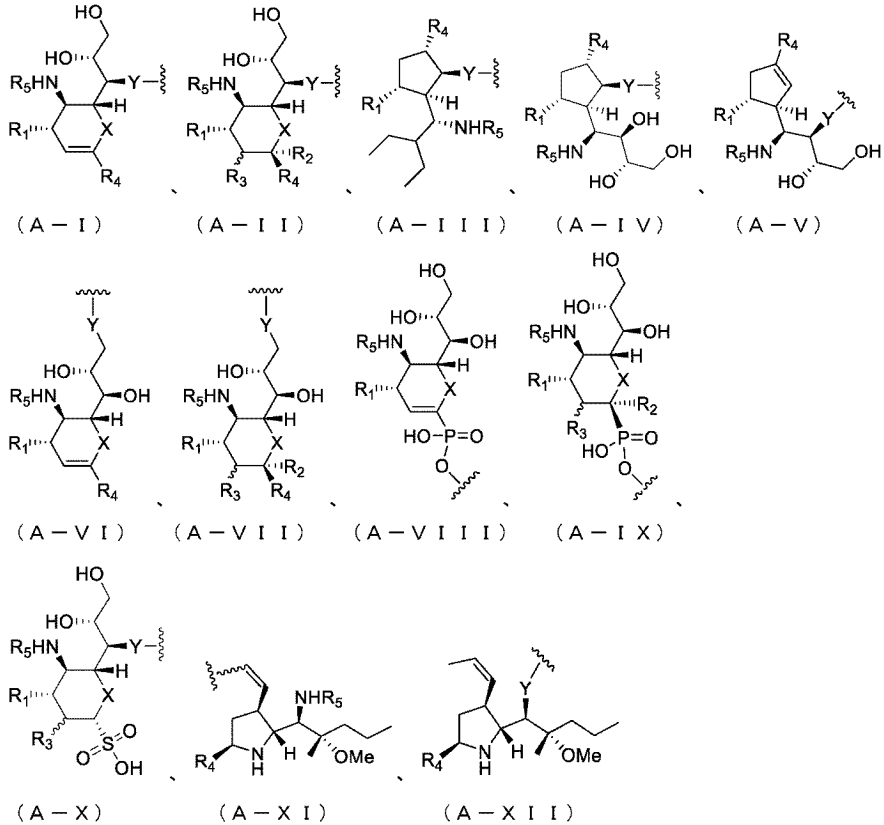
[化188]



〔式中、各 A₁ は独立して式 (A-I) ~ (A-XII) :

50

[化 1 8 9]



10

20

のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

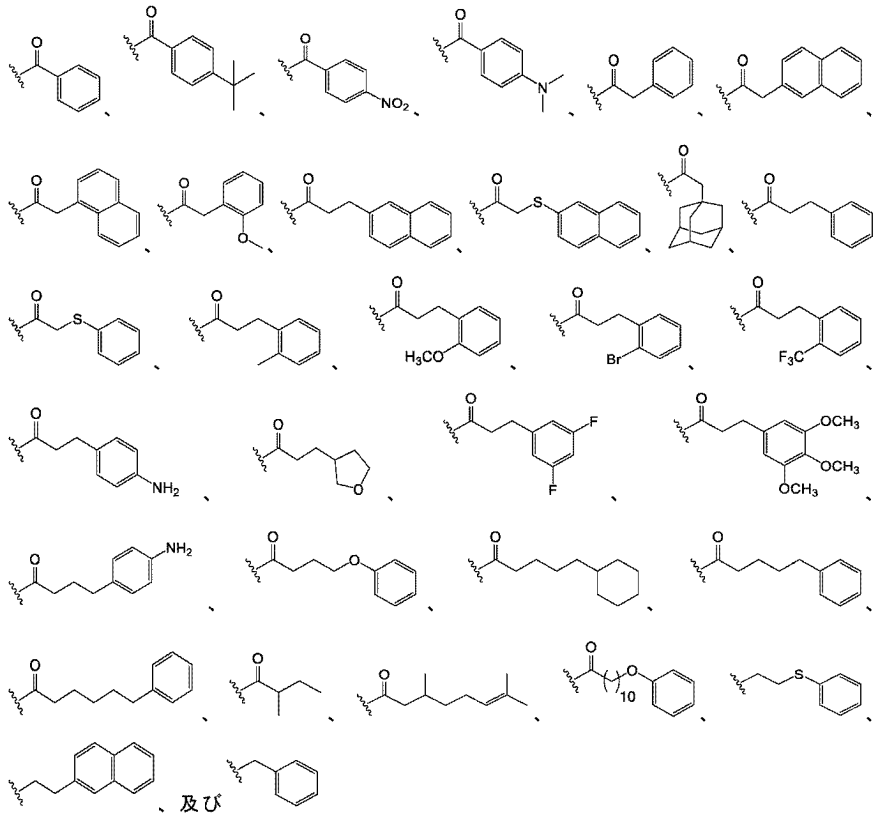
R_6 は、

[化 1 9 0]

30

40

50



10

20

から選択され、

R_7 は、 H 、 $C_1 - C_{20}$ アルキル、 $C_3 - C_{20}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C_3 - C_{20}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_5 - C_{15}$ アリール、及び $C_2 - C_{15}$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は、 Fc ドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

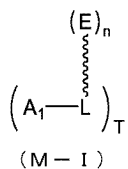
n は 1 または 2 であり、

T は 1 ~ 20 の整数であり、

L は、 E 及び A_1 の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩。

[174] 式 (M-I) で表される複合体：

[化191]

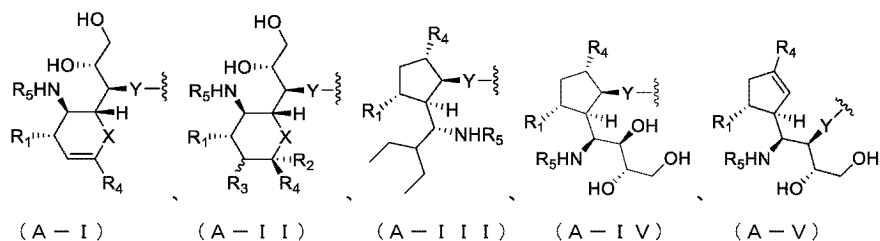


40

[式中、各 A_1 は独立して式 (A-I) ~ (A-V)：

[化192]

50



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

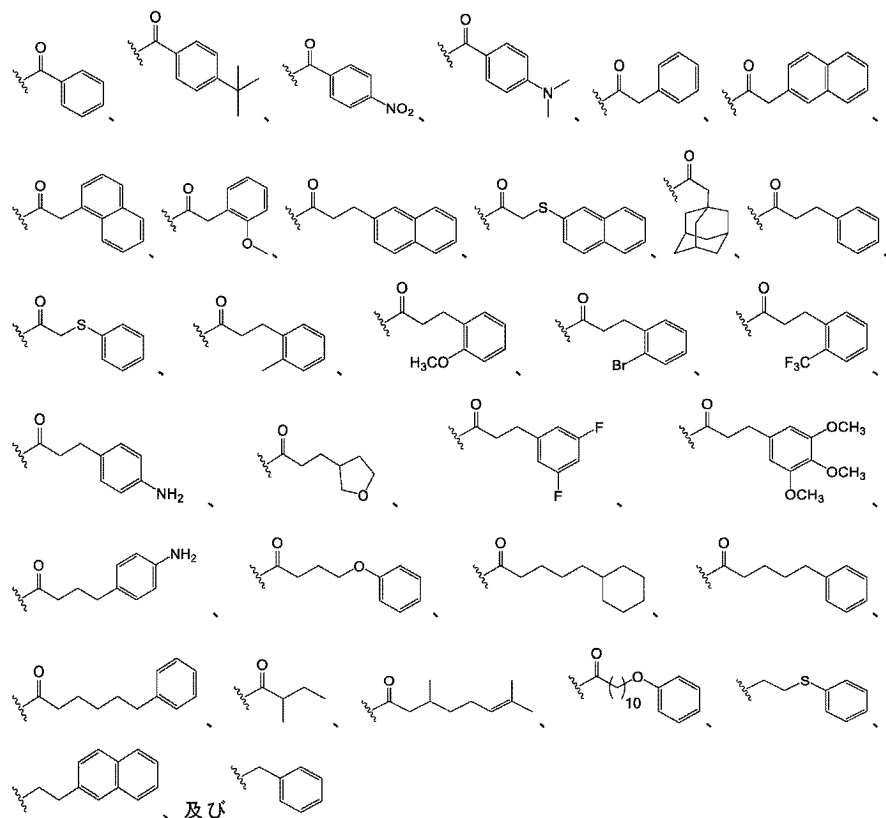
X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から

選択され、

R_6 は、

[化193]



から選択され、

R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

R_8 は、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択され、

各 E は、 Fc ドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

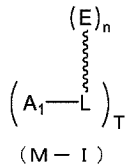
n は 1 または 2 であり、

T は 1 ~ 20 の整数であり、

L は、 E 及び A_1 の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩。

[175] 式 (M-I) で表される複合体：

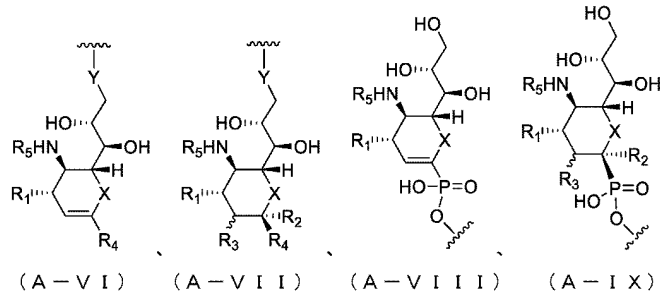
[化 194]



10

[式中、各 A_1 は独立して式 (A-VI) ~ (A-IX)：

[化 195]



20

のいずれか 1 つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

Y は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-O(C=O)NR_7-$ 、 $-O(C=S)NR_7-$ 、 $-O(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-NH(C=O)-$ 、 $-NH(C=NH)-$ 、 $-NH(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(C=NH)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)NR_7-$ 、 $-NH(C=S)-$ 、 $-OCH_2(C=O)NR_7-$ 、 $-NH(SO_2)-$ 、 $-NH(SO_2)NR_7-$ 、 $-OR_8-$ 、 $-NHR_8-$ 、及び $-SR_8-$ から選択され、

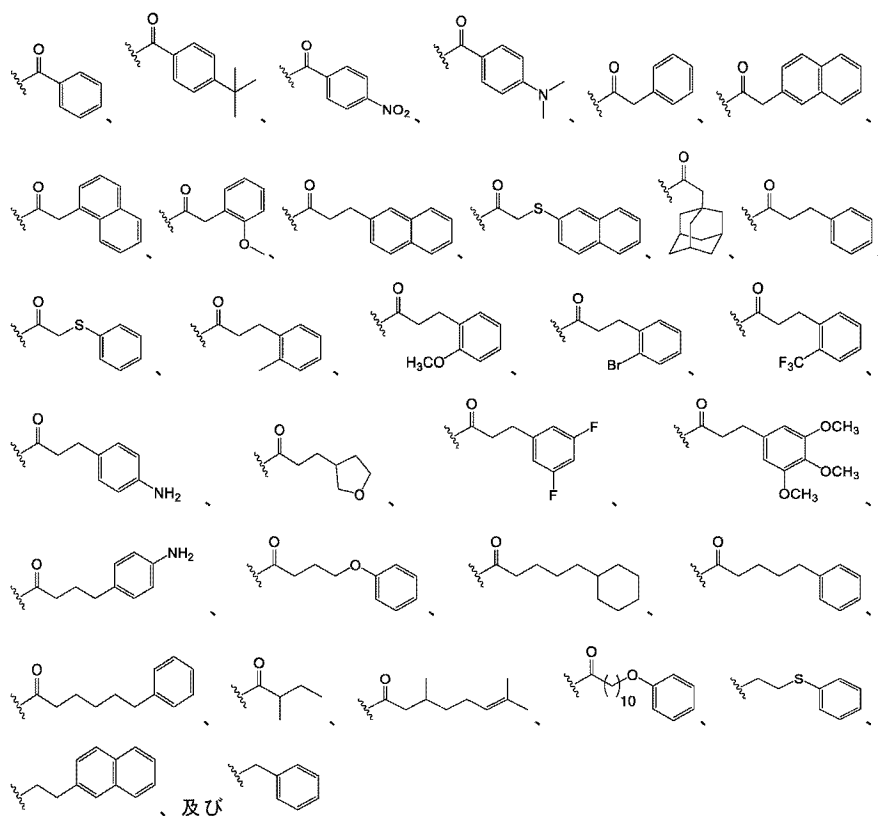
R_6 は、

[化 196]

30

40

50



から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

各 E は、Fcドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドを含み、

n は 1 または 2 であり、

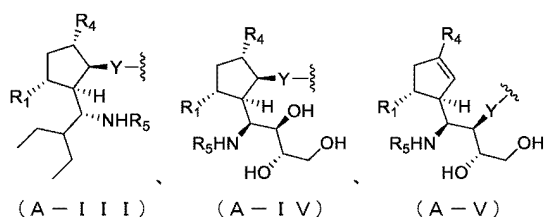
Tは1～20の整数であり、

L は、E 及び A₁ の各々に共有結合しているリンカーである）、またはその薬学的に許容される塩。

[176] Tが2～20の整数であり、

E が 1 つ以上の第 1 A₁ - L 部分と複合しており、各 A₁ が独立して式 (A - I I I) ~ (A - V) :

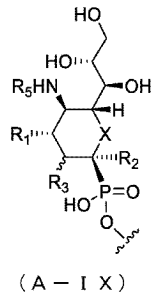
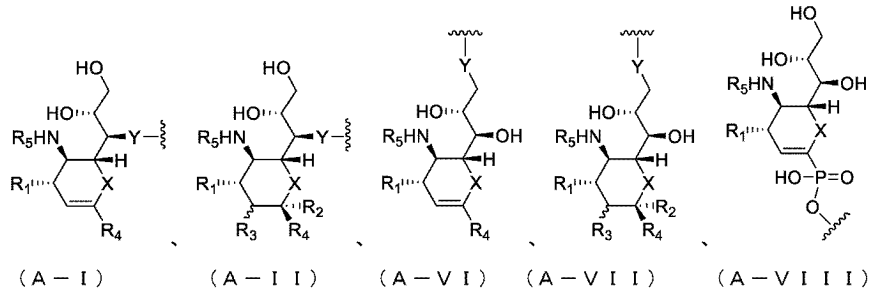
[化 1 9 7]



のいずれか1つから選択され、

E が 1 つ以上の第 2 $A_1 - L - A_2$ 部分と複合しており、各 A_1 が独立して式 (A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII) 及び (A-IX) :

[化 1 9 8]



のいずれか1つから選択される、

実施形態173～175のいずれかに記載の複合体。

[177] 各々の前記第1A₁～L部分がEの表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合しており、各々の前記第2A₁～L部分がEの表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合している、実施形態176に記載の複合体。

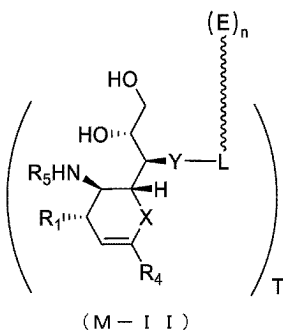
[178] 各々の前記第1A₁～L部分がEの表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合しており、各々の前記第2A₁～L部分がEの表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合している、実施形態176に記載の複合体。

[179] Eに複合している第1A₁～L部分の数が1～10の整数である、実施形態176～178のいずれかに記載の複合体。

[180] Eに複合している第2A₁～L部分の数が1～10の整数である、実施形態176～179のいずれかに記載の複合体。

[181] 前記複合体が式(M-II)：

[化199]



で表される、実施形態173もしくは実施形態174に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[182] 前記複合体が式(M-II-1)：

[化200]

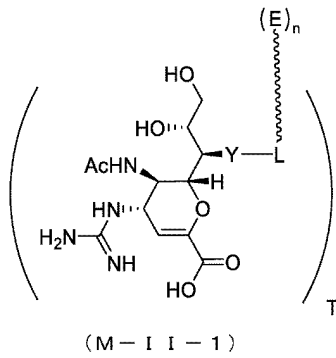
10

20

30

40

50

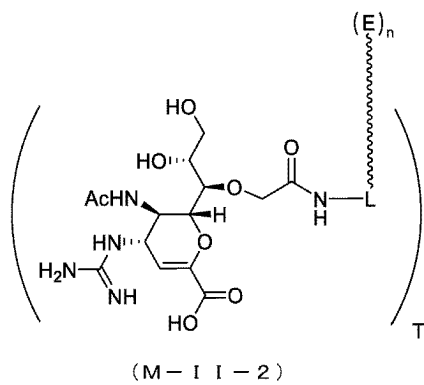


10

で表される、実施形態 181 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[183] 前記複合体が式 (M-III-2) :

[化201]

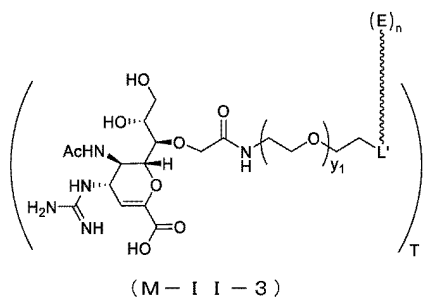


20

で表される、実施形態 182 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[184] 前記複合体が式 (M-III-3) :

[化202]



30

〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ は 1 ~ 20 の整数である〕

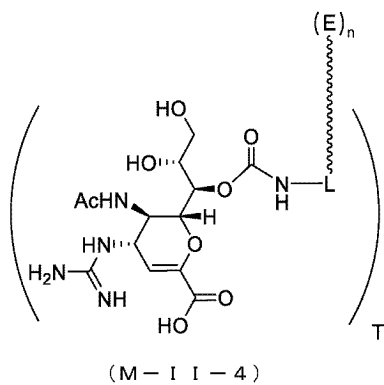
40

で表される、実施形態 183 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[185] 前記複合体が式 (M-III-4) :

[化203]

50

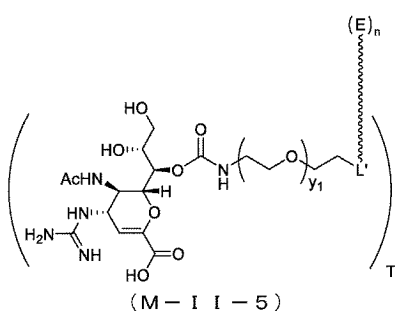


10

で表される、実施形態 182 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[186] 前記複合体が式 (M-I-5) :

[化 204]



20

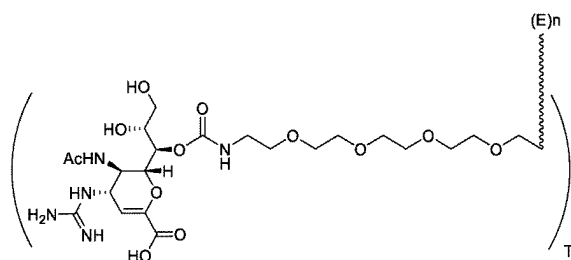
〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ は 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 185 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[187] 前記複合体が

[化 205]



30

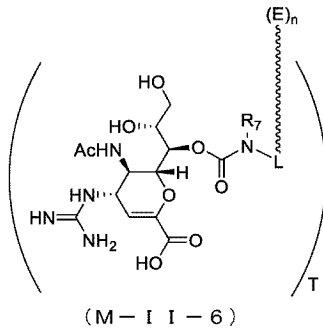
の構造を有する、実施形態 186 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[188] 前記複合体が式 (M-I-6) :

[化 206]

40

50



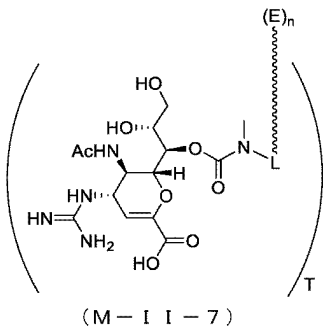
10

〔式中、 R_7 は、 H 、 $C1-C20$ アルキル、 $C3-C20$ シクロアルキル、 $C3-C20$ ヘテロシクロアルキル、 $C5-C15$ アリール、及び $C2-C15$ ヘテロアリールから選択される〕

で表される、実施形態181に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[189] 前記複合体が式(M-II-7)：

[化207]

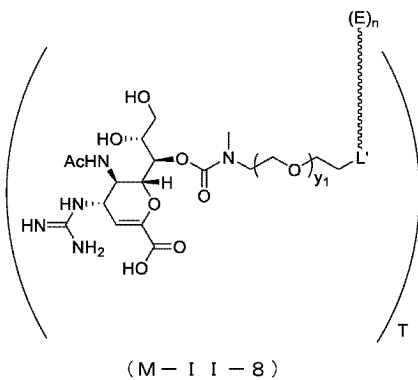


20

で表される、実施形態188に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[190] 前記複合体が式(M-II-8)：

[化208]



30

〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 は1～20の整数である〕

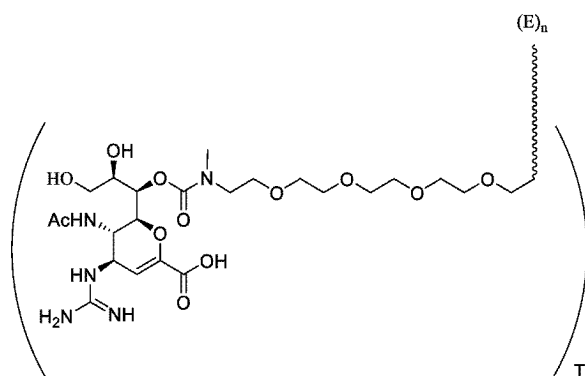
で表される、実施形態188に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[191] 前記複合体が

[化209]

40

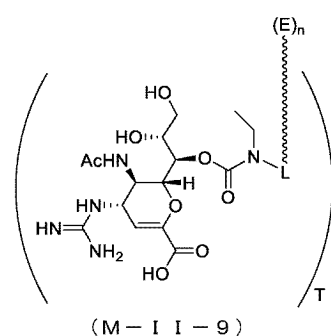
50



の構造を有する、実施形態 190 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[192] 前記複合体が式 (M-I I-9) :

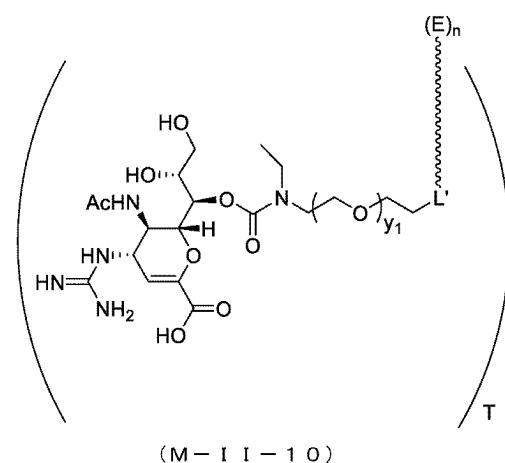
[化 2 1 0]



で表される、実施形態 188 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[1 9 3] 前記複合体が式 (M-I I-10) :

[化 2 1 1]



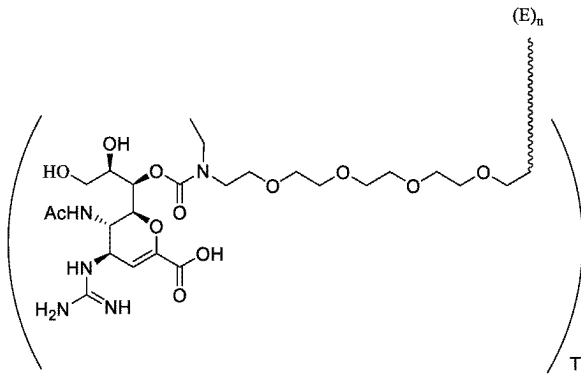
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 は $1 \sim 20$ の整数である)

で表される、実施形態 192 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[194] 前記複合体が構造

[化 2 1 2]

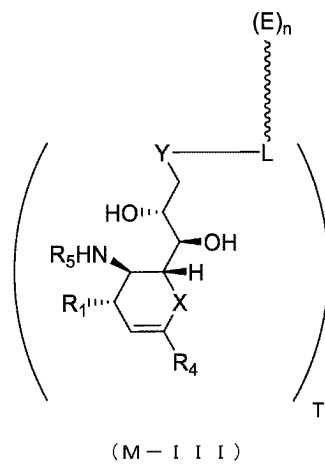


10

を有する、実施形態 193 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[195] 前記複合体が式 (M-III) :

[化 213]

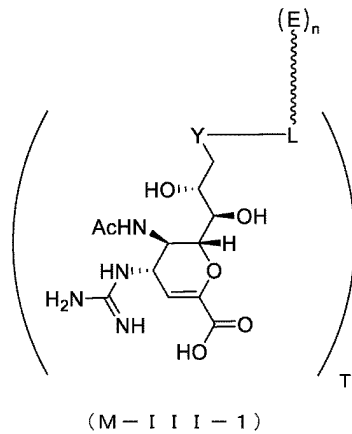


20

で表される、実施形態 174 もしくは実施形態 175 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[196] 前記複合体が式 (M-III-1) :

[化 214]



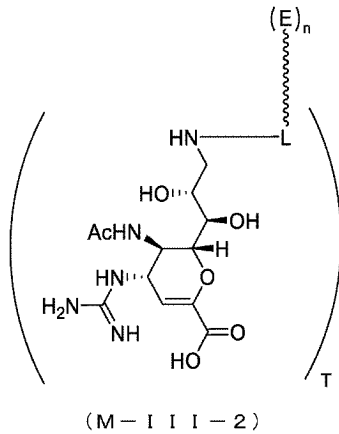
40

で表される、実施形態 195 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[197] 前記複合体が式 (M-III-2) :

[化 215]

50

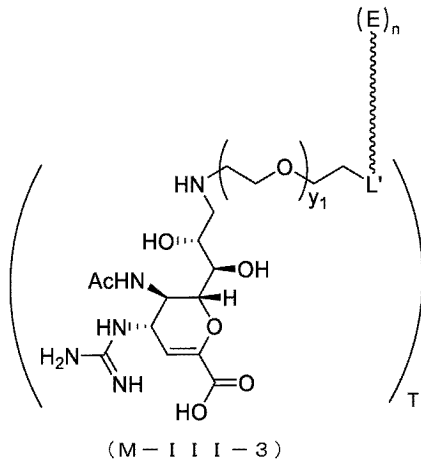


10

で表される、実施形態 196 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[198] 前記複合体が式 (M-III-3) :

[化 216]



20

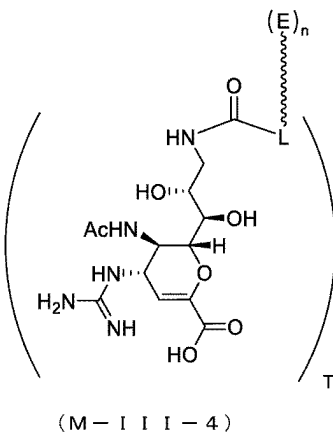
〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 197 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[199] 前記複合体が式 (M-III-4) :

[化 217]



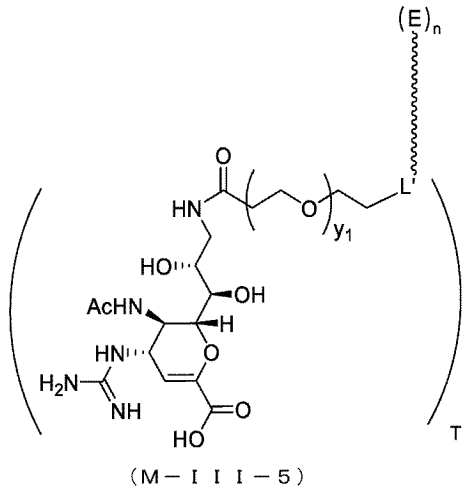
40

で表される、実施形態 196 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[200] 前記複合体が式 (M-III-5) :

50

[化 2 1 8]



10

〔式中、L' はLの残部であり、

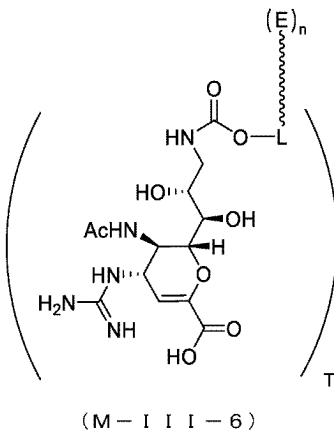
y₁及びy₂は各々独立して1～20の整数である〕

で表される、実施形態199に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[201] 前記複合体が式(M-III-6)：

20

[化 2 1 9]

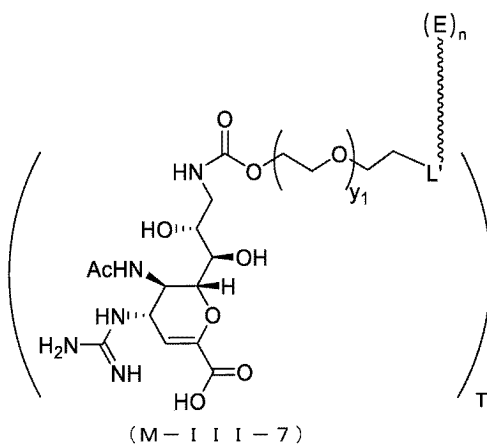


30

で表される、実施形態196に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[202] 前記複合体が式(M-III-7)：

[化 2 2 0]



40

50

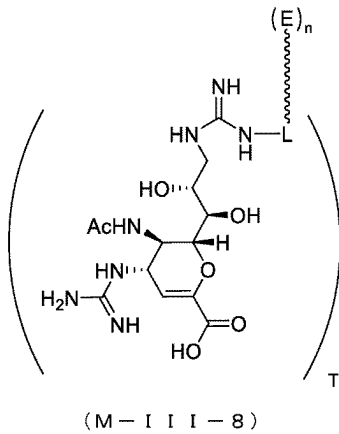
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 201 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔203〕 前記複合体が式 (M-III-8) :

〔化 221〕

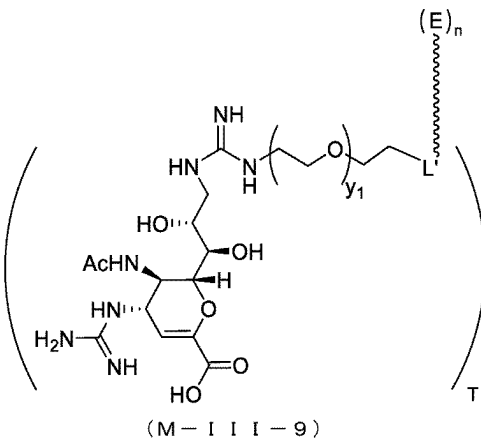


10

で表される、実施形態 196 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔204〕 前記複合体が式 (M-III-9) :

〔化 222〕



30

〔式中、 L' は L の残部であり、 a 及び d 3

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

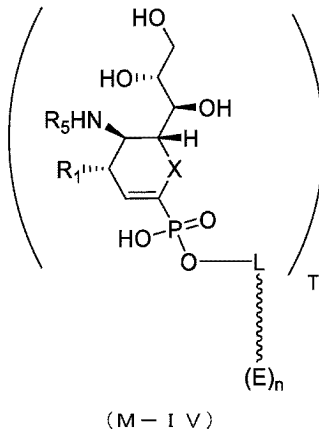
で表される、実施形態 203 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔205〕 前記複合体が式 (M-IV) :

〔化 223〕

40

50

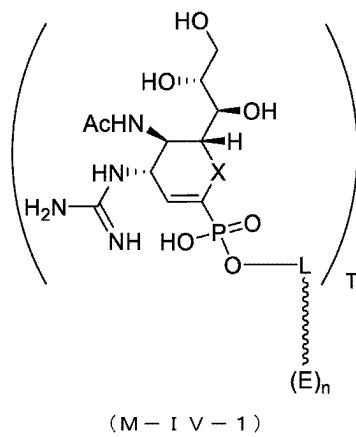


10

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[206] 前記複合体が式 (M-IV-1) :

[化 224]

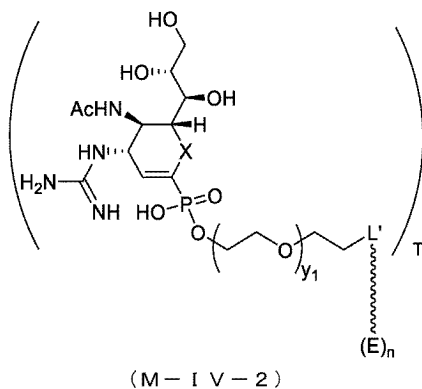


20

で表される、実施形態 205 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[207] 前記複合体が式 (M-IV-2) :

[化 225]



40

〔式中、L' は L の残部であり、

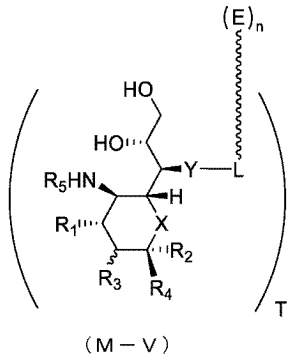
y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 206 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[208] 前記複合体が式 (M-V) :

[化 226]

50

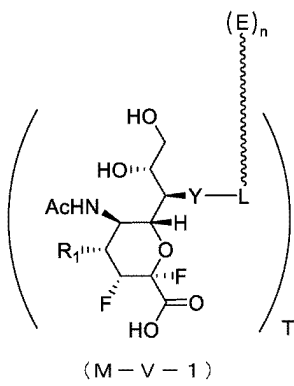


10

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[209] 前記複合体が式 (M-V-1) :

[化227]

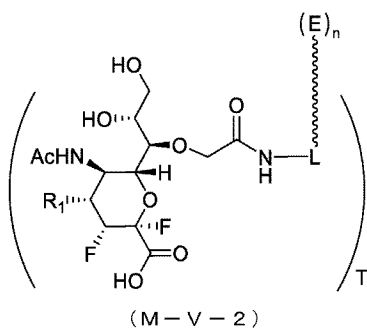


20

で表される、実施形態 208 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[210] 前記複合体が式 (M-V-2) :

[化228]

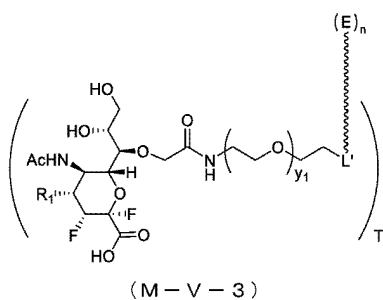


30

で表される、実施形態 209 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[211] 前記複合体が式 (M-V-3) :

[化229]



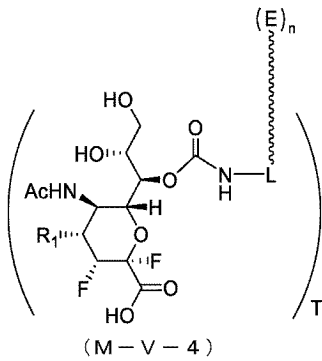
50

〔式中、 L' は L の残部であり、
 y_1 は 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 210 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[212] 前記複合体が式 (M-V-4) :

[化 230]

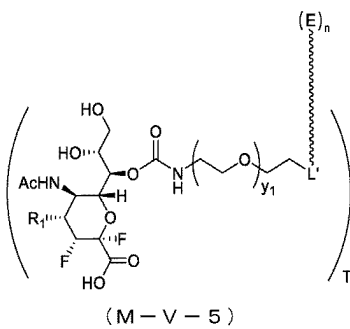


10

で表される、実施形態 209 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[213] 前記複合体が式 (M-V-5) :

[化 231]



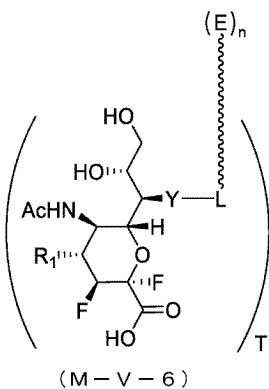
20

〔式中、 L' は L の残部であり、
 y_1 は 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 212 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[214] 前記複合体が式 (M-V-6) :

[化 232]



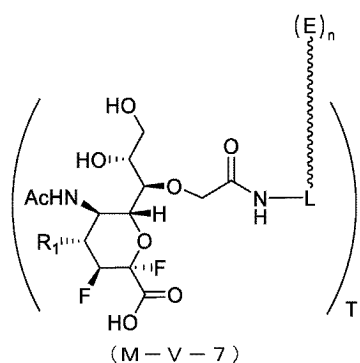
40

で表される、実施形態 208 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[215] 前記複合体が式 (M-V-7) :

[化 233]

50

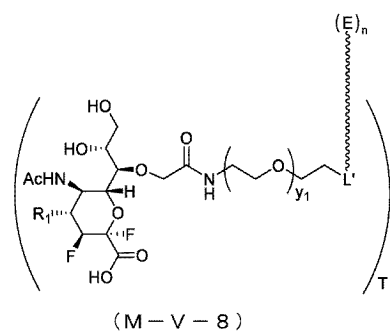


10

で表される、実施形態 2 1 4 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 1 6] 前記複合体が式 (M-V-8) :

[化 2 3 4]



20

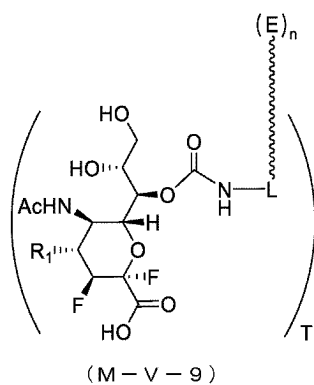
[式中、L' は L の残部であり、

y₁ は 1 ~ 20 の整数である]

で表される、実施形態 2 1 5 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 1 7] 前記複合体が式 (M-V-9) :

[化 2 3 5]



30

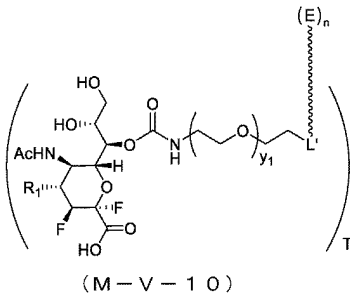
で表される、実施形態 2 1 4 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 1 8] 前記複合体が式 (M-V-10) :

[化 2 3 6]

40

50



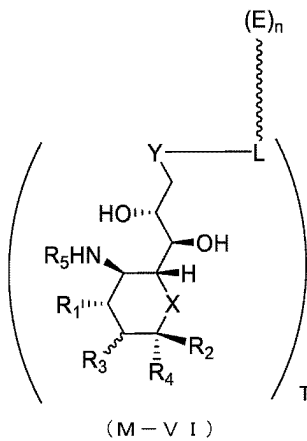
〔式中、L' はLの残部であり、

y₁ は1～20の整数である〕

で表される、実施形態217に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[219] 前記複合体が式(M-VI)：

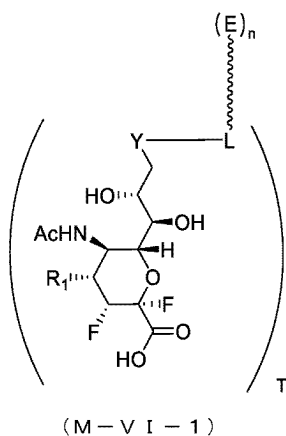
[化237]



で表される、実施形態173もしくは実施形態174に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[220] 前記複合体が式(M-VI-1)：

[化238]



で表される、実施形態219に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[221] 前記複合体が式(M-VI-2)：

[化239]

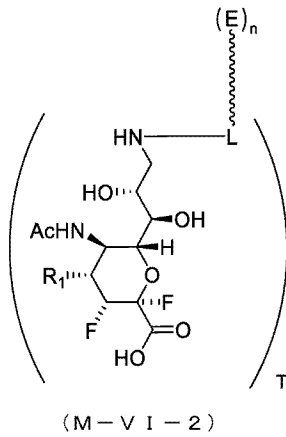
10

20

30

40

50

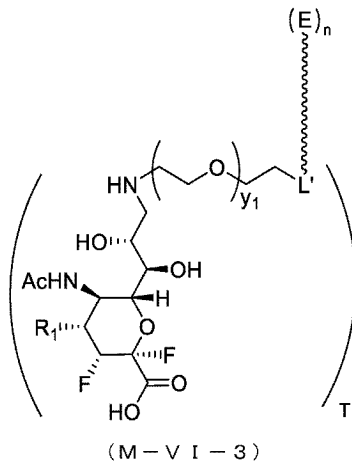


10

で表される、実施形態 220 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[222] 前記複合体が式 (M-VI-3) :

[化 240]



20

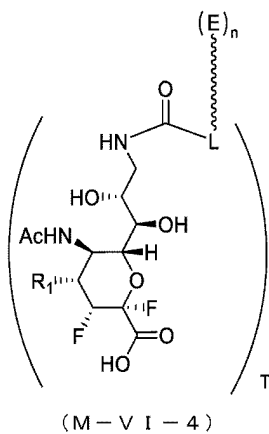
〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ 及び y₂ は各々独立して 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 221 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[223] 前記複合体が式 (M-VI-4) :

[化 241]



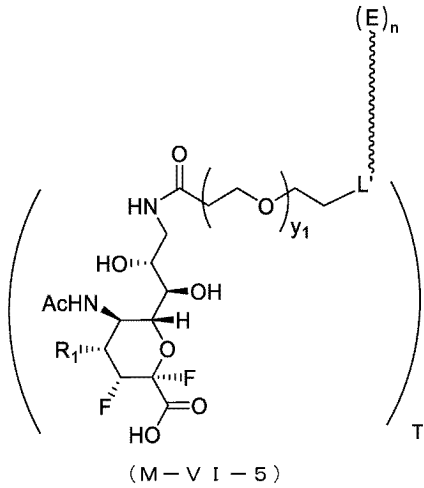
40

で表される、実施形態 220 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[224] 前記複合体が式 (M-VI-5) :

50

[化 2 4 2]



10

〔式中、L' はLの残部であり、

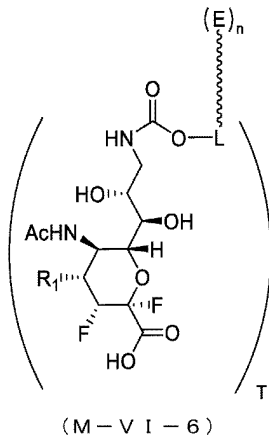
y₁ 及び y₂ は各々独立して1～20の整数である〕

で表される、実施形態223に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[225] 前記複合体が式(M-VI-6)：

20

[化 2 4 3]

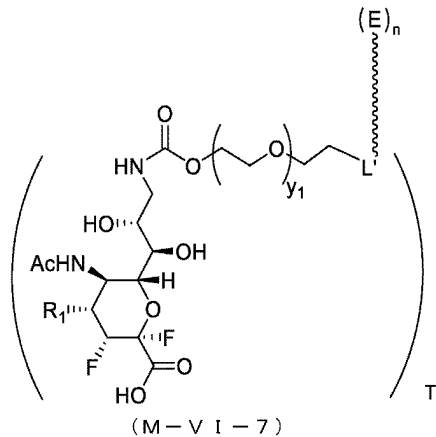


30

で表される、実施形態220に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[226] 前記複合体が式(M-VI-7)：

[化 2 4 4]



40

50

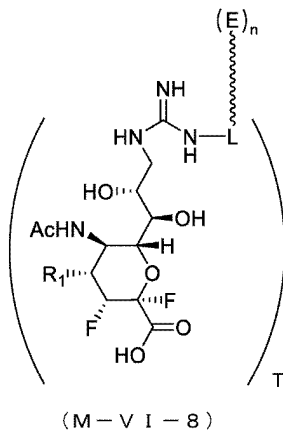
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 225 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[227] 前記複合体が式 (M-VI-8) :

[化 245]

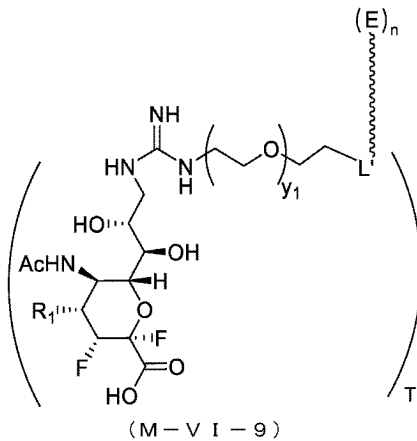


10

で表される、実施形態 220 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[228] 前記複合体が式 (M-VI-9) :

[化 246]



30

〔式中、 L' は L の残部であり、 a 及び d は

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

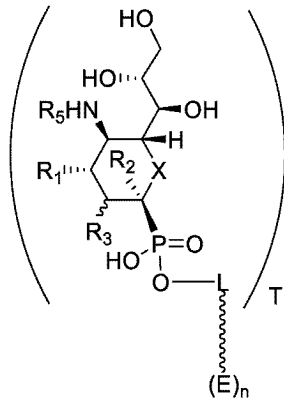
で表される、実施形態 227 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[229] 前記複合体が式 (M-VI-10) :

[化 247]

40

50



10

(M-VII)

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[230] R_1 が OH である、実施形態 173 ~ 229 のいずれかに記載の複合体。

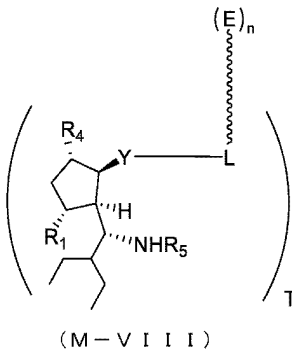
[231] R_1 が NH_2 である、実施形態 173 ~ 229 のいずれかに記載の複合体。

[232] R_1 が $-NHC(=NH)NH_2$ である、実施形態 173 ~ 229 のいずれかに記載の複合体。

[233] 前記複合体が式 (M-VIII) :

20

[化 248]

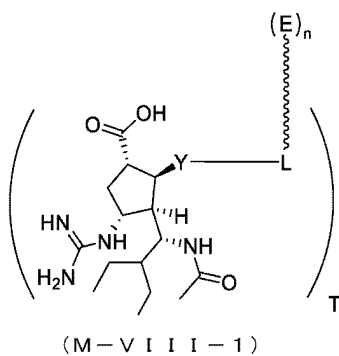


30

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[234] 前記複合体が式 (M-VIII-1) :

[化 249]



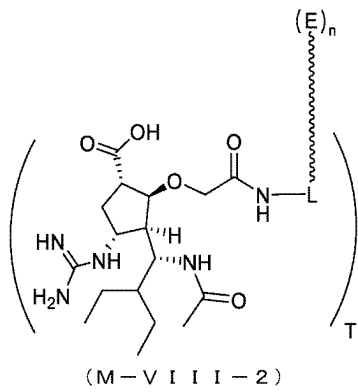
40

で表される、実施形態 233 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[235] 前記複合体が式 (M-VIII-2) :

[化 250]

50

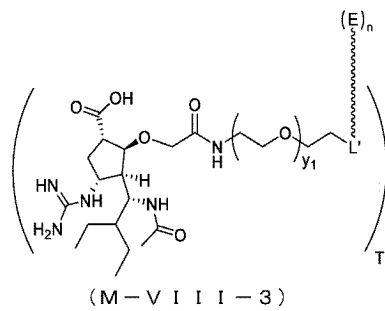


10

で表される、実施形態 234 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[236] 前記複合体が式 (M-VIII-3) :

[化 251]



20

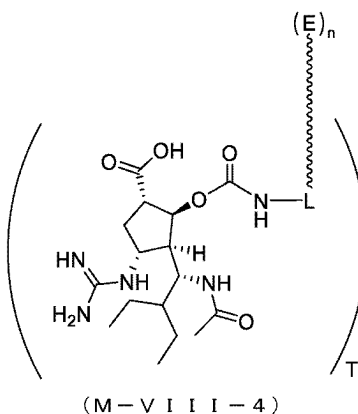
〔式中、L' は L の残部であり、

y₁ は 1 ~ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 235 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[237] 前記複合体が式 (M-VIII-4) :

[化 252]



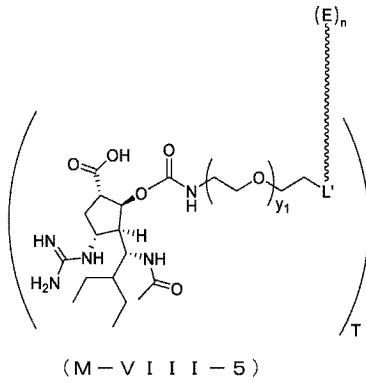
40

で表される、実施形態 234 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[238] 前記複合体が式 (M-VIII-5) :

[化 253]

50



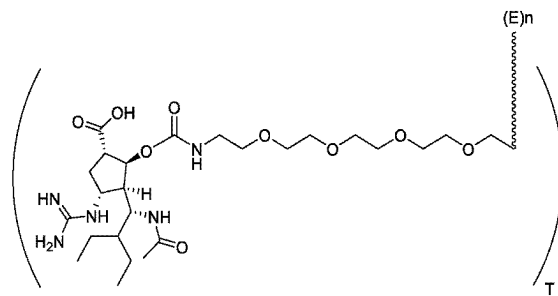
10

〔式中、L' はLの残部であり、
y₁ は1～20の整数である〕

で表される、実施形態237に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[239] 前記複合体が

[化254]

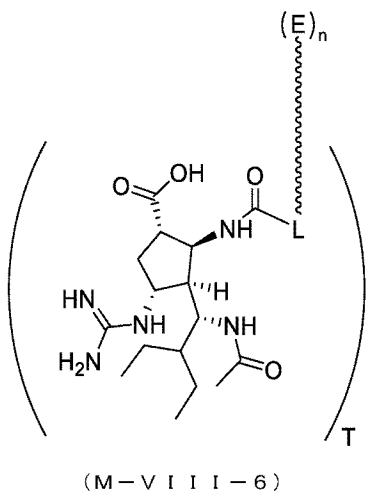


20

の構造を有する、実施形態238に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[240] 前記複合体が式(M-VIII-6)：

[化255]



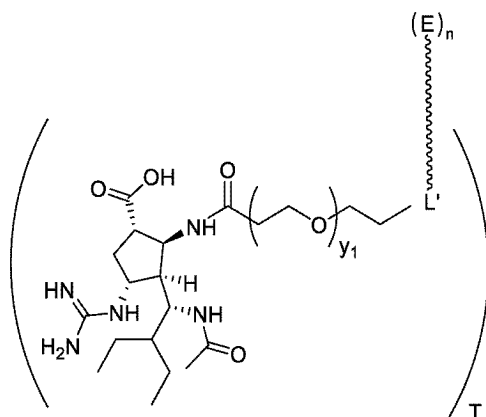
30

で表される、実施形態234に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[241] 前記複合体が式(M-VIII-7)：

[化256]

50



(M-VIII-7)

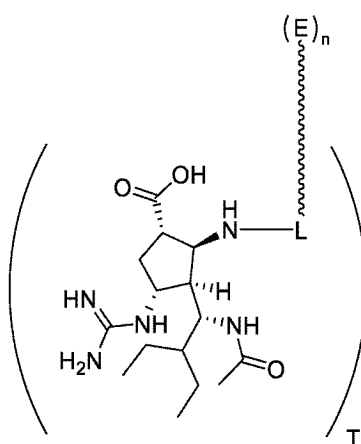
〔式中、L' はLの残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して1～20の整数である〕

で表される、実施形態240に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[242] 前記複合体が式(M-VIII-8)：

[化257]

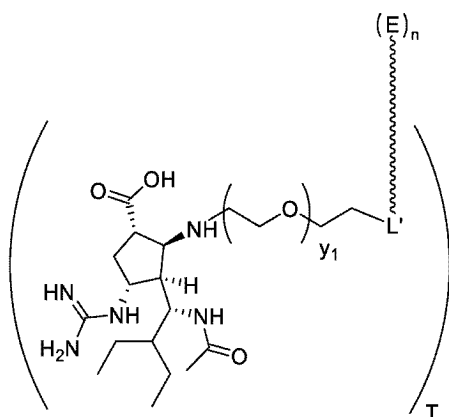


(M-VIII-8)

で表される、実施形態234に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[243] 前記複合体が式(M-VIII-9)：

[化258]



(M-VIII-9)

10

20

30

40

50

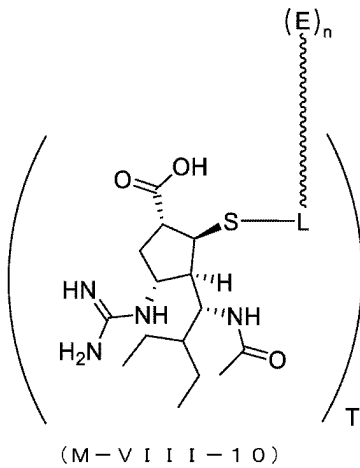
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 242 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔244〕 前記複合体が式 (M-VIII-10) :

〔化 259〕

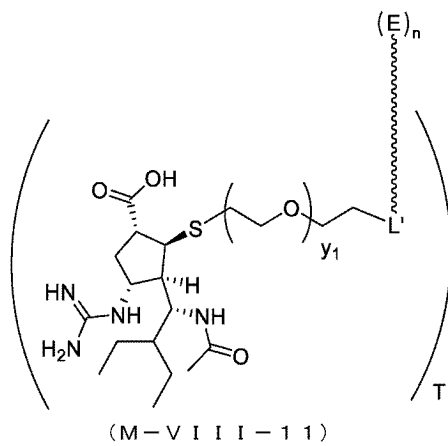


10

で表される、実施形態 234 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔245〕 前記複合体が式 (M-VIII-11) :

〔化 260〕



30

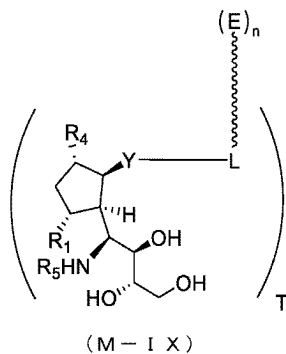
〔式中、 L' は L の残部であり、

y_1 及び y_2 は各々独立して 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 244 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

〔246〕 前記複合体が式 (M-IX) :

〔化 261〕



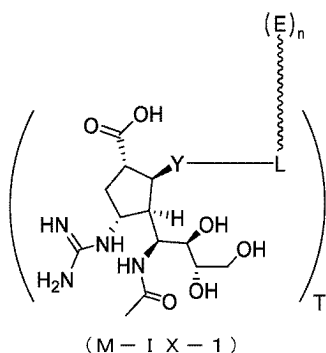
40

50

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[247] 前記複合体が式 (M-IX-1) :

[化 262]

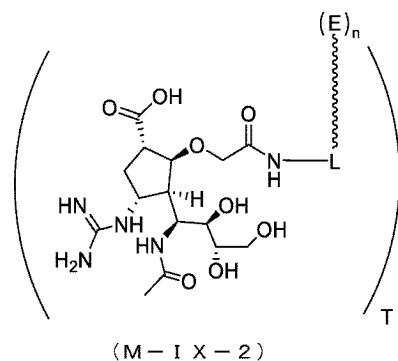


10

で表される、実施形態 246 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[248] 前記複合体が式 (M-IX-2) :

[化 263]

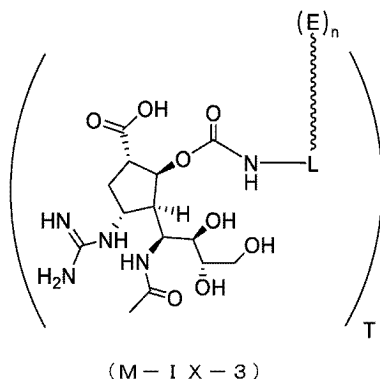


20

で表される、実施形態 247 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[249] 前記複合体が式 (M-IX-3) :

[化 264]



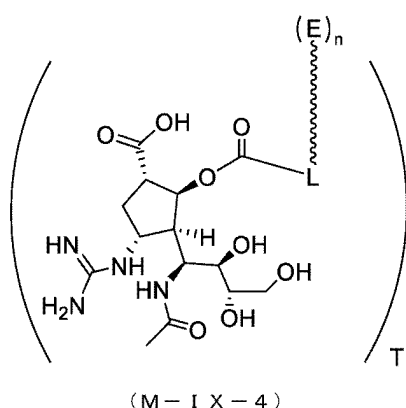
40

で表される、実施形態 247 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[250] 前記複合体が式 (M-IX-4) :

[化 265]

50

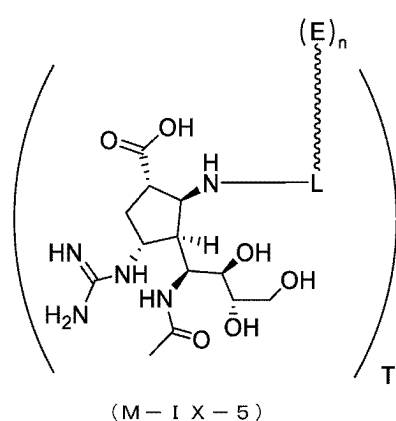


10

で表される、実施形態 2 4 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 5 1] 前記複合体が式 (M-IX-5) :

[化 2 6 6]

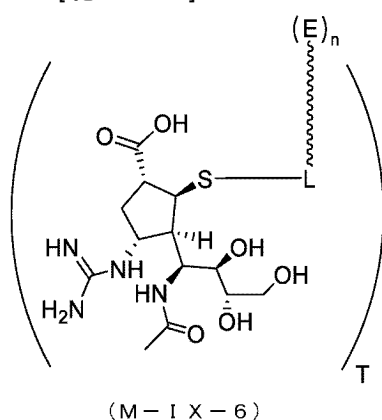


20

で表される、実施形態 2 4 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 5 2] 前記複合体が式 (M-IX-6) :

[化 2 6 7]



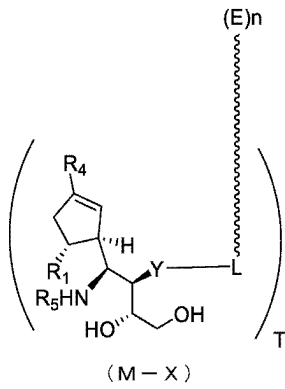
40

で表される、実施形態 2 4 7 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[2 5 3] 前記複合体が式 (M-X) :

[化 2 6 8]

50

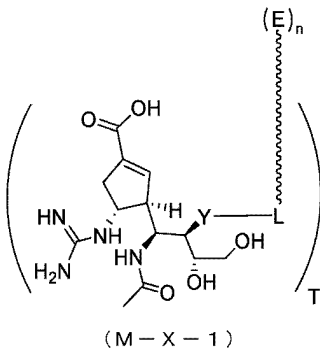


10

で表される、実施形態 173 もしくは実施形態 174 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[254] 前記複合体が式 (M-X-1) :

[化269]

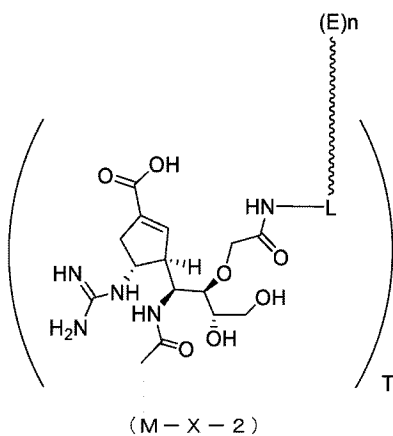


20

で表される、実施形態 253 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[255] 前記複合体が式 (M-X-2) :

[化270]



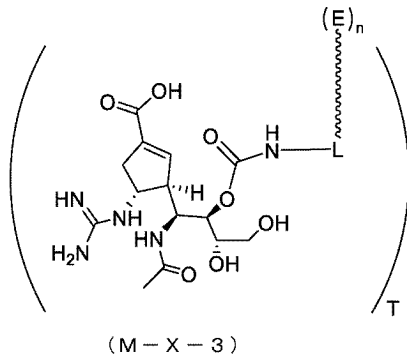
40

で表される、実施形態 254 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[256] 前記複合体が式 (M-X-3) :

[化271]

50

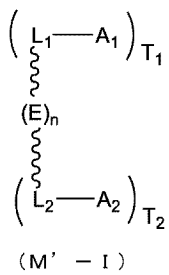


10

で表される、実施形態 254 に記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[257] 式 (M'-I) で表される複合体：

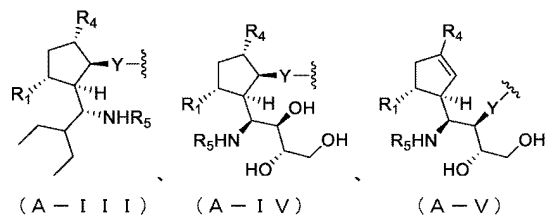
[化 272]



20

[式中、各 A₁ は独立して式 (A-III) ~ (A-V)：

[化 273]



30

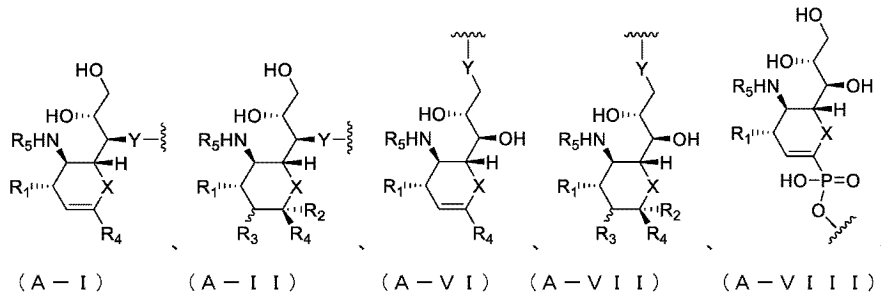
のいずれか 1 つから選択され、

各 A₂ は独立して式 (A-I)、(A-II)、(A-VI)、(A-VII)、(A-VIII) 及び (A-IX)：

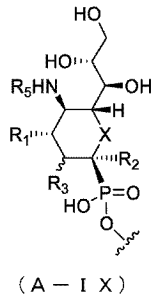
[化 274]

40

50



10



のいずれか1つから選択され、

R_1 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、及び $-NHC(=NH)NHR_6$ から選択され、

20

R_2 及び R_3 は各々独立して、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、及び $-Br$ から選択され、

R_4 は、 $-CO_2H$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ から選択され、

R_5 は、 $-COCH_3$ 、 $-COCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ から選択され、

X は、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択され、

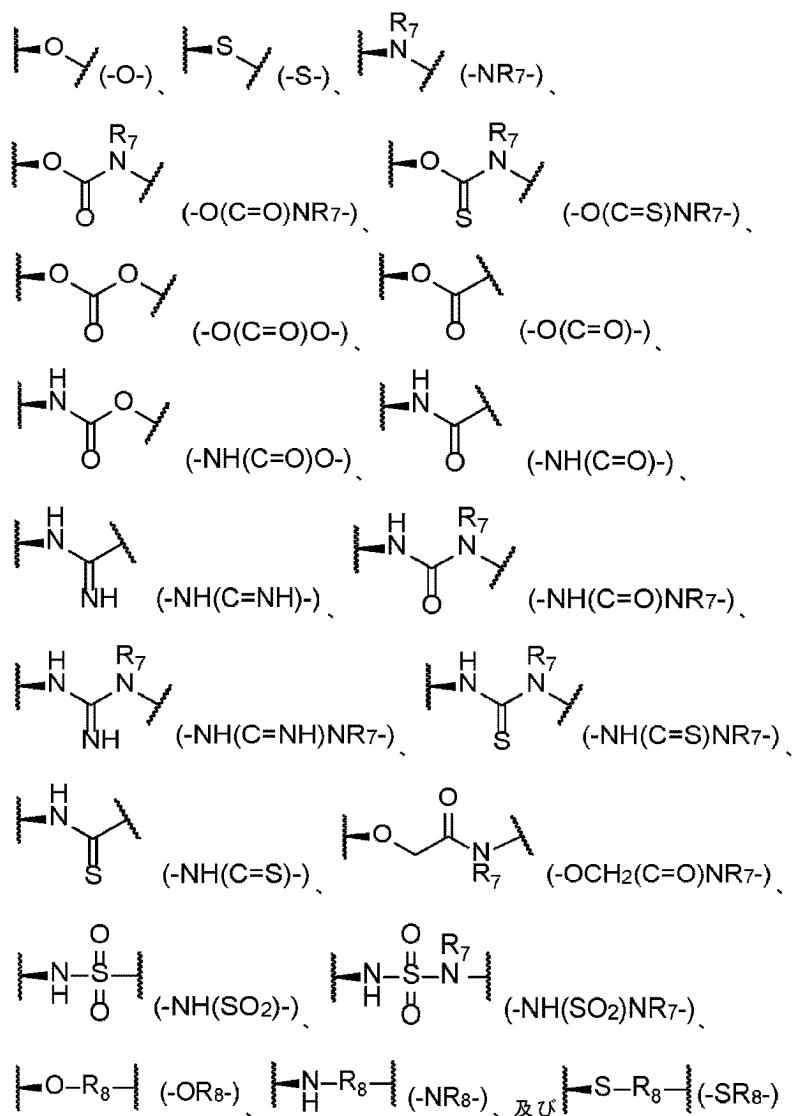
Y は、

[化275]

30

40

50



10

20

30

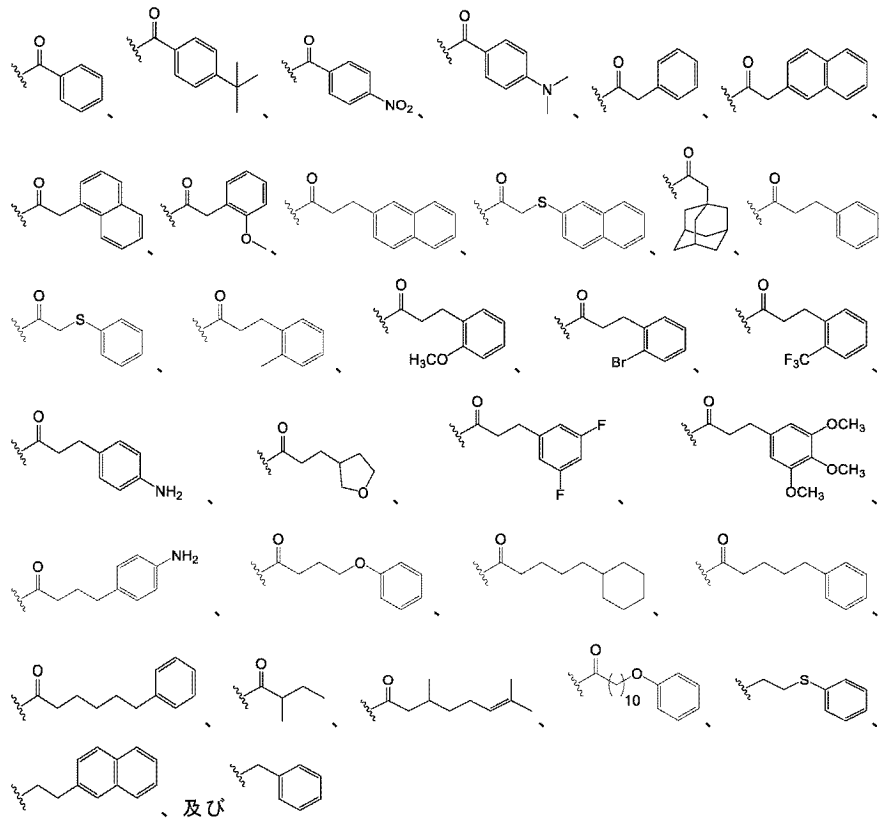
から選択され、

R₆は、

[化 2 7 6]

40

50



10

20

から選択され、

R₇は、H、C₁－C₂₀アルキル、C₃－C₂₀シクロアルキル、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

R₈は、C₃－C₂₀ヘテロシクロアルキル、C₅－C₁₅アリール、及びC₂－C₁₅ヘテロアリールから選択され、

30

各Eは、Fcドメイン単量体、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたはFc結合ペプチドを含み、

nは1または2であり、

T₁及びT₂は各々独立して1～10の整数であり、

L₁は、EとA₁とに共有結合しているリンカーであり、

L₂は、EとA₂とに共有結合しているリンカーである〕、

またはその薬学的に許容される塩。

[258] 各A₁－LがEの表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合しており、各A₂－LがEの表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合している、実施形態257に記載の複合体。

40

[259] 各A₁－LがEの表面露出システイン残基の硫黄原子と特異的に複合しており、各A₂－LがEの表面露出リジン残基の窒素原子と特異的に複合している、実施形態257に記載の複合体。

[260] LまたはL'が、1つ以上の、任意選択的に置換されたC₁－C₂₀アルキレン、任意選択的に置換されたC₁－C₂₀ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC₂－C₂₀アルケニレン、任意選択的に置換されたC₂－C₂₀ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC₂－C₂₀アルキニレン、任意選択的に置換されたC₂－C₂₀ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC₃－C₂₀シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC₃－C₂₀ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC₄－C₂₀シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC₄－C₂₀ヘテロシクロアルケニレン

50

、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 5 - C 1 5アリーレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 1 5ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノを含み、

Rⁱが、H、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0アルキル、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルケニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルキニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0シクロアルキル、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 5 - C 1 5アリール、または任意選択的に置換されたC 2 - C 1 5ヘテロアリールである、

実施形態173～259のいずれかに記載の複合体。

[261] LまたはL'の主鎖が、1つ以上の、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0アルキレン、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルケニレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルキニレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC 5 - C 1 5アリーレン、任意選択的に置換されたC 2 - C 1 5ヘテロアリーレン、O、S、NRⁱ、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノからなり、Rⁱが、H、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0アルキル、任意選択的に置換されたC 1 - C 2 0ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルケニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0アルキニル、任意選択的に置換されたC 2 - C 2 0ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0シクロアルキル、任意選択的に置換されたC 3 - C 2 0ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 4 - C 2 0ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 8 - C 2 0ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC 5 - C 1 5アリール、または任意選択的に置換されたC 2 - C 1 5ヘテロアリールである、

実施形態260に記載の複合体。

[262] LまたはL'がオキソで置換されている、実施形態260または実施形態261に記載の複合体。

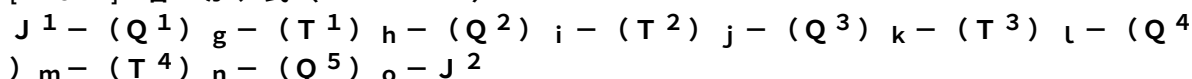
[263] LまたはL'の主鎖が250個以下の原子を含む、実施形態173～262のいずれかに記載の複合体。

[264] LまたはL'が、アミド、カルバメート、スルホニルまたは尿素リンケージを形成することができる、実施形態173～263のいずれかに記載の複合体。

[265] LまたはL'が結合である、実施形態173～259のいずれかに記載の複合体。

[266] LまたはL'が原子である、実施形態173～259のいずれかに記載の複合体。

[267] 各Lが、式(M-L-I)：



〔式中、J¹はA₁との結合であり、

J²はEとの結合であり、またはEに複合している官能基と反応することができる官能

基（例えば、マレイミドとシステイン、アミンと活性カルボン酸、チオールとマレイミド、活性スルホン酸とアミン、イソシアネートとアミン、アジドとアルキン、及びアルケンとテトラジン）であり、

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及び Q^5 の各々は独立して、任意選択的に置換されたC1-C20アルキレン、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニレン、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニレン、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニレン、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキレン、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキレン、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニレン、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニレン、任意選択的に置換されたC5-C15アリーレン、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリーレンであり、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 の各々は独立して、O、S、 NR^i 、P、カルボニル、チオカルボニル、スルホニル、ホスフェート、ホスホリルまたはイミノであり、

R^i は、H、任意選択的に置換されたC1-C20アルキル、任意選択的に置換されたC1-C20ヘテロアルキル、任意選択的に置換されたC2-C20アルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルケニル、任意選択的に置換されたC2-C20アルキニル、任意選択的に置換されたC2-C20ヘテロアルキニル、任意選択的に置換されたC3-C20シクロアルキル、任意選択的に置換されたC3-C20ヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたC4-C20シクロアルケニル、任意選択的に置換されたC4-C20ヘテロシクロアルケニル、任意選択的に置換されたC8-C20シクロアルキニル、任意選択的に置換されたC8-C20ヘテロシクロアルキニル、任意選択的に置換されたC5-C15アリール、または任意選択的に置換されたC2-C15ヘテロアリールであり、

g、h、i、j、k、l、m、n及びoの各々は独立して0または1である）で表される、実施形態173～266のいずれかに記載の複合体。

[268] R_1 が $-NHCH(=NH)NH_2$ である、実施形態1～267のいずれかに記載の複合体。

[269] R_2 が $-F$ である、実施形態1～268のいずれかに記載の複合体。

[270] R_3 が $-F$ である、実施形態1～269のいずれかに記載の複合体。

[271] R_4 が $-CO_2H$ である、実施形態1～270のいずれかに記載の複合体。

[272] R_5 が $-COCH_3$ である、実施形態1～271のいずれかに記載の複合体。

[273] LがEの表面露出リジンの窒素原子に共有結合している、実施形態57～272のいずれかに記載の複合体。

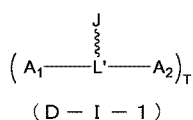
[274] LがEの表面露出システインの硫黄原子に共有結合している、実施形態57～272のいずれかに記載の複合体。

[275] 各EがFcドメイン単量体である、実施形態57～274のいずれかに記載の複合体。

[276] nが2であり、各Eが二量体化してFcドメインを形成する、実施形態275に記載の複合体。

[277] nが2であり、各EがFcドメイン単量体であり、各Eが二量体化してFcドメインを形成し、前記複合体が式(D-I-1)：

[化277]

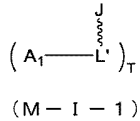


〔式中、JはFcドメインであり、

T は 1 ～ 20 の整数である〕
で表される、実施形態 57 ～ 59 のいずれかに記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[278] n が 2 であり、各 E が Fc ドメイン単量体であり、各 E が二量体化して Fc ドメインを形成し、前記複合体が式 (M-I-1) :

[化 278]



10

〔式中、J は Fc ドメインであり、
T は 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 173 ～ 175 のいずれかに記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[279] 各 E が配列番号 1 ～ 68 のいずれか 1 つの配列を有する、実施形態 275 ～ 278 のいずれかに記載の複合体。

[280] T が、1、2、3、4 または 5 である、実施形態 275 ～ 279 のいずれかに記載の複合体。

[281] T の平均値が 1 ～ 5 である、実施形態 275 ～ 280 のいずれかに記載の複合体の集団。

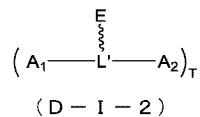
20

[282] 各 E が、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドである、実施形態 57 ～ 274 のいずれかに記載の複合体。

[283] n が 1 である、実施形態 252 に記載の複合体。

[284] n が 1 であり、E が、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドであり、前記複合体が、式 (D-I-2) :

[化 279]



30

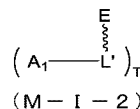
〔式中、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドであり、

T は 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 57 ～ 59 のいずれかに記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[285] n が 1 であり、E が、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドであり、前記複合体が式 (M-I-2) :

[化 280]



40

〔式中、E は、アルブミンタンパク質、アルブミンタンパク質結合ペプチドまたは Fc 結合ペプチドであり、

T は 1 ～ 20 の整数である〕

で表される、実施形態 173 ～ 175 のいずれかに記載の複合体、またはその薬学的に許容される塩。

[286] E が、配列番号 69 ～ 71 のいずれか 1 つの配列を有するアルブミンタンパク質

50

である、実施形態 282～285 のいずれかに記載の複合体。

[287] T が、1、2、3、4 または 5 である、実施形態 282～285 のいずれかに記載の複合体。

[288] T の平均値が 1～5 である、実施形態 282～287 のいずれかに記載の複合体の集団。

[289] 実施形態 1～288 のいずれかに記載の複合体またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

[290] ウイルス感染症を有するまたはウイルス感染症を有すると推定される対象を治療する方法であって、有効量の実施形態 1～289 のいずれかに記載の複合体または組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[291] ウイルス感染症の予防的治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の実施形態 1～289 のいずれかに記載の複合体または組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[292] 前記ウイルス感染症が、インフルエンザウイルスまたはパラインフルエンザウイルスによって引き起こされるものである、実施形態 290 または実施形態 291 に記載の方法。

[293] 前記ウイルス感染症が、A 型、B 型もしくは C 型インフルエンザウイルス、またはパラインフルエンザウイルスである、実施形態 290～292 のいずれかに記載の方法。

[294] 前記対象が免疫低下状態にある、実施形態 290～293 のいずれかに記載の方法。

[295] 前記対象が、体液性免疫不全、T 細胞欠損症、好中球減少症、無脾症または補体欠損症と診断されている、実施形態 290～294 のいずれかに記載の方法。

[296] 前記対象が免疫抑制療法で治療されている、または治療されようとしている、実施形態 290～295 のいずれかに記載の方法。

[297] 前記対象が、免疫抑制を引き起こす疾患と診断されたことがある、実施形態 290～296 のいずれかに記載の方法。

[298] 前記疾患ががんまたは後天性免疫不全症候群である、実施形態 297 に記載の方法。

[299] 前記がんが、白血病、リンパ腫または多発性骨髄腫である、実施形態 298 に記載の方法。

[300] 前記対象が、造血幹細胞移植を受けたことがある、または受けようとしている、実施形態 290～299 のいずれかに記載の方法。

[301] 前記対象が、臓器移植を受けたことがある、または受けようとしている、実施形態 290～300 のいずれかに記載の方法。

[302] 前記組成物の前記複合体が、筋肉内、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、病巣内、頭蓋内、関節内、前立腺内、胸膜内、気管内、鼻腔内、硝子体内、腔内、直腸内、局所、腫瘍内、腹膜内、皮下、結膜下、小嚢内、経粘膜、心嚢内、臍帯内、眼内、経口、局部、吸入、注射または輸注投与される、実施形態 290～301 のいずれかに記載の方法。

[303] 前記対象が第 2 治療剤で治療される、実施形態 290～302 のいずれかに記載の方法。

[304] 前記第 2 治療剤が抗ウイルス剤である、実施形態 303 に記載の方法。

[305] 前記抗ウイルス剤が、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アマンタジンまたはリマンタジンから選択される、実施形態 304 に記載の方法。

[306] 前記第 2 治療剤が抗ウイルスワクチンである、実施形態 303 に記載の方法。

[307] 前記抗ウイルスワクチンが前記対象において A 型、B 型もしくは C 型インフルエンザウイルス、またはパラインフルエンザウイルスに対する免疫応答を誘発する、実施形態 306 に記載の方法。

10

20

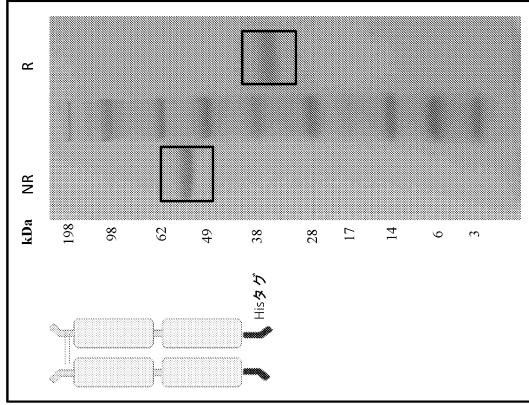
30

40

50

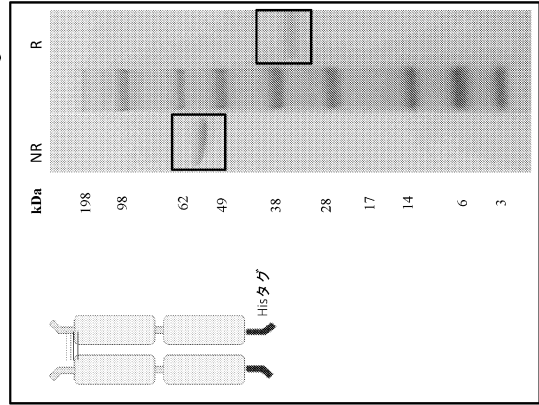
【図 5】

(配列番号 7 : N末端にIL2シグナル配列を有し、
C末端に6ヒスチジンペプチドを有するヒトFc-IgG1)



【図 6】

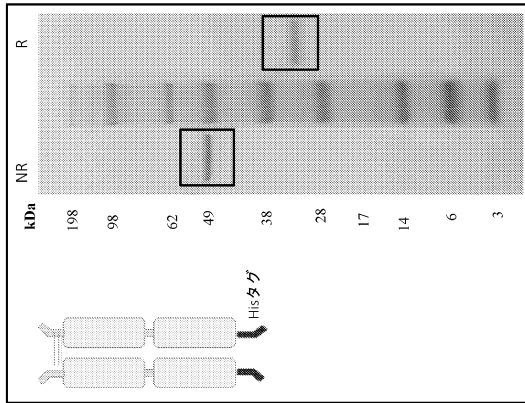
(配列番号 9 : N末端にIL2シグナル配列を有し、ヒンジ領域内に2つの付加システインを有し、
C末端に6ヒスチジンペプチドを有するヒトFc-IgG1)



10

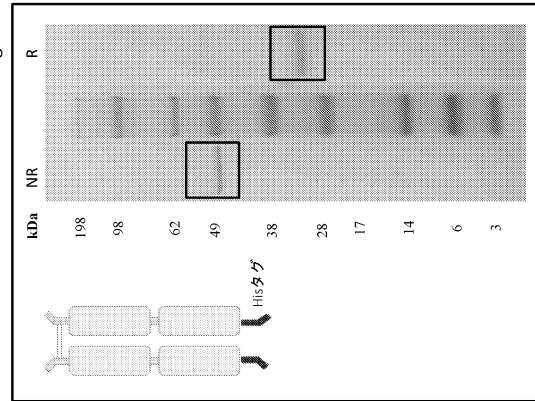
【図 7】

(配列番号 12 : N末端にIL2シグナル配列を有し、AsnからAlaへの置換を有し、
C末端に6ヒスチジンペプチドを有するネズミFc-IgG2a)



【図 8】

(配列番号 14 : N末端にIL2シグナル配列を有し、AsnからAlaへの置換を有し、
C末端に6ヒスチジンペプチドを有するヒトFc-IgG1)



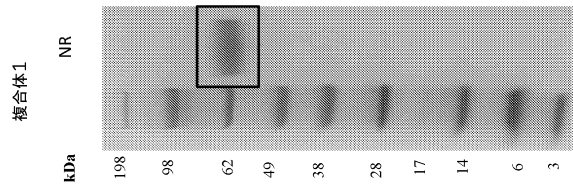
20

30

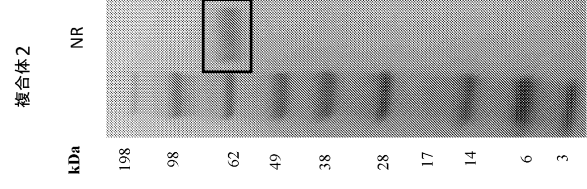
40

50

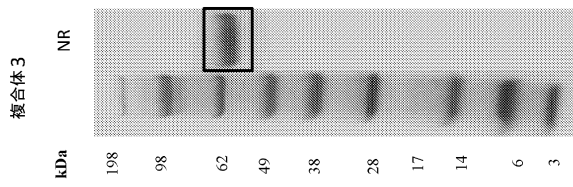
【図 9】



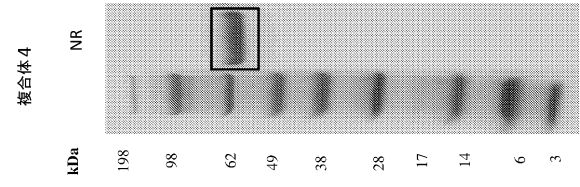
【図 10】



【図 11】

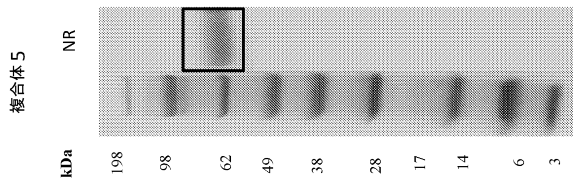


【図 12】

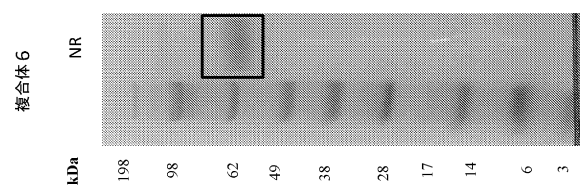


10

【図 13】



【図 14】



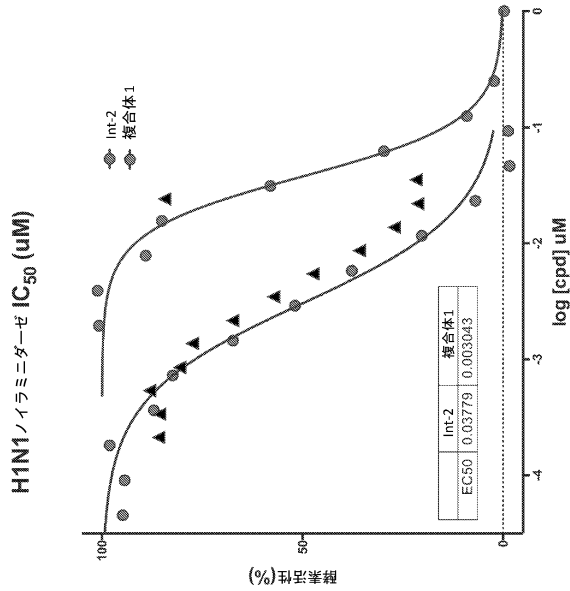
20

30

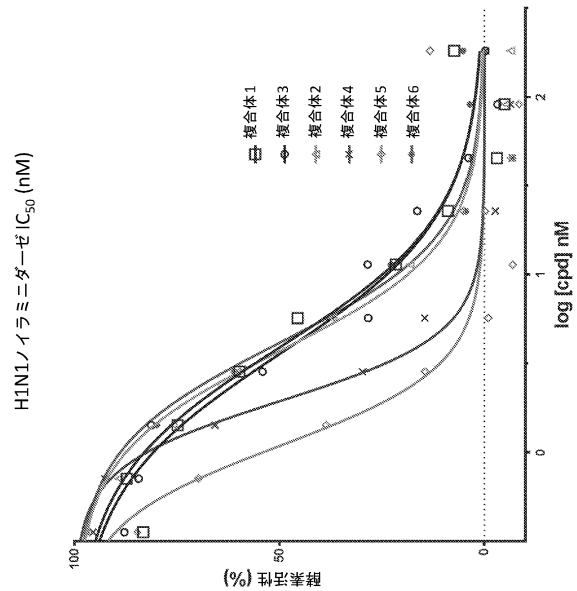
40

50

【図 1 5】

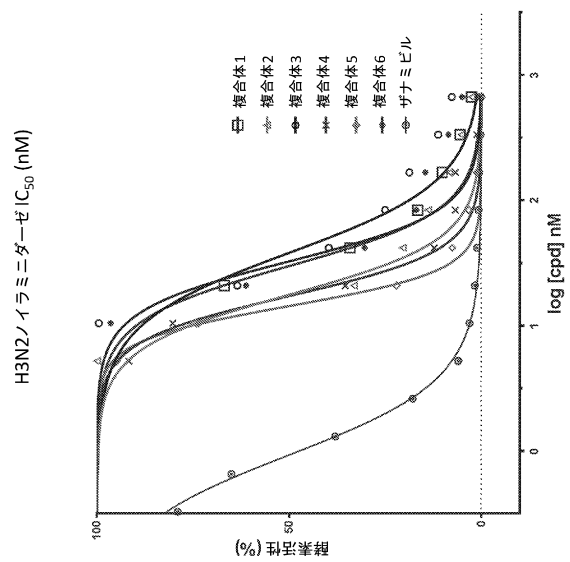


【図 1 6】

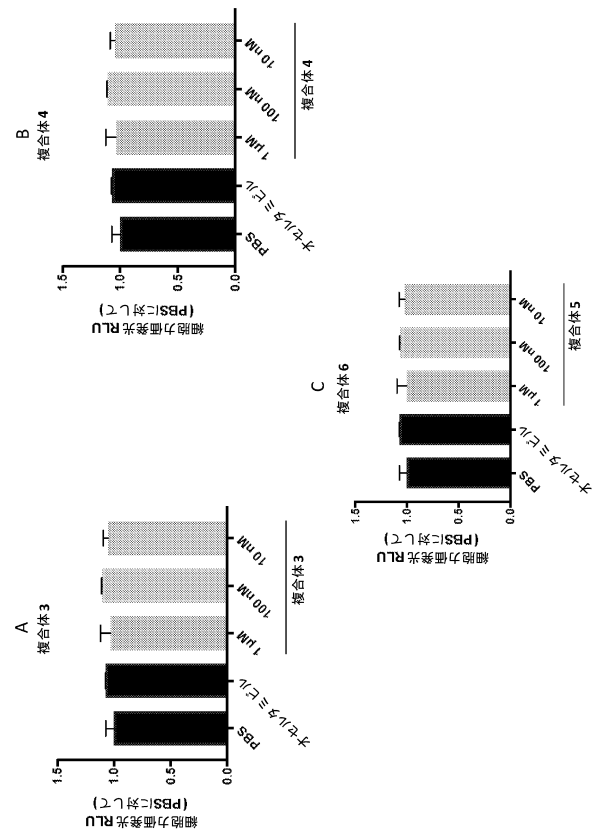


10

【図 1 7】



【図 1 8】



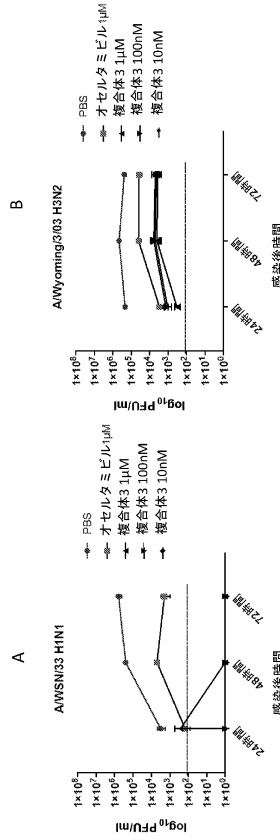
20

30

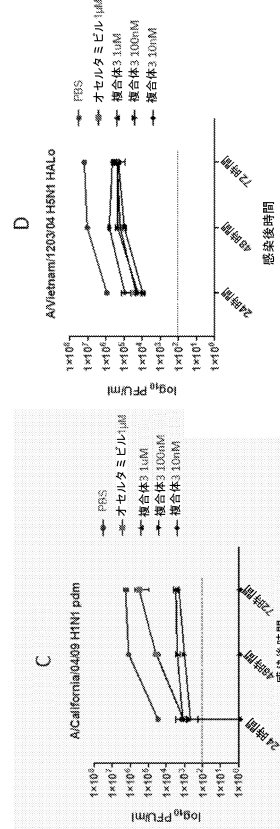
40

50

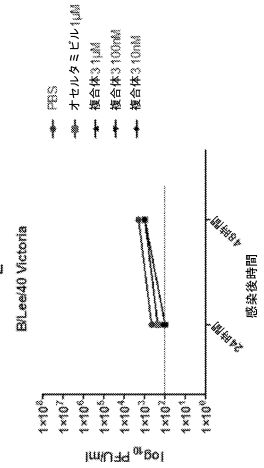
【図 19 - 1】



【図 19 - 2】



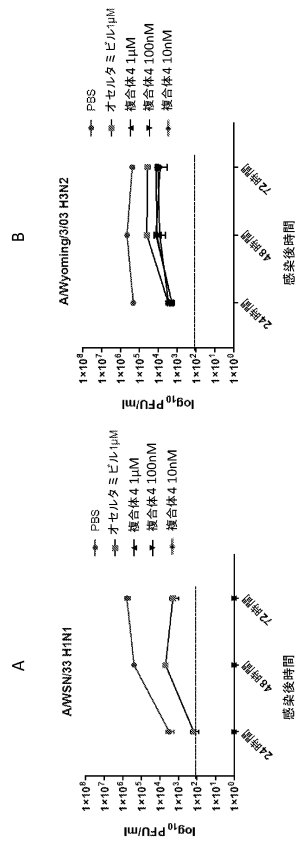
E



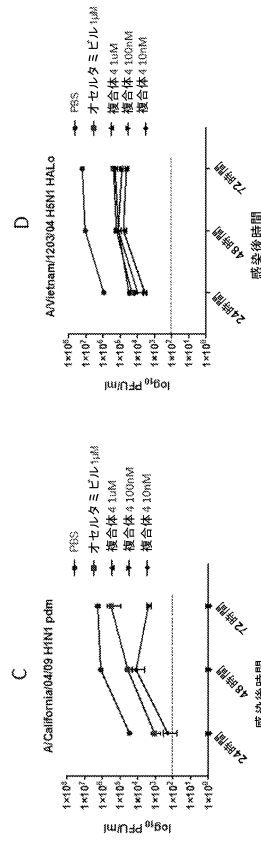
10

20

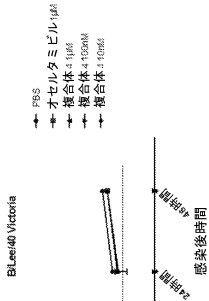
【図 20 - 1】



【図 20 - 2】



E

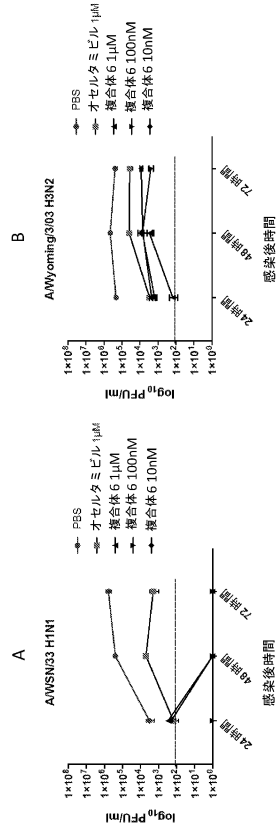


30

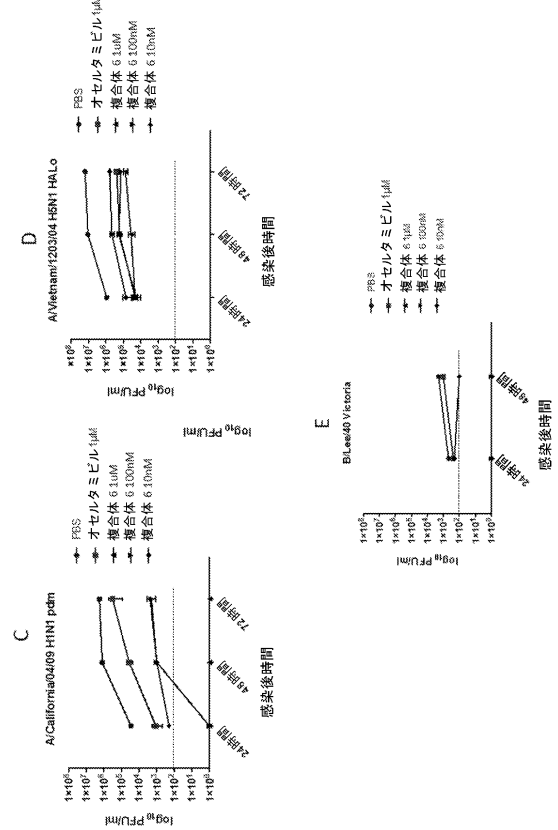
40

50

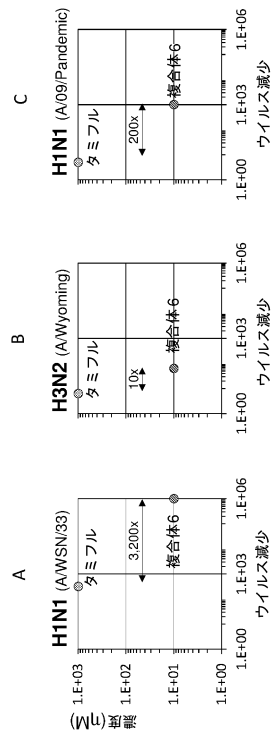
【図 2 1 - 1】



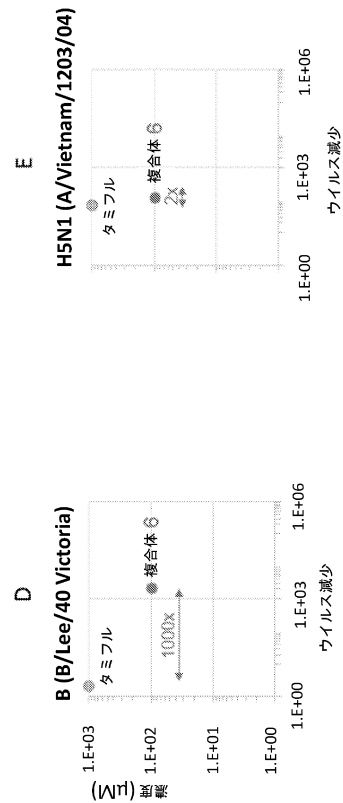
【図 2 1 - 2】



【図 2 2 - 1】



【図 2 2 - 2】



10

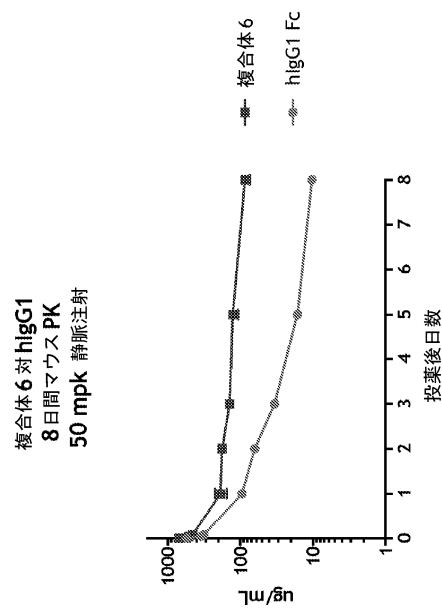
20

30

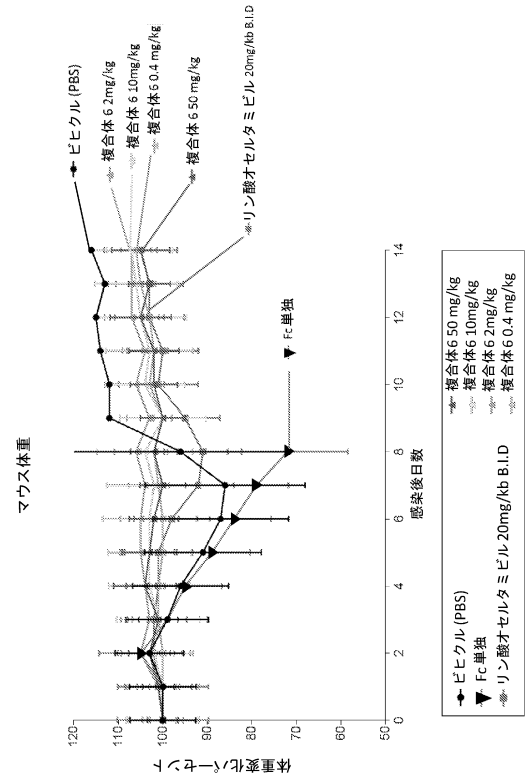
40

50

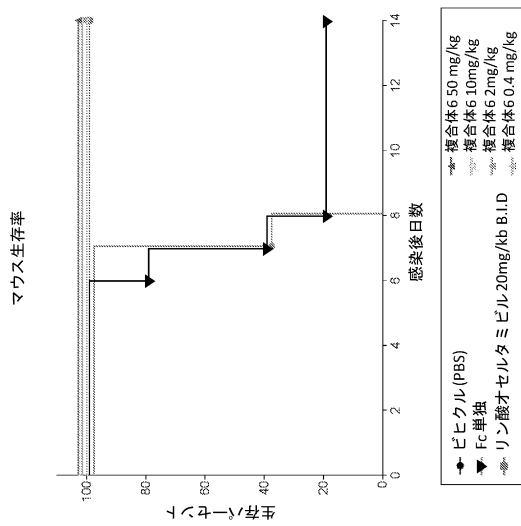
【図 2 3】



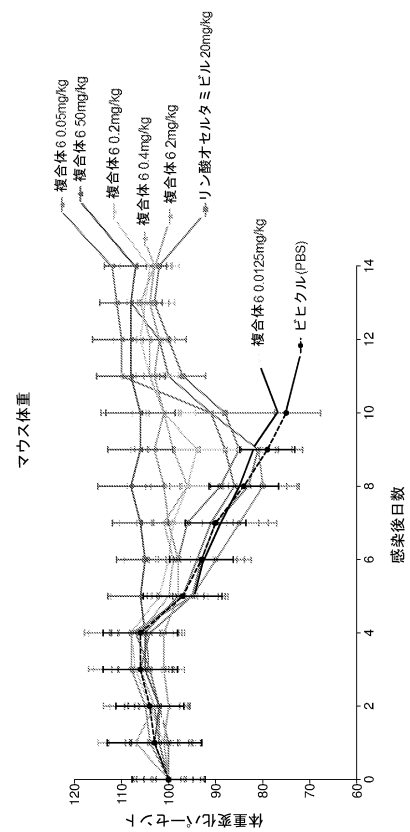
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



10

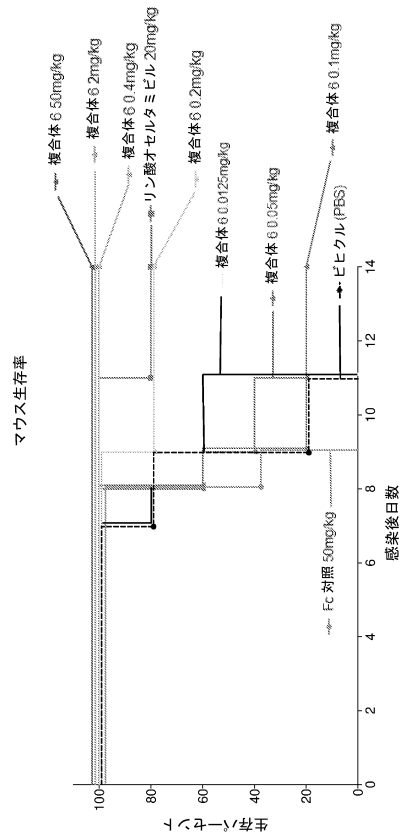
20

30

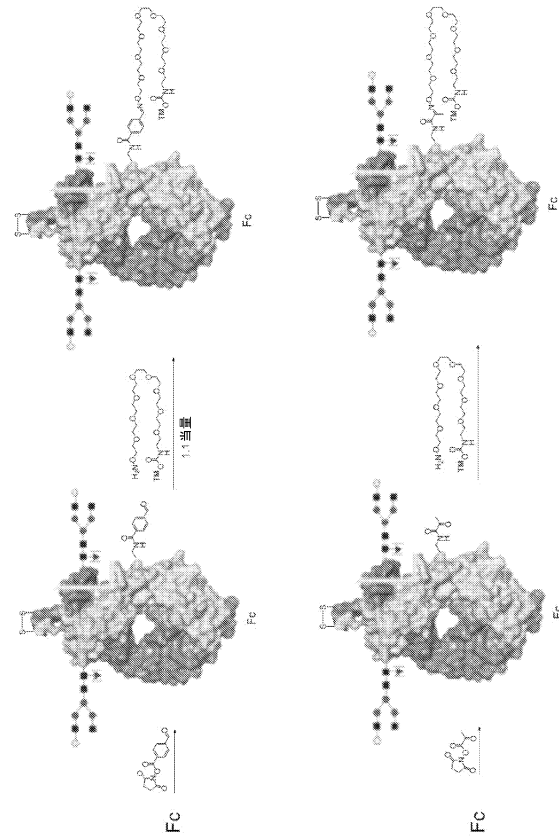
40

50

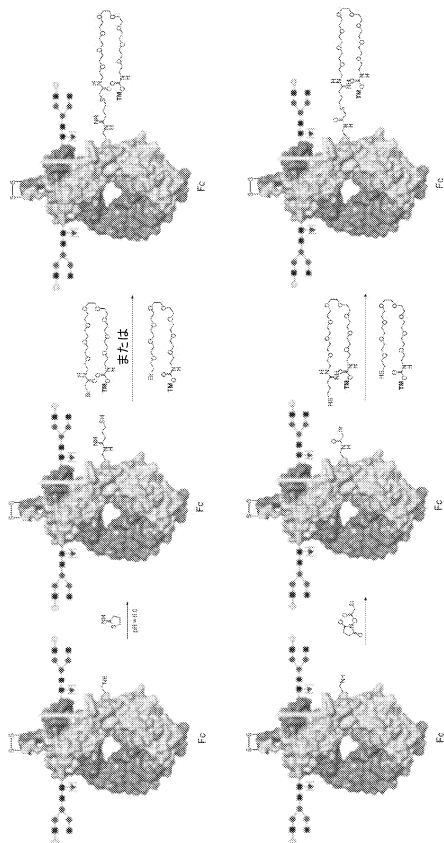
【図 27】



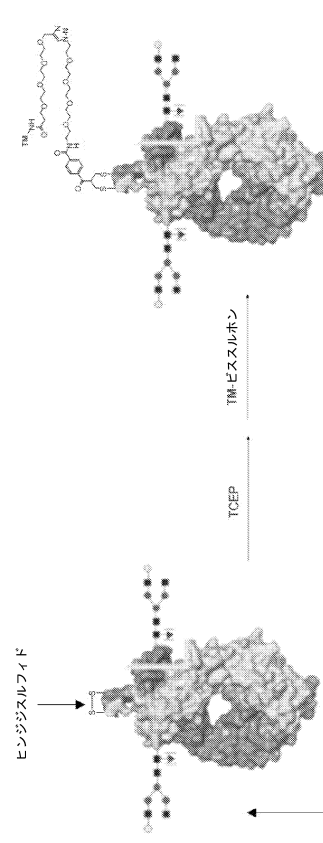
【図 28】



【図 29】



【図 30】



10

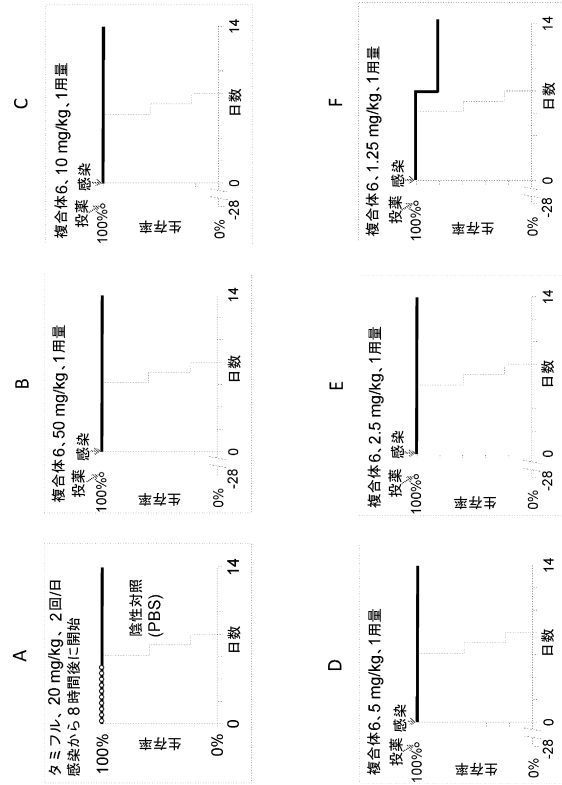
20

30

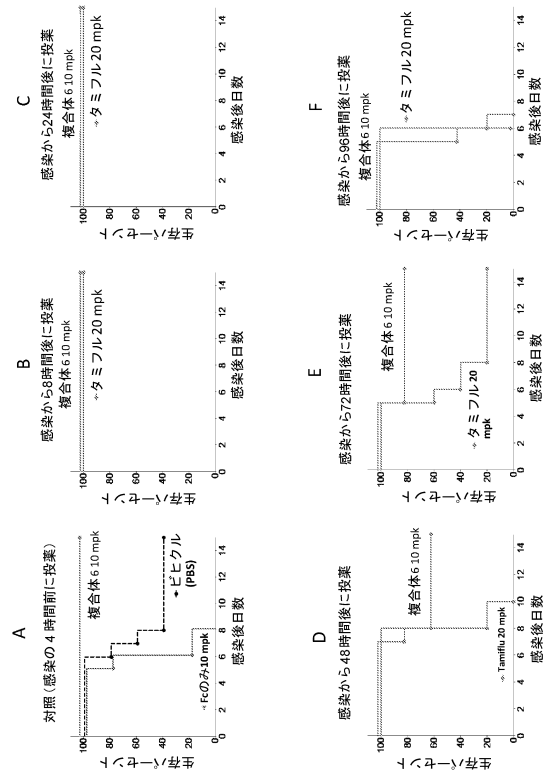
40

50

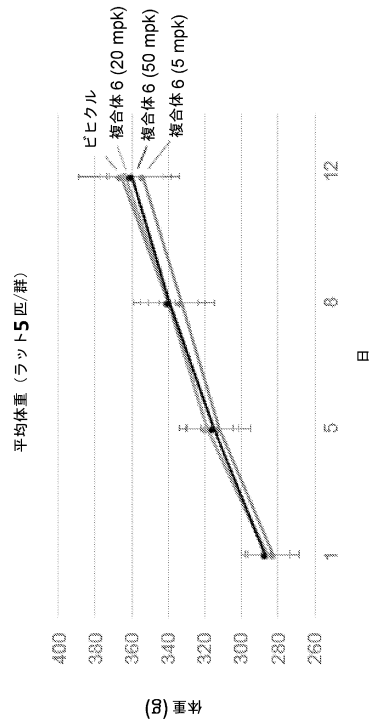
【図 3 1】



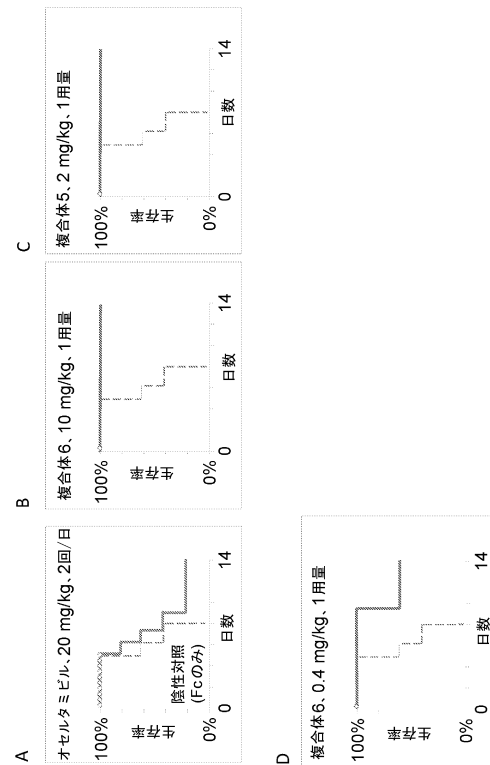
【図 3 2】



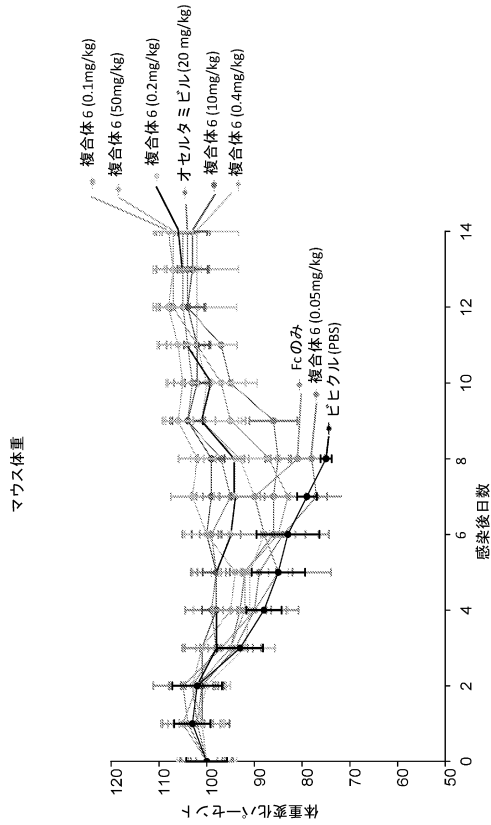
【図 3 3】



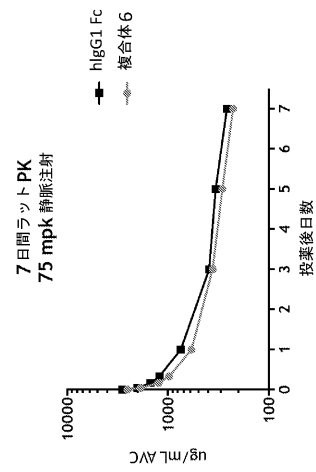
【図 3 4】



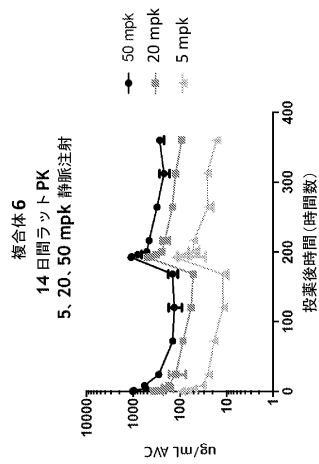
【図 3 5】



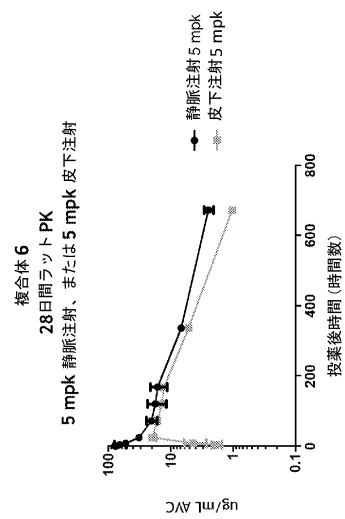
【図 3 6】



【図 3 7】



【図 3 8】



10

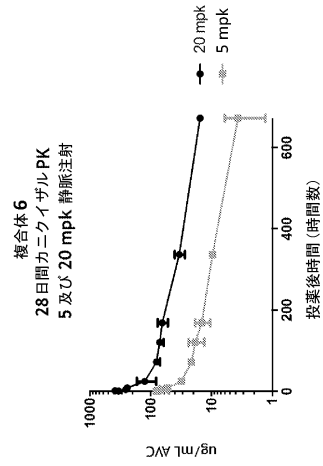
20

30

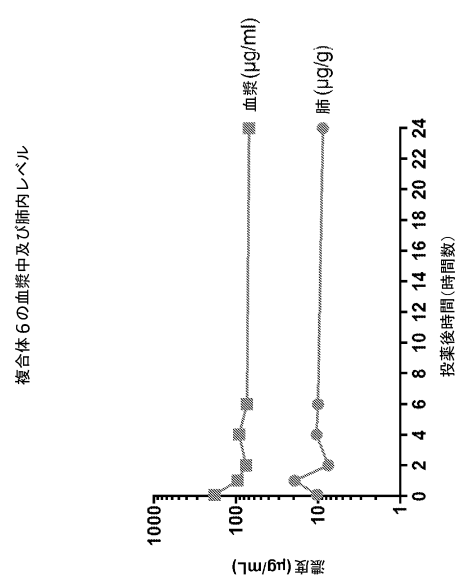
40

50

【図 39】

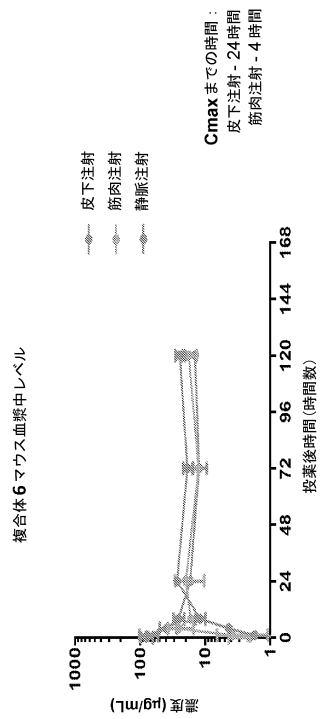


【図 40】

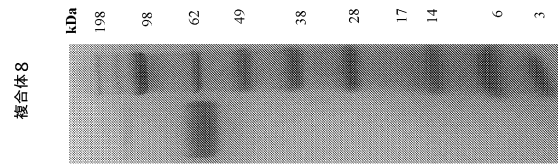


【図 41】

複合体 6 の静脈内、皮下及び筋肉内投与



【図 42】



10

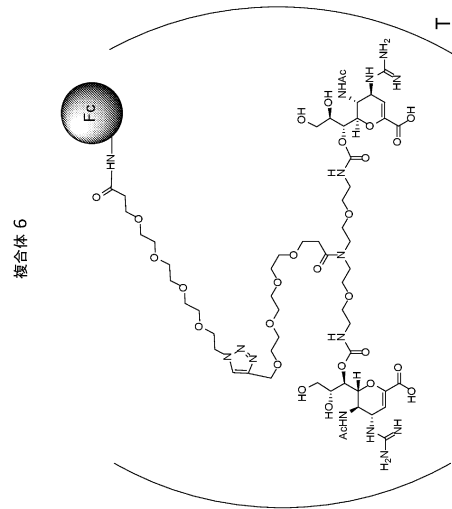
20

30

40

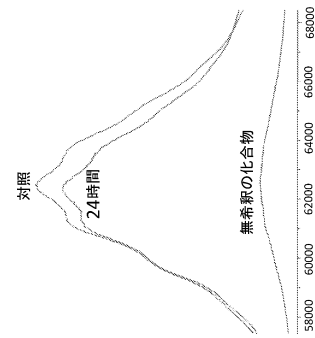
50

【図 4 3】



【図 4 4】

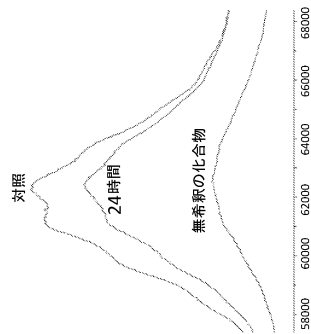
複合体 6 試験管内 マウス血漿



10

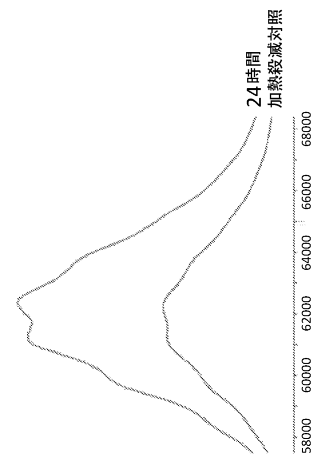
【図 4 5】

複合体 6 試験管内 ヒト血漿



【図 4 6】

複合体 6 のマウス肝臓ミクロソーム安定性



20

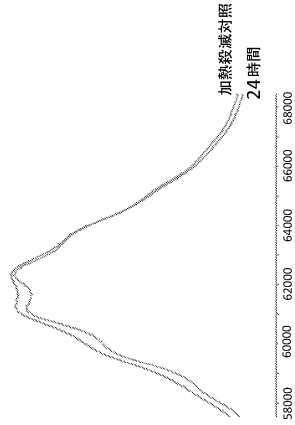
30

40

50

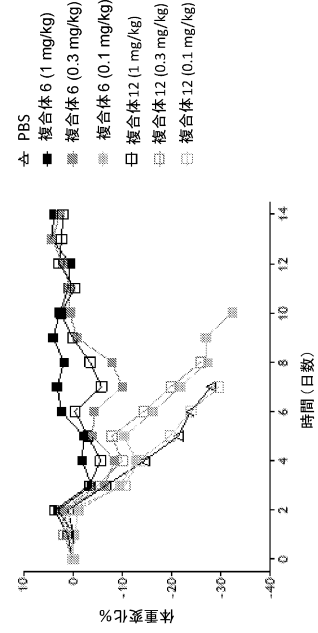
【図 4 7】

複合体 6 のヒト肝臓ミクロソーム安定性



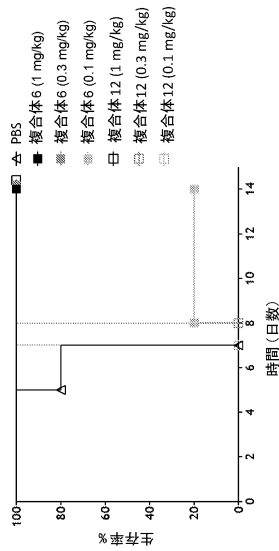
【図 4 8】

複合体 6 及び複合体 12 の生体内での有効性



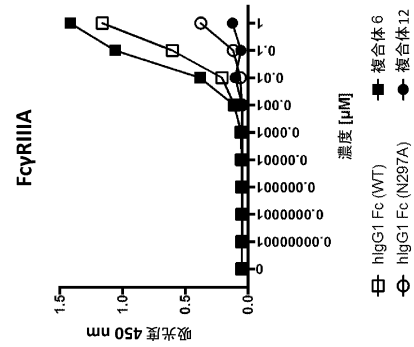
【図 4 9】

複合体 6 及び複合体 12 の生体内での有効性



【図 5 0】

複合体 6 及び複合体 12 の試験管内での
Fcγ 受容体 IIIA 結合性



10

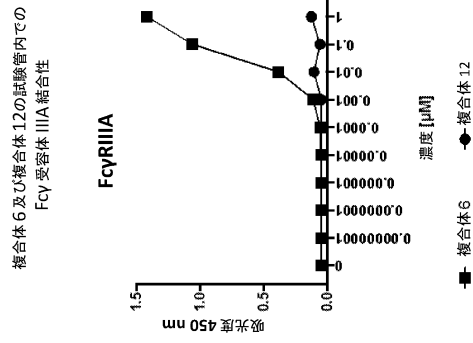
20

30

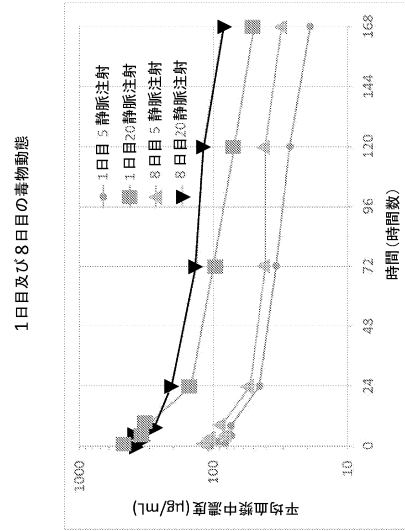
40

50

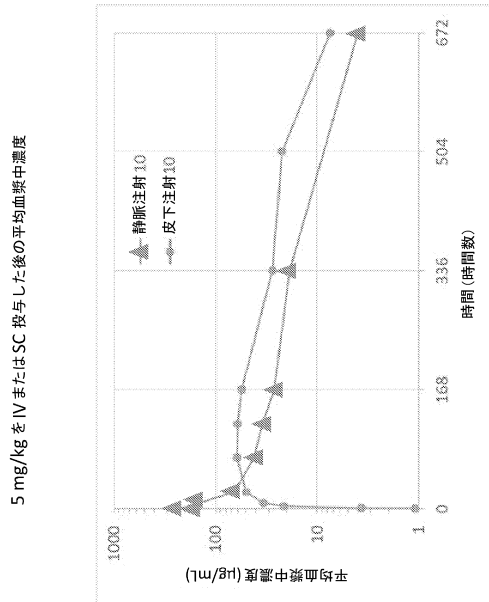
【図 5 1】



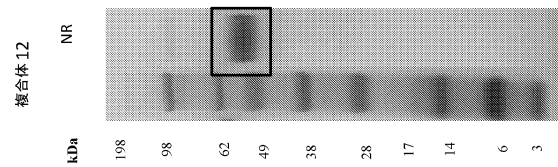
【図 5 2】



【図 5 3】



【図 5 4】



10

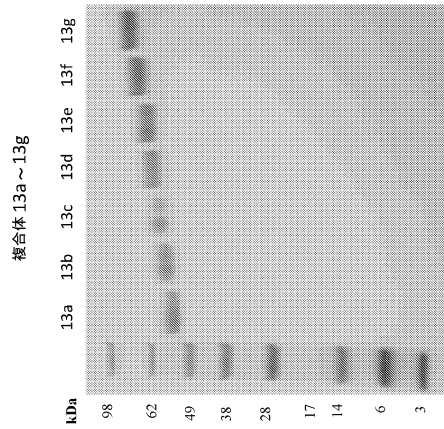
20

30

40

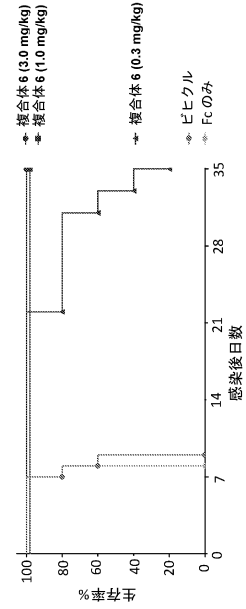
50

【図 5 5】



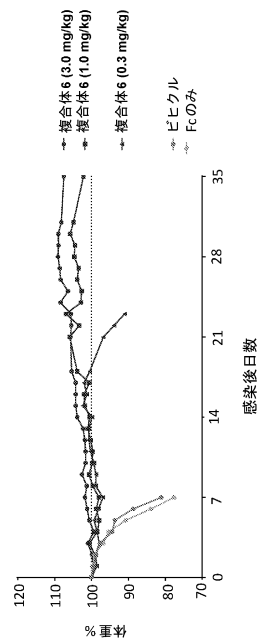
【図 5 6】

免疫低下マウスにおける複合体 6 の生体内での有効性



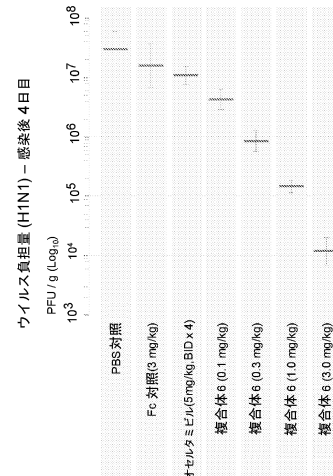
【図 5 7】

免疫低下マウスにおける複合体 6 の生体内での有効性



【図 5 8】

肺における複合体 6 用量依存的ウイルススクリアランス



10

20

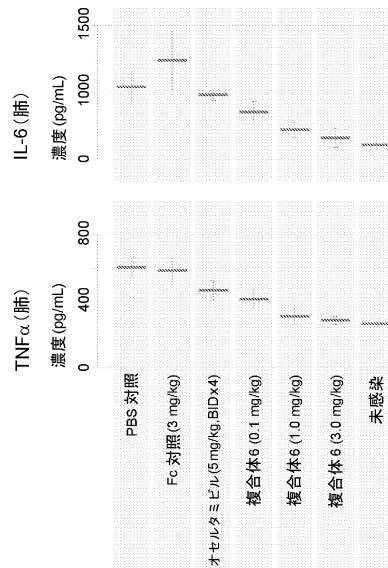
30

40

50

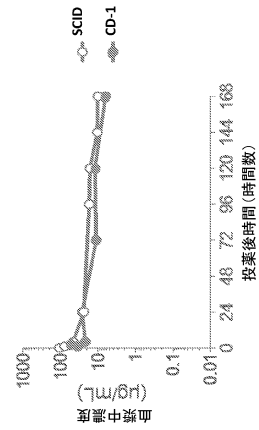
【図 59】

肺における炎症性サイトカインの複合体6用量依存的減少

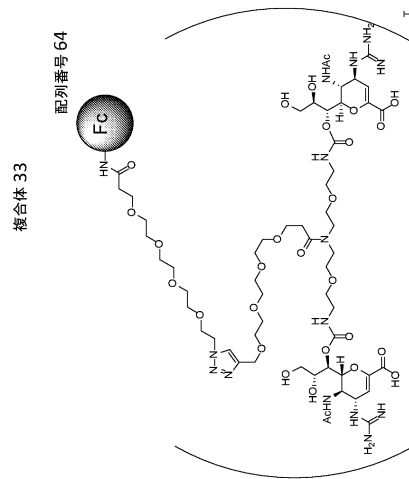


【図 60】

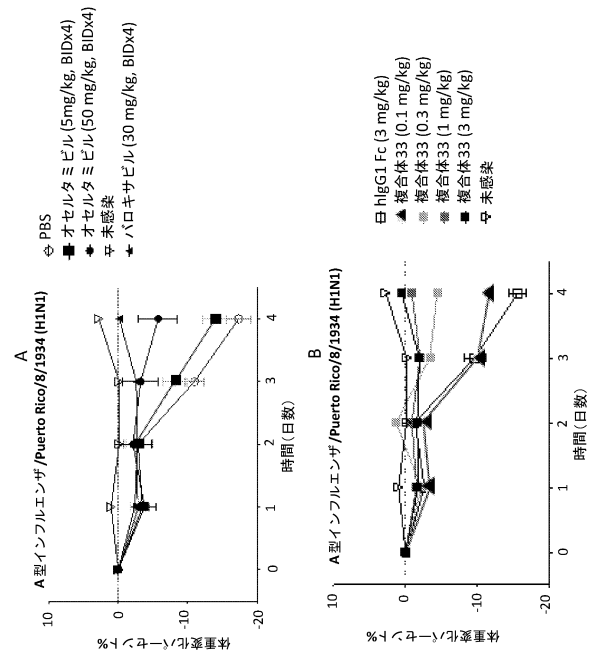
BALB/c SCID マウス及びCD-1 マウスにおける複合体6の薬物動態
5 mg/kg 静脈注射、単回用量



【図 61】



【図 62】



10

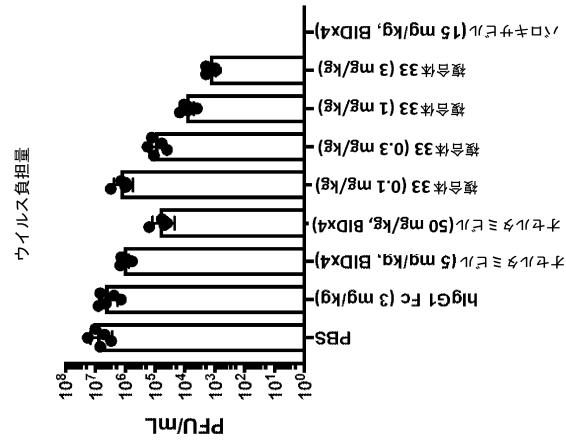
20

30

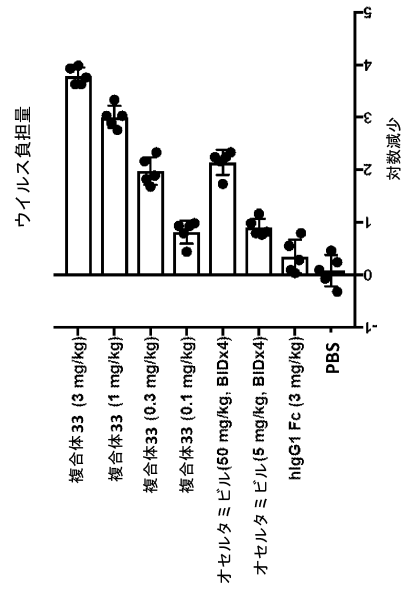
40

50

【図 6 3 A】

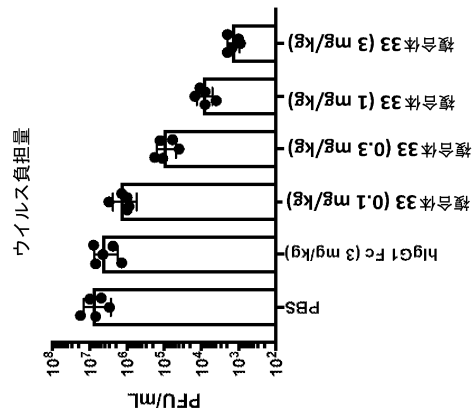


【図 6 3 B】

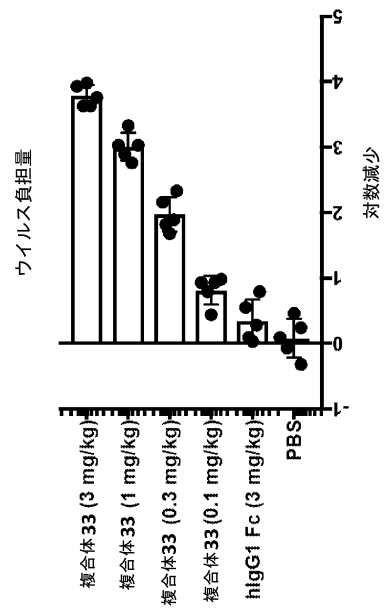


10

【図 6 4 A】



【図 6 4 B】



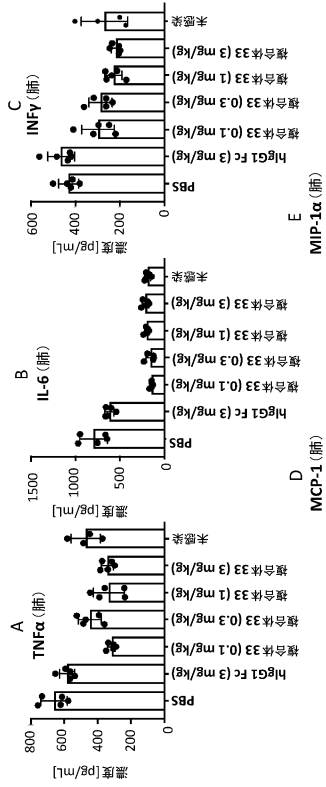
20

30

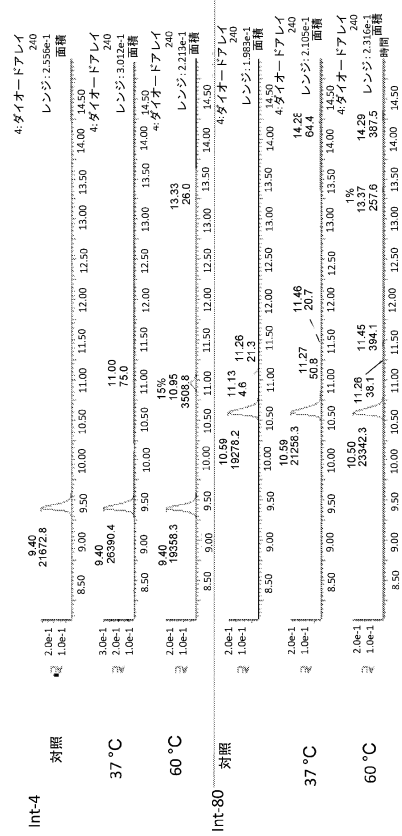
40

50

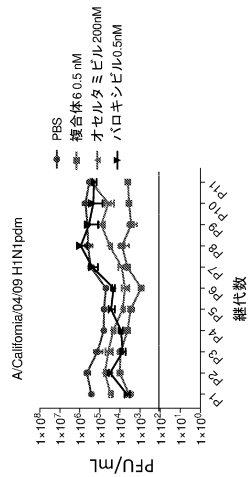
【図 6 5】



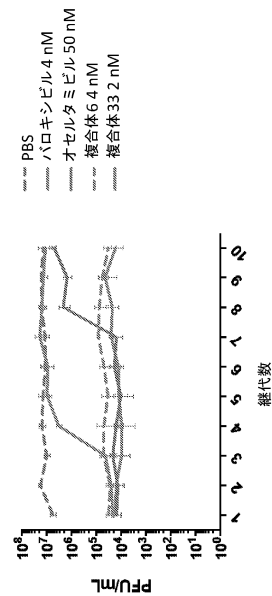
【図 6 6】



【図 6 7】



【図 6 8】



10

20

30

40

50

【配列表】
0007520816000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/746,865

(32)優先日 平成30年10月17日(2018.10.17)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/815,235

(32)優先日 平成31年3月7日(2019.3.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/788,386

(32)優先日 平成31年1月4日(2019.1.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/890,475

(32)優先日 令和1年8月22日(2019.8.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/859,983

(32)優先日 令和1年6月11日(2019.6.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/832,992

(32)優先日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/852,075

(32)優先日 令和1年5月23日(2019.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/873,678

(32)優先日 令和1年7月12日(2019.7.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/813,463

(32)優先日 平成31年3月4日(2019.3.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/840,899

(32)優先日 平成31年4月30日(2019.4.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アベニュー 1 6 3 5

(72)発明者 ボーチャード, アレン

アメリカ合衆国 9 2 1 1 1 カリフォルニア州, サンディエゴ, ヴィア キャランチョ 5 4 1 9

(72)発明者 ブレーディ, トーマス, ピー.

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州, サンディエゴ, ウィンドソング ロード 7 5 6 1

(72)発明者 チェン, ジーヨン

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, ヴィア ソノマ 8 3 4 4 ユニット

- ディー
(72)発明者 コール, ジェイソン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州, サンディエゴ, ミリカ レーン 1 7 9 3 6
- (72)発明者 ドー, クエンークエン, トゥイ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 7 カリフォルニア州, サンディエゴ, ローズダスト グレン ドライブ
1 0 4 1 4
- (72)発明者 デールマン, シモン
アメリカ合衆国 9 2 1 0 7 カリフォルニア州, サンディエゴ, アパートメント 2, ミュアー
アベニュー 4 9 3 8
- (72)発明者 ジアン, ワンロン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州, サンディエゴ, ヴィア クレスタ ロード 7 4 1 7
- (72)発明者 ラム, タン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州, サンディエゴ, パークデール アベニュー 1 0
8 6 5
- (72)発明者 ノンコビッチ, アラン
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, ヴィア マヨルカ 8 4 2 0, ユニッ
ト 1 0 3
- (72)発明者 タリ, レスリー, ダブリュ.
アメリカ合衆国 9 2 0 7 5 カリフォルニア州, ソラーナ ビーチ, アパートメント オー 1 8
, エス ナルド アベニュー 7 8 1
- 審査官 松本 淳
- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 0 1 3 2 (J P, A)
特表 2 0 1 6 - 5 2 7 2 4 9 (J P, A)
国際公開第 0 3 / 0 4 0 1 3 6 (W O, A 1)
Journal of Carbohydrate Chemistry, 2017年, Vol.36, No.46, pp.235-246
Bioconjug. Chem., 2015年12月16日, Vol.26, No.12, pp.2311-2314
J. Med. Chem., 2016年07月14日, Vol.59, No.13, pp.6303-6312
J. Med. Chem., 2009年08月13日, Vol.52, No.15, pp.4903-4910
J. Med. Chem., 2005年04月21日, Vol.48, No.8, pp.2964-2971
Antimicrob. Agents Chemother., 2004年12月, Vol.48, No.12, pp.4542-4549
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2003年07月14日, Vol.42, No.27, pp.3118-3121
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004年03月22日, Vol.14, No.6, pp.1589-1592
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C a p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)