

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292677 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.25

(22) Дата подачи заявки
2021.03.25

(51) Int. Cl. A61K 31/445 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(54) ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ

(31) 62/994,779; 63/001,455; 63/055,860
(32) 2020.03.25; 2020.03.29; 2020.07.23
(33) US
(86) PCT/US2021/024186
(87) WO 2021/195401 2021.09.30
(71) Заявитель:
БИОХАВЕН ТСЭРЭПЬЮТИКС ЛТД.
(US)

(72) Изобретатель:
Байден Александер Сергей, Бербасова
Тетяна, Фишер Лоуренс Эмерсон,
Казмиерски Веслав, Растелли Лука,
Сойер Томи К., Шпигель Дэйвид
Адам, Виддисон Вэйн Чарльз (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В. (RU)

(57) Среди прочего изобретение обеспечивает агенты, которые могут связываться с вирусами, такими как SARS-CoV-2, и/или инфицированными ими клетками. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способы предотвращения и/или лечения состояний, расстройства или заболеваний, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способы предотвращения и/или лечения COVID-19.

202292677

A1

A1

202292677

ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

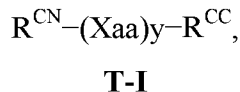
[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/994,779, поданной 25 марта 2020 года, и предварительной заявки США № 63/001,455, поданной 29 марта 2020 года, и предварительной заявки США № 63/055,860, поданной 23 июля 2020 года, каждая из которых включена посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте.

СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Среди прочего данное описание обеспечивает технологии (например, агенты, композиции, способы и т.д.) для предотвращения и/или лечения состояний, расстройств или заболеваний, связанных с SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации состояние, расстройство или заболевание представляет собой коронавирусную болезнь 2019, COVID-19. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии нарушают или уменьшают взаимодействие между клеткой и вирусом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии нарушают или уменьшают взаимодействие между спайковым белком (S белком) SARS-CoV-2 и рецептором, например, ACE2, или клеткой. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии нарушают или уменьшают инфицирование клетки вирусом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии ингибируют, убивают или удаляют вирусы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии ингибируют, убивают или удаляют клетки, инфицированные вирусами SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемые технологии ингибируют, убивают или удаляют клетку, экспрессирующую спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой клетку млекопитающего, которая может быть инфицирована SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации клетка представляет собой клетку человека.

[0003] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, содержащие фрагмент, например, фрагмент связывания мишени, описанный в данном документе, который нацелен на SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации фрагмент связывается со спайковым белком вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации

обеспечиваемые фрагменты представляют или содержат $-(\text{Xaa})_y-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации обеспечиваемый агент имеет структуру формулы **T-I**,



или его солевую форму, где:

R^{CN} и R^{CC} независимо представляет собой R^{C} ;

каждый Xaa независимо является аминокислотным остатком или аналогом аминокислоты;

y равен 5-50;

каждый R^{C} независимо представляет собой $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}'$;

каждая L^{a} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ алифатической или $\text{C}_1\text{-C}_{50}$ гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{Cy}-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов;

каждый R' независимо представляет собой $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, или $-\text{SO}_2\text{R}$;

каждый R независимо представляет собой $-\text{H}$, или необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, C_{6-30} арила, C_{6-30} ариллалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-30 членного гетероцикла, имеющего 1-10 гетероатомов, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического,

бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов; или

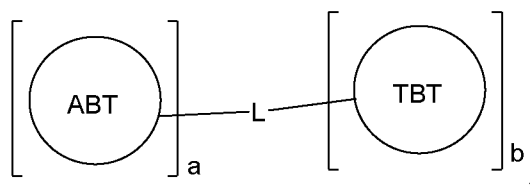
две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов.

[0004] В некоторых вариантах реализации обеспечиваемый фрагмент, например, фрагмент, связывающий мишень, представляет собой фрагмент агента, имеющего структуру T-I, или его соль (например, как оценят специалисты в данной области техники, путем удаления одного или более -H с образованием моновалентного, бивалентного или поливалентного фрагмента). В некоторых вариантах реализации фрагмент имеет структуру $-(R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC})$.

[0005] В некоторых вариантах реализации, данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент, связывающий фрагмент, связывающий антитело и фрагмент, связывающий мишень.

[0006] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий структуру формулы I:

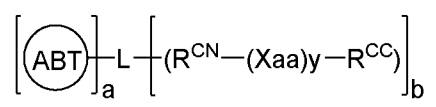


I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждое из a и b независимо равен 1-200;
каждый ABT независимо представляет собой фрагмент, связывающий антитело;
L представляет собой линкерный фрагмент, соединяющий ABT с TBT; и
каждый TBT независимо представляет собой фрагмент, связывающий мишень.

[0007] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждое из а и b независимо представляет собой 1-200;

каждый АВТ независимо представляет собой фрагмент, связывающий антитело;

L представляет собой линкерный фрагмент;

каждый Хаа независимо является остатком аминокислоты или аналогом аминокислоты;

y равен 5-50;

каждый R^c независимо представляет собой -L^a-R';

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C₁-C₅₀ алифатической или C₁-C₅₀ гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, или -C(O)O-;

каждая -Cy- независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов;

каждый R' независимо представляет собой -R, -C(O)R, -CO₂R, или -SO₂R;

каждый R независимо представляет собой -H, или необязательно замещенную группу выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, C₆₋₃₀ арила, C₆₋₃₀ ариллифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10

гетероатомов; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов.

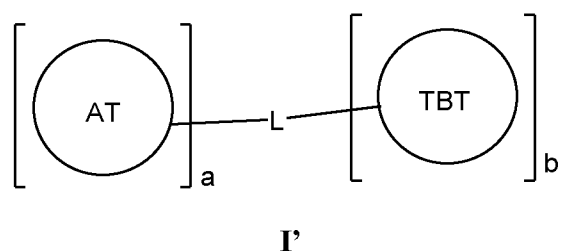
[0008] В некоторых вариантах реализации, данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент антитела,

фрагмент, связывающий мишень, и

необязательно линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и фрагмент, связывающий мишень.

[0009] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий структуру формулы **I'**:



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

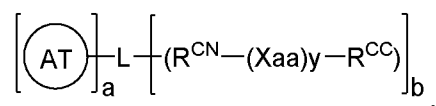
каждое из a и b независимо представляет собой 1-200;

каждый AT независимо представляет собой фрагмент антитела;

L представляет собой линкерный фрагмент, соединяющий АВТ с ТВТ; и

каждый ТВТ независимо представляет собой фрагмент, связывающий мишень.

[0010] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждое из a и b независимо представляет собой 1-200;

каждый AT независимо представляет собой фрагмент антитела;

L представляет собой линкерный фрагмент;

каждый Xaa независимо является остатком аминокислоты или аналогом

аминокислоты;

у представляет собой 5-50;

каждый R^c независимо представляет собой $-L^a-R'$;

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C_1-C_{50} алифатической или C_1-C_{50} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-C_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-C_2-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$, или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-30 членного гетероцикла, имеющего 1-10 гетероатомов, или

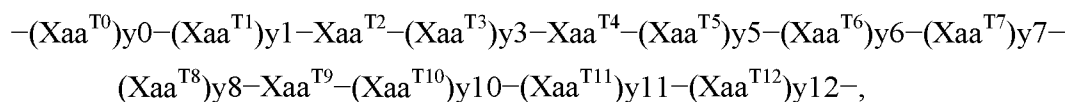
две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов.

[0011] В некоторых вариантах реализации, фрагмент, связывающий мишень имеет структуру, которая содержит $-(Xaa)_u$ как описано в данном документе. В некоторых

вариантах реализации, $-(\text{Хаа})_y-$ представляет собой или содержит:



где:

y_0 равен 0-20;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}0}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y_1 равен 0-2;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}1}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

$\text{Хаа}^{\text{T}2}$ представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты, боковая цепь которого состоит из 3 или более неводородных атомов;

y_3 представляет собой 0-10;

каждый из $\text{Хаа}^{\text{T}3}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

каждый из $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ и $\text{Хаа}^{\text{T}9}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты, где $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ необязательно соединен с $\text{Хаа}^{\text{T}9}$ через линкер;

y_5 равен 0-10;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}5}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты;

y_6 представляет собой 0-2;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}6}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты;

y_7 представляет собой 0-1;

$\text{Хаа}^{\text{T}7}$ представляет собой отрицательно заряженный остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y_8 представляет собой 0-10;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}8}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты;

y_{10} представляет собой 0-10;

каждый из $\text{Хаа}^{\text{T}10}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты;

y11 представляет собой 1-5;

каждый Xaa^{T11} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты;

y12 равен 0-20; и

каждый Xaa^{T12} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты.

[0012] Полезные остатки для каждого из Xaa^{T0} , Xaa^{T1} , Xaa^{T2} , Xaa^{T3} , Xaa^{T4} , Xaa^{T5} , Xaa^{T6} , Xaa^{T7} , Xaa^{T8} , Xaa^{T9} , Xaa^{T10} , Xaa^{T11} , и Xaa^{T12} описаны, как описано в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[0013] В соответствии с данным описанием могут быть использованы различные фрагменты, связывающие антитела. Некоторые фрагменты, связывающие антитела описаны в данном документе в качестве примеров. Специалисты в данной области также оценят, что многие антитела, например, IVIG, могут быть использованы для фрагментов антител в обеспеченных технологиях в соответствии с данным описанием. Кроме всего прочего, IVIG легко доступен и одобрен для лечения нескольких заболеваний. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител представляют собой собственные IgG субъекта или их фрагменты. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител представляют собой объединенный препарат IgG, например, некоторые препараты IVIG, или их фрагменты.

[0014] Без намерения быть связанными какой-либо теорией, в некоторых вариантах реализации, обеспеченные технологии могут набирать антитела к объекту, экспрессирующему спайковый белок SARS-CoV-2 (если не указано иное, включая его мутанты (например, таковые в вирусах и/или инфицированных клетках)) или его фрагменту (например, вирус SARS-CoV-2, клетка, инфицированная вирусом SARS-CoV-2, и т.д.). В некоторых вариантах реализации набранные антитела уменьшают, ингибируют или предотвращают взаимодействие вирусов SARS-CoV-2 с другими клетками (например, клетками млекопитающих, которые могут быть инфицированы), в некоторых вариантах реализации посредством разрушения, ингибирования или предотвращения взаимодействия между спайковыми белками SARS-CoV-2 и белками клеток, например, рецепторами, такими как ACE2. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут индуцировать, набирать, ускорять, стимулировать или усиливать одну или несколько иммунных активностей для ингибирования, подавления, уничтожения или удаления вирусов SARS-CoV-2 и/или инфицированных ими клеток. В некоторых вариантах реализации как известно

специалистам в данной области техники, набранные антитела набирают различные типы иммунных клеток.

[0015] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты набирают антитела или содержат фрагменты антител. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты связывают спайковые белки (например, в домене S1/2) на поверхности вирусов, предотвращая связывание вирусов с клетками (например, предотвращая связывание вирусов с рецепторами ACE2 на клетках человека). В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии ингибируют заражение клеток вирусами. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии нейтрализуют вирусы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии обеспечивают прямую нейтрализацию и/или уничтожение вируса. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии блокируют проникновение вируса в клетки (например, человеческие клетки).

[0016] В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии набирают антитела или содержат фрагменты антител, которые могут взаимодействовать с различными Fc рецепторами, набирать различные эффекторные клетки и обеспечивать различные иммунные действия. В некоторых вариантах реализации антитела или фрагменты антител эффективно взаимодействуют с FcγRII и/или FcγRIII, например, экспрессируемыми макрофагами, NK-клетками и т.д. В некоторых вариантах реализации набранные антитела или агенты, содержащие фрагменты антител, набирают макрофаги. В некоторых вариантах реализации набранные антитела или агенты, содержащие фрагменты антител набирают NK-клетки. В некоторых вариантах реализации набранные антитела или агенты, содержащие фрагменты антител набирают макрофаги и NK-клетки. В некоторых вариантах реализации агенты данного описания обеспечивают ингибирование, уничтожение и удаление вирусов SARS-CoV-2 и/или инфицированных ими клеток. Набранные иммунные клетки могут обеспечивать различные иммунные действия. В некоторых вариантах реализации макрофаги могут удалять вирусные частицы, например, путем фагоцитоза. В некоторых вариантах реализации NK-клетки могут убивать инфицированные клетки. В некоторых вариантах реализации обеспеченная технология обеспечивает иммуноопосредованное уничтожение вирусов (инфицированных ими вирусов и/или клеток).

[0017] В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии (например, через фрагменты антитела обеспеченных агентов или набранные антитела обеспеченными агентами) могут набирать антигенпрезентирующие клетки, например, дендритные клетки. В

некоторых вариантах реализации набранные дендритные клетки экспрессируют FcγRII. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут доставлять вирусные белки (например, экспрессированные вирусами и/или инфицированными клетками) в антигенпрезентирующие клетки. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут обеспечить презентацию антигена различным иммунным клеткам, например, В-клеткам, Т-клеткам и т.д. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут индуцировать, набирать, ускорять, облегчать, стимулировать или усиливать прайминг и активацию клеток иммунной памяти (например, В-клеток и Т-клеток). В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут привить долгосрочный иммунитет (например, в некоторых вариантах реализации, как один или несколько аспектов вакцины). В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии обеспечивают долгосрочный эффект вакцинации.

[0018] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, связываются с FcRn. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, связываются с FcRn для рециркуляции антител и/или продления периода полураспада.

[0019] В некоторых вариантах реализации иммунная активность связана с иммунными клетками. В некоторых вариантах реализации иммунная активность связана с макрофагами. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат макрофаги. В некоторых вариантах реализации иммунная активность связана с NK клетками. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат NK-клетки. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой спроектированные клетки. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки получают *in vitro*. Например, в некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат неспроектированные клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат аутологичные NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой собранные, расширенные и/или хранящиеся аутологичные NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат аллогенные NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат NK-клетки, полученные из периферической крови. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат NK-клетки, полученные из пуповинной крови. В некоторых вариантах реализации обеспеченные

технологии содержат иммунные клетки в дополнение к обеспеченным агентам. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки вводятся одновременно с обеспеченными агентами; в некоторых вариантах осуществления - в той же композиции. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки вводятся до или после введения обеспеченных агентов.

[0020] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ лечения состояния, расстройства или заболевания, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, включающий введение субъекту, страдающему от этой инфекции, обеспеченного агента или композиции. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ лечения COVID-19, включающий введение субъекту, страдающему этим заболеванием, обеспеченного агента или композиции. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ ингибирования, уничтожения или удаления SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения или уменьшения взаимодействия между клеткой и SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения или уменьшения инфекции SARS-CoV-2 клетки, включающий приведение в контакт SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ ингибирования, уничтожения или удаления клетки, инфицированной SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт клетки с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты или композиции используются в количествах, эффективных для обеспечения желаемых эффектов. Как описано в данном документе, в некоторых вариантах реализации иммунные клетки, такие как различные NK-клетки, могут быть использованы вместе с обеспеченными агентами и/или композициями, и могут быть введены до, одновременно с или после обеспеченных агентов и/или композиций.

[0021] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие или доставляющие обеспеченный агент или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии вводятся субъектам в фармацевтических композициях.

[0022] Обеспеченные технологии могут обеспечить различные выгоды и преимущества. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты (например, некоторые агенты

ARM) могут быть получены путем химического синтеза как быстро, так и в большом количестве. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты более стабильны, чем терапевтические агенты, такие как антитела и/или сыворотки, и могут легко храниться и распределяться в сложных глобальных логистических сетях. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты достаточно стабильны и не требуют распределения холодных цепей. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты можно накапливать (что может быть особенно полезно для борьбы с пандемиями). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты (например, определенные агенты ARM) имеют меньший размер, чем многие терапевтические антитела, и могут проникать и доставляться в места, которые не могут быть легко достигнуты терапевтическими антителами. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты могут проникать в ткани быстрее и/или на более высоких уровнях, чем другие агенты (например, терапевтические антитела). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты обеспечивают подходящий профиль безопасности, и в некоторых вариантах реализации было продемонстрировано, что они более безопасны на животных моделях (например, на обезьянах), чем некоторые терапевтические моноклональные антитела. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты (например, агенты ARM) могут безопасно вводиться в концентрациях, в 60-100 раз превышающих концентрации некоторых моноклональных антител. В некоторых вариантах реализации агенты данного описания обеспечивают высокую эффективность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0023] Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего описания вариантов реализации, взятого в сочетании с сопроводительными графическими материалами, на которых:

[0024] Фиг. 1. Синтетическая схема для получения агента I-23.

[0025] Фиг. 2. Синтетическая схема для получения агента I-25. (А) Твердофазный пептидный синтез домена сопряжения спайкового белка и линкера для I-25 (В) Твердофазный пептидный синтез фрагмента, связывающего антитело для I-25.

[0026] Фиг. 3. Синтетическая схема для получения агента I-27. (А) Твердофазный пептидный синтез фрагмента, связывающего антитело и реактивной группы для I-27 (В) Синтез линкера (С) Твердофазный пептидный синтез домена сопряжения спайкового белка для I-27 (D) Сборка I-27.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание некоторых вариантов реализации

[0027] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, например, молекулы, набирающие антитела (ARM) и конъюгаты антител (например, агенты, содержащие фрагменты антител), которые содержат фрагменты, связывающие мишень, способные связываться с объектами, экспрессирующими спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент (например, вирусы SARS-CoV-2 и инфицированные ими клетки). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, например, АРМ, содержат универсальные фрагменты, связывающие антитело, которые могут связываться с антителами с различными Fab-структурами. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, например, ARM, которые содержат фрагменты, связывающие антитело, которые связываются с антителами, например, с Fc-областями антител, и такое связывание антител не мешает одной или более иммунным активностям антител, например, взаимодействию с Fc рецепторами (например, CD16a), набору эффекторных клеток, таких как NK-клетки для ADCC, макрофаги для ADCP и т.д. Как оценят специалисты в данной области техники, обеспеченные технологии (агенты, соединения, композиции, способы и т.д.) данного описания могут обеспечить различные преимущества, например, технологии могут использовать антитела с различными Fab-областями в иммунной системе, чтобы избежать или минимизировать нежелательные эффекты вариаций антител среди популяции пациентов, могут вызывать и/или усиливать иммунную активность в отношении мишеней, например, убивать целевые объекты, такие как вирусы SARS-CoV-2 и инфицированные ими клетки. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут быть направлены против одного или нескольких или всех вариантов SARS-CoV-2.

[0028] В некоторых вариантах реализации предложенные технологии применимы для снижения, подавления, ингибирования, блокирования или предотвращения взаимодействия вирусов SARS-CoV-2 с клетками, например, теми, которые могут быть инфицированы. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии применимы для снижения, подавления, ингибирования, блокирования или предотвращения инфицирования клеток, тканей, органов или субъектов вирусами SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии применимы для модуляции иммунной активности против мишеней (например, вирусов, инфицированных клеток и т.д.), экспрессирующих спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации технологии

данного описания полезны для набора антител к мишеням, в частности к мишеням, экспрессирующим спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты могут ингибировать активность и/или взаимодействие белков, например, спайкового белка (например, экспрессированного SARS-CoV-2 или инфицированной им клеткой). В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, представляет собой ингибиторный фрагмент.

[0029] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент, связывающий антитело, фрагмент, связывающий мишень, который может связывать спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, и, необязательно, линкерный фрагмент, где фрагмент, связывающий антитело, может связываться с двумя или более антителами, которые имеют различные Fab-области.

[0030] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий: фрагмент, связывающий антитело, фрагмент, связывающий мишень, который может связывать спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, и необязательно линкерный фрагмент, где фрагмент, связывающий антитело, может связываться с двумя или более антителами к различным антигенам.

[0031] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент антитела, фрагмент, связывающий мишень, который может связывать спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, и, необязательно, линкерный фрагмент,

[0032] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты содержат один и только один фрагмент, связывающий антитело. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты содержат два или более фрагментов, связывающих антитело. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты содержат один и только один фрагмент, связывающий мишень. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты содержат два или более фрагментов, связывающих мишень.

[0033] Фрагмент, связывающий антитело может взаимодействовать с любым участком антитела. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с Fc-областью антитела. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с консервативной Fc-областью антитела. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с Fc-областью IgG антитела. Как

оценят специалисты в данной области техники, в соответствии с данным описанием можно использовать различные фрагменты, связывающие антитело, линкеры и фрагменты, связывающие мишень.

[0034] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает фрагменты, связывающие антитело, и/или агенты (например, соединения различных формул, описанных в данном описании, молекулы ARM данного описания и т.д.), содержащие фрагменты, связывающие антитело, которые могут связываться с Fc-областью, связанной с Fc-рецепторами, например, FcγRIIIa, CD16a и т.д. В некоторых вариантах реализации обеспеченные фрагменты и/или агенты, содержащие фрагменты, связывающие антитело, которые связываются с комплексом, содержащим Fc-область и Fc-рецептор. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает комплекс, содержащий:

агент, содержащий:

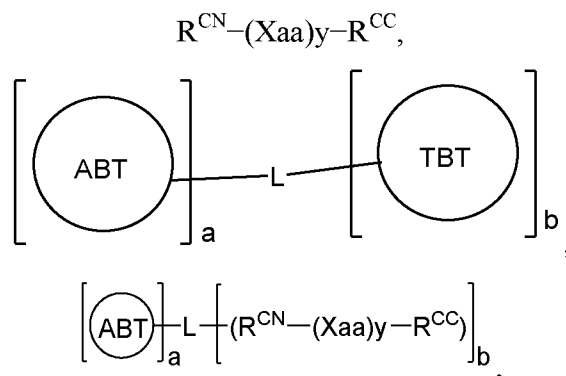
фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент,

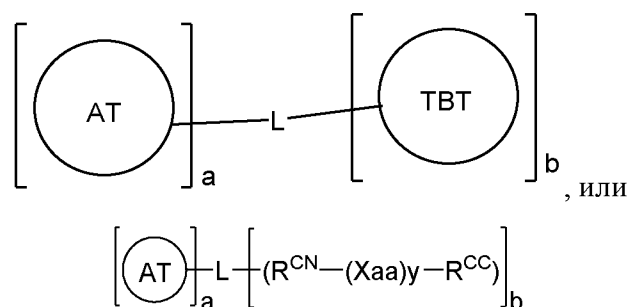
Fc-область, и

Fc-рецептор.

[0035] В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область эндогенного антитела субъекта. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область экзогенного антитела. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область вводимого агента. В некоторых вариантах реализации Fc-рецептор представляет собой больную клетку у субъекта.

[0036] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, имеющие структуру:



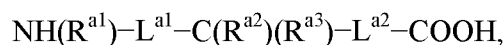


или их соль.

[0037] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой универсальный фрагмент, связывающий антитело.

[0038] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, содержит один или несколько аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации такой фрагмент, связывающий антитело, содержит один или несколько природных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации такой фрагмент, связывающий антитело, содержит один или несколько ненатуральных природных аминокислотных остатков.

[0039] В некоторых вариантах реализации аминокислота имеет структуру формулы A-I:



A-I

или ее соль, где:

каждый из $\text{R}^{\text{a1}}, \text{R}^{\text{a2}}, \text{R}^{\text{a3}}$ независимо представляет собой $-\text{L}^{\text{a}} - \text{R}'$;

каждая из L^{a1} и L^{a2} независимо представляет собой L^{a} ;

каждая L^{a} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатических или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ гетероалифатических, имеющих 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cu}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{Cu}-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое

моноциклическое кольцо независимо выбрано из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой –R, –C(O)R, –CO₂R, или –SO₂R;

каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильного, C₆₋₃₀ арилалифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

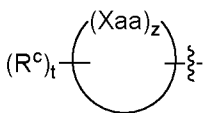
две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[0040] В некоторых вариантах реализации остаток имеет структуру –N(R^{a1})–L^{a1}–C(R^{a2})(R^{a3})–L^{a2}–COO– или его соль.

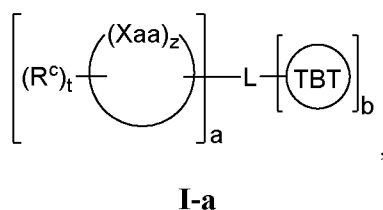
[0041] В некоторых вариантах реализации аналог аминокислоты представляет собой соединение, в котором аминогруппа и/или группа карбоновой кислоты независимо друг от друга заменены на необязательно замещенный алифатический или гетероалифатический фрагмент. Как оценят специалисты в данной области техники, многие аналоги

аминокислоты, которые имитируют структуры, свойства и/или функции аминокислот, описаны в данной области техники и могут быть использованы в соответствии с данным описанием. В некоторых вариантах реализации одна или несколько пептидных групп необязательно и независимо заменены непептидными группами.

[0042] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации

фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит  или его солевую форму.

[0043] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение формулы **I-a**:



или ее соль, где:

каждый Хаа независимо является остатком аминокислоты или аналогом аминокислоты;

t равен 0-50;

z равен 1-50;

L представляет собой линкерный фрагмент;

TBT представляет собой фрагмент, связывающий мишень;

каждый R^c независимо представляет собой -L^a-R';

каждое из a и b независимо равен 1-200;

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C₁-C₂₀ алифатических или C₁-C₂₀ гетероалифатических, имеющих 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, или -C(O)O-;

каждая -Cy- независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое

моноциклическое кольцо независимо выбрано из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой –R, –C(O)R, –CO₂R, или –SO₂R;

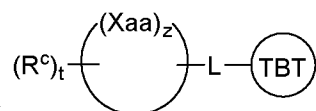
каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильного, C₆₋₃₀ арилалифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[0044] В некоторых вариантах реализации a равен 1. В некоторых вариантах реализации b равен 1. В некоторых вариантах реализации a равен 1 и b равен 1, и соединение формулы I-



a имеет структуру

[0045] В некоторых вариантах реализации каждый остаток, например, Xaa, независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты, где аминокислота или

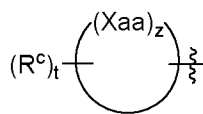
аналог аминокислоты имеет структуру $\text{H}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{a2}}-\text{H}$ или ее соль. В некоторых вариантах реализации аминокислота имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{COOH}$ или ее соль. В некоторых вариантах реализации аналог аминокислоты имеет структуру $\text{H}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{a2}}-\text{H}$ или ее соль. В некоторых вариантах реализации в таком аналоге аминокислоты, первый $-\text{L}^{\text{a1}}-$ (связанный с $-\text{H}$ в формуле) не является $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-$ (например, является необязательно замещенным двухвалентным C_{1-6} алифатическим). В некоторых вариантах реализации в $\text{H}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{L}^{\text{a1}}-$, $-\text{L}^{\text{a1}}-\text{L}^{\text{a1}}-$ связывается с $-\text{H}$ через атом, который не является азотом. В некоторых вариантах реализации, в $-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{a2}}-\text{H}$, $-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{a2}}-$ не связан с $-\text{H}$ через $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$. В некоторых вариантах реализации каждый остаток, например, каждый Хаа в формуле I-а, независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы A-I.

[0046] В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо имеет структуру $-\text{L}^{\text{a1}}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{a2}}-$. В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо имеет структуру $-\text{L}^{\text{aX1}}-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{L}^{\text{aX2}}-$, где L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-\text{NH}-$, необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-$, или $-\text{S}-$, L^{aX2} представляет собой необязательно замещенный $-\text{NH}-$, необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-$, или $-\text{S}-$, и каждая другая переменная является независимой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-\text{NH}-$, или $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-$. В некоторых вариантах реализации L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, или $-\text{S}-$. В некоторых вариантах реализации L^{aX2} представляет собой необязательно замещенный $-\text{NH}-$, необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-$, или $-\text{S}-$. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$ представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенный $-\text{CH}_2-$ не является $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L^{aX2} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$.

[0047] Во многих вариантах реализации два или несколько остатков, например, два или несколько остатка Хаа, связаны друг с другом таким образом, что образуется одна или несколько циклических структур. Например, различные соединения в Таблице 1 включают связанные остатки. Остатки могут быть связаны, необязательно через линкер (например, L^{T}) в любых подходящих положениях. Например, связь между двумя остатками может соединять каждый остаток независимо на его N-конце, C-конце, точке на основной цепи, или

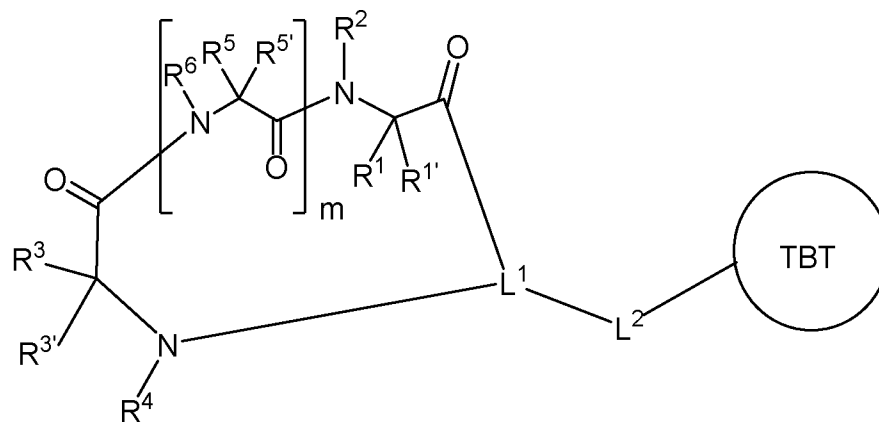
точке на боковой цепи и т.д. В некоторых вариантах реализации, две или несколько боковых цепей остатков, например, в соединениях формулы I-a, (например, R^{a2} или R^{a3} одного аминокислотного остатка с R^{a2} или R^{a3} другого аминокислотного остатка) необязательно берутся вместе с образованием мостика (например, в различных соединениях в Таблице 1 и т.д.), например, в некоторых вариантах реализации два остатка цистеина образуют мостик -S-S-, как это обычно наблюдается в природных белках. В некоторых вариантах реализации образованный мостик имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации каждый конец L^b независимо соединяется с атомом основной цепи циклического пептида (например, с атомом кольца, образованного $-(Xaa)_z-$ в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации L^b включает группу R (например, когда метиленовая единица L^b замещена на $-C(R)_2-$ или $-N(R)-$), где группа R берется вместе с группой R, присоединенной к атому основной цепи (например, R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} и т.д., если это R) и их промежуточным атомам с образованием кольца. В некоторых вариантах реализации L^b соединяется с кольцом, например, с кольцом, образованным $-(Xaa)_z-$ в формуле I-a, через боковую цепь остатка аминокислоты (например, Xaa в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации такая боковая цепь включает аминокгруппу или группу карбоновой кислоты. В некоторых вариантах реализации L^T представляет собой L^b , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации связь, например, L^b или L^T , соединяет боковую цепь с N-концом или C-концом остатка. В некоторых вариантах реализации связь соединяет боковую цепь с аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах реализации связь соединяет боковую цепь с альфа-аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах реализации, как показано в данном документе, связь, например, L^b или L^T представляет собой $-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах реализации $-CH_2-$ связан с боковой цепью, например, связан с $-S-$ остатка цистеина, и $-C(O)-$ связан с аминокгруппой, например, с альфа-аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах реализации связь, например, L^b или L^T , представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-S-CH_2-C(O)-NH-$, где каждый конец связан с альфа-углеродом остатка. В некоторых вариантах реализации $-NH-$ представляет собой альфа-аминокгруппу остатка, например, N-концевого остатка.

[0048] В некоторых вариантах реализации



представляет собой фрагмент,

[0049] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:

R^1 и $R^{1'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^3 и $R^{3'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического

гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

группа R^5 и группа $R^{5'}$, присоединенная к одному и тому же атому углерода обязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного обязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R^5 обязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием C_{1-10} обязательно замещенной двухвалентной прямой или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, где 1-3 метиленовые единицы цепи независимо и обязательно заменены $-S-$, $-SS-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, или $-Cu^1-$, где каждый $-Cu^1-$ независимо представляет собой 5-6 членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы;

каждый из R^1 , R^3 и $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или обязательно замещенное C_{1-3} алифатическое;

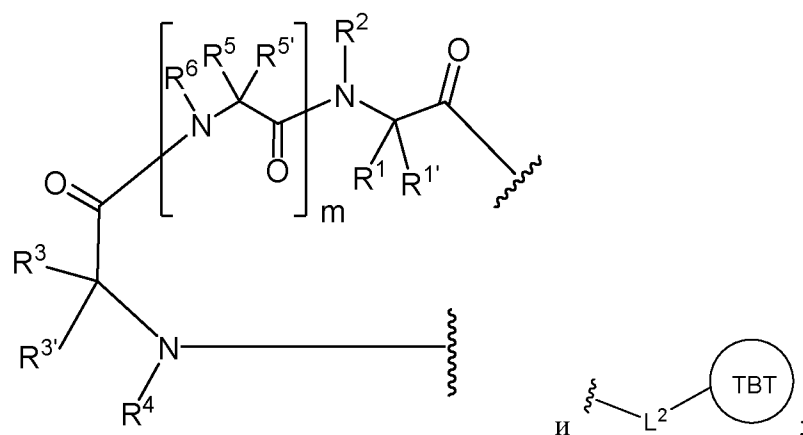
каждый из R^2 , R^4 и R^6 независимо представляет собой водород или обязательно замещенное C_{1-4} алифатическое, или:

R^2 и R^1 обязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного, обязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^4 и R^3 обязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного обязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

R^6 группа и смежная с ней группа R^5 обязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного обязательно

L^1 представляет собой трехвалентный линкерный фрагмент, который соединяет


$$-\text{N(R)C(O)}-, -\text{S(O)}-, -\text{S(O)}_2-,$$

$$\begin{array}{c} \text{---} \left[\text{---CH}_2\text{---O---CH}_2\text{---} \right]_n \text{---} \\ \text{---} \left[\text{---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \right]_n \text{---} \\ \text{---} \left[\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---} \right]_n \text{---} \end{array}, \text{ или } -$$

каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10.

$$\left[\left[R^c - (Xaa)_z \right]_a L \right]_{a1} - \left[\text{TBT} \right]_b - \left[L - (Xaa)_z - R^c \right]_a \right]_{a2}$$

каждый Хаа независимо является остатком аминокислоты или аналогом

аминокислоты;

каждый z независимо равен 1-50;

каждый L независимо представляет собой линкерный фрагмент;

TBT представляет собой фрагмент, связывающий мишень,

каждый R^c независимо представляет собой $-L^a-R'$;

каждый из $a1$ и $a2$ независимо равен 0 или 1, где по меньшей мере один из $a1$ и $a2$ не равен 0;

каждый из a и b независимо равен 1-200;

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C_1-C_{20} алифатических или C_1-C_{20} гетероалифатических, имеющих 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-Cy-$ независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$, или необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

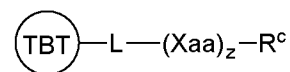
две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[0051] В некоторых вариантах реализации a1 равен 1. В некоторых вариантах реализации a2 равен 1. В некоторых вариантах реализации b равен 1. В некоторых вариантах реализации

соединение формулы **I-b** имеет структуру
$$[R^c-(Xaa)_z]_a-L-\left[\text{TBT} \right]_b$$
. В некоторых вариантах

реализации соединение формулы **I-b** имеет структуру
$$R^c-(Xaa)_z-L-\text{TBT}$$
. В некоторых

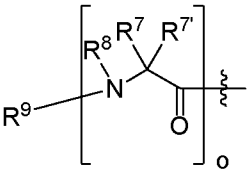
вариантах реализации соединение формулы **I-b** имеет структуру
$$\left[\text{TBT} \right]_b-L-\left[(Xaa)_z-R^c \right]_a$$
. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I-b** имеет структуру

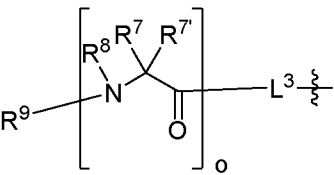


[0052] В некоторых вариантах реализации каждый остаток, например, каждый Xaa в формуле I-a, I-b, и т.д., независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющей структуру формулы A-I. В некоторых вариантах реализации каждый Xaa независимо имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$. В некоторых вариантах реализации две или несколько боковых цепей аминокислотного остатка, например, в соединении формулы I-a, (например, R^{a2} или R^{a3} одного аминокислотного остатка с R^{a2} или R^{a3} другого аминокислотного остатка) необязательно берутся вместе с образованием мостика (например, различные соединения в Таблице 1), например, в некоторых вариантах реализации два остатка цистеина образуют мостик $-S-S-$, как это обычно наблюдается в природных белках. В некоторых вариантах реализации образованный мостик имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации каждый конец L^b независимо соединяется с атомом основной цепи циклического пептида

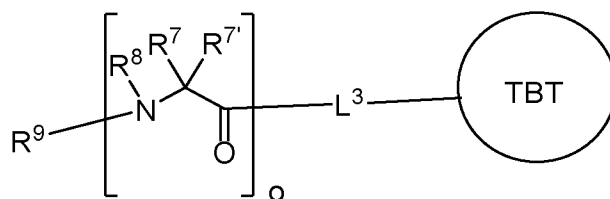
(например, с атомом кольца, образованного $-(\text{Xaa})_z-$ в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации L^b включает группу R (например, когда метиленовая единица L^b замещена на $-\text{C}(\text{R})_2-$ или $-\text{N}(\text{R})-$), где группа R взята вместе с группой R, присоединенной к атому основной цепи (например, R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} и т.д., если это R) и их промежуточным атомам с образованием кольца. В некоторых вариантах реализации L^b соединяется с кольцом, например, с кольцом, образованным $-(\text{Xaa})_z-$ в формуле I-b, через боковую цепь остатка аминокислоты (например, Xaa в формуле I-a). В некоторых вариантах реализации такая боковая цепь включает аминогруппу или группу карбоновой кислоты.

[0053] В некоторых вариантах реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой фрагмент, связывающий антитело, $(\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-\text{H})$ связывается с антителом). В некоторых вариантах реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой универсальный фрагмент, связывающий антитело. В некоторых вариантах реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой универсальный фрагмент, связывающий антитело, который может связываться с антителами, имеющими различные Fab-области. В некоторых вариантах реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой универсальный фрагмент, связывающий антитело, который может связываться с Fab-областью. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, например, универсальный фрагмент, связывающий антитело, имеющий структуру $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$, может связываться с Fc-областью, которая связывается с Fc-рецептором. В некоторых вариантах

реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ имеет структуру  . В некоторых вариантах

реализации $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-\text{L}-$ имеет структуру  .

[0054] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение формулы **III**:



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

каждый из R^7 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или:

группа R^7 и группа $R^{7'}$, присоединенная к одному и тому же атому углерода необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 3-8 членного необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

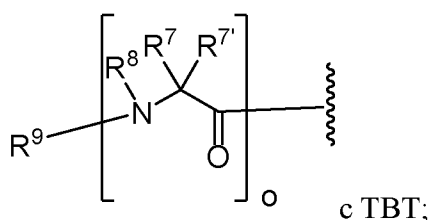
каждый из $R^{7'}$ независимо представляет собой водород или необязательно замещенное C_{1-3} алифатическое;

каждый из R^8 независимо представляет собой водород или необязательно замещенное C_{1-4} алифатическое, или:

R^8 группа и смежная с ней группа R^7 необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного необязательно замещенного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^9 представляет собой водород, необязательно замещенное C_{1-3} алифатическое, или – $C(O)–$ (необязательно замещенное C_{1-3} алифатическое);

L^3 представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, который соединяет



ТВТ представляет собой фрагмент, связывающий мишень; и o равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10.

2. Определения

[0055] Соединения данного описания включают соединения, описанные в целом в данном документе, и дополнительно иллюстрируются классами, подклассами и видами, описанными в данном документе. При использовании в данном документе применяются следующие определения, если не указано иное. Для целей данного описания химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

[0056] При использовании в данном описании, если иное не ясно из контекста, (i) термин обозначающий единственное число может означать «по меньшей мере один»; (ii) термин «или» может означать «и/или»; (iii) термины «содержащий», «содержит», «включающий» (используется ли он со словами «без ограничения» или нет) и «включает» (используется ли он со словами «без ограничения» или нет) могут пониматься как охватывающие детализированные компоненты или стадии, представленные сами по себе или вместе с одним или несколькими дополнительными компонентами или стадиями; (iv) термин «другой» может пониматься как означающий по меньшей мере дополнительный/второй или несколько; (v) термины «около» и «приблизительно» могут пониматься как допускающие стандартное варьирование, как будет понятно специалистам в данной области техники; и (vi) там, где представлены диапазоны, включены конечные точки. Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, могут быть предоставлены и/или использованы в солевой форме, в частности, в фармацевтически приемлемой солевой форме.

[0057] *Алифатический*: Как используется в данном документе, «алифатический» означает прямоцепочечную (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или

незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или которая содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, или замещенное или незамещенное моноциклическое, бициклическое или полициклическое углеводородное кольцо, которое полностью насыщено или которое содержит одну или несколько единиц ненасыщенности (но не ароматическое), или их комбинации. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-50 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-9 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-7 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1, 2, 3, или 4 алифатических атома углерода. Подходящие алифатические группы включают, без ограничения, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0058] *Алкенил*: Как используется в данном документе, термин «алкенил» относится к алифатической группе, как определено в данном документе, имеющей одну или более двойных связей.

[0059] *Алкил*: Как используется в данном документе, термин «алкил» имеет свое обычное значение в данной области техники и может включать насыщенные алифатические группы, включая прямоцепочечные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах реализации алкил имеет 1-100 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкил с прямой или разветвленной цепью имеет в своей основе около 1-20 атомов углерода (*например*, C₁-C₂₀ для прямой цепи, C₂-C₂₀ для разветвленной цепи), или, альтернативно, около 1-10. В некоторых вариантах реализации циклоалкильные кольца имеют от около 3-10 атомов углерода в кольцевой структуре, где такие кольца являются моноциклическими, бициклическими или

полициклическими, и альтернативно около 5, 6 или 7 углеродов в кольцевой структуре. В некоторых вариантах реализации алкильная группа может быть низшей алкильной группой, где низшая алкильная группа содержит 1-4 атомов углерода (*например*, C₁-C₄ для прямоцепочечных низших алкилов).

[0060] *Алкинил*: Как используется в данном документе, термин «алкинил» относится к алифатической группе, как определено в данном документе, имеющей одну или более тройных связей.

[0061] *Антитело*: Как используется в данном документе, термин «антитело» относится к полипептиду, который включает элементы последовательности канонического иммуноглобулина, достаточные для специфического связывания с конкретным антигеном-мишенью. Как известно из уровня техники, интактные антитела, производимые в природе, представляют собой приблизительно 150 кД тетрамерные агенты, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелой цепи (около 50 кД каждый) и двух идентичных полипептидов легкой цепи (около 25 кД каждый), которые связываются друг с другом в структуру, которую принято называть «Y-образной». Каждая тяжелая цепь содержит по меньшей мере четыре домена (каждый длиной около 110 аминокислот) - аминоконцевого переменного (VH) домена (расположенного на концах Y-структуры), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и карбокси-концевой CH3 (расположенный в основании ствола Y). Короткий участок, известный как «переключатель», соединяет переменную и константную области тяжелой цепи. «Петля» соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой петлевой области соединяют два полипептида тяжелой цепи друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов - аминоконцевого переменного (VL) домена, за которым следует карбоксиконцевой константный (CL) домен, отделенные друг от друга еще одним «переключателем». Тетрамеры интактных антител состоят из двух димеров тяжелой цепи и легкой цепи, в которых тяжелая и легкая цепи соединены друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют петлевые области тяжелой цепи друг с другом, так что димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Антитела природного происхождения также гликозилированы, как правило, в домене CH2. Каждый домен природного антитела имеет структуру, характеризующуюся «иммуноглобулиновой складкой», образованной из двух бета-листов (*например*, 3-, 4-, или 5-ниточных листов), упакованных друг против друга в сжатый антипараллельный бета-бочонок. Каждый

вариабельный домен содержит три гипервариабельные петли, известные как «области, определяющие комплемент» (CDR1, CDR2 и CDR3) и четыре несколько инвариантные «каркасные» области (FR1, FR2, FR3 и FR4). Когда естественные антитела складываются, FR-области образуют бета-листы, которые обеспечивают структурный каркас для доменов и петлевые области CDR тяжелой и легкой цепей объединяются в трехмерном пространстве таким образом, что создают единый гипервариабельный сайт связывания антигена, расположенный на вершине Y-структуры. Fc-область антител природного происхождения связывается с элементами системы комплемента и также с рецепторами на эффекторных клетках, включая, например, эффекторные клетки, опосредующие цитотоксичность. Как известно из уровня техники, аффинность и/или другие атрибуты связывания Fc-областей с Fc-рецепторами могут быть модулированы посредством гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах реализации антитела, полученные и/или используемые в соответствии с данным описанием, включают гликозилированные Fc домены, в том числе Fc домены с модифицированными или спроектированными таким гликозилированием. Для целей данного описания, в определенных вариантах реализации, любой полипептид или комплекс полипептидов, который включает достаточное количество последовательностей иммуноглобулиновых доменов, которые встречаются в природных антителах, может называться и/или использоваться как «антитело», независимо от того, получен ли такой полипептид естественным путем (например, образован организмом, реагирующим на антиген), или получен с помощью рекомбинантной инженерии, химического синтеза, или другой искусственной системы или методологии. В некоторых вариантах реализации антитело является поликлональным; в некоторых вариантах реализации антитело является моноклональным. В некоторых вариантах реализации антитело имеет последовательности константной области, характерные для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах реализации элементы последовательности антител являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно в данной области техники. Более того, термин «антитело», как используется в данном документе, может относиться в соответствующих вариантах реализации (если иное не указано или не ясно из контекста) к любым известным из уровня техники или разработанным конструкциям или форматам для использования структурных и функциональных особенностей антител в альтернативном представлении. Например, в некоторых вариантах реализации антитело, используемое в соответствии с данным

описанием, имеет формат, выбранный из, без ограничения, интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies®, дополнительные би- или мультиспецифические антитела, описанные в Ulrich Brinkmann & Roland E. Kontermann (2017) The making of bispecific antibodies, mAbs, 9:2, 182-212, doi: 10.1080/19420862.2016.1268307, etc.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')₂-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd фрагменты и изолированные CDR или их наборы; одноцепочечных Fvs; слияния полипептидов-Fc; однодоменных антител (например, однодоменные антитела акулы, такие как IgNAR или их фрагменты); верблюжьих антител; маскированных антител (например, Probodies®); малых модульных иммунофармацевтических препаратов («SMIPsTM»); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHHs; Anticalins®; Nanobodies®; минител; BiTE®s; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; Avimers®; DARTs; TCR-подобных антител; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins®, KALBITOR®s; CovX-Bodies; и CrossMabs. В некоторых вариантах реализации антитела могут иметь усиленные Fc-домены. В некоторых вариантах реализации антитела могут содержать один или более ненатуральных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации антитело может не иметь ковалентной модификации (например, присоединение гликана), которую оно имело бы при естественном производстве. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой афукозилированное антитело. В некоторых вариантах реализации антитело конъюгировано с другим субъектом. В некоторых вариантах реализации антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезную нагрузку [например, детектируемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т.д.], или другую боковую группу [например, поли-этиленгликоль и т.д.]).

[0062] *Арил:* Используемый в данном документе термин «арил», применяемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле», относится к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до тридцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. В некоторых вариантах реализации, арильная группа представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе

является ароматическим, и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 кольцевых членов. В некоторых вариантах реализации арильная группа представляет собою биарильную группу. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации данного описания «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил, бинафтил, антрацил и тому подобное, которая может нести один или более заместителей. Также в объем термина «арил», как он используется в данном документе, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими неароматическими кольцами, например, инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил, тетрагидронафтил и тому подобное.

[0063] *Циклоалифатический:* Термины «циклоалифатический», «карбоцикл», «карбоциклил», «карбоциклический радикал» и «карбоциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и, как они используются в данном документе, относятся к насыщенным или частично ненасыщенным, но неароматическим, циклическим алифатическим моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, как описано в данном документе, имеющим, если не указано иное, от 3 до 30 кольцевых членов. Циклоалифатические группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил, норборнил, адамантил и циклооктадиенил. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа имеет 3-6 углеродов. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа является насыщенной и представляет собой циклоалкил. Термин «циклоалифатический» может также включать алифатические кольца, которые конденсированы с одним или несколькими ароматическими или неароматическими кольцами, например, декагидронафтил или тетрагидронафтил. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа является бициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа является трициклической. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа является полициклической. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатический» означает C_3 - C_6 моноциклический углеводород, или C_8 - C_{10} бициклический или полициклический углеводород, который полностью насыщен или содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы, или C_9 - C_{16} полициклический углеводород, полностью насыщенный или

содержащий одну или более единиц ненасыщенности, но не являющийся ароматическим, который имеет единственную точку присоединения к остальной части молекулы.

[0064] *Режим дозирования:* Как используется в данном документе, «режим дозирования» или «терапевтический режим» относится к набору единичных доз (обычно более одной), которые вводятся субъекту индивидуально, обычно разделенные периодами времени. В некоторых вариантах реализации данный терапевтический агент имеет рекомендуемый режим дозирования, который может включать одну или несколько доз. В некоторых вариантах реализации режим дозирования включает множество доз, каждая из которых отделена друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах реализации режим дозирования включает множество доз и по меньшей мере два различных периода времени, разделяющих отдельные дозы. В некоторых вариантах реализации все дозы в рамках режима дозирования имеют одинаковый размер единицы дозы. В некоторых вариантах реализации разные дозы в рамках режима дозирования имеют разное количество. В некоторых вариантах реализации режим дозирования включает первую дозу в первом количестве, за которой следует одна или более дополнительных доз во втором количестве, отличающемся от первого количества. В некоторых вариантах реализации режим дозирования включает первую дозу в первом количестве, за которой следует одна или более дополнительных доз во втором количестве, равном первому количеству.

[0065] *Гетероалифатический:* Термин «гетероалифатический», как используется в данном документе, имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алифатическим группам, как описано в данном документе, в которых один или более атомов углерода независимо заменены одним или более гетероатомами (например, кислородом, азотом, серой, кремнием, фосфором и тому подобное). В некоторых вариантах реализации один или более единиц, выбранных из C, CH, CH₂, и CH₃ независимо заменены одним или более гетероатомами (включая их окисленные и/или замещенные формы). В некоторых вариантах реализации гетероалифатическая группа представляет собой гетероалкил. В некоторых вариантах реализации гетероалифатическая группа представляет собой гетероалкенил.

[0066] *Гетероалкил:* Используемый в данном документе термин «гетероалкил», имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алкильным группам, как описано в данном документе, в которых один или более атомов углерода независимо заменены одним или более гетероатомами (например, кислородом, азотом, серой, кремнием,

фосфором и тому подобное). Примеры гетероалкильных групп включают, без ограничения, алкокси, поли(этиленгликоль)-, алкилзамещенные амины, тетрагидрофуранил, пиперидинил, морфолинил и т.д.

[0067] *Гетероарил*: Используемые в данном документе термины «гетероарил» и «гетероар-», употребляемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкокси», относятся к моноциклическим, бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим в общей сложности от пяти до тридцати кольцевых членов, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и по меньшей мере один атом ароматического кольца является гетероатомом. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа представляет собой группу, имеющую от 5 до 10 кольцевых атомов (т.е. моноциклическую, бициклическую или полициклическую), в некоторых вариантах реализации 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа имеет 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклическом массиве; и имеет, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой гетеробиарильную группу, такую как бипиридил и тому подобное. Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или несколькими арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», любой из которых включает необязательно замещенные кольца. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе,

замещенной гетероарильной группой, где алкильная и гетероарильная группы независимо друг от друга являются необязательно замещенными.

[0068] *Гетероатом*: Используемый в данном документе термин «гетероатом», означает атом, который не является углеродом или водородом. В некоторых вариантах реализации гетероатом представляет собой бор, кислород, серу, азот, фосфор или кремний (включая различные формы таких атомов, такие как окисленные формы (например, азота, серы, фосфора или кремния), кватернизированная форма основного азота или замещенный азот гетероциклического кольца (например, N, как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле) и т.д.). В некоторых вариантах реализации гетероатом представляет собой кислород, серу или азот.

[0069] *Гетероцикл*: Используемые в данном документе термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо», применяются взаимозаменяемо и означают моноциклический, бициклический или полициклический кольцевой фрагмент (например, 3-30-членный), который является насыщенным или частично ненасыщенным и имеет один или более кольцевых атомов гетероатома. В некоторых вариантах реализации гетероциклическая группа представляет собой стабильное 5-7-членный моноциклический или 7-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным и имеет, помимо атомов углерода, один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы и азота, азот может быть N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле), или ^+NR (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильной структуры, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический

радикал» используются в данном документе взаимозаменяемо, и также включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными, или циклоалкильными кольцами, такими как индолин, 3H-индол, хроман, фенантридин, или тетрагидрохинолин. Гетероциклическая группа может быть моноциклической, бициклической или полициклической. Термин «гетероциклический алкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклом, где алкильная и гетероциклическая части независимо друг от друга являются необязательно замещенными.

[0070] *Низший алкил*: Термин «низший алкил» относится к прямой или разветвленной алкильной группе C_{1-4} . Примерами низших алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

[0071] *Низший галоалкил*: Термин «низший галоалкил» относится к прямой или разветвленной алкильной группе C_{1-4} , которая замещена одним или более атомами галогена.

[0072] *Необязательно замещенный*: Как описано в данном документе, соединения описания могут содержать необязательно замещенные и/или замещенные фрагменты. В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более водородов обозначенного фрагмента замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более одного положения в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенная группа является незамещенной. Комбинации заместителей, предусмотренные данным описанием, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Используемый в данном документе термин «стабильный», относится к соединениям, которые не претерпевают существенных изменений при воздействии условий, позволяющих получать, обнаруживать и, в некоторых вариантах реализации, извлекать, очищать и использовать для одной или более целей, описанных в данном документе. Некоторые заместители описаны ниже.

[0073] Подходящие моновалентные заместители на замещаемом атоме, например, подходящем атоме углерода, независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ который может быть замещен R° ; $-CH=CHPh$,

который может быть замещен R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил который может быть замещен R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-Si(R^\circ)_3$; $-OSi(R^\circ)_3$; $-B(R^\circ)_2$; $-OB(R^\circ)_2$; $-OB(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)_2$; $-P(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)(OR^\circ)$; $-OP(R^\circ)_2$; $-OP(OR^\circ)_2$; $-OP(R^\circ)(OR^\circ)$; $-P(O)(R^\circ)_2$; $-P(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(R^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-OP(O)(OR^\circ)(SR^\circ)$; $-SP(O)(R^\circ)_2$; $-SP(O)(OR^\circ)_2$; $-N(R^\circ)P(O)(R^\circ)_2$; $-N(R^\circ)P(O)(OR^\circ)_2$; $-P(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-P(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-OP(R^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-OP(OR^\circ)_2[B(R^\circ)_3]$; $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$; или $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещена, как определено в данном документе и независимо представляет собой водород, C_{1-20} алифатическое, C_{1-20} гетероалифатическое имеющее 1–5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, $-CH_2-(C_{6-14}$ арил), $-O(CH_2)_{0-1}(C_{6-14}$ арил), $-CH_2-(5-14$ членное гетероарильное кольцо), 5–20 членное, моноциклическое, бициклическое, или полициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, или, несмотря на определение выше, два независимых образования R° , взятые вместе с промежуточным атомом(ами), образуют 5-20-членное, моноциклическое, бициклическое или полициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода, серы, кремния и фосфора, которое может быть замещено, как определено ниже.

[0074] Подходящие моновалентные заместители на R° (или кольцо, образованное взятием двух независимых образований R° вместе с их промежуточными атомами), независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{гало}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{гало}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\bullet$, или $-SSR^\bullet$ где

каждый $R^\bullet$ является незамещенной или, где перед «гало» стоит только один или более галогенов, и независимо выбрана из C_{1-4} алифатической, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, и 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного, или арильного кольца, имеющего 0–4 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители на насыщенном атоме углерода в R° включают $=O$ и $=S$.

[0075] Подходящие двухвалентные заместители, *например*, на подходящем атоме углерода, независимо друг от друга являются следующими: $=O$, $=S$, $=NNR^{*}_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^{*}_2))_{2-3}O-$, или $-S(C(R^{*}_2))_{2-3}S-$, где каждое независимое образование R^* выбрано из водорода, C_{1-6} алифатической, который может быть замещен, как определено ниже, и незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного, или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещенными углеродами «необязательно замещенной» группы, включают: $-O(CR^{*}_2)_{2-3}O-$, где каждое независимое образование R^* выбрано из водорода, C_{1-6} алифатической, который может быть замещен, как определено ниже, и незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного и арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0076] Подходящие заместители на алифатической группе из R^* независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{гало}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{гало}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, или $-NO_2$, где каждый $R^\bullet$ является незамещенной или, где перед «гало» стоит только один или более галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0077] В некоторых вариантах реализации подходящие заместители на замещаемом азоте независимо представляют собой $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый $R^\dagger$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическое, который может быть замещено, как определено ниже, незамещенный $-OPh$, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, или, несмотря на определение выше, два независимых образования $R^\dagger$, взятые вместе с их промежуточным атомом(ами), образуют

незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное, или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0078] Подходящие заместители на алифатической группе из $R^{\dagger}$ независимо представляют собой галоген, $-R^{\bullet}$, $-(\text{гало}R^{\bullet})$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{O}(\text{гало}R^{\bullet})$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\bullet}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\bullet}$, $-\text{NR}^{\bullet}_2$, или $-\text{NO}_2$, где каждый $R^{\bullet}$ является незамещенной или, где перед «гало» стоит только один или более галогенов, и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0079] *Частично ненасыщенный*: Используемый в данном документе термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» предназначен для охвата колец, имеющих несколько участков ненасыщенности, но не предназначен для включения арильного или гетероарильного фрагментов, как определено в данном документе.

[0080] *Фармацевтическая композиция*: Используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» относится к активному агенту, образованному вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах реализации активный агент присутствует в количестве единицы дозы, подходящей для введения в терапевтический режим, который показывает статистически значимую вероятность достижения заранее определенного терапевтического эффекта при введении в соответствующую популяцию. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут быть специально разработаны для введения в твердой или жидкой форме, включая те, которые приспособлены для следующего: перорального введения, например, примочки (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, *например*, предназначенные для буккального, сублингвального и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или состава с устойчивым высвобождением; местного применения, например, в виде крема, мази, пластыря с контролируемым высвобождением или спрея наносимого на кожу, легкие или полость рта; интравагинального или интаректального, например, в виде pessaria, крема или пены; сублингвально; окулярно;

трансдермально; или назально, в легкие и на другие слизистые поверхности.

[0081] *Фармацевтически приемлемый:* Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или дозированным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0082] *Фармацевтически приемлемый носитель:* Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке подлежащего соединению из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не вредить пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмал, такой как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этил олеат и этил лаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновая кислота; вода, не содержащая пирогенов; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; растворы, забуференные по pH; полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

[0083] *Фармацевтически приемлемая соль:* Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль», относится к солям таких соединений, которые подходят для использования в фармацевтических контекстах, т.е. к солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому

подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge, *et al.* подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается ими, нетоксичные соли кислотного присоединения, которые представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничения, адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензенсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *n*-толуолсульфонат, ундеканоат, соли валерата и тому подобное. В некоторых вариантах реализации обеспеченное соединение содержит одну или более кислотных групп, и фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль щелочного, щелочноземельного металла или аммония (например, аммониевую соль $N(R)_3$ где каждый R независимо определена и описана в данном описании). Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и тому подобное. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль представляет собой кальциевую соль. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с помощью противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода, сульфонат и арилсульфонат. В

некоторых вариантах реализации обеспеченное соединение содержит более одной кислотной группы. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль, или, как правило, соль, такого соединения содержит два или более катионов, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации в фармацевтически приемлемой соли (или, как правило, соли), весь ионизируемый водород (например, в водном растворе с рКа не более около 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, или 2; в некоторых вариантах реализации не более около 7; в некоторых вариантах реализации не более около 6; в некоторых вариантах реализации не более около 5; в некоторых вариантах реализации не более около 4; в некоторых вариантах реализации не более около 3) в кислотных группах замещается катионами.

[0084] *Защитная группа:* Используемый в данном документе термин «защитная группа» хорошо известен в данной области техники и включает те, которые подробно описаны в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Т. W. Greene и P. G. M. Wuts, 3^е издание, John Wiley & Sons, 1999, полный текст которой включен в данный документ посредством ссылки. Также включены защитные группы, специально адаптированные для химии нуклеозидов и нуклеотидов, описанные в *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, под редакцией Serge L. Beaucage *et al.* 06/2012, вся глава 2 включена в данный документ посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают метилкарбамат, этилкарбамат, 9-фторенилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2-сульфо)фторенилметилкарбамат, 9-(2,7-дибром)фторенилметилкарбамат, 2,7-ди-*трет*-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10,10-тетрагидротиоксантил)]метилкарбамат (DBD-Тмос), 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Тroc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Теос), 2-фенилэтилкарбамат (hZ), 1-(1-адамантил)-1-метилэтилкарбамат (Adpoc), 1,1-диметил-2-галоэтилкарбамат, 1,1-диметил-2, 2-дибромэтилкарбамат (DB-*трет*-BOC), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтилкарбамат (TCBOC), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Bpoc), 1-(3,5-ди-*трет*-бутилфенил)-1-метилэтилкарбамат (*трет*-Bumeoc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Pyoc), 2-(*N,N*-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, *трет*-бутилкарбамат (BOC), 1-адамантилкарбамат (Adoc), винилкарбамат (Voc), аллилкарбамат (Alloc), 1-изопропилаллилкарбамат (Ipaoc), циннамилкарбамат (Coc), 4-нитроциннамилкарбамат (Noc), 8-хинолилкарбамат, *N*-гидроксипиперидинилкарбамат, алкилдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *n*-метоксибензилкарбамат (Moz), *n*-нитобензилкарбамат, *n*-бромбензилкарбамат, *n*-хлорбензилкарбамат, 2,4-дихлорбензилкарбамат, 4-метилсульфинилбензилкарбамат (MsZ), 9-

антрилметилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилтиоэтилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(*n*-толуолсульфонил)этилкарбамат, [2-(1,3-дитианил)]метилкарбамат (Dmoc), 4-метилтиофенилкарбамат (Mtpc), 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-фосфониоэтилкарбамат (Pcoc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppoc), 1,1-диметил-2-цианоэтилкарбамат, *m*-хлор-*n*-ацилоксибензилкарбамат, *n*-(дигидроксисборил)бензилкарбамат, 5-бензизоксазолилметилкарбамат, 2-(трифторметил)-6-хромонилметилкарбамат (Tscoc), *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *o*-нитробензилкарбамат, 3,4-диметокси-6-нитробензилкарбамат, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамат, фенотиазинил-(10)-карбонильное производное, *N'*-*n*-толуолсульфониламинокрбонильное производное, *N'*-фениламинотиокрбонильное производное, *трет*-амилкарбамат, *S*-бензилтиокрбамат, *n*-цианобензилкарбамат, циклобутилкарбамат, циклогексилкарбамат, цикlopентилкарбамат, циклопропилметилкарбамат, *n*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамат, *o*-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)бензилкарбамат, 1,1-диметил-3-(*N,N*-диметилкарбоксамидо)пропилкарбамат, 1,1-диметилпропинилкарбамат, ди(2-пиридил)метилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, 2-йодоэтилкарбамат, изоборинлкарбамат, изобутилкарбамат, изоникотинилкарбамат, *n*-(*n'*-метоксифенилазо)бензилкарбамат, 1-метилциклобутилкарбамат, 1-метилциклогексилкарбамат, 1-метил-1-циклопропилметилкарбамат, 1-метил-1-(3,5-диметоксифенил)этилкарбамат, 1-метил-1-(*n*-фенилазофенил)этилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, *n*-(фенилазо)бензилкарбамат, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенилкарбамат, 4-(триметиламмоний)бензилкарбамат, 2,4,6-триметилбензилкарбамат, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, 3-пиридилкарбоксамида, *N*-бензоилфенилаланиловое производное, бензамид, *n*-фенилбензамид, *o*-нитофенилацетамид, *o*-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, (*N'*-дитиобензилоксикарбониламино)ацетамид, 3-(*n*-гидроксифенил)пропанамид, 3-(*o*-нитрофенил)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-нитрофенокси)пропанамид, 2-метил-2-(*o*-фенилазофенокси)пропанамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *o*-нитроциннамид, производное *N*-ацетилметионина, *o*-нитробензамид, *o*-(бензоилоксиметил)бензамид, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-дитиасукцинимид (Dts), *N*-2,3-дифенилмалеимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-1,1,4,4-

тетраметилдисилилазациклопентановый аддукт (STABASE), 5-замещенный 1,3-диметил-1,3,5-триазациклогексан-2-он, 5-замещенный 1,3-добензил-1,3, 5-триазациклогексан-2-он, 1-замещенный 3,5-динитро-4-пиридон, *N*-метиламин, *N*-аллиламин, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламин, *N*-(1-изопропил-4-нитро-2-оксо-3-пироолин-3-ил)амин, четвертичные аммониевые соли, *N*-бензиламин, *N*-ди(4-метоксифенил)метиламин, *N*-5-добензосубериламин, *N*-трифенилметиламин (Tr), *N*-[(4-метоксифенил)дифенилметил]амин (MMTr), *N*-9-фенилфлуорениламин (PhF), *N*-2,7-дихлор-9-флуоренилметиламин, *N*-ферроценилметиламин (Fcm), *N*-2-пиколиламино *N*'-оксид, *N*-1,1-диметилтиометиленамин, *N*-бензилиденамин, *N*-*n*-метоксибензилиденамин, *N*-дифенилметиленамин, *N*-[(2-пиридил)мезитил]метиленамин, *N*-(*N*',*N*'-диметиламинометиленамин), *N,N*'-изопропилидендиамин, *N*-*n*-нитробензилиденамин, *N*-салицилиденамин, *N*-5-хлоросалицилиденамин, *N*-(5-хлор-2-гидроксифенил)фенилметиленамин, *N*-циклогексилиденамин, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное *N*-борана, производное *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-[фенил(пентакарбонилхром- или вольфрам)карбонил]амин, *N*-хелат меди, *N*-хелат цинка, *N*-нитроамин, *N*-нитрозоамин, *N*-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), дифенилтиофосфинамид (Ppt), диалкилфосфорамидаты, добензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензенсульфенамид, *o*-нитробензенсульфенамид (Nps), 2,4-динитробензенсульфенамид, пентахлорбензенсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензенсульфенамид, трифенилметилсульфенамид, 3-нитропиридинсульфенамид (Npys), *n*-толуолсульфонамид (Ts), бензенсульфенамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензенсульфенамид (Mtr), 2,4, 6-триметоксибензолсульфенамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфенамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфенамид (Mte), 4-метоксибензолсульфенамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфенамид (Mts), 2,6-диметокси-4-метилбензолсульфенамид (iMds), 2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфенамид (Pmc), метансульфенамид (Ms), β-триметилсилилэтансульфенамид (SES), 9-антраценсульфенамид, 4-(4',8'-диметоксинафтилметил)бензенсульфенамид (DNMBS), бензилсульфенамид, трифторметилсульфенамид и фенацилсульфенамид.

[0085] Подходящие защищенные карбоновые кислоты также включают, без ограничения, силил-, алкил-, алкенил-, арил- и ариалкил-защищенные карбоновые кислоты. Примеры подходящих силильных групп включают триметилсилил, триэтилсилил, *трет*-

бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и тому подобное. Примеры подходящих алкильных групп включают метил, бензил, *n*-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, тритил, *трет*-бутил, тетрагидропиран-2-ил. Примеры подходящих алкенильных групп включают аллил. Примеры подходящих арильных групп включают необязательно замещенные фенил, бифенил, или нафтил. Примеры подходящих арилалкильных групп включают необязательно замещенные бензилы (*например*, *p*-метоксибензил (MPM), 3,4-диметоксибензил, *O*-нитробензил, *p*-нитробензил, *p*-галобензил, 2,6-дихлорбензил, *p*-цианобензил), а также 2- и 4-пиколилы.

[0086] Подходящие гидроксильные защитные группы включают метил, метоксиметил (MOM), метилтиометил (MTM), *трет*-бутилтиометил, (фенилдиметилсилил)метоксиметил (SMOM), бензилоксиметил (BOM), *n*-метоксибензилоксиметил (PMBM), (4-метоксифенокси)метил (*n*-AOM), гваяколметил (GUM), *трет*-бутоксиметил, 4-пентенилоксиметил (POM), силоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил (MEM), 2,2,2-трихлорэтоксиметил, бис(2-хлорэтокси)метил, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEMOR), тетрагидропиранил (THP), 3-бромтетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, 1-метоксициклогексил, 4-метокситетрагидропиранил (MTHP), 4-метокситетрагидротииопиранил, 4-метокситетрагидротииопиранил S,S-диоксид, 1-[(2-хлор-4-метил)фенил]-4-метоксипиперидин-4-ил (CTMP), 1,4-диоксан-2-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидротииофуранил, 2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-ил, 1-этоксиэтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 1-метил-1-метоксиэтил, 1-метил-1-бензилоксиэтил, 1-метил-1-бензилокси-2-фторэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 2-(фенилселенил)этил, *трет*-бутил, аллил, *n*-хлорфенил, *n*-метоксифенил, 2,4-динитрофенил, бензил, *n*-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, *o*-нитробензил, *n*-нитробензил, *n*-галобензил, 2,6-дихлорбензил, *n*-цианобензил, *n*-фенилбензил, 2-пиколил, 4-пиколил, 3-метил-2-пиколил *N*-оксидо, дифенилметил, *n,n'*-динитробензилгидрил, 5-дибензосуберил, трифенилметил, α -нафтилдифенилметил, *n*-метоксифенилдифенилметил, ди(*n*-метоксифенил)фенилметил, три(*n*-метоксифенил)метил, 4-(4'-бромфенацилоксифенил)дифенилметил, 4,4',4''-трис(4,5-дихлорфталимидофенил)метил, 4,4',4''-трис(левулиноилоксифенил)метил, 4,4',4''-трис(бензоилоксифенил)метил, 3-(имидазол-1-ил)бис(4',4''-диметоксифенил)метил, 1,1-бис(4-метоксифенил)-1'-пиренилметил, 9-антрил, 9-(9-фенил)ксантенил, 9-(9-фенил-10-оксо)антрил, 1,3-бензодитиолан-2-ил, бензизотиазолил S,S-диоксидо, триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), диметилизопропилсилил (IPDMS),

диэтилизопропилсилил (DEIPS), диметилтексисилил, *трет*-бутилдиметилсилил (TBDMS), *трет*-бутилдифенилсилил (TBDPS), трибензилсилил, три-*n*-ксилилсилил, трифенилсилил, дифенилметилсилил (DPMS), *трет*-бутилметоксифенилсилил (TBMPS), формиат, бензоилформиат, ацетат, хлорацетат, дихлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, феноксиацетат, *n*-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат (левулинат), 4,4-(этилендитио)пентаноат (левулиноилдитиоацеталь), пивалоат, адамантоат, кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, *n*-фенилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат (мезитоат), алкилметилкарбонат, 9-флуоренилметилкарбонат (Fmoc), алкилэтилкарбонат, алкил 2,2,2-трихлорэтилкарбонат (Troc), 2-(триметилсилил)этилкарбонат (TMSEC), 2-(фенилсульфонил)этилкарбонат (Psec), 2-(трифенилфосфонио)этилкарбонат (Peoc), алкил изобутилкарбонат, алкилвинилкарбонат алкил аллилкарбонат, алкил *n*-нитрофенилкарбонат, алкил бензилкарбонат, алкил *n*-метоксибензилкарбонат, алкил 3,4-диметоксибензилкарбонат, алкил *o*-нитробензилкарбонат, алкил *n*-нитробензилкарбонат, алкил S-бензил тиокарбонат, 4-этоксид-1-нафтилкарбонат, метил дитиокарбонат, 2-йодобензоат, 4-азидобутират, 4-нитро-4-метилпентаноат, *o*-(дибромметил)бензоат, 2-формилбензолсульфонат, 2-(метилтиометокси)этил, 4-(метилтиометокси)бутират, 2-(метилтиометоксиметил)бензоат, 2,6-дихлор-4-метилфеноксиацетат, 2,6-дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-бис(1,1-диметилпропил)феноксиацетат, хлордифенилацетат, изобутират, моносукциноат, (E)-2-метил-2-бутеноат, *o*-(метоксикарбонил)бензоат, α -нафтоат, нитрат, алкил *N,N,N',N'*-тетраметилфосфородиамидат, алкил N-фенилкарбамат, борат, диметилфосфинотиоил, алкил 2,4-динитрофенилсульфенат, сульфат, метансульфонат (мезилат), бензилсульфонат и тозилат (Ts). Для защиты 1,2- или 1,3-диолов защитные группы включают метиленовый ацеталь, этилиденный ацеталь, 1-*трет*-бутилэтилиденный кеталь, 1-фенилэтилиденный кеталь, (4-метоксифенил)этилиденный ацеталь, 2,2,2-трихлорэтилиденный ацеталь, ацетонид, циклопентилиденный кеталь, циклогексилиденный кеталь, циклогептиллиденный кеталь, бензилиденный ацеталь, *n*-метоксибензилиденный ацеталь, 2,4-диметоксибензилиденный кеталь, 3,4-диметоксибензилиденный ацеталь, 2-нитробензилиденный кеталь, метоксиметиленовый ацеталь, этоксиметиленовый ацеталь, диметоксиметиленовый орто-эфир, 1-метоксиэтилиденный орто-эфир, 1-этоксиэтилиденный орто эфир, 1,2-диметоксиэтилиденный орто-эфир, α -метоксибензилиденный орто-эфир, 1-(*N,N*-диметиламино)этилиденное производное, α -(*N,N'*-диметиламино)бензилиденное

производное, 2-оксациклопентилиденовый орто-эфир, ди-*трет*-бутилсилиленовая группа (DTBS), 1,3-(1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксанилиденовое) производное (TIPDS), тетра-*трет*-бутоксидисилоксан-1,3-диилиденовое производное (TBDS), циклические карбонаты, циклические боронаты, этилборонат и фенилборонат.

[0087] В некоторых вариантах реализации гидроксильная защитная группа представляет собой ацетил, *трет*-бутил, тбутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксизтил, 1-(2-хлорэтокси)этил, 2-триметилсилилэтил, *n*-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, бензоил, *n*-фенилбензоил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, *n*-нитробензил, трифенилметил (тритил), 4,4'-диметокситритил, триметилсилил, триэтилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, трифенилсилил, триизопропилсилил, бензоилформиат, хлорацетил, трихлорацетил, трифлуороацетил, пивалоил, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат, тозилат, трифлат, тритил, монометокситритил (MMTr), 4,4'-диметокситритил (DMTr) и 4,4',4'-триметокситритил (TMTr), 2-цианоэтил (CE или Cne), 2-(триметилсилил)этил (TSE), 2-(2-нитрофенил)этил, 2-(4-цианофенил)этил, 2-(4-нитрофенил)этил (NPE), 2-(4-нитрофенилсульфонил)этил, 3,5-дихлорфенил, 2,4-диметилфенил, 2-нитрофенил, 4-нитрофенил, 2,4,6-триметилфенил, 2-(2-нитрофенил)этил,бутилтиокарбонил, 4,4',4"-трис(бензоилокси)тритил, дифенилкарбамоил, левулинил, 2-(дибромметил)бензоил (Dbmb), 2-(изопропилтиометоксиметил)бензоил (Ptmt), 9-фенилксантен-9-ил (пиксил) или 9-(п-метоксифенил)ксантин-9-yl (MOX). В некоторых вариантах реализации каждую из гидроксильных защитных групп независимо выбирают из ацетила, бензила, трет-бутилдиметилсилила, трет-бутилдифенилсилила и 4,4'-диметокситритила. В некоторых вариантах реализации гидроксильную защитную группу выбирают из группы, состоящей из тритила, монометокситритила и 4,4'-диметокситритильной группы. В некоторых вариантах реализации защитная группа фосфорной связи представляет собой группу, присоединенную к фосфорной связи (например, межнуклеотидной связи) в ходе синтеза олигонуклеотида. В некоторых вариантах реализации защитная группа присоединена к атому серы фосфоротиоатной группы. В некоторых вариантах реализации защитная группа присоединена к атому кислорода межнуклеотидной фосфоротиоатной связи. В некоторых вариантах реализации защитная группа присоединена к атому кислорода межнуклеотидной фосфатной связи. В некоторых вариантах реализации защитная группа представляет собой 2-цианоэтил (CE или Cne), 2-триметилсилилэтил, 2-нитроэтил, 2-сульфонилэтил, метил, бензил, о-нитробензил, 2-(п-нитрофенил)этил (NPE или Npe), 2-фенилэтил, 3-(N-терт-

бутилкарбоксамидо)-1-пропил, 4-оксопентил, 4-метилтио-л-бутил, 2-циано-1,1-диметилэтил, 4-*N*-метиламинобутил, 3-(2-пиридил)-1-пропил, 2-[*N*-метил-*N*-(2-пиридил)]аминоэтил, 2-(*N*-формил,*N*-метил)аминоэтил, или 4-[*N*-метил-*N*-(2,2,2-трифторацетил)амино]бутил.

[0088] *Субъект:* Используемый в данном документе термин «субъект» относится к любому организму, которому вводят соединение или композицию в соответствии с данным описанием, например, в экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целях. Типичные субъекты включают животных (например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, нечеловеческие приматы и люди; насекомых; червей и т.д.) и растения. В некоторых вариантах реализации субъектом является человек. В некоторых вариантах реализации субъект может страдать и/или быть восприимчивым к заболеванию, расстройству и/или состоянию.

[0089] *По сути:* Используемый в данном документе термин «по сути» относится к качественному состоянию проявления полной или почти полной степени или степени интересующей характеристики или свойства. Специалист в данной области техники поймет, что биологические и химические явления редко, если вообще когда-либо, доходят до завершения и/или достигают или избегают абсолютного результата. Поэтому термин «по сути» используется в данном документе для отражения потенциального отсутствия полноты, присущего многим биологическим и/или химическим явлениям.

[0090] *Восприимчивы к:* Человек, который «восприимчив к» заболеванию, расстройству и/или состоянию является человеком, у которого риск развития заболевания, расстройства и/или состояния выше, чем у представителя широкой общественности. В некоторых вариантах реализации человек, который восприимчив к заболеванию, расстройству и/или состоянию, предрасположен к этому заболеванию, расстройству и/или состоянию. В некоторых вариантах реализации у человека, восприимчивого к заболеванию, расстройству и/или состоянию, может не быть диагностировано заболевание, расстройство и/или состояние. В некоторых вариантах реализации человек восприимчивый к заболеванию, расстройству и/или состоянию, может проявлять симптомы заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации человек восприимчивый к заболеванию, расстройству и/или состоянию, может не проявлять симптомы заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации у человека, восприимчивого к заболеванию, расстройству и/или состоянию, развивается заболевание, расстройство и/или состояние. В некоторых вариантах реализации у человека, восприимчивого к болезни,

расстройству и/или состоянию, не развивается болезнь, расстройство и/или состояние.

[0091] *Терапевтический агент:* Используемый в данном документе, термин «терапевтический агент» в целом относится к любому агенту, который вызывает требуемый эффект (например, требуемый биологический, клинический или фармакологический эффект) при введении субъекту. В некоторых вариантах реализации агент считается терапевтическим, если он демонстрирует статистически значимый эффект в соответствующей популяции. В некоторых вариантах реализации, соответствующая популяция представляет собой популяцию субъектов, страдающих и/или восприимчивых к заболеванию, расстройству или состоянию. В некоторых вариантах реализации соответствующей популяцией является популяция модельных организмов. В некоторых вариантах реализации соответствующая популяция может быть определена по одному или нескольким критериям, таким как возрастная группа, пол, генетический фон, предсуществующие клинические состояния, предшествующее воздействие терапии. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой вещество, которое облегчает, смягчает, избавляет, подавляет, предотвращает, задерживает начало, уменьшает тяжесть и/или снижает частоту появления одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния у субъекта при введении субъекту в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации «терапевтический агент» представляет собой агент, который был или должен быть одобрен правительственным агентством, прежде чем он может быть представлен на рынке для введения людям. В некоторых вариантах реализации «терапевтический агент» представляет собой агент, для введения которого человеку требуется медицинский рецепт. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в данном документе.

[0092] *Терапевтически эффективное количество:* Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество вещества (например, терапевтического агента, композиции и/или состава), которое вызывает желаемый биологический ответ при введении в рамках терапевтического режима. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество вещества представляет собой количество, достаточное при введении субъекту, страдающему или восприимчивому к заболеванию, расстройству и/или состоянию, для лечения, диагностики, предотвращения и/или задержки начала заболевания, расстройства и/или состояния. Как будет понятно

специалистам в данной области техники, эффективное количество вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как требуемая биологическая конечная точка, доставляемое вещество, клетка-мишень или ткань-мишень и т.д. Например, эффективное количество соединения в композиции для лечения заболевания, расстройства и/или состояния представляет собой количество, которое облегчает, смягчает, избавляет, подавляет, предотвращает, задерживает начало, уменьшает тяжесть и/или снижает частоту появления одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество вводится в разовой дозе; в некоторых вариантах реализации для доставки терапевтически эффективного количества требуется несколько разовых доз.

[0093] *Лечение:* Используемый в данном документе термин «лечить», «лечение» или «лечение» относится к любому способу, используемому для частичного или полного облегчения, смягчения, избавления, подавления, предотвращения, задержки начала, снижения тяжести и/или уменьшения частоты возникновения одного или более симптомов или признаков заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение может быть введено субъекту, у которого нет признаков заболевания, расстройства и/или состояния. В некоторых вариантах реализации лечение может быть введено субъекту, у которого наблюдаются только ранние признаки заболевания, расстройства и/или состояния, например, с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или состоянием.

[0094] *Единичная доза:* Используемое в данном документе выражение «единичная доза» относится к количеству, вводимому в виде разовой дозы и/или в физически дискретной единице фармацевтической композиции. Во многих вариантах реализации единичная доза содержит заранее определенное количество активного вещества. В некоторых вариантах реализации единичная доза содержит всю разовую дозу агента. В некоторых вариантах реализации вводится более одной единичной дозы для получения общей разовой дозы. В некоторых вариантах реализации для достижения требуемого эффекта требуется или ожидается введение нескольких единичных доз. Единичной дозой может быть, например, объем жидкости (*например*, приемлемого носителя), содержащий заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов, заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов в твердой форме, состав с устойчивым высвобождением или устройство доставки лекарств, содержащее заранее определенное количество одного или более терапевтических агентов, и т.д. Следует понимать, что

единичная доза может присутствовать в составе, включающем любой из множества компонентов в дополнение к терапевтическому агенту(ам). Например, приемлемые носители (*например*, фармацевтически приемлемые носители), разбавители, стабилизаторы, буферы, консерванты и т.д. могут быть включены, как описано выше. Специалистам в данной области техники будет понятно, что во многих вариантах реализации общая соответствующая суточная дозировка конкретного терапевтического агента может состоять из части или множества единичных доз и может быть определена, например, лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. В некоторых вариантах реализации, конкретный уровень эффективной дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечится, и тяжесть расстройства; активность используемого конкретного активного соединения; используемая конкретная композиция; возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета субъекта; время введения и скорость выведения конкретного активного соединения; продолжительность лечения; препараты и/или дополнительные терапии, используемые в комбинации или одновременно с конкретным соединением (ями), и подобные факторы, хорошо известные в медицине.

[0095] *Ненасыщенный:* Используемый в данном документе термин «ненасыщенный» означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

[0096] Если не указано иное, изображенные в данном документе структуры также подразумевают включение всех изомерных (*например*, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; *например*, R и S конфигурации для каждого асимметрического центра, изомеры Z и E двойной связи и конформационные изомеры Z и E. Поэтому отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси настоящих соединений входят в объем данного описания. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений входят в объем данного описания. Кроме того, если не указано иное, изображенные в данном документе структуры также подразумевают включение соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. *Например*, соединения, имеющие настоящие структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием, или замену углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем данного описания. Такие соединения полезны, *например*, как аналитические инструменты, как зонды в биологических анализах, или как терапевтические агенты в

соответствии с данным описанием. Если не указано иное, включены соли/солевые формы соединений, агентов, фрагментов и т.д.

3. Описание примерных вариантов реализации:

[0097] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий фрагмент, связывающий мишень, как описано в данном документе.

[0098] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент.

[0099] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, содержащий:

фрагмент антитела,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент.

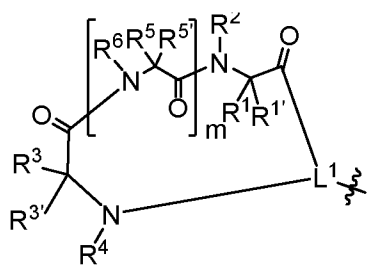
[00100] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой uABT. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, может связываться со спайковым белком SARS-CoV-2 или его фрагментом. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, которые могут связываться со спайковым белком SARS-CoV-2 или его фрагментом. В некоторых вариантах реализации агентом является соединение формулы **I**, **I-a**, **I-b**, **II** или **III**, или его соль. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает соединения формулы **I**, **I-a**, **I-b**, **II** или **III**, или их фармацевтически приемлемые соли. Различные варианты реализации обеспечиваемых технологий описаны в данном документе в качестве примеров.

Фрагменты, связывающие антитело

[00101] Среди прочего данное описание обеспечивает агенты, например, ARM, содержащие фрагменты, связывающие антитело. В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие антитело, являются универсальными фрагментами, связывающими антитело, которые могут связываться с антителами, имеющими различные Fab-области и различную специфичность. В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие антитело, данного описания представляют собой универсальные фрагменты, связывающие антитело, которые связываются с Fc-областями. В некоторых вариантах реализации

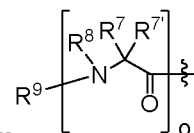
связывание универсальных фрагментов, связывающих антитело, с Fc-областями может происходить одновременно со связыванием Fc-рецепторов, например, CD16a, с теми же Fc-областями (например, может происходить в разных местах/аминокислотных остатках тех же Fc-областей). В некоторых вариантах реализации, при связывании универсальных фрагментов, связывающих антитело, например, тех, которые содержатся в обеспеченных агентах, соединениях, способах и т.д., Fc-область может по-прежнему взаимодействовать с Fc-рецепторами и осуществлять одну или более или все свои иммунные активности, включая набирание иммунных клеток (например, эффекторные клетки, такие как NK-клетки), и/или инициирование, генерирование, стимулирование и/или усиление активности иммунной системы в отношении клеток-мишеней, тканей, объектов и/или субъектов, например, антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) и/или ADCP.

[00102] В соответствии с данным описанием можно использовать различные универсальные фрагменты, связывающие антитело. Определенные фрагменты, связывающие антитело, и технологии идентификации и/или оценки универсальных фрагментов, связывающих антитело, и/или их использования в ARM описаны в WO/2019/023501 и включены в данный документ посредством ссылки. Специалисты в данной области техники понимают, что для идентификации и/или оценки универсальных фрагментов, связывающих антитело, подходящих для ARM в соответствии с данным описанием, могут подойти дополнительные технологии в данной области техники. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, содержит один или более аминокислотных остатков, каждый из которых независимо является природным или не природным. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, имеет



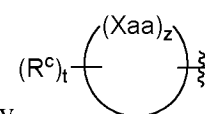
структуру

или его солевую форму. В некоторых вариантах

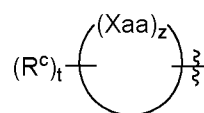


реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, имеет структуру или его солевую форму. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит пептидный фрагмент, например,

фрагмент, имеющий структуру $R^c-(Xaa)_z-$ или его солевую форму, где каждый из R^c , z и Xaa независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации один или несколько Xaa независимо представляют собой неприродный остаток аминокислоты. В некоторых вариантах реализации боковые цепи двух или более аминокислотных остатков могут быть соединены вместе с образованием мостиков. Например, в некоторых вариантах реализации боковые цепи двух остатков цистеина могут образовывать дисульфидный мостик, содержащий $-S-S-$ (который, как и во многих белках, может быть образован двумя $-SH$ группами). В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит



циклический пептидный фрагмент, например, фрагмент, имеющий структуру или его солевую форму. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент,



связывающий антитело, представляет собой $R^c-(Xaa)_z-$ или , или его солевую форму, и представляет собой или содержит пептидную единицу. В некоторых вариантах реализации $-(Xaa)_z-$ представляет собой или содержит пептидную единицу. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит остаток аминокислоты (например, при физиологическом pH около 7,4, «положительно заряженный остаток аминокислоты», Xaa^P), например, остаток аминокислоты формулы **A-I**, имеющий положительно заряженную боковую цепь. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит R . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один Xaa представляет собой R . В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $APAR$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $RAPA$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит остаток аминокислоты, например, остаток аминокислоты формулы **A-I**, который имеет боковую цепь, содержащую ароматическую группу («ароматический остаток аминокислоты», Xaa^A). В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит W . В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации пептидная единица

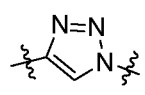
представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{A}}\text{XaaXaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}\text{XaaXaa}^{\text{A}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит два или более $\text{Xaa}^{\text{A}}\text{XaaXaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{P}}\text{XaaXaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит $\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{P}}\text{Xaa}^{\text{A}}$. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит два или более $\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{A}}\text{Xaa}^{\text{P}}$. В некоторых вариантах реализации пептидный остаток содержит один или более остатков пролина. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит HWRGWA. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит WGRR. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит RRGW. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит NKFRGKYK. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит NRFRGKYK. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит NARKFYK. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит NARKFYKG. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит HWRGWV. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит KHFRNKD. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит положительно заряженный аминокислотный остаток, ароматический аминокислотный остаток и аминокислотный остаток, например, остаток аминокислоты формулы **A-I**, имеющий отрицательно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH около 7,4, «отрицательно заряженный аминокислотный остаток», Xaa^{N}). В некоторых вариантах реализации пептидный остаток представляет собой RHRFNKD. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой TY. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой TYK. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой RTY. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой RTYK. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из PAM. В некоторых вариантах реализации пептидная

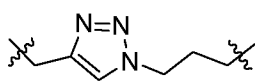
единица представляет собой WHL. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой ELVW. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из AWHLGELVW. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или состоит из последовательности, выбранной из DCAWHLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, как это встречается в природных белках. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из Fc-III. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из DpLpAWHLGELVW. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную FcBP-1. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из DpLpDCAWHLGELVWCT. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную FcBP-2. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность, выбранную из CDCAWHLGELVWCTC, где первый и последний цистеины, и два цистеина в середине последовательности, каждый независимо могут образовывать дисульфидную связь, как в природных белках. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из Fc-III-4с. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит последовательность выбранную из FcRM. В некоторых вариантах реализации пептидная единица представляет собой или содержит циклическую пептидную единицу. В некоторых вариантах реализации циклическая пептидная единица содержит амидную группу, образованную аминокислотной боковой цепи и С-концом –COOH.

[00103] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa)_z-$ представляет собой или содержит $[X^1]_{p1}[X^2]_{p2}-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-[X^{13}]_{p13}-[X^{14}]_{p14}[X^{15}]_{p15}[X^{16}]_{p16}$, где каждый из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$, и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток, например, аминокислоты формулы **A-I**, и каждый из $p1, p2, p13, p14, p15$ и $p16$ независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10. В некоторых вариантах реализации каждый из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$, и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**. В некоторых вариантах реализации каждый из $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$, и X^{13} независимо представляет

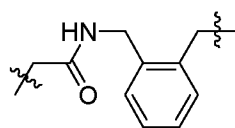
собой природный аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации один или более из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , и X^{13} независимо представляют собой не природный остаток аминокислоты, как описано в данном описании.

[00104] В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит функциональную группу в аминокислотном остатке, которая может реагировать с функциональной группой другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит аминокислотный остаток с боковой цепью, содержащей функциональную группу, которая может реагировать с другой функциональной группой боковой цепи другого аминокислотного остатка с образованием связи (например, см. фрагменты, описанные в Таблице A-1, Таблице 1 и т.д.). В некоторых вариантах реализации одна функциональная группа одного аминокислотного остатка соединена с функциональной группой другого аминокислотного остатка с образованием связи (или мостика). Связи соединены с атомами основной цепи пептидных единиц и не содержат атомов основной цепи. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит связь, образованную двумя боковыми цепями несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации связь соединяется с двумя атомами основной цепи двух несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации оба атома основной цепи, соединенные связью, являются атомами углерода. В некоторых вариантах реализации связь имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a как описано в данном описании, где L^a не является ковалентной связью. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-Cu-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-Cu-$, где $-Cu-$ представляет собой необязательно замещенный

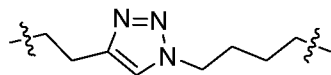
гетероарил. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой . В

некоторых вариантах реализации L^a представляет собой . В некоторых вариантах реализации такой L^a может быть образован группой $-N_3$ боковой цепи одного аминокислотного остатка и $-C\equiv$ боковой цепи другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации связь образуется путем соединения двух тиоловых групп, например, двух остатков цистеина. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-S-S-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации связь образуется путем соединения аминогруппы (например, $-NH_2$ в боковой цепи остатка лизина) и группы карбоновой кислоты (например, $-COOH$ в боковой

цепи остатка аспаргиновой или глутаминовой кислоты). В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-N(R')-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-NH-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2CONH-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-N(R')-$, где R' представляет собой R и берется вместе с группой R на основной цепи пептида с образованием кольца (например, в A-34). В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-(CH_2)_2-N(R')-CO-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах реализации $-Su-$ представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации $-Su-$ представляет собой необязательно замещенный 1,2-фенилен. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенное C_{2-20} алифатическое. В некоторых вариантах реализации L^a необязательно замещен $-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$.

[00105] В некоторых вариантах реализации два аминокислотных остатка, соединенных связью, разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или более чем 15 аминокислотными остатками между ними (исключая два аминокислотных остатка, соединенных связью). В некоторых вариантах реализации число равно 1. В некоторых вариантах реализации число равно 2. В некоторых вариантах реализации число равно 3. В некоторых вариантах реализации число равно 4. В некоторых вариантах реализации число равно 5. В некоторых вариантах реализации число равно 6. В некоторых вариантах реализации число равно 7. В некоторых вариантах реализации число равно 8. В некоторых вариантах реализации число равно 9. В некоторых вариантах реализации число равно 10. В некоторых вариантах реализации число равно 11. В некоторых вариантах реализации число равно 12. В некоторых вариантах реализации число равно 13. В некоторых вариантах реализации число равно 14. В некоторых вариантах реализации число равно 15.

[00106] В некоторых вариантах реализации каждый из $p_1, p_2, p_{13}, p_{14}, p_{15}$ и p_{16} равен 0. В некоторых вариантах реализации $-(X_{aa})_z-$ представляет собой или содержит $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$, где:

каждый из $X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$, и X^{12} независимо представляет собой

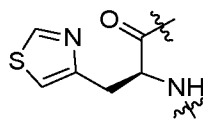
аминокислотный остаток;

X^6 представляет собой Xaa^A или Xaa^P ;

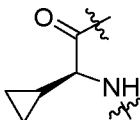
X^9 представляет собой Xaa^N ; и

X^{12} представляет собой Xaa^A или Xaa^P .

В некоторых вариантах реализации каждый из X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Xaa^A или Xaa^P . В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой аминокислотный остаток, боковая цепь которого содержит необязательно замещенное насыщенное, частично насыщенное или ароматическое кольцо. В некоторых

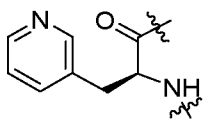


вариантах реализации X^5 представляет собой

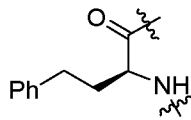


реализации X^5 представляет собой

реализации X^5 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой His. В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Glu. В некоторых вариантах

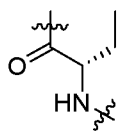


реализации X^{12} представляет собой



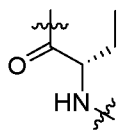
представляет собой

представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах реализации каждый из X^7 , X^{10} , и X^{11} независимо является аминокислотным остатком с гидрофобной боковой цепью («гидрофобный аминокислотный остаток», Xaa^H). В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой

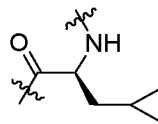


В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой Val. В некоторых

вариантах реализации X^{10} представляет собой Xaa^{H} . В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой Met. В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой



В некоторых вариантах реализации X^{11} представляет собой Xaa^{H} . В некоторых



вариантах реализации X^{11} представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой Pro. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Lys. В некоторых вариантах реализации $-\text{COOH}$ из X^{12} образует амидную связь с аминогруппой боковой цепи Lys (X^3) и другая аминогруппа Lys (X^3) соединена с линкерным фрагментом и затем с фрагментом, связывающим мишень.

[00107] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой или содержит $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$, где:

каждый из X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток;

по меньшей мере два аминокислотных остатка соединены посредством одной или более связей L^b ;

L^b необязательно представляет собой замещенную двухвалентную группу выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатической или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, где L^b связана с атомом основной цепи одного аминокислотного остатка и атомом основной цепи другого аминокислотного остатка и не содержит атомов основной цепи;

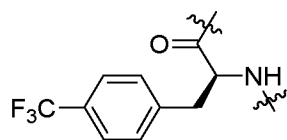
X^6 представляет собой Xaa^{A} или Xaa^{P} ;

X^9 представляет собой Xaa^{N} ; и

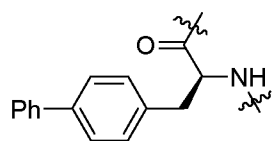
X^{12} представляет собой Xaa^{A} или Xaa^{P} .

В некоторых вариантах реализации каждый из X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации два несоседних аминокислотных остатка соединены L^b . В некоторых вариантах реализации X^5 и X^{10}

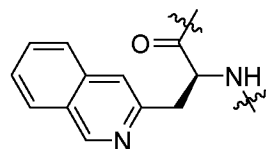
соединены L^b . В некоторых вариантах реализации имеется одна связь L^b . В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой $Хаа^A$. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой $Хаа^P$. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой His. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой $Хаа^A$. В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой



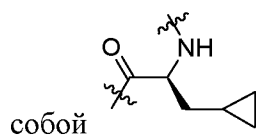
В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой



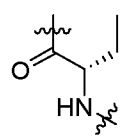
В некоторых вариантах реализации X^{12} представляет собой

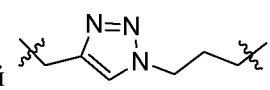


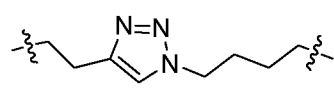
В некоторых вариантах реализации каждый из X^4 , X^7 , и X^{11} независимо представляет собой $Хаа^H$. В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой $Хаа^H$. В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой $Хаа^H$. В некоторых вариантах реализации X^7 представляет



В некоторых вариантах реализации X^{11} представляет собой $Хаа^H$. В

некоторых вариантах реализации X^{11} представляет собой . В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Lys. В некоторых вариантах реализации $-COOH$ из X^{12} образует амидную связь с аминогруппой боковой цепи Lys (X^3) и другая аминогруппа Lys (X^3) соединена с линкерным фрагментом и затем с фрагментом, связывающим мишень. В некоторых вариантах

реализации L^b представляет собой . В некоторых вариантах реализации

L^b представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^b

соединяет два альфа-углеродных атома двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации оба X^5 и X^{10} являются Cys и две $-SH$ группы их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$).

[00108] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa)_z-$ представляет собой или содержит $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$, где:

каждый из X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} независимо является аминокислотным остатком;

по меньшей мере два аминокислотных остатка соединены посредством одной или более связей L^b ;

L^b необязательно представляет собой замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_{20} алифатической или C_1-C_{20} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$, где L^b связана с атомом основной цепи одного аминокислотного остатка и атомом основной цепи другого аминокислотного остатка и не содержит атомов основной цепи;

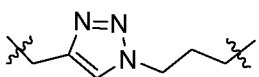
X^4 представляет собой Xaa^A ;

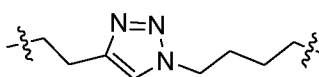
X^5 представляет собой Xaa^A или Xaa^P ;

X^8 представляет собой Xaa^N ; и

X^{11} представляет собой Xaa^A .

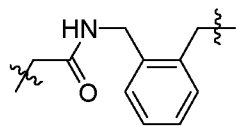
В некоторых вариантах реализации каждый из X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации два несоседних аминокислотных остатка соединены между собой L^b . В некоторых вариантах реализации есть одна связь L^b . В некоторых вариантах реализации X^2 и X^{12} соединены L^b . В некоторых вариантах реализации L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации L^b представляет собой $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации

L^b представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^b

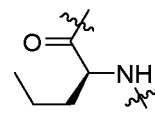
представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^b

представляет собой $-CH_2CH_2CO-N(R')-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации R' взяты вместе с группой R на атоме основной цепи, с которым связан $-N(R')-CH_2CH_2-$, с

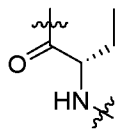
образованием кольца, например, как в А-34. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах реализации



L^b представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^b соединяет два альфа-углеродных атома двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой Хаа^A . В некоторых вариантах реализации X^4 представляет собой Туг. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Хаа^A . В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Хаа^P . В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой His. В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Glu. X^{11} представляет собой Туг. В некоторых вариантах реализации оба X^2 и X^{12} являются Cys и две $-\text{SH}$ группы их боковых цепей образуют $-\text{S}-\text{S}-$ (L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$). В некоторых вариантах реализации каждый из X^3 , X^6 , X^9 , и X^{10} независимо представляет собой Хаа^H . В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Хаа^H . В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой Хаа^H . В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Хаа^H . В некоторых вариантах реализации X^9 представляет



собой Leu. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой . В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой Хаа^H . В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет



собой . В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации p1 равен 1. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации p13 равен 1. В некоторых вариантах реализации p14, p15 и p16 равны 0. В некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой аминокислотный остаток, содержащий полярную незаряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH, «полярный незаряженный аминокислотный остаток», Хаа^L). В

некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой Thr. В некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации $p13$ равен 0. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $(R)-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $(S)-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

[00109] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой или содержит $-\text{X}^2\text{X}^3\text{X}^4\text{X}^5\text{X}^6\text{X}^7\text{X}^8\text{X}^9\text{X}^{10}\text{X}^{11}\text{X}^{12}-$, где:

каждый из $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}$ и X^{12} независимо является аминокислотным остатком;

по меньшей мере два аминокислотных остатка соединены посредством одной или более связей L^b ;

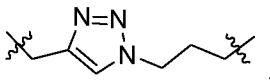
L^b необязательно представляет собой замещенную двухвалентную группу выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатической или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, где L^b связана с атомом основной цепи одного аминокислотного остатка и атомом основной цепи другого аминокислотного остатка и не содержит атомов основной цепи;

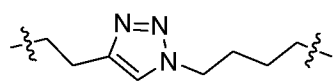
X^5 представляет собой Xaa^{A} или Xaa^{P} ;

X^8 представляет собой Xaa^{N} ; и

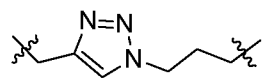
X^{11} представляет собой Xaa^{A} .

В некоторых вариантах реализации каждый из $X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}$, и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации два несоседних аминокислотных остатка соединены между собой L^b . В некоторых вариантах реализации есть одна связь L^b . В некоторых вариантах реализации есть две или более связей L^b . В некоторых вариантах реализации есть две связи L^b . В некоторых вариантах реализации X^2 и X^{12} соединены L^b . В некоторых вариантах реализации X^4 и X^9 соединены L^b . В некоторых вариантах реализации X^4 и X^{10} соединены L^b . В некоторых вариантах реализации L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах реализации L^b представляет

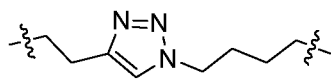
собой . В некоторых вариантах реализации L^b представляет собой



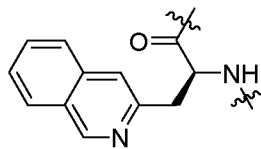
В некоторых вариантах реализации оба X^2 и X^{12} являются Cys и две $-SH$ группы их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$). В некоторых вариантах реализации оба X^4 и X^{10} являются Cys и две $-SH$ группы их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$). В некоторых вариантах реализации X^4 и X^9 соединены L^b , где L^b представляет собой



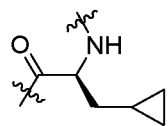
В некоторых вариантах реализации X^4 и X^9 соединены L^b , где L^b представляет собой



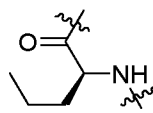
В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой Хаа^P. В некоторых вариантах реализации X^5 представляет собой His. В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X^8 представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации X^{11} представляет собой Tyr. В некоторых



вариантах реализации X^{11} представляет собой . В некоторых вариантах реализации X^2 и X^{12} соединены L^b , где L^b представляет собой $-CH_2-S-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации L^b соединяет два альфа-углеродных атома двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации каждый из X^3 , X^6 , и X^9 независимо представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X^3 представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации X^6 представляет собой



В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X^9 представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации X^9



представляет собой . В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X^{10} представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации X^7 представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации p1

равен 1. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой Xaa^N . В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации $p13$ равен 1. В некоторых вариантах реализации $p14$, $p15$ и $p16$ равны 0. В некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой Xaa^L . В некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой Thr. В некоторых вариантах реализации X^{13} представляет собой Val.

[00110] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa)z-$ представляет собой или содержит $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}-$, где:

Каждый из X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , X^{15} , и X^{16} независимо является аминокислотным остатком;

по меньшей мере два аминокислотных остатка соединены посредством связи L^b ;

L^b необязательно представляет собой замещенную двухвалентную группу выбранную из C_1 - C_{20} алифатической или C_1 - C_{20} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$, где L^b связана с атомом основной цепи одного аминокислотного остатка и атомом основной цепи другого аминокислотного остатка и не содержит атомов основной цепи;

X^3 представляет собой Xaa^N ;

X^6 представляет собой Xaa^A ;

X^7 представляет собой Xaa^A или Xaa^P ;

X^9 представляет собой Xaa^N ; и

X^{13} представляет собой Xaa^A .

В некоторых вариантах реализации каждый из X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации два несоседних аминокислотных остатка соединены между собой L^b . В некоторых вариантах реализации есть одна связь L^b . В некоторых вариантах реализации есть две или более связей L^b . В некоторых вариантах реализации есть две связи L^b . В некоторых вариантах реализации X^2 соединен с X^{16} посредством L^b . В некоторых вариантах реализации X^4 соединен с X^{14} посредством L^b . В некоторых вариантах реализации оба X^2 и X^{16} представляют собой Cys и две $-SH$ группы их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой

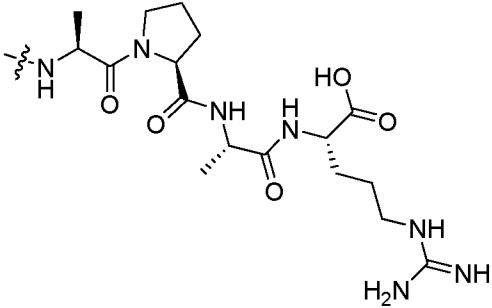
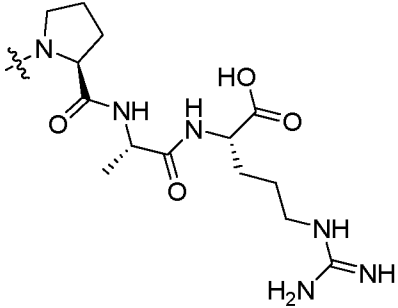
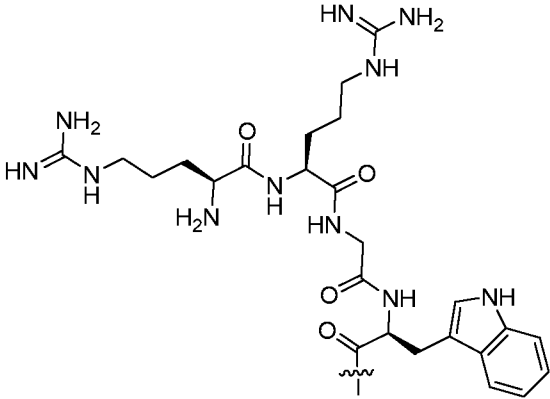
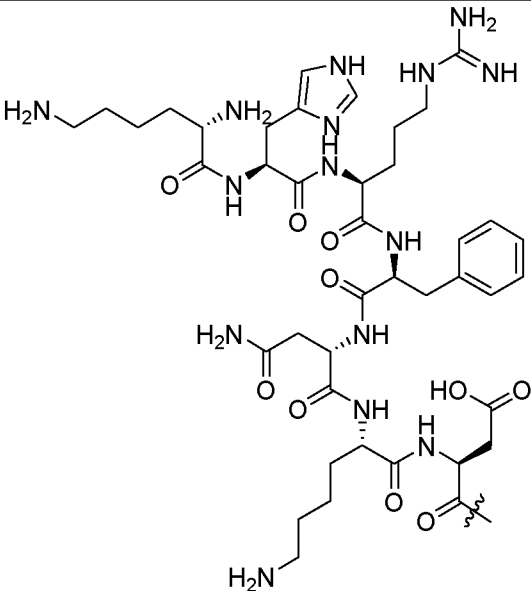
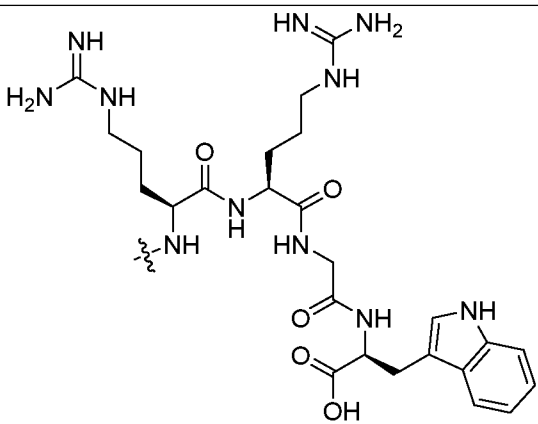
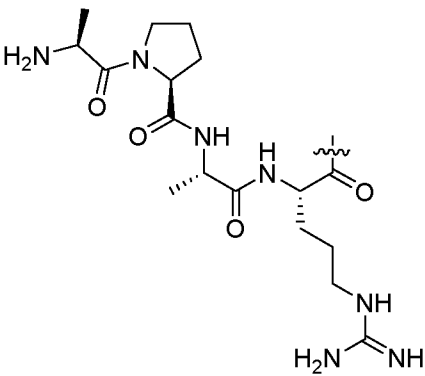
–CH₂–S–S–CH₂–). В некоторых вариантах реализации оба X⁴ и X¹⁴ являются Cys и две –SH группы их боковых цепей образуют –S–S– (L^b представляет собой –CH₂–S–S–CH₂–). В некоторых вариантах реализации L^b соединяет два альфа-углеродных атома двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации X³ представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X³ представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации X⁵ представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X⁵ представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации X⁶ представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах реализации X⁶ представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации X⁷ представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах реализации X⁷ представляет собой Хаа^P. В некоторых вариантах реализации X⁷ представляет собой His. В некоторых вариантах реализации X⁸ представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X⁸ представляет собой Ala. В некоторых вариантах реализации X⁹ представляет собой Gly. В некоторых вариантах реализации X¹⁰ представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X¹⁰ представляет собой Glu. В некоторых вариантах реализации X¹¹ представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X¹¹ представляет собой Leu. В некоторых вариантах реализации X¹² представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах реализации X¹² представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации X¹³ представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах реализации X¹³ представляет собой Tug. В некоторых вариантах реализации X¹⁵ представляет собой Хаа^L. В некоторых вариантах реализации X¹⁵ представляет собой Thr. В некоторых вариантах реализации X¹⁵ представляет собой Val. В некоторых вариантах реализации p1 равен 1. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой Хаа^N. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации X¹ представляет собой Glu.

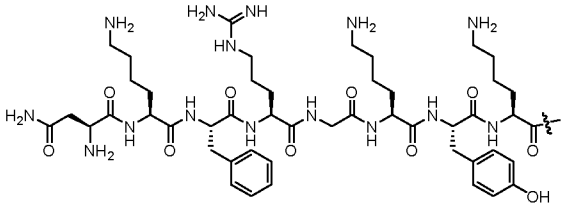
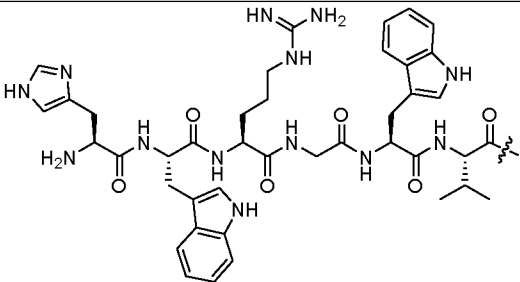
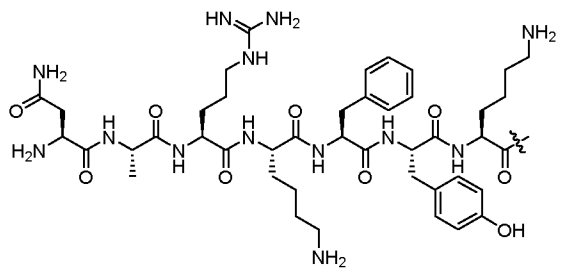
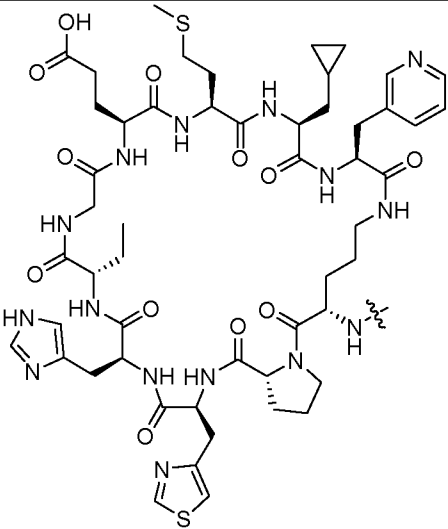
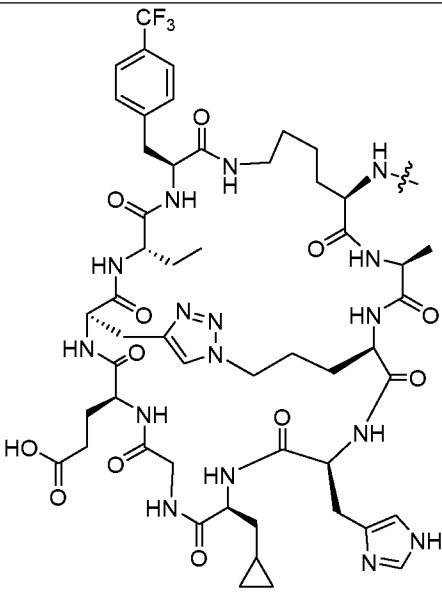
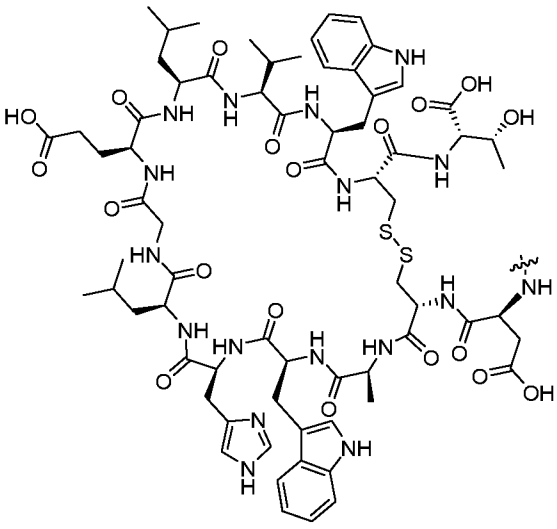
[00111] Как оценят специалисты в данной области техники, аминокислотный остаток может быть заменен другим аминокислотным остатком, имеющим аналогичные свойства, например, один Хаа^H (например, Val, Leu и т.д.) может быть заменен другим Хаа^H (например, Leu, Ile, Ala и т.д.), один Хаа^A может быть заменен другим Хаа^A, один Хаа^P может быть заменен другим Хаа^P, один Хаа^N может быть заменен другим Хаа^N, один Хаа^L может быть заменен другим Хаа^L и т.д.

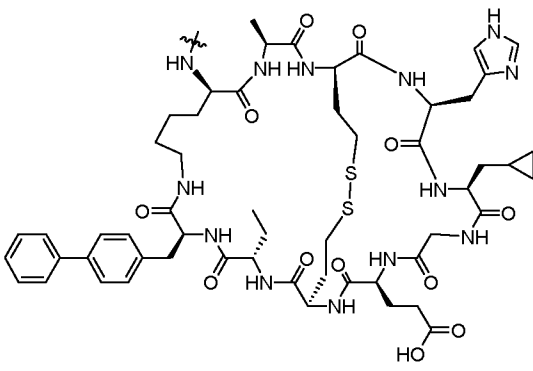
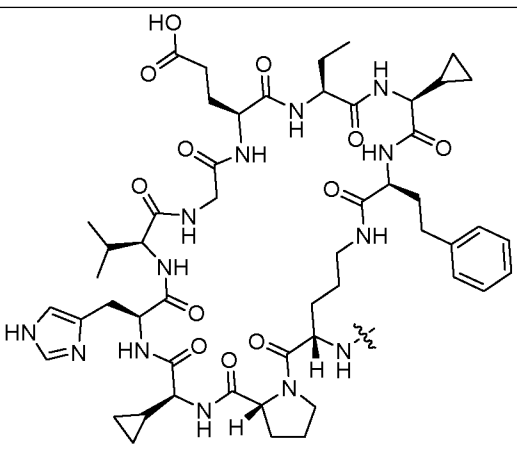
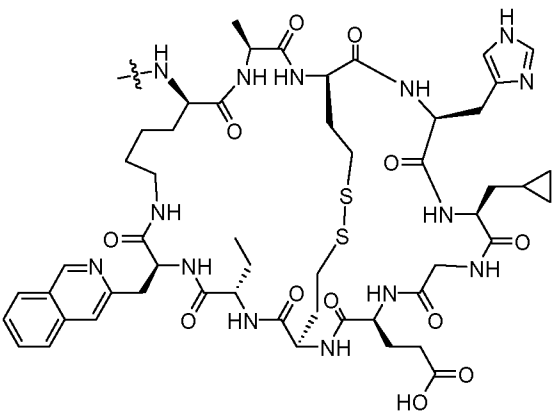
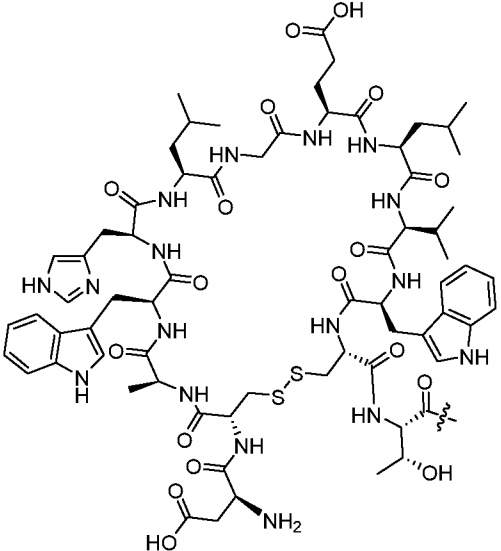
[00112] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, например, универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенные фрагменты из Таблицы А-1. В некоторых вариантах реализации,

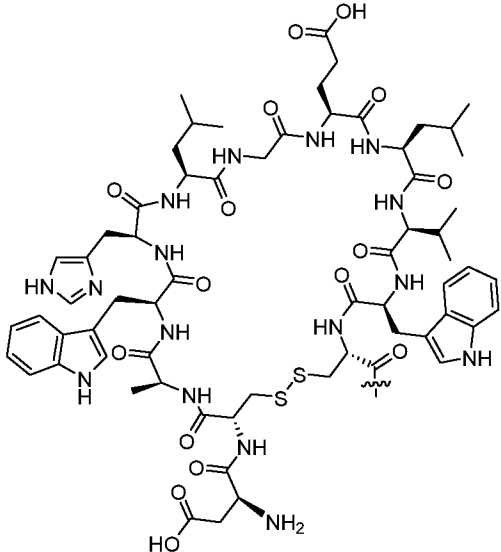
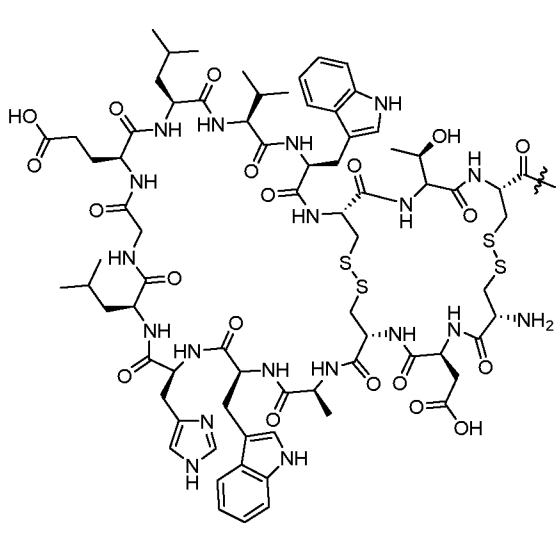
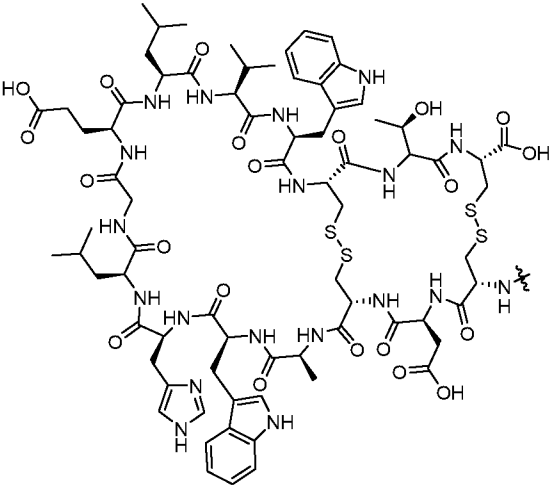
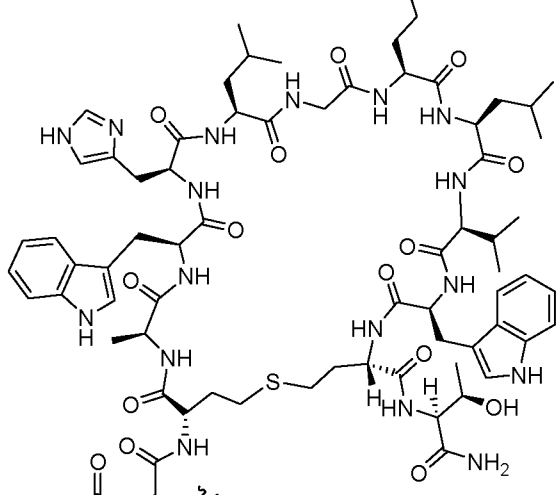
фрагмент, связывающий антитело, например, универсальный фрагмент, связывающий антитело, выбран из возможных в A-1.

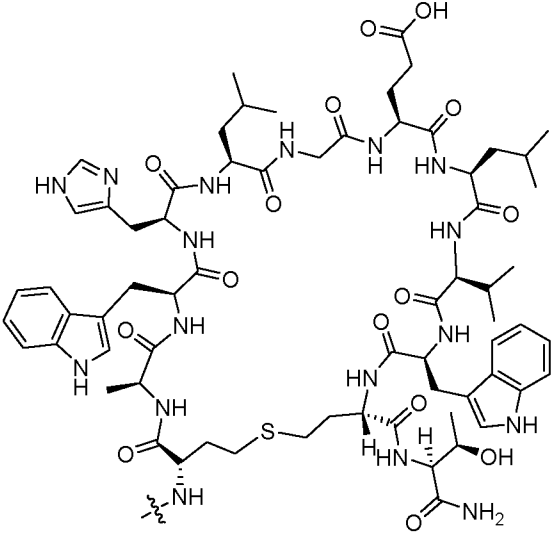
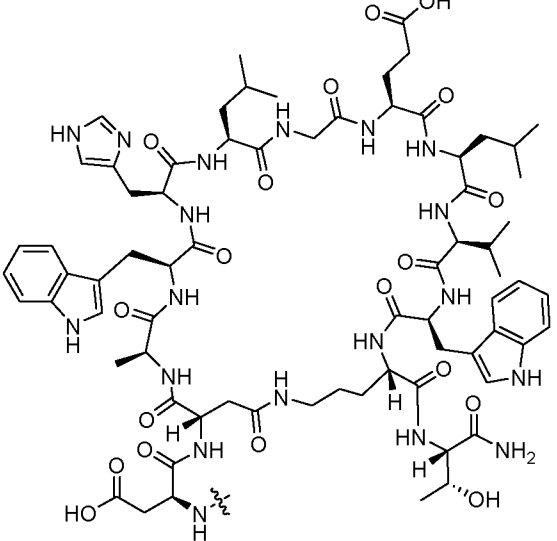
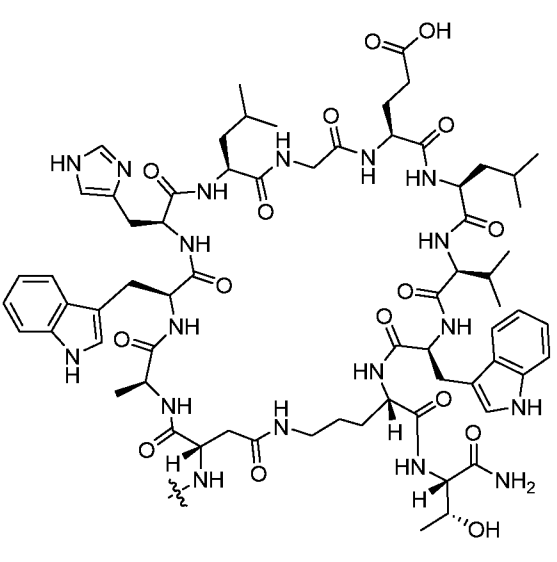
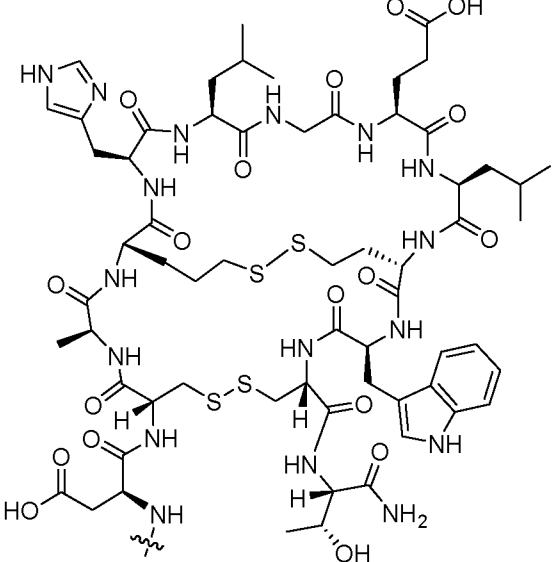
[00113] Таблица A-1. Примерные фрагменты, связывающие антитело.

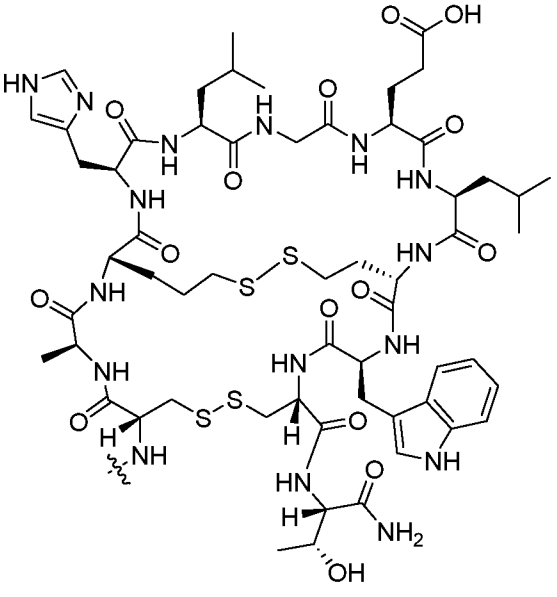
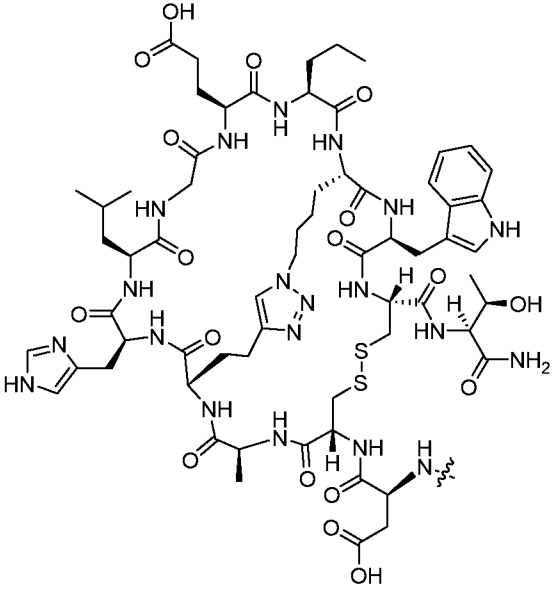
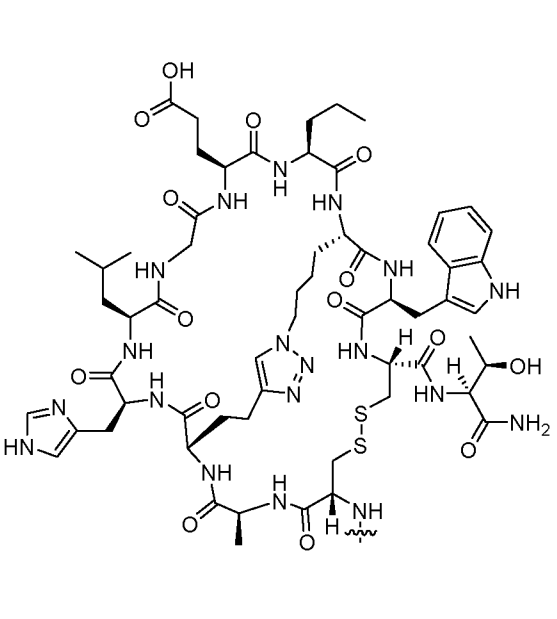
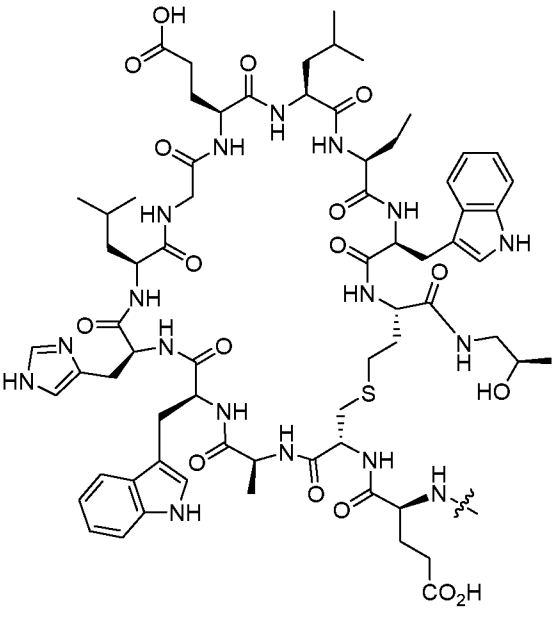
	
A-1	A-2
	
A-3	A-4
	
A-5	A-6

	
A-7	A-8
	
A-9	A-10
	
A-11	A-12

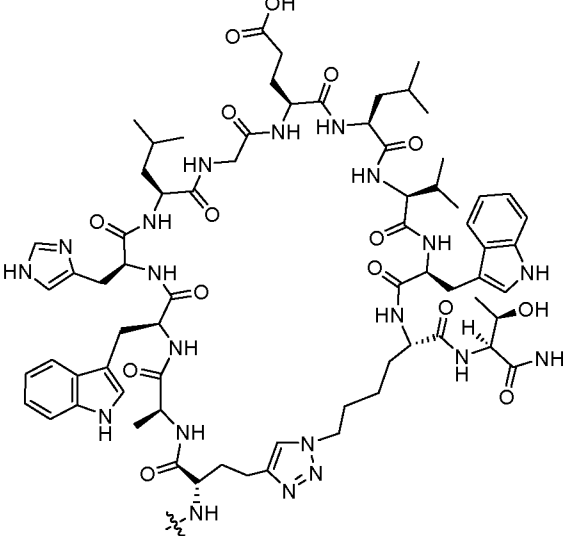
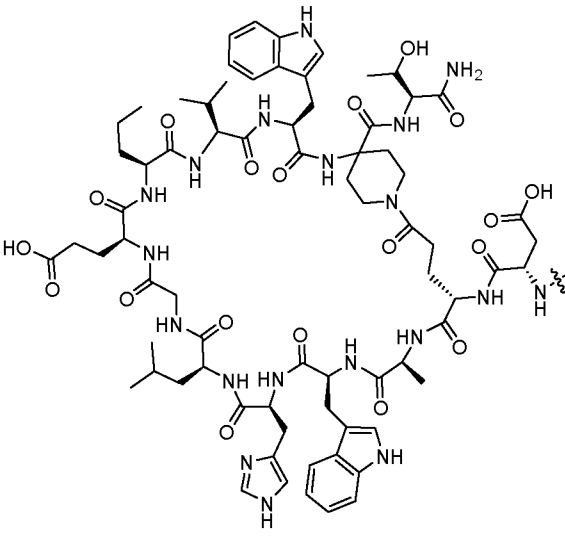
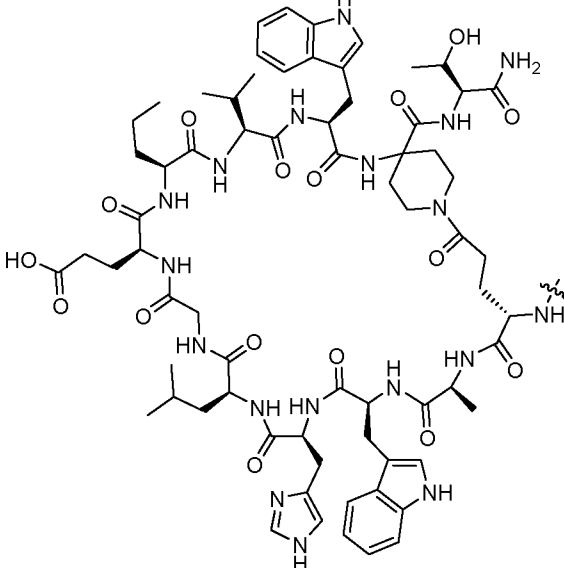
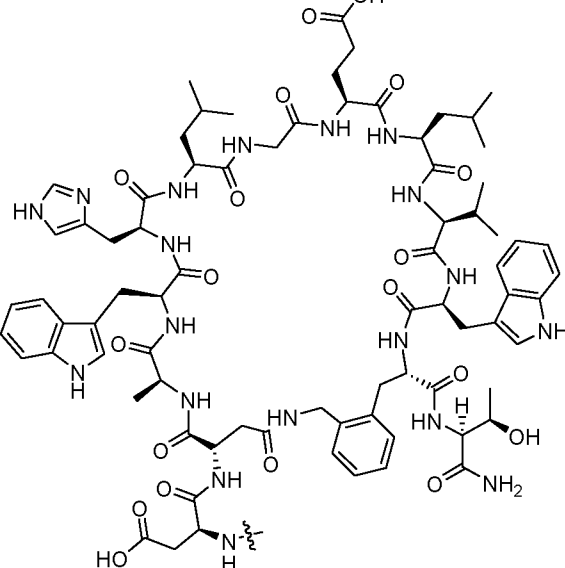
	
A-13	A-14
	
A-15	A-16

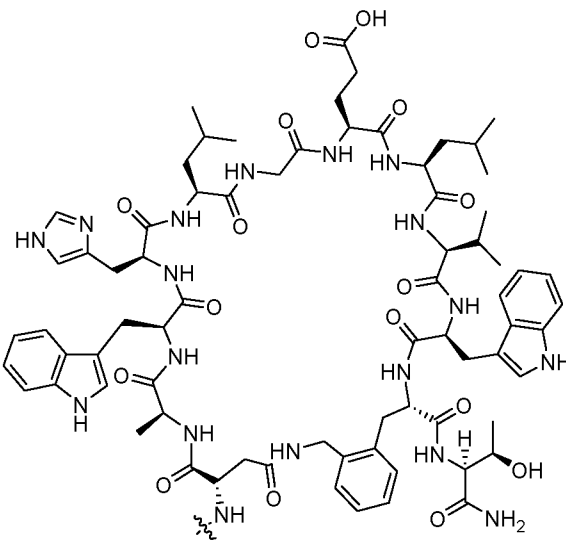
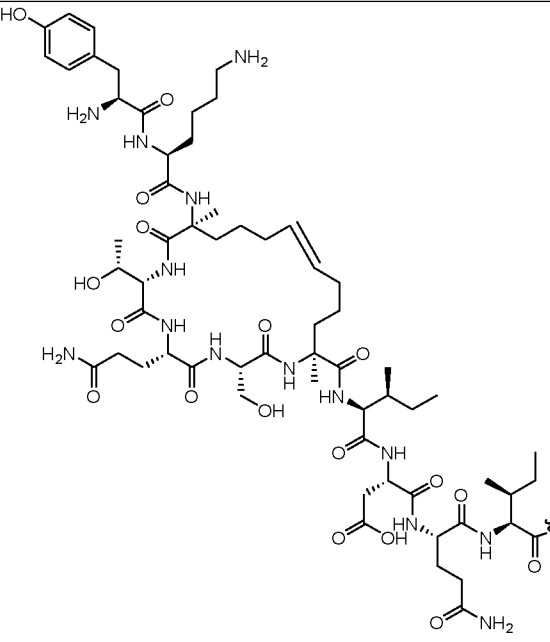
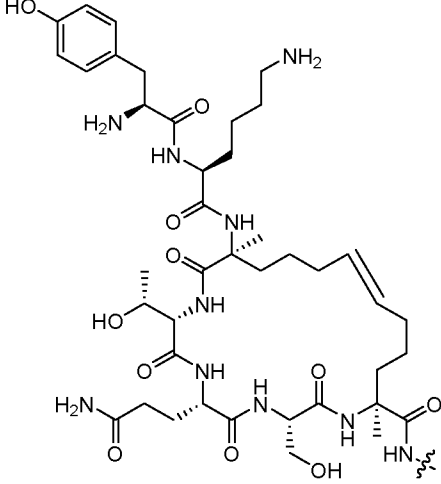
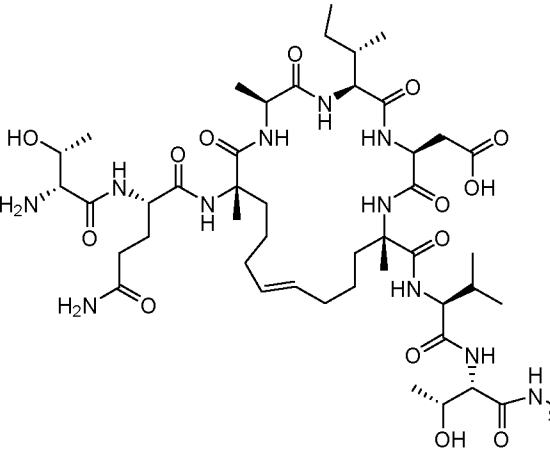
	
A-17	A-18
	
A-19	A-20

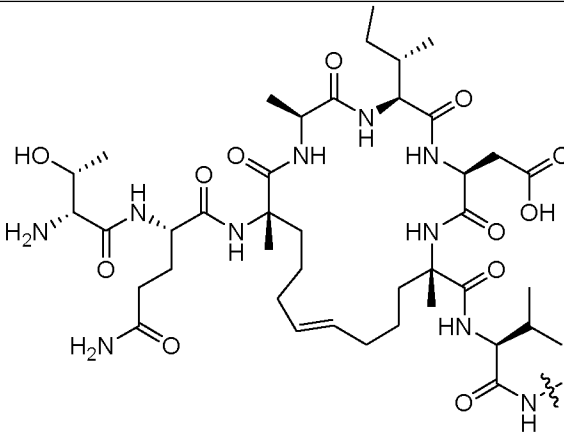
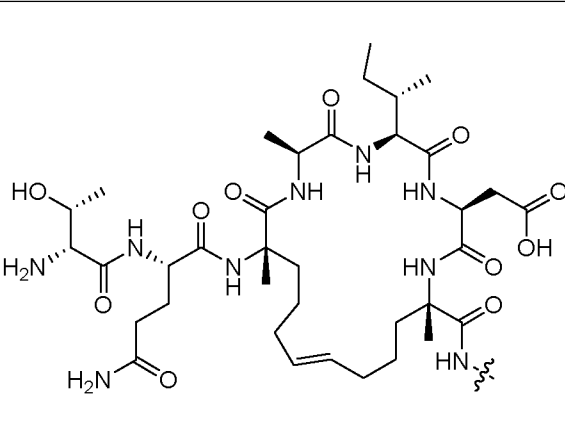
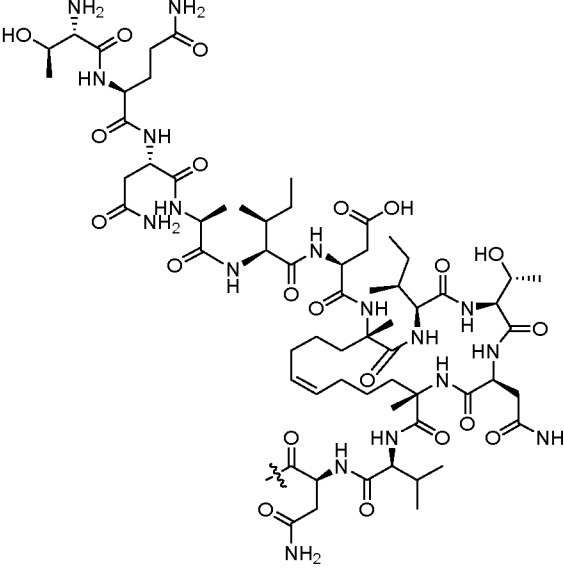
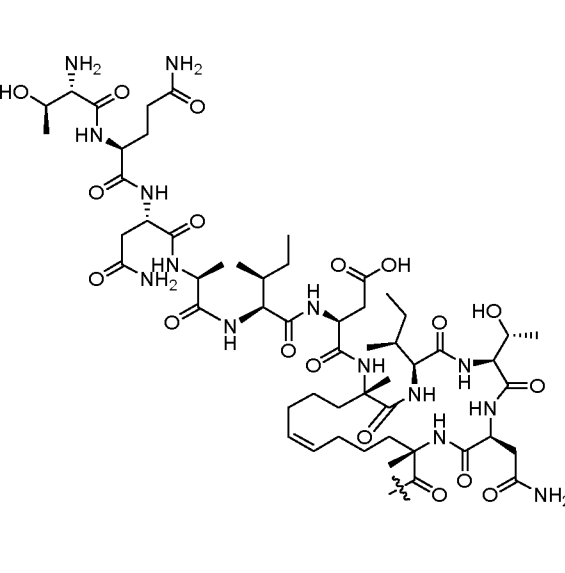
	
A-21	A-22
	
A-23	A-24

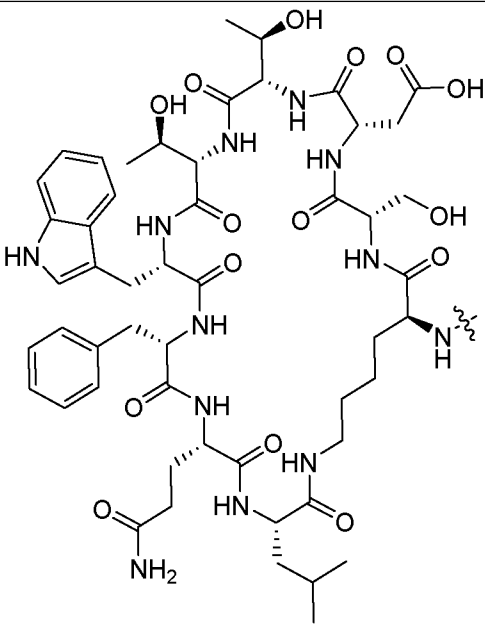
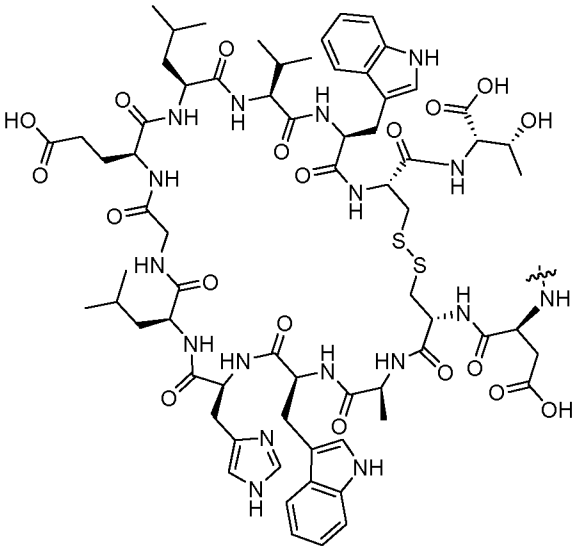
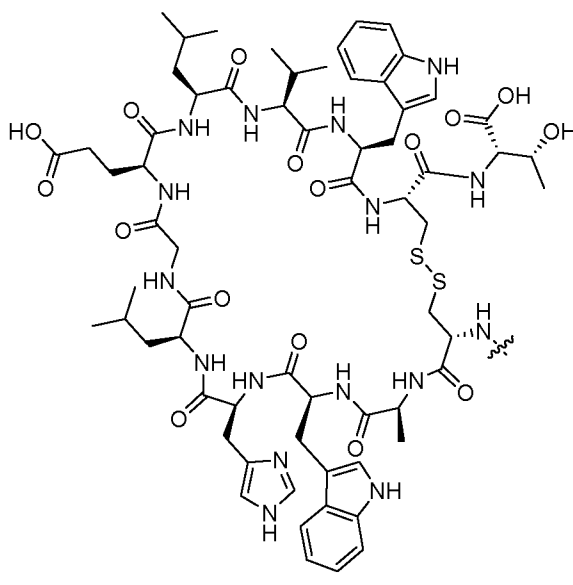
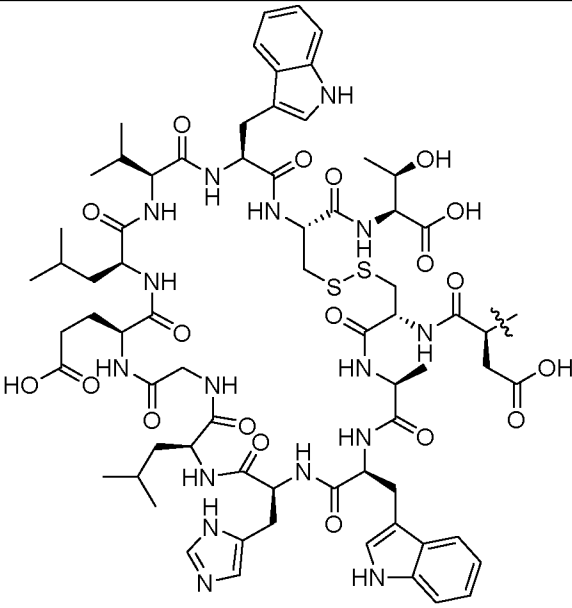
	
A-25	A-26
	
A-27	A-28

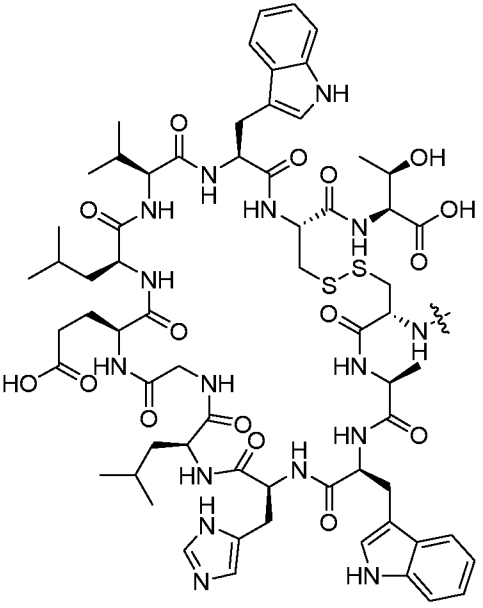
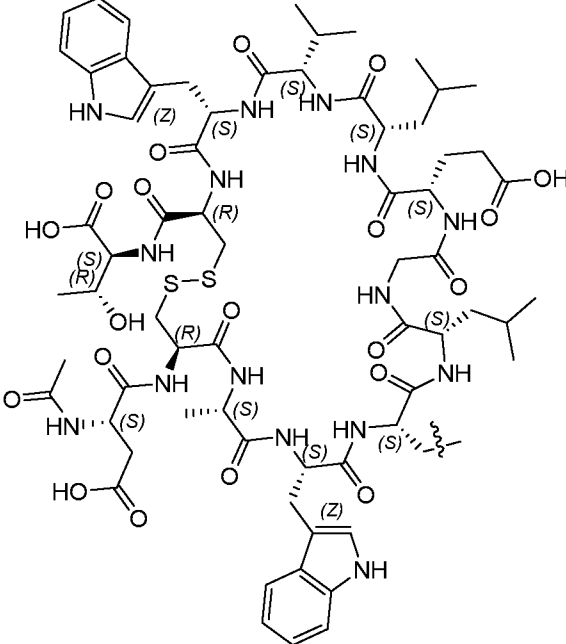
A-29	A-30
A-31	A-32

	
A-33	A-34
	
A-35	A-36

	
A-37	A-38
	
A-39	A-40

	
A-41	A-42
	
A-43	A-44

	
A-45	A-46
	
A-47	A-48

 Или	
A-49	A-50

[00114] В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-1. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-2. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-3. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-4. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-5. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-6. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-7. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-8. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-9. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит необязательно замещенный A-10.

[illegible]

[illegible]

представляет собой или содержит необязательно замещенный А-46. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антители, представляет собой или содержит необязательно замещенный А-47. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антители, представляет собой или содержит необязательно замещенный А-48. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антители, представляет собой или содержит необязательно замещенный А-49. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антители, представляет собой или содержит необязательно замещенный А-50.

[illegible]

[illegible]

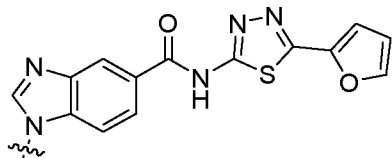
связывающий антитело, представляет собой А-45. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой А-46. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой А-47. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой А-48. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой А-49. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой А-50.

[00116] В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, содержит пептидную единицу и соединен с линкерным фрагментом через С-концевой участок пептидной единицы. В некоторых вариантах реализации он соединен с линкерным фрагментом через N-концевую часть пептидной единицы. В некоторых вариантах реализации он соединен с линкером через группу боковой цепи пептидной единицы. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, содержит пептидную единицу и соединен с фрагментом, связывающим мишень, необязательно через линкерный фрагмент через С-концевую часть пептидной единицы. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, содержит пептидную единицу и соединен с фрагментом, связывающим мишень, необязательно через линкерный фрагмент через N-концевую часть пептидной единицы. В некоторых вариантах реализации универсальный фрагмент, связывающий антитело, содержит пептидную единицу и соединен с фрагментом, связывающим мишень, необязательно через линкерный фрагмент через боковую цепь пептидной единицы.

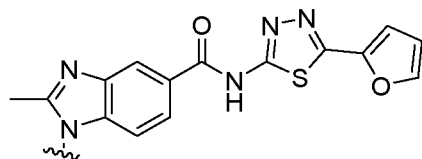
[00117] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, например, универсальный фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит небольшую молекулу, например, с молекулярной массой менее 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1500, 1000 и т.п. Такие подходящие фрагменты, связывающие антитело, включают небольшие молекулы Fc-связывающих фрагментов, например, описанные в US 9745339, US 201/30131321 и т.д. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение является соединением, описанным в US 9745339 или US 2013/0131321, соединения каждого из которых независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ является соединением, описанным в US 9745339 или US 2013/0131321, соединения каждого

из которых независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[00118] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, например, АВТ, представляет собой или включает необязательно замещенный



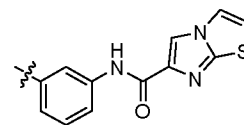
В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой



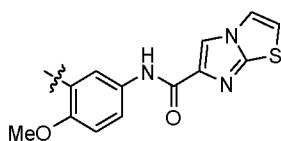
или содержит

. В некоторых вариантах реализации АВТ

представляет собой или содержит необязательно замещенный

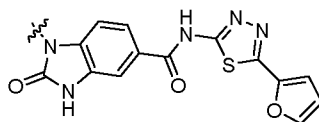


В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой или содержит



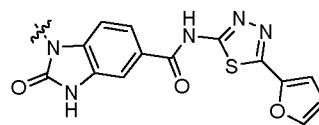
. В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой или

содержит необязательно замещенный

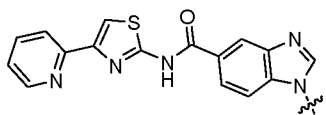


. В некоторых вариантах

реализации АВТ представляет собой или содержит

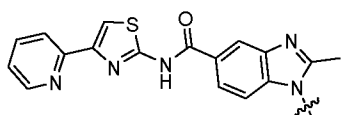


В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой или содержит необязательно замещенный



. В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой или

содержит



[00119] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой триазиновый фрагмент, например, описанный в US 2009/0286693. В

некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение является соединением, описанным в US 2009/0286693, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ является соединением, описанным в US 2009/0286693, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[00120] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой триазиновый фрагмент, например, описанный в Teng, et al. A strategy for the generation of biomimetic ligands for affinity chromatography. Combinatorial synthesis and biological evaluation of an IgG binding ligand, *J. Mol. Recognit.* 1999;**12**:67–75 (“Teng”). В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение является соединением, описанным в Teng, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ является соединением, описанным в Teng, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[00121] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой триазиновый фрагмент, например, описанный в Uttamchandani, et al., Microarrays of Tagged Combinatorial Triazine Libraries in Discovery of Small-Molecule Ligands of Human IgG, *J Comb Chem.* 2004 Nov-Dec;**6**(6):862-8 (“Uttamchandani”). В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение является соединением, описанным в Uttamchandani, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ является соединением, описанным в Uttamchandani, соединения которого независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах реализации такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[00122] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или более сайтами связывания белка А. В некоторых вариантах реализации, фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или более сайтами связывания белка G. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или более сайтами связывания белка L. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или более участками связывания белка Z. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или более участками связывания белка LG. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или несколькими сайтами связывания белка LA. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, связывается с одним или несколькими сайтами связывания белка AG. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, описан в Choe, W., Durgannavar, T. A., & Chung, S. J. (2016). Fc-связывающие лиганды иммуноглобулина G: Обзор высокоаффинных белков и пептидов. *Materials*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/ma9120994>.

[00123] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, может связываться с нуклеотид-связывающим участком. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой фрагмент небольшой молекулы, который может связываться с нуклеотид-связывающим участком. В некоторых вариантах реализации небольшая молекула представляет собой триптамин. В некоторых вариантах реализации АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой триптамин. Некоторые полезные технологии были описаны в Mustafaoglu, et al., *Antibody Purification via Affinity Membrane Chromatography Method Utilizing Nucleotide Binding Site Targeting With A Small Molecule*, *Analyst*. 2016 November 28; 141(24): 6571–6582.

[00124] Для идентификации и/или оценки и/или определения характеристик фрагментов, связывающих антитело, включая универсальные фрагменты, связывающие антитело, и/или их использования в ARM существует множество технологий, например, описанных в WO/2019/023501, технологии которого включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой фрагмент (например, фрагмент малой молекулы, пептидный фрагмент, фрагмент нуклеиновой кислоты и т.д.), который может избирательно связываться с IgG, и при использовании в ARM может обеспечивать и/или стимулировать ADCC и/или ADCP. В некоторых вариантах реализации технологии пептидного дисплея (например, фазовый

дисплей, неклеточный дисплей и т.д.) могут быть использованы для идентификации фрагментов, связывающих антитело. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой фрагмент (например, фрагмент малой молекулы, пептидный фрагмент, фрагмент нуклеиновой кислоты и т.д.), который может связываться с IgG и, необязательно, может конкурировать с известными фрагментами, связывающими антитело, например, белком А, белком G, белком L и т.д.

[00125] Как оценят специалисты в данной области техники, антитела с различными свойствами и активностью (например, антитела, распознающие различные антигены, имеющие необязательные модификации и т.д.) могут набирать фрагменты, связывающие антитело, описанные в данном описании. В некоторых вариантах реализации такие антитела включают антитела, вводимые субъекту, например, в терапевтических целях. В некоторых вариантах реализации антитела, набираемые фрагментами, связывающими антитело, содержат антитела к различным антигенам. В некоторых вариантах реализации антитела, набираемые фрагментами, связывающими антитело, содержат антитела, антигены которых не присутствуют на поверхности или клеточной мембране клеток-мишеней (например, клеток-мишеней, таких как клетки, инфицированные SARS-CoV-2). В некоторых вариантах реализации антитела, набираемые фрагментами, связывающими антитело, содержат антитела, которые не являются мишенями для антигенов, присутствующих на поверхности или клеточной мембране мишеней (например, клеток-мишеней, таких как клетки, инфицированные SARS-CoV-2). В некоторых вариантах реализации антигены на поверхности клеток-мишеней могут нарушать структуру, конформацию и/или одно или несколько свойств и/или активностей набираемых антител, которые связывают такие антигены. В некоторых вариантах реализации, как оценят специалисты в данной области техники, предложенные технологии содержат универсальные фрагменты, связывающие антитело, которые набирают антитела различной специфичности, и не более 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% процентов набранных антител относятся к одному и тому же антигену, белку, липиду, углеводу и т.д. Среди прочего одним из преимуществ данного описания является то, что технологии, содержащие универсальные фрагменты, связывающие антитело, могут использовать различные наборы антител, например, присутствующие в сыворотке крови. В некоторых вариантах реализации универсальные фрагменты, связывающие антитело, данного описания (например, находящиеся в ARM) контактируют с множеством антител, при этом не

более 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% процентов множества антител направлены на один и тот же антиген, белок, липид, углевод и т.п. В некоторых вариантах реализации, набранные антитела представляют собой антитела в IVIG. В некоторых вариантах реализации IVIG может вводиться до, одновременно с или после введения агента или композиции. Среди прочего, могут быть набраны антитела различных типов иммуноглобулиновых структур. В некоторых вариантах реализации набирается один или несколько подклассов IgG. В некоторых вариантах реализации набранные антитела содержат IgG1. В некоторых вариантах реализации набранные антитела содержат IgG2. В некоторых вариантах реализации набранные антитела содержат IgG3. В некоторых вариантах реализации набранные антитела содержат IgG4. В некоторых вариантах реализации набранные антитела представляют собой или содержат IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах реализации набранные антитела представляют собой или содержат IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах реализации набранные антитела представляют собой или содержат IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Рекрутированные антитела могут взаимодействовать с различными типами рецепторов, например, с рецепторами, экспрессируемыми различными типами иммунных клеток. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут эффективно взаимодействовать с различными типами Fc-рецепторов и обеспечивать желаемую иммунную активность. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут набирать иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIIA. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIIA на макрофагах. В некоторых вариантах реализации макрофаги набираются для обеспечения активности ADCC и/или ADCP в отношении вируса, например, вируса SARS-CoV-2, и/или инфицированных им клеток. В некоторых вариантах реализации NK-клетки набираются для обеспечения иммунной активности. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIA. В некоторых вариантах реализации набранные антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIA на дендритных клетках. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в агентах данного описания содержат одно или более свойств, структур и/или активностей набираемых антител, описанных в данном документе.

SARS-CoV-2

[00126] Сообщается, что SARS-CoV-2 может принадлежать к бетакоронавирусу линии В и вызывать тяжелые респираторные заболевания. Среди распространенных симптомов отмечаются кашель, лихорадка, затрудненное дыхание и/или нехватка воздуха. Инфекция SARS-CoV-2, как сообщается, может привести к COVID-19. SARS-CoV-2 вызвал большое количество подтвержденных случаев заболевания и смертей во всем мире.

[00127] Как сообщается, SARS-CoV-2 может использовать ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) человека в качестве рецептора для заражения клеток человека. Имеются сообщения о том, что субъединица SARS-CoV-2 спайкового (S) белка S2 играет важную роль в опосредовании слияния вируса с клеткой хозяина и проникновения в нее, при этом гептадный повтор 1 (HR1) и гептадный повтор 2 (HR2) могут взаимодействовать, образуя шестиспиральный пучок (6-HB), в некоторых случаях, как сообщается, приводя вирусную и клеточную мембраны в непосредственную близость для слияния.

[00128] Для SARS-CoV-2 были зарегистрированы генетические вариации. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии могут быть направлены против одного или нескольких или всех вариантов SARS-CoV-2 (например, путем воздействия на специфические или универсальные элементы).

Фрагменты, связывающие мишень

[00129] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, способные связываться с вирусом SARS-CoV-2 или инфицированной им клеткой. Среди прочего, агенты данного описания содержат фрагменты, связывающие мишень, которые могут связываться со спайковым белком SARS-CoV-2 или его фрагментом. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агенты, которые могут связываться со спайковым белком SARS-CoV-2 или его фрагментом. В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие мишень, представляют собой или содержат пептидные фрагменты.

[00130] В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, представляет собой или содержит пептидный агент. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, представляет собой пептидный фрагмент. В некоторых вариантах реализации пептидный фрагмент может быть либо линейным, либо циклическим. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, представляет собой или содержит пептидный фрагмент, содержащий циклическую структуру.

[00131] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру $R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC}$ или а его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный фрагмент,

связывающий мишень, представляет собой фрагмент из $R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC}$ или его соль (например, удаление одного или более $-H$ с образованием моновалентного, бивалентного или поливалентного фрагмента). В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, представляет собой или содержит $-(Xaa)_y-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации как описано в данном документе, фрагмент, связывающий мишень, может быть соединен с остальной частью молекулы, фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, через N-концевой, C-концевой или средний остаток. В некоторых вариантах реализации, $-(Xaa)_y-$ представляет собой или содержит:

$-(Xaa^{T0})_{y0}-(Xaa^{T1})_{y1}-Xaa^{T2}-(Xaa^{T3})_{y3}-Xaa^{T4}-(Xaa^{T5})_{y5}-(Xaa^{T6})_{y6}-(Xaa^{T7})_{y7}-(Xaa^{T8})_{y8}-Xaa^{T9}-(Xaa^{T10})_{y10}-(Xaa^{T11})_{y11}-(Xaa^{T12})_{y12}-$, или его солевую форму.

[00132] В некоторых вариантах реализации каждый из Xaa^{T0} , Xaa^{T1} , Xaa^{T2} , Xaa^{T3} , Xaa^{T4} , Xaa^{T5} , Xaa^{T6} , Xaa^{T7} , Xaa^{T8} , Xaa^{T9} , Xaa^{T10} , Xaa^{T11} , и Xaa^{T12} независимо является аминокислотным остатком, имеющим структуру формулы **A-I** или его солью. В некоторых вариантах реализации каждый из Xaa^{T0} , Xaa^{T1} , Xaa^{T2} , Xaa^{T3} , Xaa^{T4} , Xaa^{T5} , Xaa^{T6} , Xaa^{T7} , Xaa^{T8} , Xaa^{T9} , Xaa^{T10} , Xaa^{T11} , и Xaa^{T12} независимо представляет собой $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ или его соль.

[00133] В некоторых вариантах реализации $y0$ равен 0. В некоторых вариантах реализации $y0$ равен 1-20. В некоторых вариантах реализации $y0$ равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[00134] В некоторых вариантах реализации $y1$ равен 0. В некоторых вариантах реализации $y1$ равен 1. В некоторых вариантах реализации $y1$ равен 2. В некоторых вариантах реализации, когда $y1$ равен 0, фрагмент, например, фрагмент, связывающий мишень, содержащий $-(Xaa)_y-$, не соединен с другим фрагментом через его N-конец.

[00135] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T1})_{y1}-$ представляет собой или содержит дипептидный остаток или аминокислотный остаток, который подходит для формирования поворота. Различные подходящие структуры доступны и могут быть использованы в соответствии с данным описанием.

[00136] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T1})_{y1}-$ представляет собой или содержит остаток L-пролина, D-пролина, производного пролина, L-серина, D-серина, глицина, L-псевдопролина или D-псевдопролина.

[00137] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T1})_{y1}-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющий структуру формулы **A-I**, или его соль. В некоторых

вариантах реализации $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})\text{y1}-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющий структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$ или его соль. В некоторых вариантах реализации y1 равен 1.

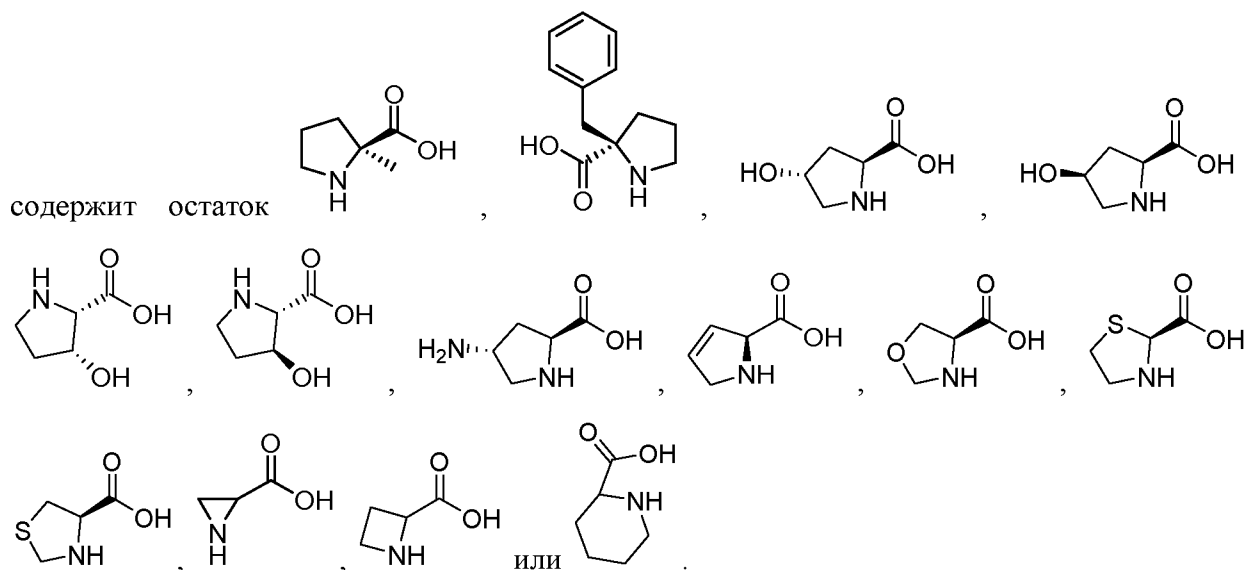
[00138] В некоторых вариантах реализации, R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-10-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-6-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-1 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является замещенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является незамещенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 3-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 4-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 6-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 7-членным.

[00139] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой ковалентную связь.

[00140] В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-\text{H}$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} необязательно замещен C_{1-4} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой замещенный метил. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой бензил. В некоторых вариантах реализации R^{a2} и R^{a3} связаны в S конфигурации. В некоторых вариантах реализации, где углерод, с которым связаны R^{a2} и R^{a3} , имеет конфигурацию R.

[00141] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})\text{y1}-$ представляет собой или содержит

остаток L-пролина. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})\text{y1}-$ представляет собой или



[00142] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})\text{y1}-$ соединен с остальной частью молекулы через N-конец и, необязательно, через линкер. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})\text{y1}-$ соединен с антителом или фрагментом, связывающим антитело, через его N-конец и, необязательно, через линкер.

[00143] В некоторых вариантах реализации $-\text{Хаа}^{\text{T2}}-$ содержит гидрофобную, нейтральную или отрицательно заряженную (например, при физиологическом pH, около 7 и т.д.) боковую цепь. В некоторых вариантах реализации $-\text{Хаа}^{\text{T2}}-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющей структуру формулы A-I, или его соль, где R^{a2} является гидрофобным, нейтральным или отрицательно заряженным. В некоторых вариантах реализации $-\text{Хаа}^{\text{T2}}-$ имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$ или его солевую форму, где R^{a2} является гидрофобным, нейтральным или отрицательно заряженным. В некоторых вариантах реализации Хаа^{T2} содержит гидрофобную боковую цепь. В некоторых вариантах реализации гидрофобная боковая цепь имеет достаточный объем для взаимодействия с карманом.

[00144] В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}'$, где L^{a} представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_3-C_{10} алифатической или C_3-C_{10} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$.

[00145] В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_3 - C_{10} алифатической или C_3 - C_{10} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенную двухвалентную C_3 алкиленовую группу, где одна или более метиленовых единиц необязательно и независимо заменены на $-O-$ или $-S-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ или $-CH_2-S-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2-O-CH_2-$.

[00146] В некоторых вариантах реализации R' представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R' необязательно замещен C_{1-6} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R' необязательно замещен C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации R' необязательно замещен фенилом. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой замещенный фенил, где каждый заместитель независимо выбран из $-OH$, галогена и C_{1-4} необязательно замещенного одним или более галогеном или $-OH$.

[00147] В некоторых вариантах реализации, где R^{a1} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a1} необязательно замещен C_{1-4} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R^{a1} необязательно замещен C_{1-4} алкилом.

[00148] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь.

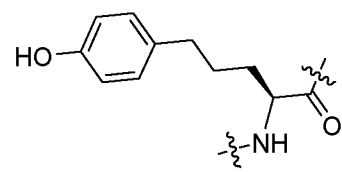
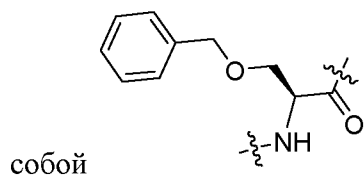
[00149] В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} необязательно замещен C_{1-4} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R^{a3} необязательно замещен C_{1-4} алкилом.

[00150] В некоторых вариантах реализации углерод, с которым связаны R^{a2} и R^{a3} , имеет

конфигурацию *S*. В некоторых вариантах реализации углерод, с которым связаны R^{a2} и R^{a3} , имеет конфигурацию *R*.

[00151] В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой ковалентную связь.

[00152] В некоторых вариантах реализации $-Xaa^{T2}-$ представляет собой остаток Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Arg, или цитрулина. В некоторых вариантах реализации $-Xaa^{T2}-$ представляет



[00153] В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 0. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 1-10. В некоторых вариантах реализации, $u3$ равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 1. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 2. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 3. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 4. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 5. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 6. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 7. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 8. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 9. В некоторых вариантах реализации $u3$ равен 10.

[00154] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T3})u3-$ представляет собой или содержит TF. В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T3})u3-$ представляет собой или содержит TFLL. В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T3})u3-$ представляет собой или содержит TFLLKY.

[00155] Как описано в данном документе, каждый из Xaa^{T4} и Xaa^{T9} независимо представляет собой аминокислотный остаток или аналог аминокислоты, где Xaa^{T4} необязательно соединен с Xaa^{T9} через линкер. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой L^a и связан с атомом основной цепи Xaa^{T4} и атомом основной цепи Xaa^{T9} . В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой L^a и связан с углеродным атомом основной цепи Xaa^{T4} и углеродным атомом основной цепи Xaa^{T9} . В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой L^a и связан с альфа-углеродным атомом Xaa^{T4} и альфа-углеродным атомом Xaa^{T9} . В некоторых вариантах реализации боковые цепи Xaa^{T4} и Xaa^{T9} ковалентно соединены через L^a . В некоторых вариантах реализации L^a

представляет собой или содержит $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{S}-\text{S}-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой или содержит $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой или содержит $-\text{O}-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой или содержит $-\text{S}-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой или содержит $-\text{S}-\text{S}-$.

[00156] В некоторых вариантах реализации Xaa^{T4} представляет собой Cys. В некоторых вариантах реализации Xaa^{T9} представляет собой Cys.

[00157] В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 0. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 1-10. В некоторых вариантах реализации, $y5$ равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 1. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 2. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 3. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 4. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 5. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 6. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 7. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 8. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 9. В некоторых вариантах реализации $y5$ равен 10.

[00158] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ представляет собой или содержит LKY. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ представляет собой или содержит $-\text{LK YXaa}^{\text{T5}}-$. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ представляет собой или содержит LKYN. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ представляет собой или содержит YNK.

[00159] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ соединен с остальной частью молекулы, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ соединен с фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ соединен с остальной частью молекулы через линкер, который связан с Xaa^{T5} , связанным с $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})y6-$. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ соединен с остальной частью молекулы или фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, необязательно через линкер через боковую цепь Xaa^{T5} . В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})y5-$ соединен с остальной частью молекулы или фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, необязательно через линкер через боковое изменение остатка лизина.

[00160] В некоторых вариантах реализации $y6$ равен 0. В некоторых вариантах реализации $y6$ равен 1. В некоторых вариантах реализации $y6$ равен 2.

[00161] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит дипептидный остаток или аминокислотный остаток, который подходит для образования поворота, например, описанные для $-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-$. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток L-пролина, D-пролина, производного пролина, L-серина, D-серина, глицина, L-псевдопролина или D-псевдопролина. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющий структуру формулы A-I, или его соль, где R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-10-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток, имеющий структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$ или его соль, где R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-10-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-6-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-1 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

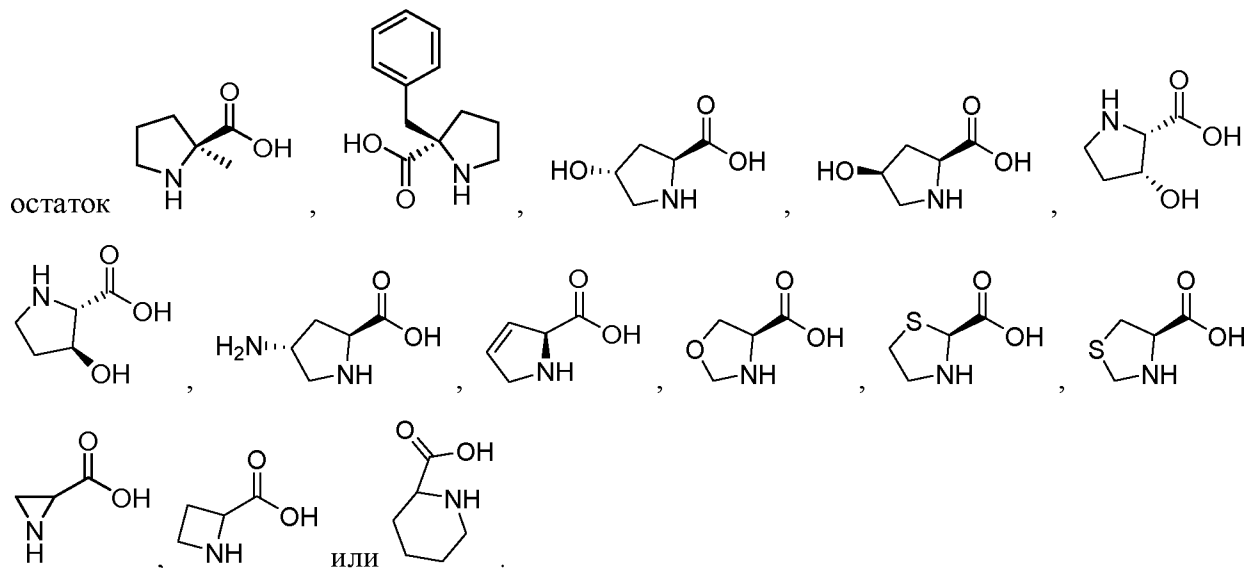
[00162] В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является бициклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является полициклическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является замещенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является незамещенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 3-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 4-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 6-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 7-членным.

[00163] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой ковалентную связь.

[00164] В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} необязательно замещен C_{1-4} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой замещенный метил. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой бензил. В некоторых вариантах реализации R^{a2} и R^{a3} связаны в S конфигурации. В некоторых вариантах реализации, где углерод, с которым связаны R^{a2} и R^{a3} , имеет конфигурацию R .

[00165] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T6})_{y6}-$ представляет собой или содержит остаток D-Ser.

[00166] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T6})_{y6}-$ представляет собой или содержит

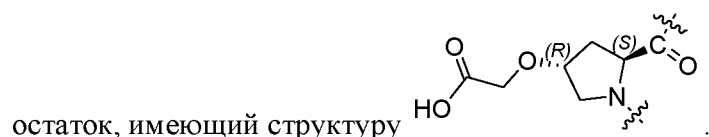


[00167] В некоторых вариантах реализации $-(Xaa^{T6})_{y6}-$ представляет собой или содержит остаток, который содержит или дополнительно замещен отрицательно заряженной группой (например, при физиологическом pH, около 7 и т.д.). В некоторых вариантах реализации отрицательно заряженная группа представляет собой или содержит $-COOH$. В некоторых вариантах реализации представляет собой или содержит остаток, который содержит или дополнительно замещен $-L^a-COOH$. В некоторых вариантах реализации $-L^a-COOH$ является частью боковой цепи или заместителем кольца (например, кольца в остатке пролина или его аналога).

[00168] В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно

замещенную двухвалентную группу, выбранную из C₁-C₁₀ алифатической или C₁-C₁₀ гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S- или -C(O)O-. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой -O-CH₂-.

[00169] В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T6})_{у6}- представляет собой или содержит



[00170] В некоторых вариантах реализации, когда -(Xaa^{T6})_{у6}- содержит отрицательно заряженную группу, у₇ равен 0.

[00171] В некоторых вариантах реализации у₇ равен 0. В некоторых вариантах реализации у₇ равен 1.

[00172] Как описано в данном документе, Xaa^{T7} представляет собой отрицательно заряженный остаток аминокислоты или аналог аминокислоты. В некоторых вариантах реализации Xaa^{T7} содержит -COOH. В некоторых вариантах реализации Xaa^{T7} представляет собой D или E. В некоторых вариантах реализации представляет собой D. В некоторых вариантах реализации представляет собой E.

[00173] В некоторых вариантах реализации у₈ равен 0. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 1-10. В некоторых вариантах реализации, у₈ равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 1. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 2. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 3. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 4. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 5. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 6. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 7. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 8. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 9. В некоторых вариантах реализации у₈ равен 10.

[00174] В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T8})_{у8}- представляет собой или содержит GTI. В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T8})_{у8}- представляет собой или содержит GTI-Xaa^{T8}-. В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T8})_{у8}- представляет собой или содержит GTI-Xaa^{T8}-DA. В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T8})_{у8}- представляет собой или содержит G-Xaa^{T8}-IT- Xaa^{T8}-. В некоторых вариантах реализации -(Xaa^{T8})_{у8}- представляет собой или содержит -G-Xaa^{T8}-IT-Xaa^{T8}-, где каждый Xaa^{T8} независимо

представляет собой остаток альфа-аминокислоты. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T8}})\text{y8}-$ представляет собой или содержит GTITDA.

[00175] В некоторых вариантах реализации Xaa^{T9} представляет собой Cys. В некоторых вариантах реализации Xaa^{T4} и Xaa^{T9} независимо представляют собой Cys и образуют дисульфидные связи $-\text{S}-\text{S}-$.

[00176] В некоторых вариантах реализации y10 равен 0. В некоторых вариантах реализации y10 равен 1-10. В некоторых вариантах реализации, y10 равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10. В некоторых вариантах реализации y10 равен 1. В некоторых вариантах реализации y10 равен 2. В некоторых вариантах реализации y10 равен 3. В некоторых вариантах реализации y10 равен 4. В некоторых вариантах реализации y10 равен 5. В некоторых вариантах реализации y10 равен 6. В некоторых вариантах реализации y10 равен 7. В некоторых вариантах реализации y10 равен 8. В некоторых вариантах реализации y10 равен 9. В некоторых вариантах реализации y10 равен 10.

[00177] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T10}})\text{y10}-$ представляет собой или содержит DAV. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T10}})\text{y10}-$ представляет собой или содержит A. В некоторых вариантах реализации, $-(\text{Xaa}^{\text{T2}})\text{y2}-$ представляет собой или содержит AVAD.

[00178] В некоторых вариантах реализации y11 равен 1. В некоторых вариантах реализации y11 равен 2. В некоторых вариантах реализации y11 равен 3. В некоторых вариантах реализации y11 равен 4. В некоторых вариантах реализации y11 равен 5.

[00179] В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой или содержит гидрофобный или отрицательно заряженный остаток. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой или содержит L-Ala, D-Ala, Aib, Gly или отрицательно заряженный остаток. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой или содержит гидрофобный остаток. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой или содержит L-Aib. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой Aib. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой или содержит $-\text{Ala}-\text{Aib}-$. В некоторых вариантах реализации $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$ представляет собой $-\text{Ala}-\text{Aib}-$.

[00180] В некоторых вариантах реализации y12 равен 0. В некоторых вариантах реализации y12 равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[00181] В некоторых вариантах реализации $(\text{Xaa})1$ представляет собой или содержит

YAibYY. В некоторых вариантах реализации (Хаа)₂ представляет собой глутамин и образует циклический пептид с (Хаа)₄, который представляет собой лизин. В некоторых вариантах реализации (Хаа)₇ представляет собой Lys, который образует циклический пептид с (Хаа)₁₀, который представляет собой глутамин.

[00182] В некоторых вариантах реализации фрагмент, например, фрагмент, связывающий мишень, содержащий -(Хаа)_у, связан с остальной частью молекулы, фрагмент антитела или фрагмент, связывающий антитело, через его С-конец, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации -(Хаа^{T11})_{у11}- или -(Хаа^{T12})_{у12}- связан с остальной частью молекулы, фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, необязательно через линкер.

[00183] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)_у- представляет собой или содержит последовательность, выбранную из, или последовательность, разработанную на основе последовательности, выбранной из:

Номер	Последовательность
P1	FKLPLGIM(K)ITNFRAILTAFS(L)
P2	PTT(K)FMLKYDENGITDAVDC
P3	VLYNST(S)FSTFKCYGVSAIK
P4	PALNCYWPLM(K)DYGFTTSGI
P5	RDVSDA(I)TDSVRDPKTSEILD
P6	YQDVNCTDVS(P)TAIHADQLTP
P7	SNNTIAIPTNFS(L)SITTEVM
P8	QYGSFCT(A)QLNRALSGIAA(M)EQ
P9	GIGVT(A)QNVLYENQKQIANQF
P10	IQK(E)EIDRLNEVAKNLNESLI

[00184] Специалисты в данной области техники, читающие данное описание, оценят, что фрагменты, связывающие мишень, для белка, имеющего сходную структуру со спайковым белком SARS-CoV-2, например, соответствующего белка SARS-CoV (может упоминаться как SARS-Cov-1), могут быть использованы в соответствии с данным описанием, либо непосредственно, либо с дальнейшими модификациями.

[00185] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)_у- представляет собой или содержит или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе ACE2 или его фрагмента (например, aa24-45 или его фрагмента) или соответствующей последовательности.

[00186] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -

(Хаа)у- представляет собой или содержит или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе aa24-25 или его фрагмента, ACE2 или соответствующей последовательности.

[00187] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или - (Хаа)у- представляет собой или содержит, или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQS или его фрагмента. В некоторых вариантах реализации -(Хаа)у- представляет собой или содержит IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQS.

[00188] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или - (Хаа)у- представляет собой или содержит, или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе HR-домена спайкового белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации агент, фрагменты, связывающий мишень, или -(Хаа)у- представляет собой или содержит, или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе домена HR1 спайкового белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации агент, фрагменты, связывающий мишень, или -(Хаа)у- представляет собой или содержит, или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе домена HR2 спайкового белка SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- представляет собой или содержит, или представляет собой или содержит последовательность, разработанную на основе DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL или его фрагмента.

[00189] В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или - (Хаа)у- связывается со спайковым белком. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- связывается с S1 доменом спайкового белка. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- связывается с S2 доменом спайкового белка. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- связывается с HR1 участком S2 домена спайкового белка. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- связывается с HR2 областью S2 домена спайкового белка. В некоторых вариантах реализации агент, фрагмент, связывающий мишень, или -(Хаа)у- связывается с S1/2 доменом спайкового белка.

[00190] В некоторых вариантах реализации агенты связываются со спайковыми белками

(например, в доменах S1 и/или S2), блокируя вирусы от связывания рецептора ACE2 и инфицирования клеток человека. В некоторых вариантах реализации агенты набирают иммунные клетки для атаки, ингибирования, уничтожения или удаления вирусов и/или инфицированных вирусом клеток (например, макрофагов, NK-клеток и т.д.), в некоторых вариантах реализации, посредством взаимодействия с рецепторами FcγRII-III. В некоторых вариантах реализации агенты набирают дендритные клетки и в некоторых вариантах реализации индуцируют, ускоряют, стимулируют, усиливают или запускают иммунную систему для адаптации к белкам. В некоторых вариантах реализации обеспечивается длительный иммунитет. В некоторых вариантах реализации генерируются клетки иммунной памяти (например, Т-клетки и/или В-клетки) для создания долгосрочного иммунитета. В некоторых вариантах реализации агенты набирают IgG1 и IgG2 (например, те, которые находятся в кровотоке человека). В некоторых вариантах реализации агенты набирают IgG1, IgG2 и IgG4 (например, те, которые находятся в кровотоке человека). В некоторых вариантах реализации агенты набирают IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4 (например, те, которые находятся в кровотоке человека). В некоторых вариантах реализации агенты содержат IgG1 и IgG2 (например, в фрагментах антител). В некоторых вариантах реализации агенты содержат IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах реализации агенты содержат IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[00191] В некоторых вариантах реализации агент, фрагменты, связывающий мишень, или -(Хаа)у- представляет собой или содержит сшитый пептидный фрагмент, где по меньшей мере два аминокислотных остатка модифицированы для сшивания и сшиты вместе. В некоторых вариантах реализации сшивка представляет собой (i, i+7) сшивку, где i представляет собой положение первого остатка, соединенного сшивкой, и i+7 представляет собой положение второго остатка, соединенного сшивкой.

[00192] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент или фрагмент, связывающий мишень, например, состоящий из или содержащий -(Хаа)у-, является селективным для SARS-CoV-2 или белка или его фрагмента. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент или фрагмент, связывающий мишень, может быть направлен против двух или более типов вирусов, например, посредством взаимодействия с белками, имеющими сходные последовательности и/или структуры. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или их композиции могут эффективно воздействовать на два или более, или все коронавирусы. В некоторых вариантах реализации обеспеченные

агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, могут эффективно воздействовать на два или более, или все коронавирусы, инфицирующие человека. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или их композиции могут эффективно воздействовать на два или более, или все коронавирусы, которые имеют сходные последовательности/структуры спайковых белков или их фрагментов (например, части, находящиеся вне вирусов, части, взаимодействующие с рецепторами человека, части, участвующие в инфицировании человека, и т.д.). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, нацелены на SARS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, нацелены на MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, могут быть нацелены на SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, могут быть нацелены на SARS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или фрагменты, связывающие мишень, могут быть нацелены на SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. Среди прочего, данное описание обеспечивает технологии для индуцирования, ускорения, стимулирования, усиления, запуска или создания иммунного ответа против одного или двух или всех SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит ADCC, ADCP и/или длительный иммунитет, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для ингибирования, уничтожения или удаления вирусов SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для ингибирования, уничтожения или удаления клеток инфицированных вирусами SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для предотвращения или лечения состояний, расстройства или заболеваний, связанных с SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для предотвращения или лечения состояний, расстройств или заболеваний, связанных с SARS-CoV (например, тяжелого острого респираторного синдрома). В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для предотвращения или лечения состояний, расстройства или заболеваний, связанных с SARS-CoV-2 (например, COVID-19). В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для

предотвращения или лечения состояний, расстройств или заболеваний, связанных с MERS-CoV (например, ближневосточный респираторный синдром). В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ разрушения, уменьшения или предотвращения инфицирования вирусами SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии полезны для индуцирования, стимулирования, ускорения, усиления, запуска или генерации иммунного ответа, и/или для ингибирования, уничтожения или удаления, и/или для ингибирования, уничтожения или удаления инфицированных клеток и/или для предотвращения или лечения состояний, расстройств или заболеваний, связанных с, и/или для разрушения, уменьшения или предотвращения инфицирования вирусами SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии включают контакт вирусов с эффективным количеством агента или композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации предложенные технологии включают введение субъекту, восприимчивому к вирусным инфекциям или страдающему от вирусных инфекций и/или состояний, расстройств или заболеваний, связанных с вирусными инфекциями, эффективного количества агента или композиции, описанной в данном документе.

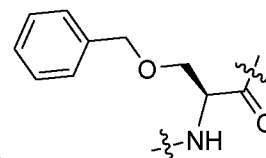
[00193] В некоторых вариантах реализации R^{CN} представляет собой $R-C(O)-$. В некоторых вариантах реализации R необязательно замещен C_{1-6} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил.

[00194] В некоторых вариантах реализации R^{CC} представляет собой $-N(R')_2$. В некоторых вариантах реализации R^{CC} представляет собой $-NH_2$.

[00195] В некоторых вариантах реализации, обеспеченный агент $-(Xaa)_y-$ и или $-(Xaa^{T0})_y0-(Xaa^{T1})_y1-Xaa^{T2}-(Xaa^{T3})_y3-Xaa^{T4}-(Xaa^{T5})_y5-(Xaa^{T6})_y6-(Xaa^{T7})_y7-(Xaa^{T8})_y8-Xaa^{T9}-(Xaa^{T10})_y10-(Xaa^{T11})_y11-(Xaa^{T12})_y12-$ содержит один или более из $-(Xaa^{T1})_y1-$, $-Xaa^{T2}-$, $-(Xaa^{T6})_y6-$, и $-(Xaa^{T11})_y11-$, каждый из которых независимо является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(Xaa^{T1})_y1-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-Xaa^{T2}-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(Xaa^{T6})_y6-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(Xaa^{T11})_y11-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(Xaa^{T1})_y1-$ и $-Xaa^{T2}-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-Xaa^{T2}-$ и $-(Xaa^{T6})_y6-$. В некоторых вариантах реализации он представляет

собой или содержит $-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-$ и $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-$, $-\text{Xaa}^{\text{T2}}-$ и $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит $-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-$, $-\text{Xaa}^{\text{T2}}-$, $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ и $-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-$.

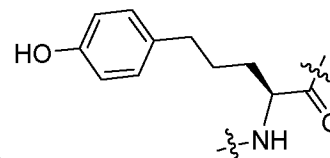
[00196] . В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент, $-(\text{Xaa})\text{y}-$ и или $-(\text{Xaa}^{\text{T0}})\text{y0}-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-\text{Xaa}^{\text{T2}}-(\text{Xaa}^{\text{T3}})\text{y3}-\text{Xaa}^{\text{T4}}-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-(\text{Xaa}^{\text{T7}})\text{y7}-$



$(\text{Xaa}^{\text{T8}})\text{y8}-\text{Xaa}^{\text{T9}}-(\text{Xaa}^{\text{T10}})\text{y10}-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-(\text{Xaa}^{\text{T12}})\text{y12}-$ содержит

в некоторых вариантах реализации обеспеченный агент, $-(\text{Xaa})\text{y}-$ и или

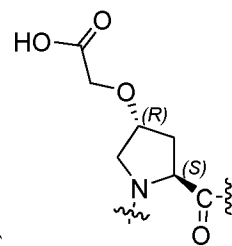
$-(\text{Xaa}^{\text{T0}})\text{y0}-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-\text{Xaa}^{\text{T2}}-(\text{Xaa}^{\text{T3}})\text{y3}-\text{Xaa}^{\text{T4}}-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-(\text{Xaa}^{\text{T7}})\text{y7}-$



$(\text{Xaa}^{\text{T8}})\text{y8}-\text{Xaa}^{\text{T9}}-(\text{Xaa}^{\text{T10}})\text{y10}-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-(\text{Xaa}^{\text{T12}})\text{y12}-$ содержит

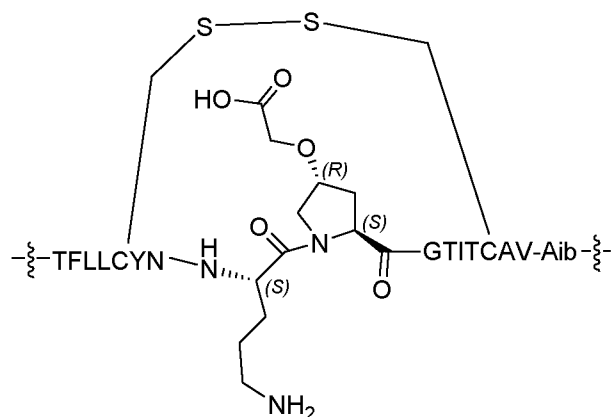
в некоторых вариантах реализации обеспеченный агент, $-(\text{Xaa})\text{y}-$ и или

$-(\text{Xaa}^{\text{T0}})\text{y0}-(\text{Xaa}^{\text{T1}})\text{y1}-\text{Xaa}^{\text{T2}}-(\text{Xaa}^{\text{T3}})\text{y3}-\text{Xaa}^{\text{T4}}-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-(\text{Xaa}^{\text{T7}})\text{y7}-$

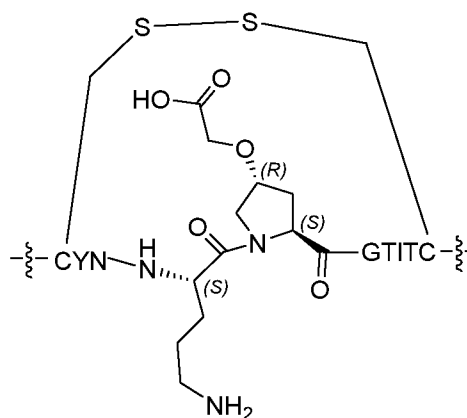


$(\text{Xaa}^{\text{T8}})\text{y8}-\text{Xaa}^{\text{T9}}-(\text{Xaa}^{\text{T10}})\text{y10}-(\text{Xaa}^{\text{T11}})\text{y11}-(\text{Xaa}^{\text{T12}})\text{y12}-$ содержит

в некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



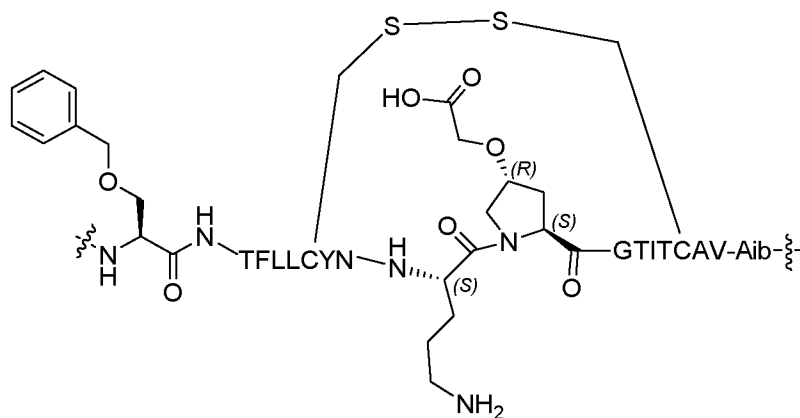
. В некоторых вариантах реализации он



представляет собой или содержит

. В некоторых

вариантах реализации он представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах

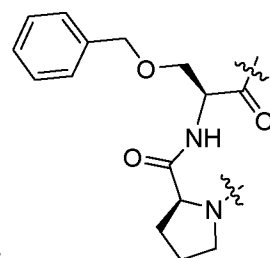
реализации остаток Lys связан с остальной частью агента, например, линкером. В некоторых

вариантах реализации он представляет собой или содержит D-Ser. В некоторых вариантах

реализации он представляет собой или содержит D-Ser-кислотный аминокислотный остаток—.

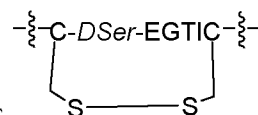
В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит D-Ser-E. В

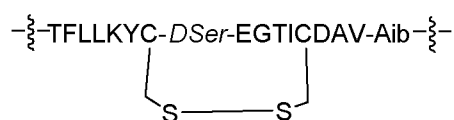
некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



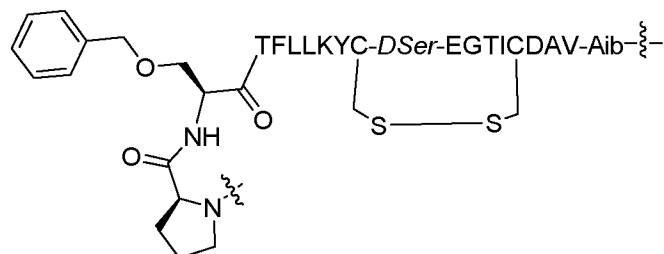
В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит

В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



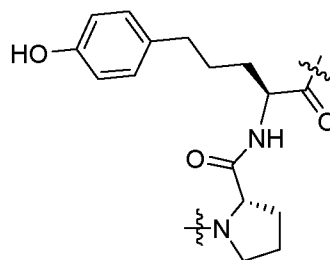


. В некоторых вариантах реализации он представляет собой



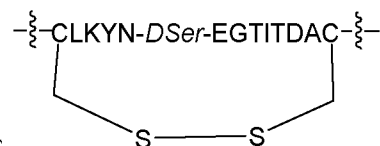
или содержит

. В некоторых вариантах



реализации он представляет собой или содержит

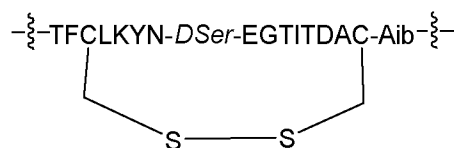
. В некоторых



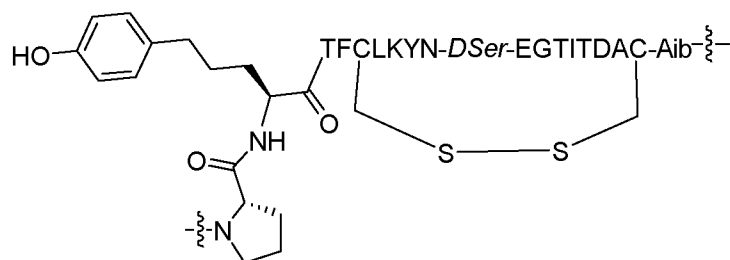
вариантах реализации он представляет собой или содержит

. В

некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах реализации он представляет собой

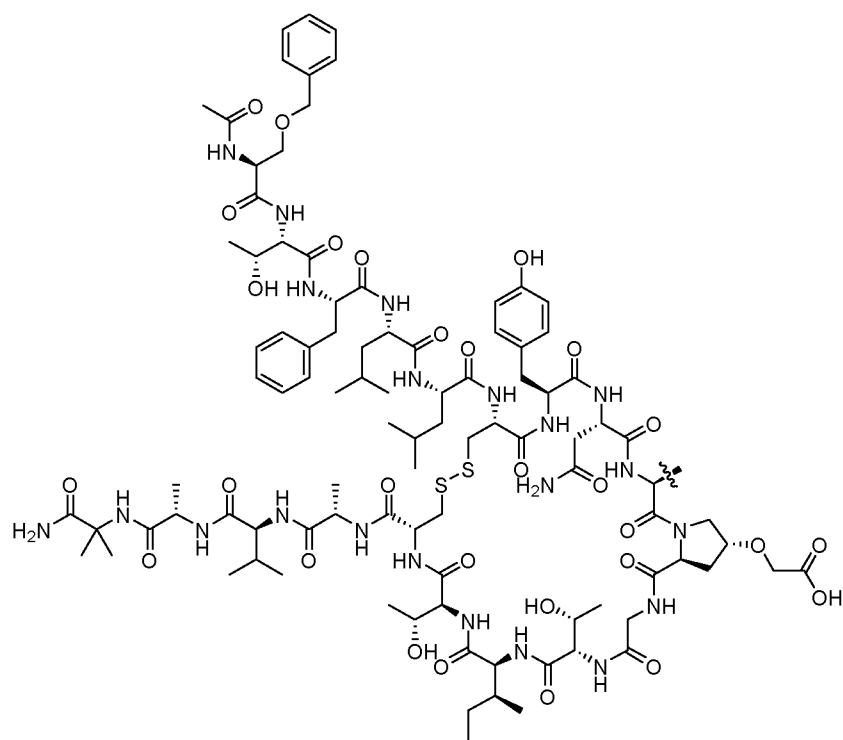


или содержит

. В некоторых вариантах

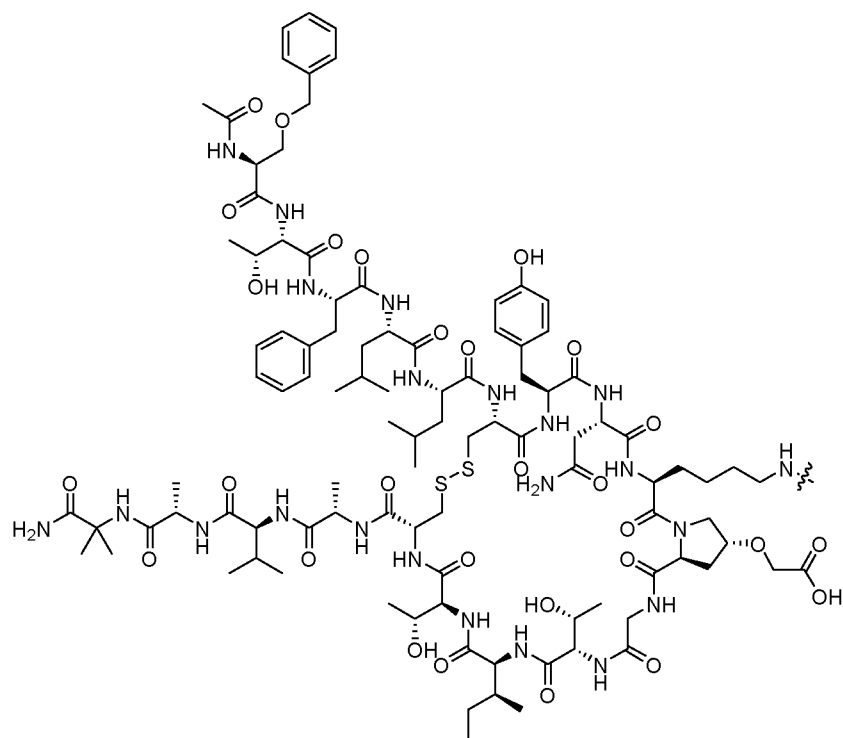
реализации остаток Pro связан с остальной частью агента, например, линкером. В некоторых

вариантах реализации он представляет собой или содержит



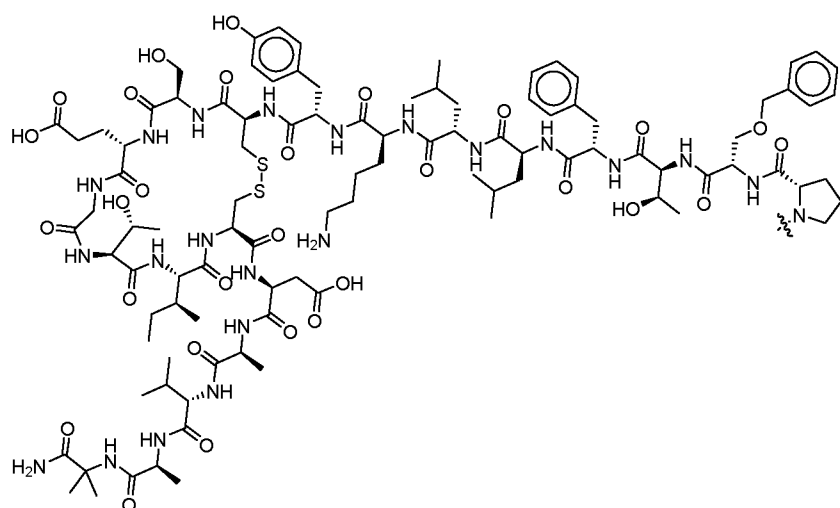
. В некоторых вариантах

реализации он представляет собой или содержит



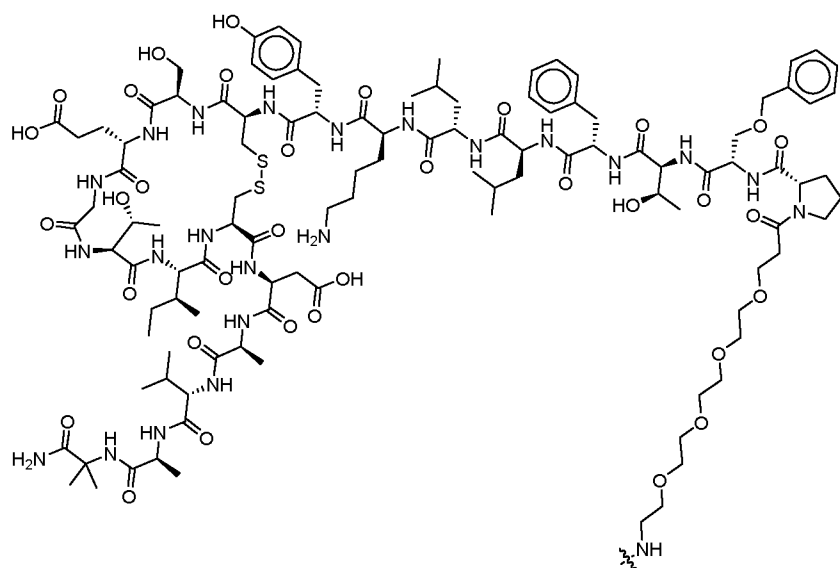
. В некоторых вариантах

реализации он представляет собой или содержит



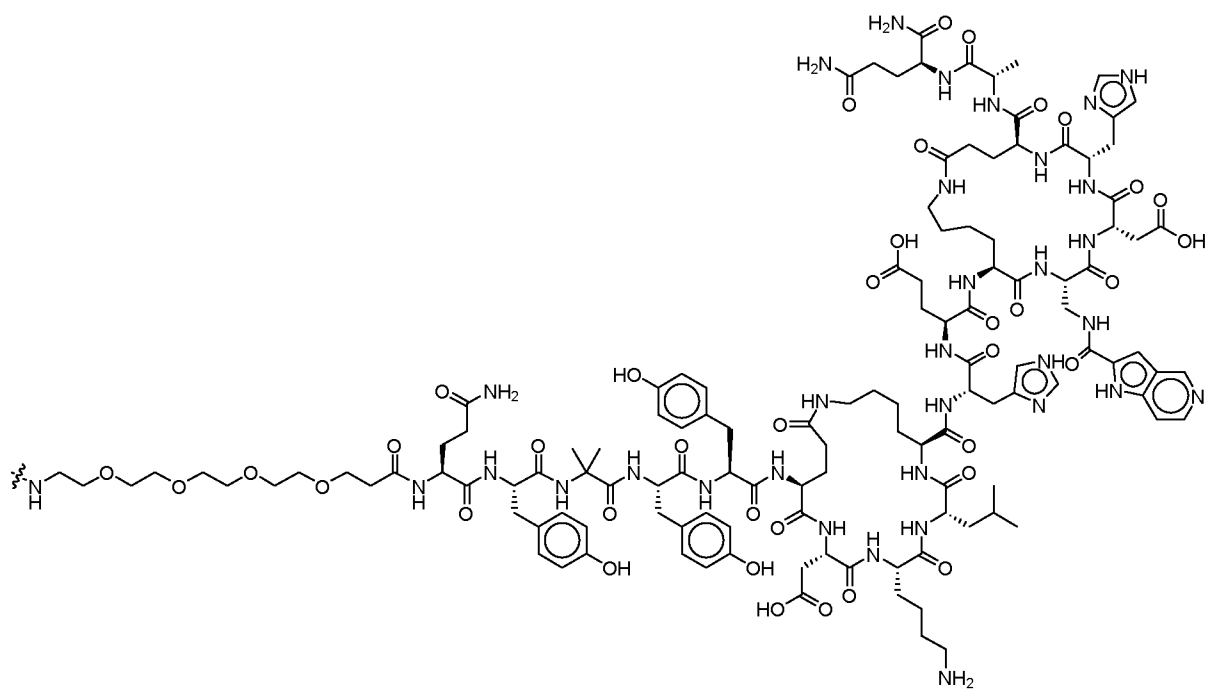
. В некоторых вариантах

реализации он представляет собой или содержит



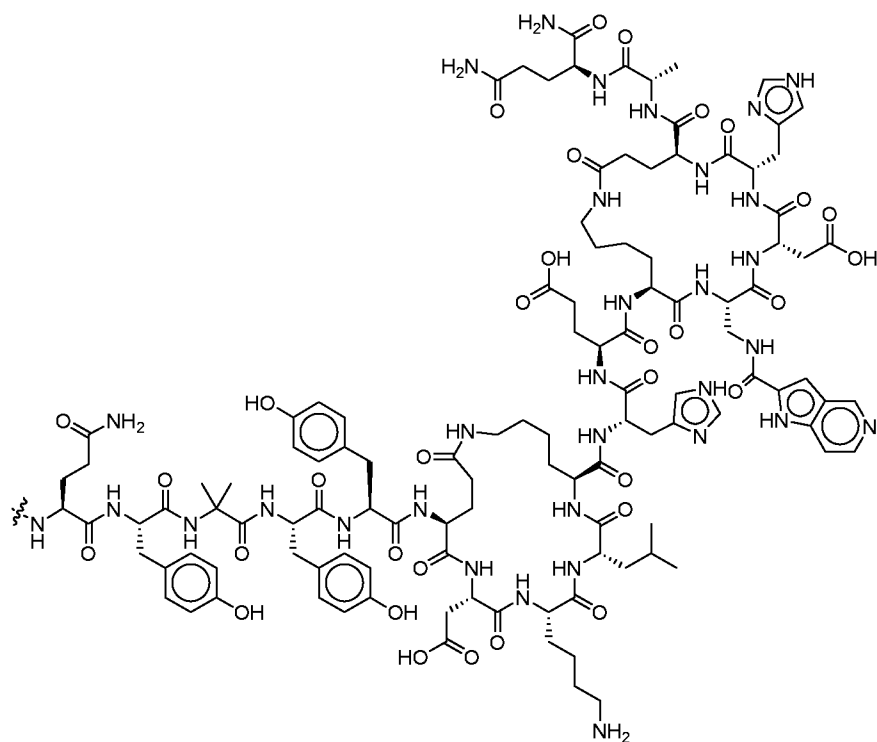
. В некоторых вариантах

реализации он содержит одну или несколько сшивок. В некоторых вариантах реализации сшивка содержит амидную группу. В некоторых вариантах реализации сшивка образуется в результате амидирования. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



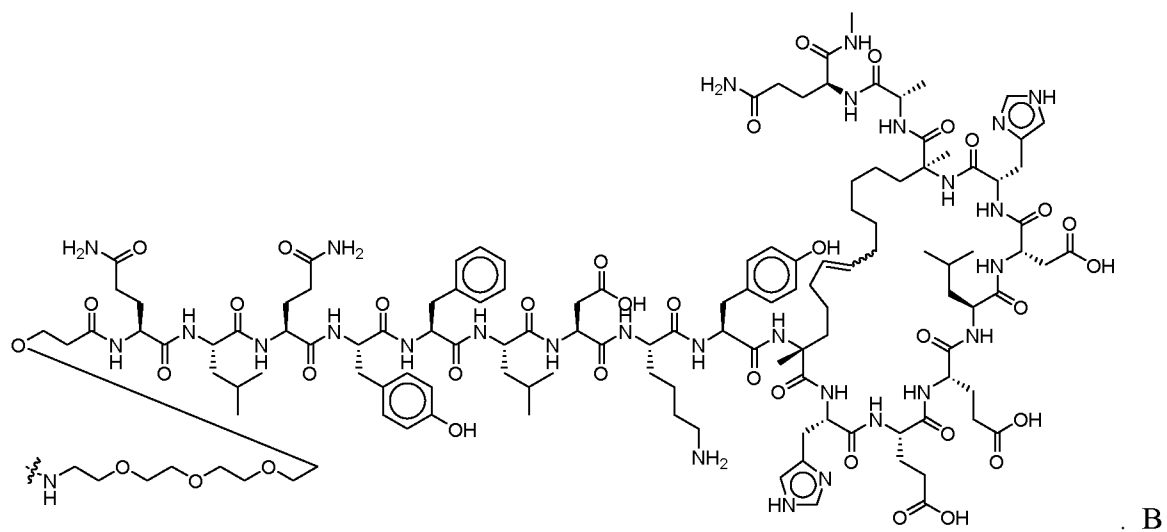
. В

некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит

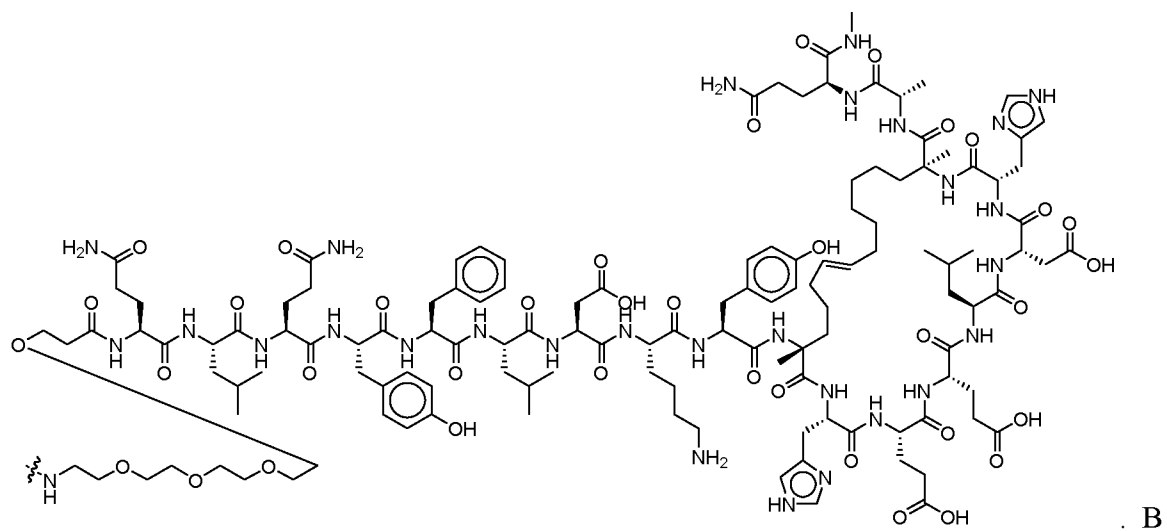


. В некоторых вариантах

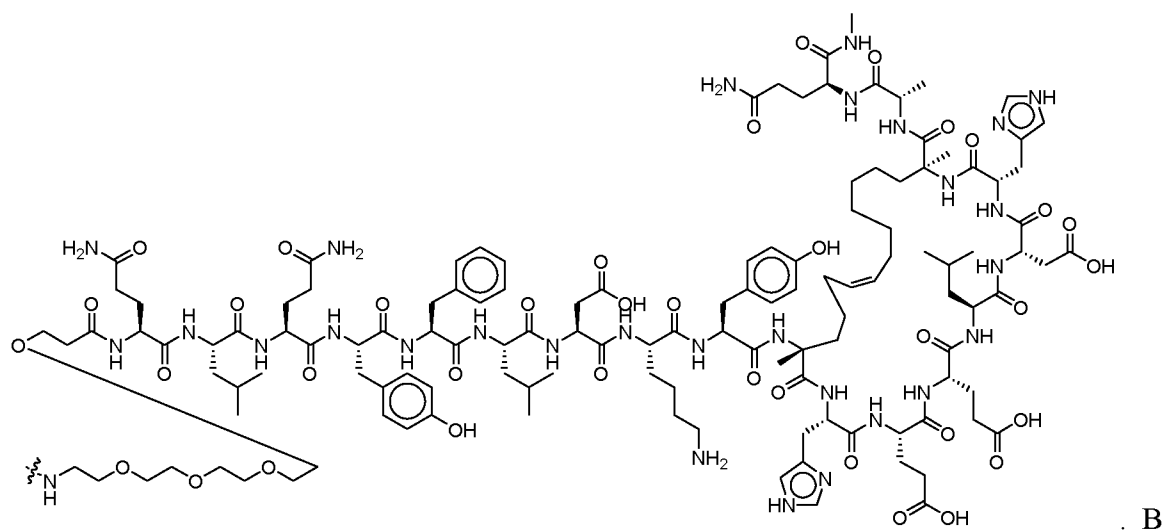
реализации сшивка содержит двойную связь. В некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



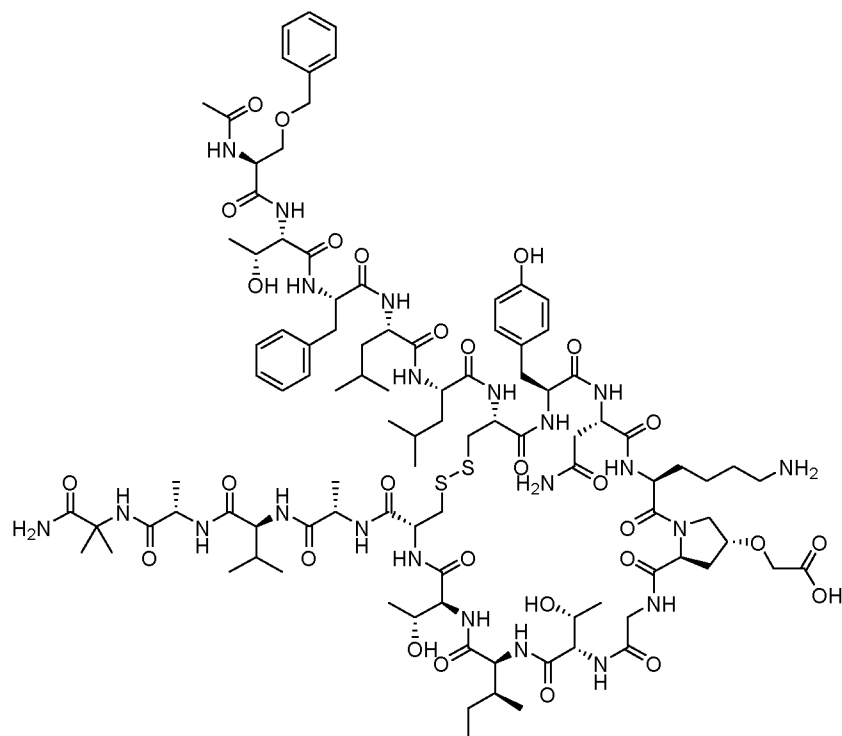
некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит



некоторых вариантах реализации он представляет собой или содержит

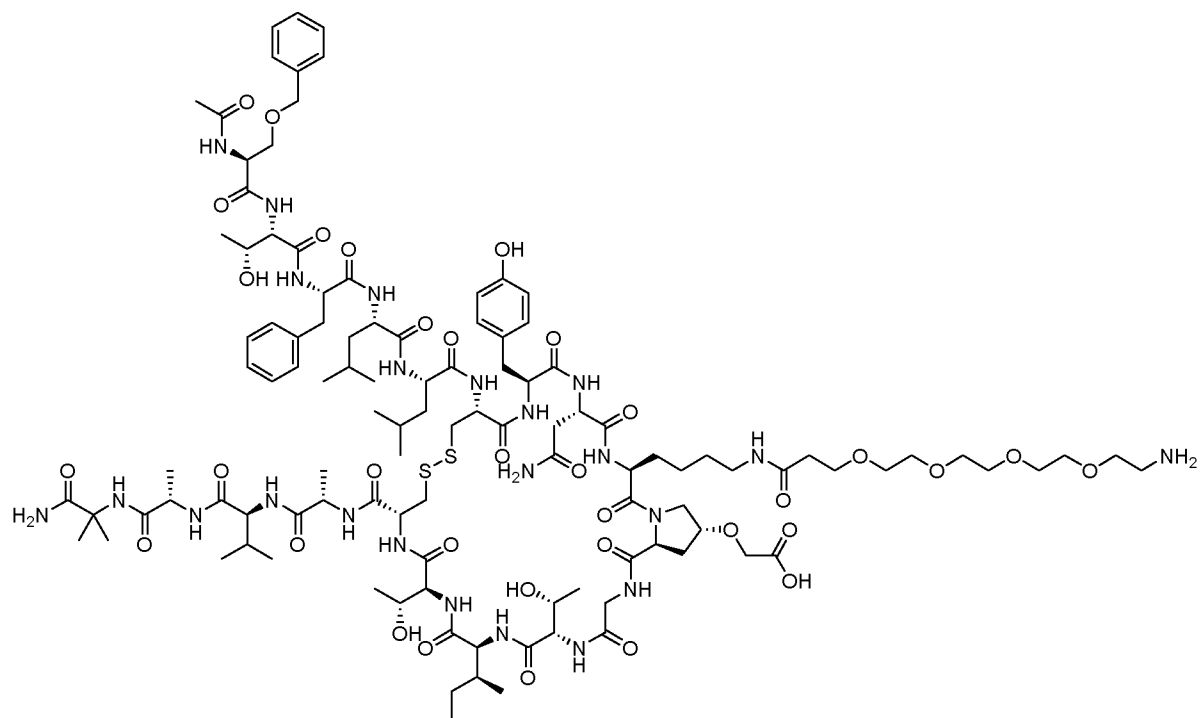


[00197] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



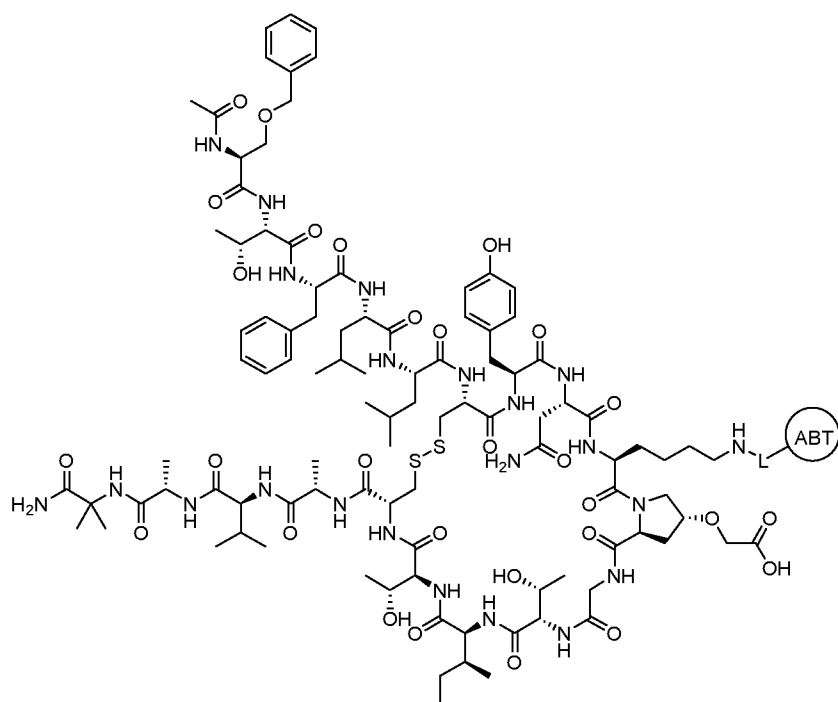
или его соль. В некоторых

вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



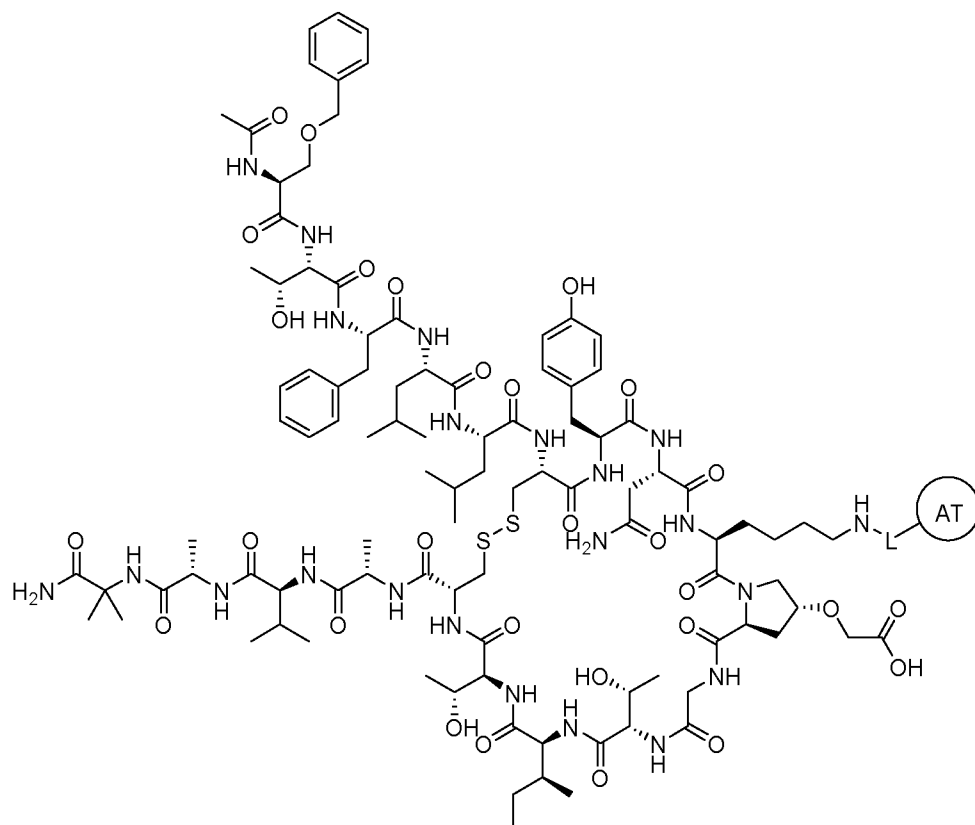
или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



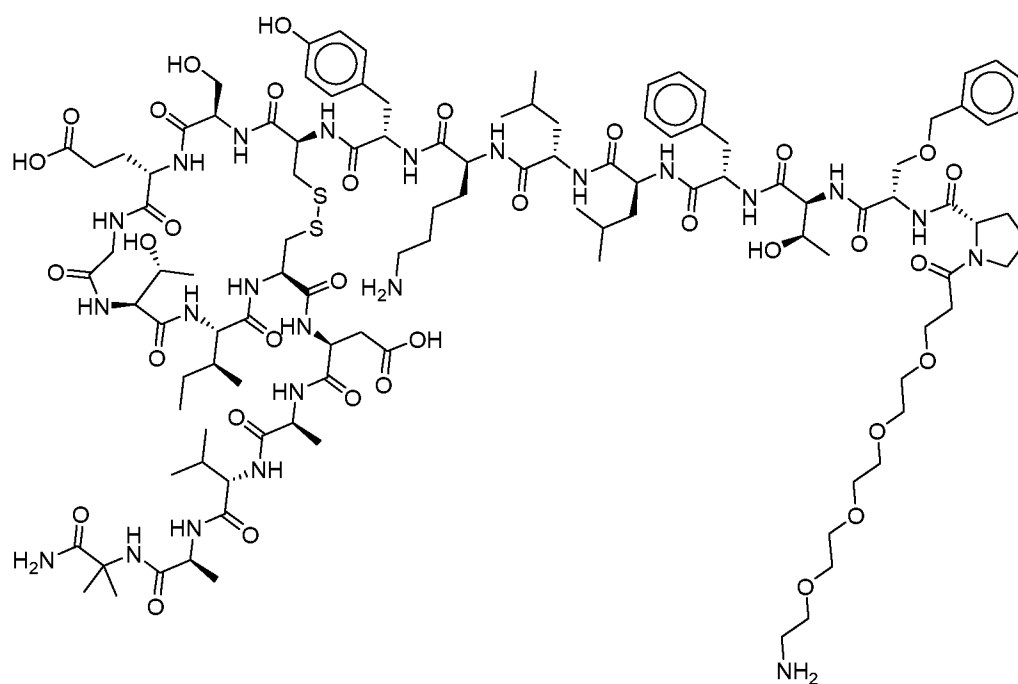
или его соль. В некоторых

вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



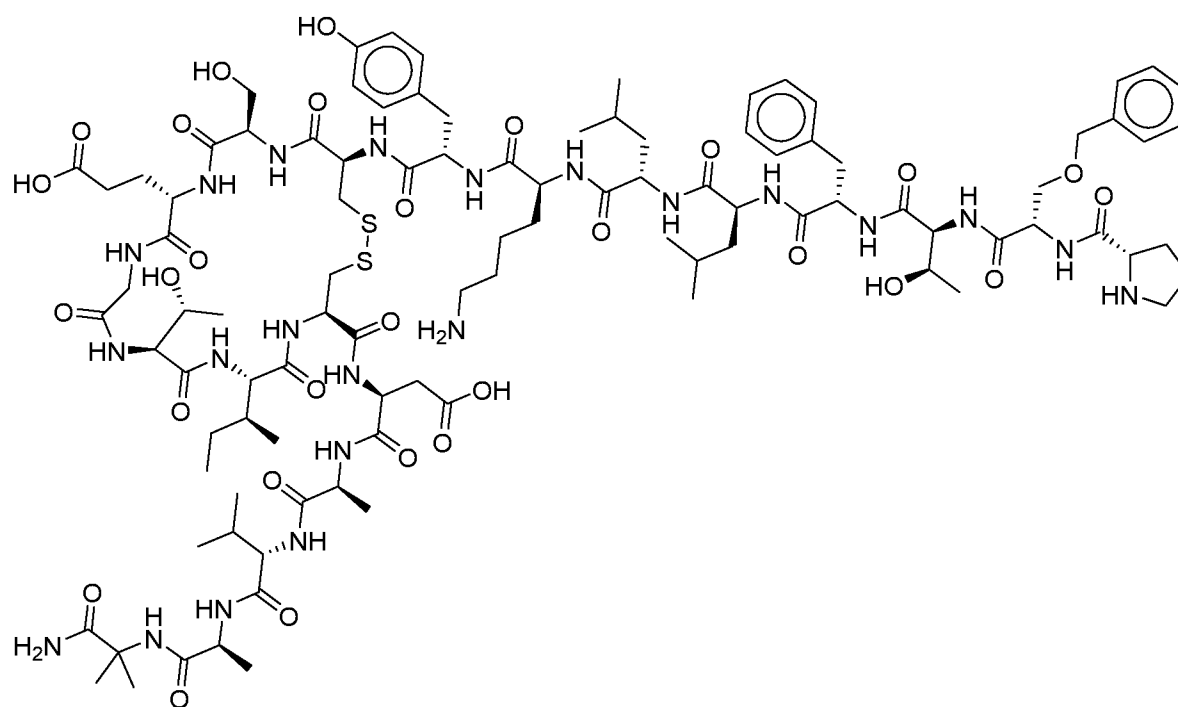
или его соль. В

некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



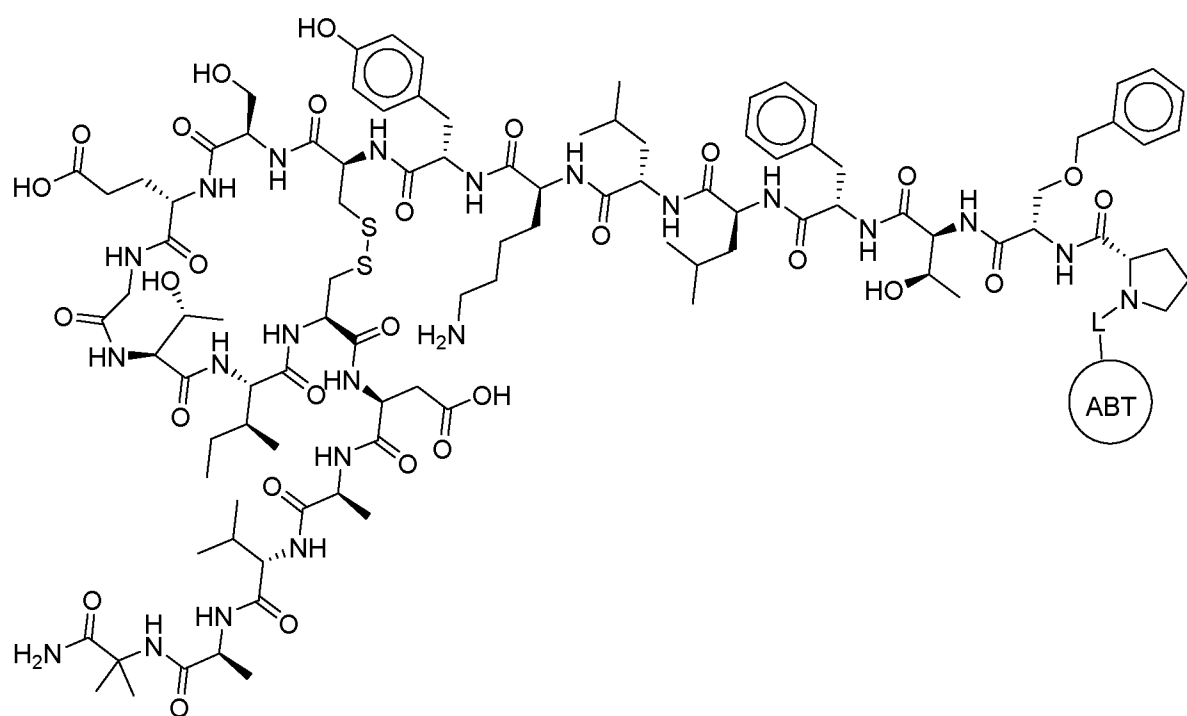
или его соль. В

некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



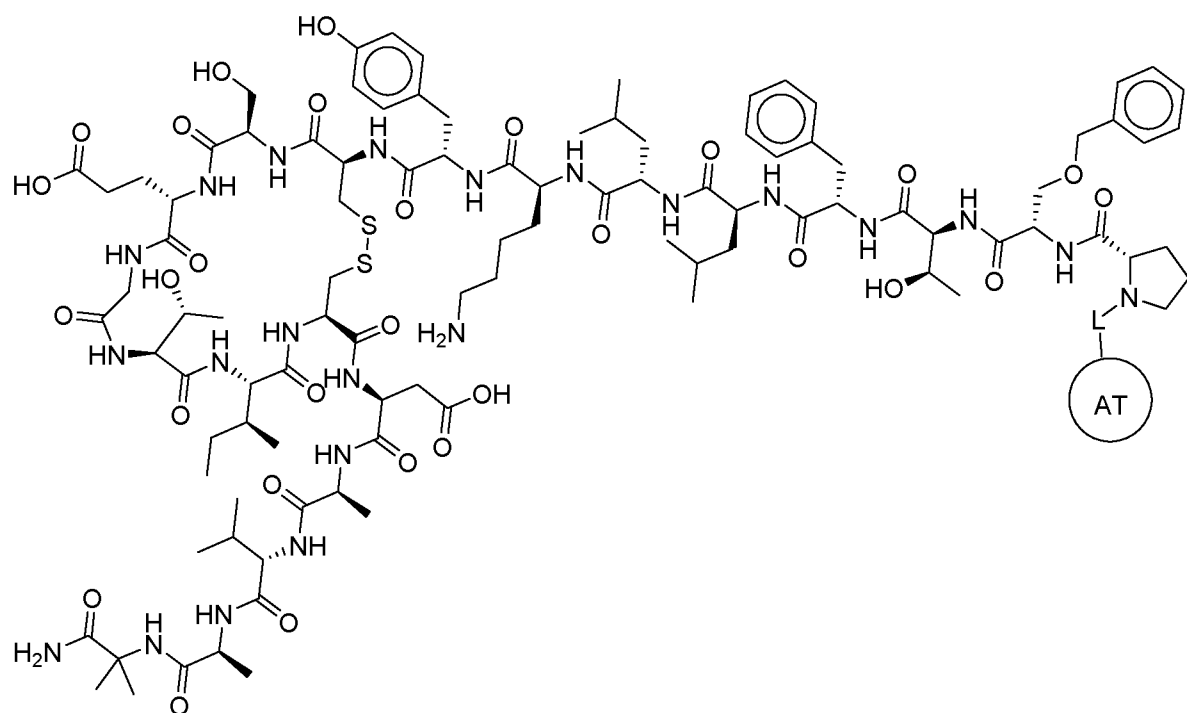
или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



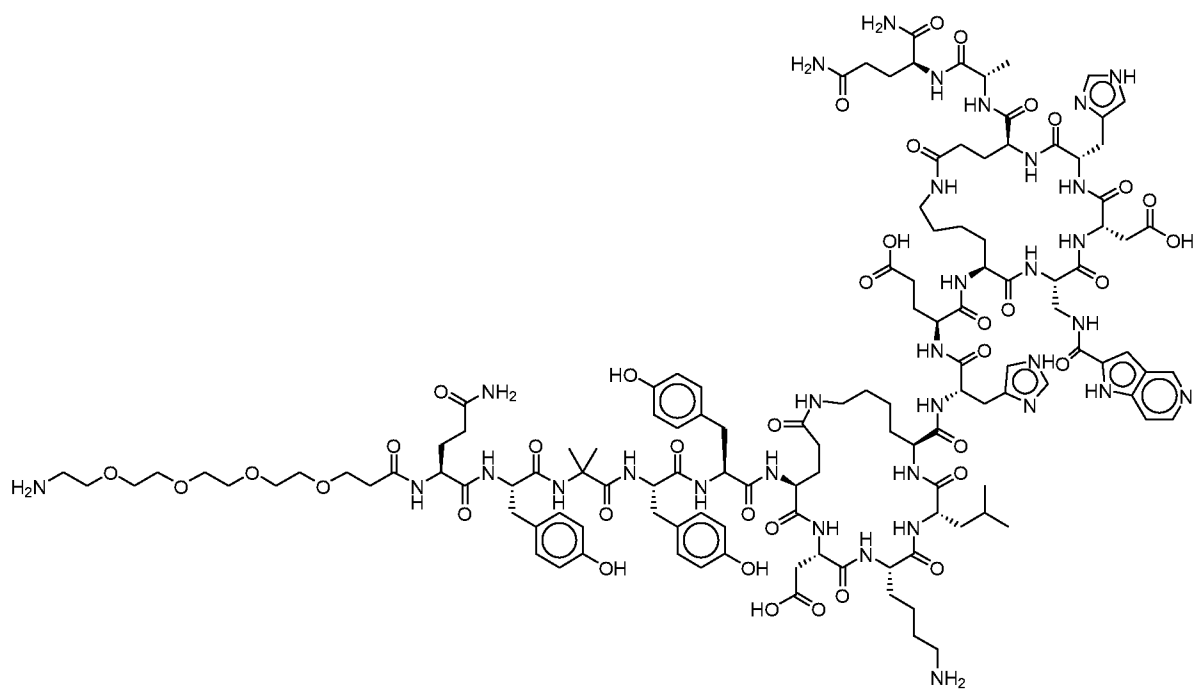
или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



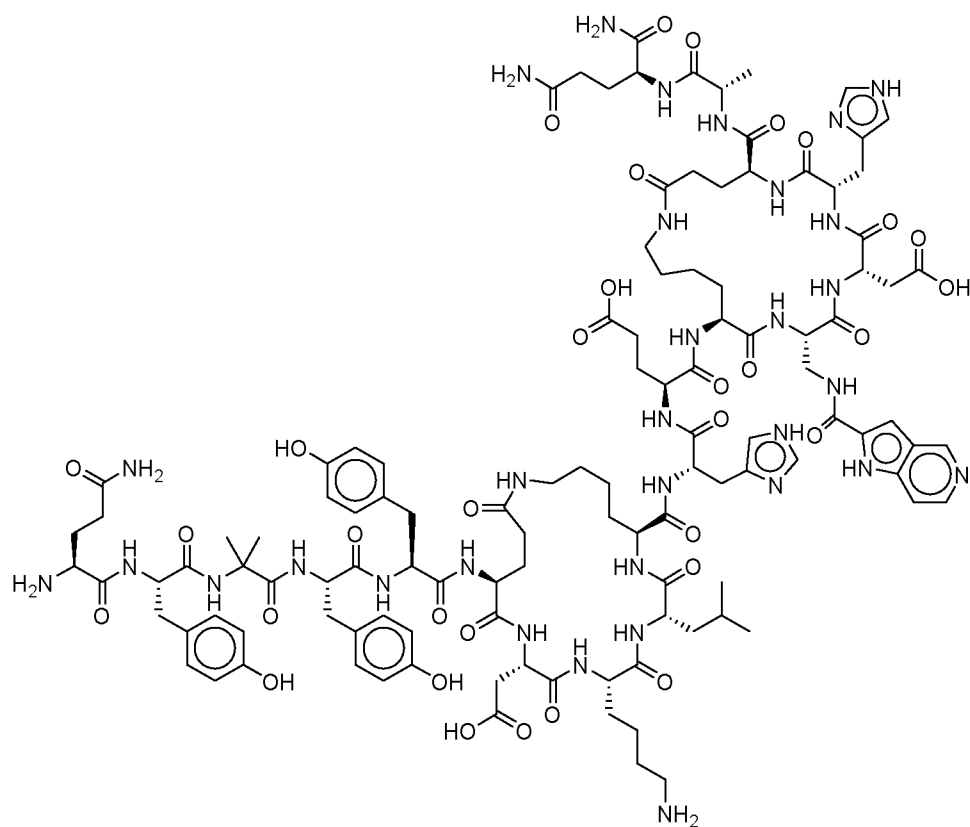
или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



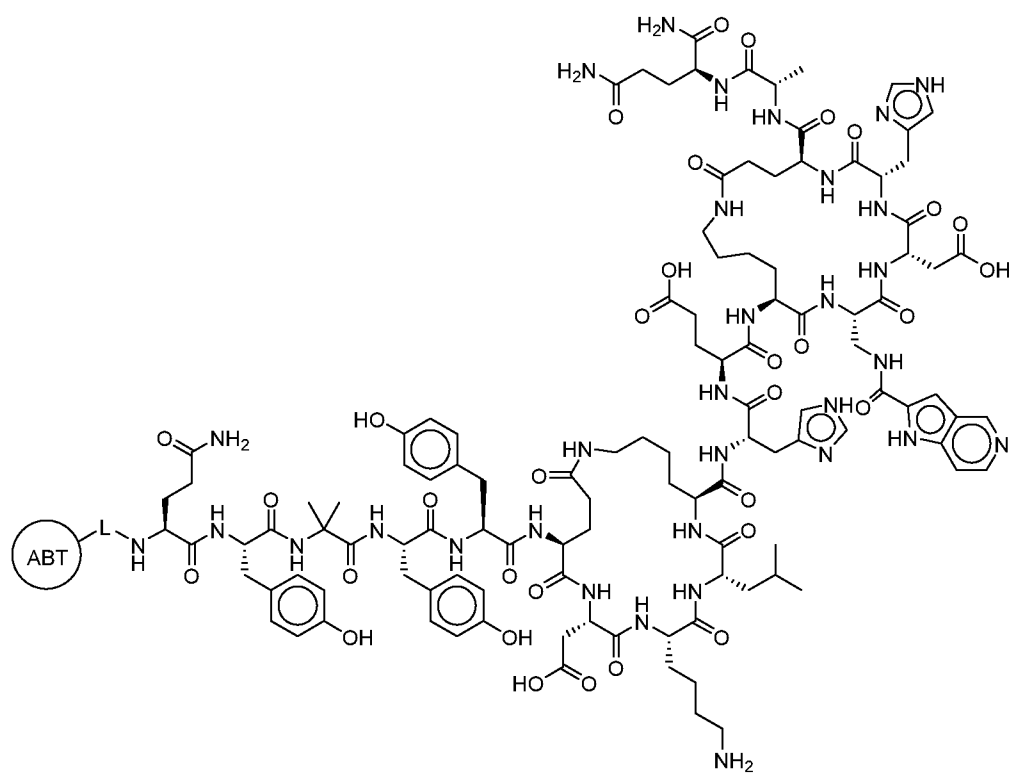
или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



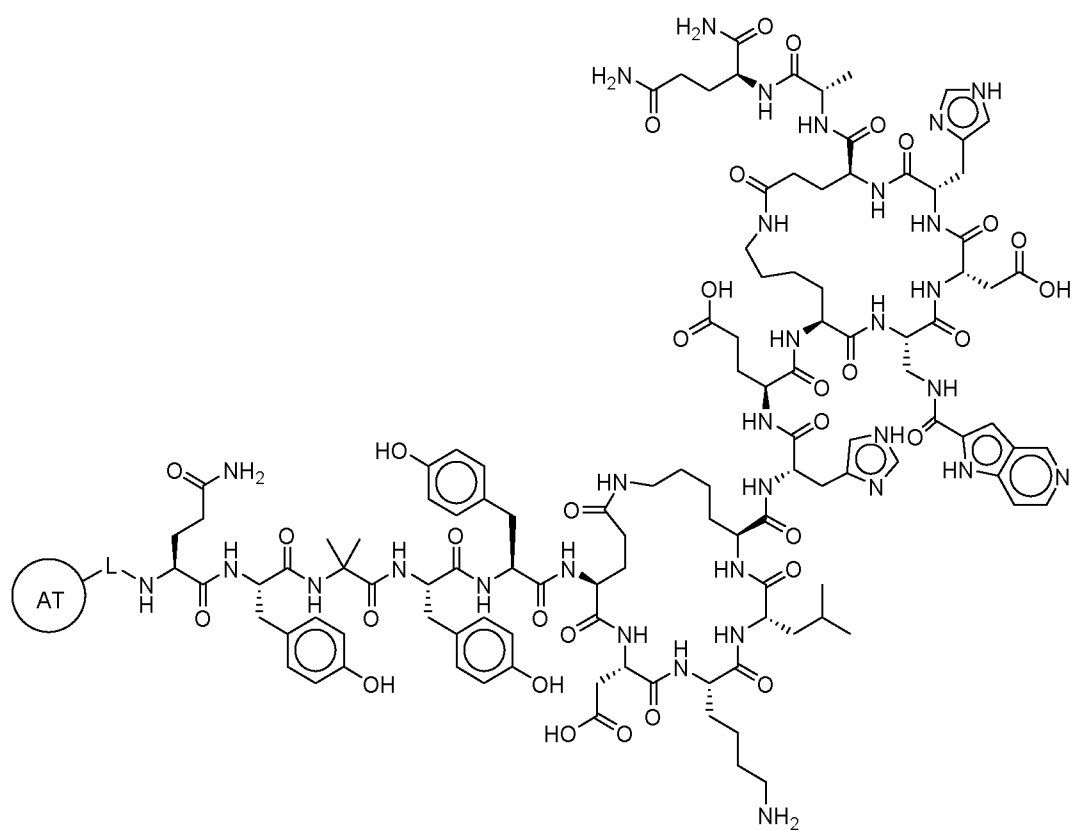
или его соль. В

некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



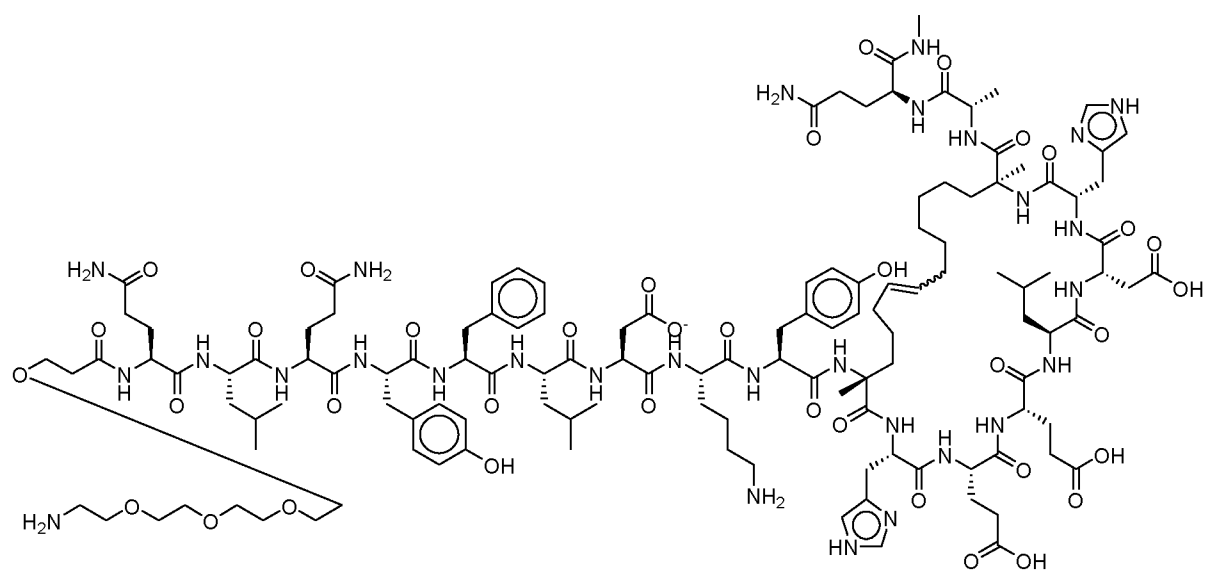
или его соль. В

некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



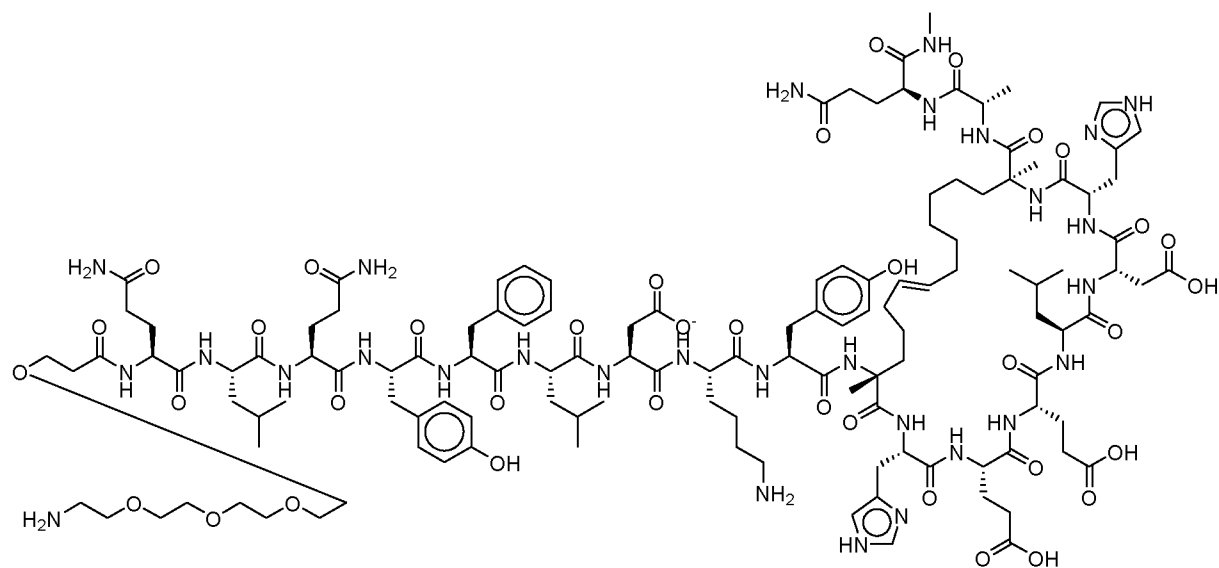
или его соль.

В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

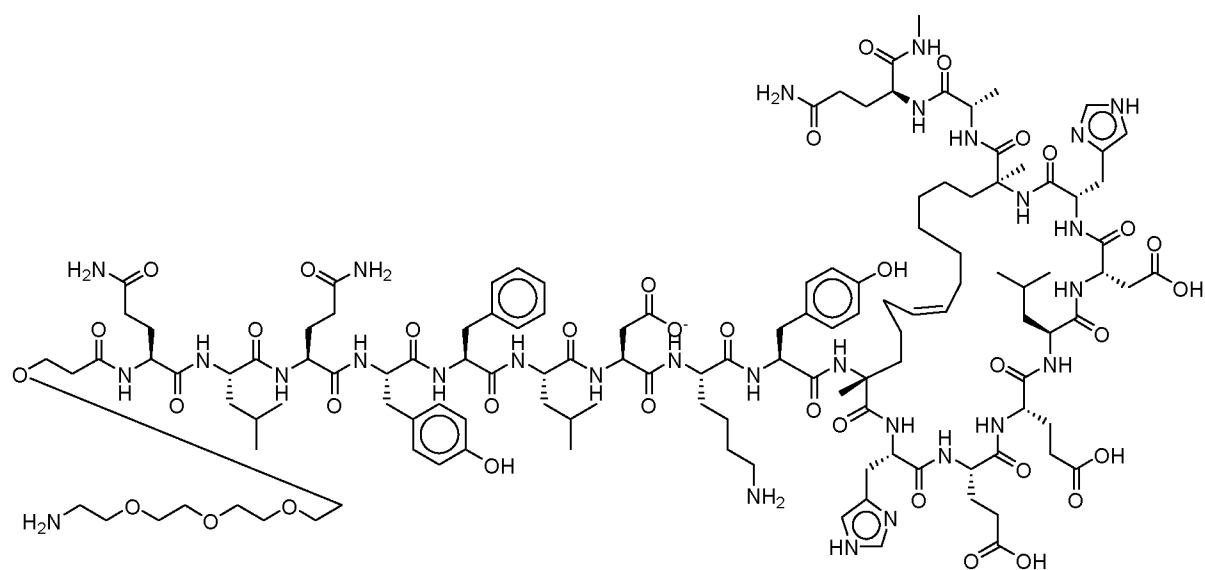


или

его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

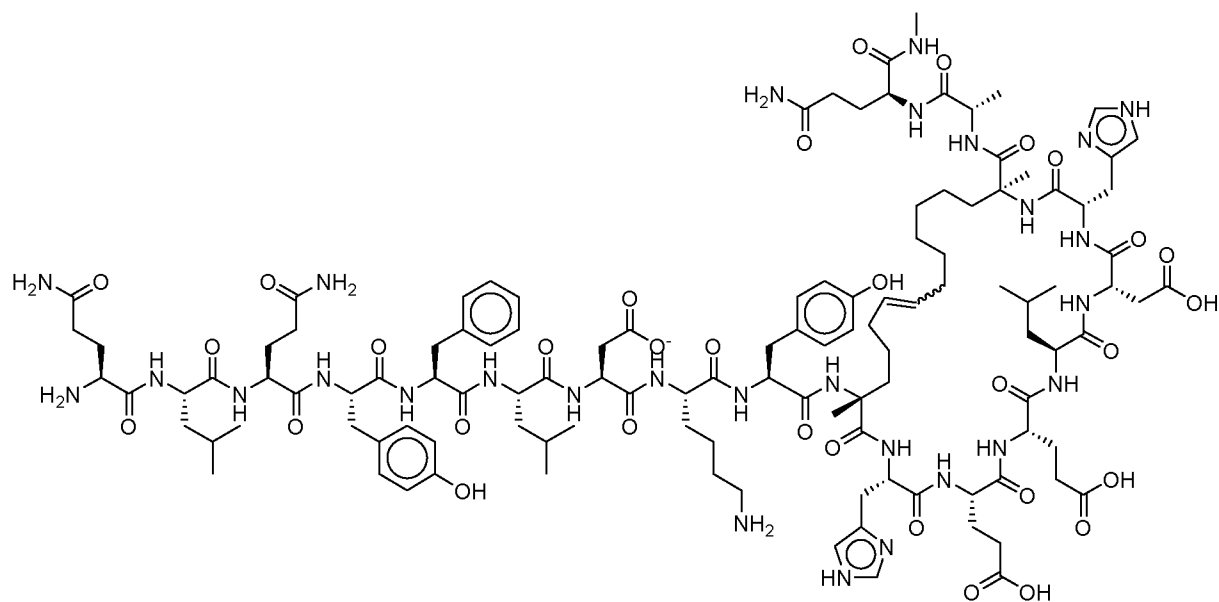


или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

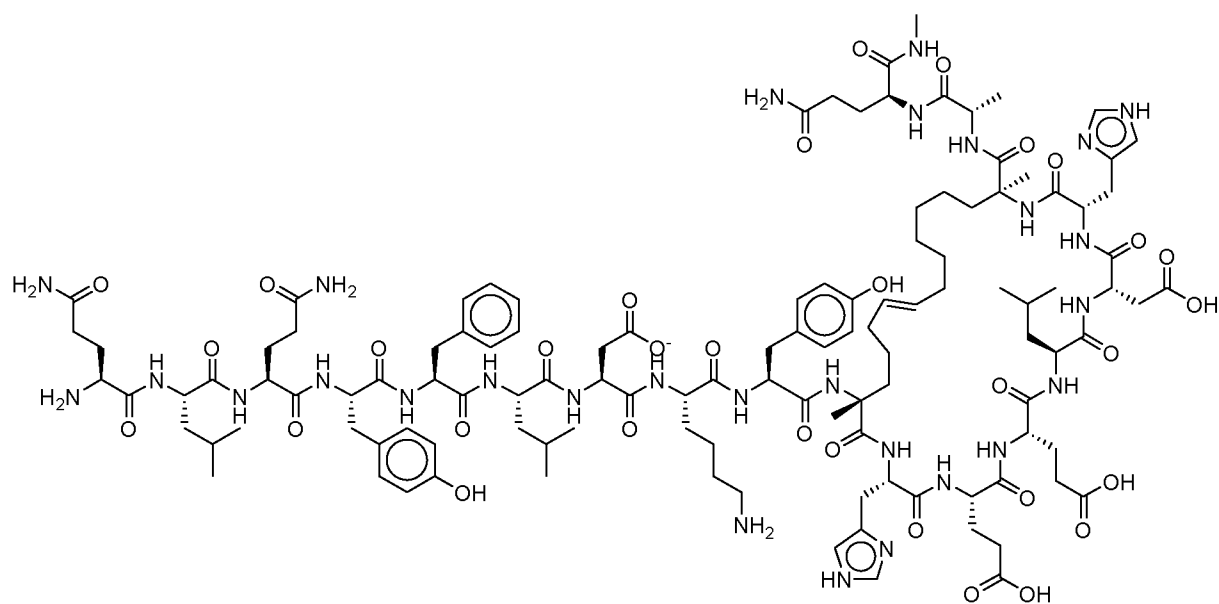


или

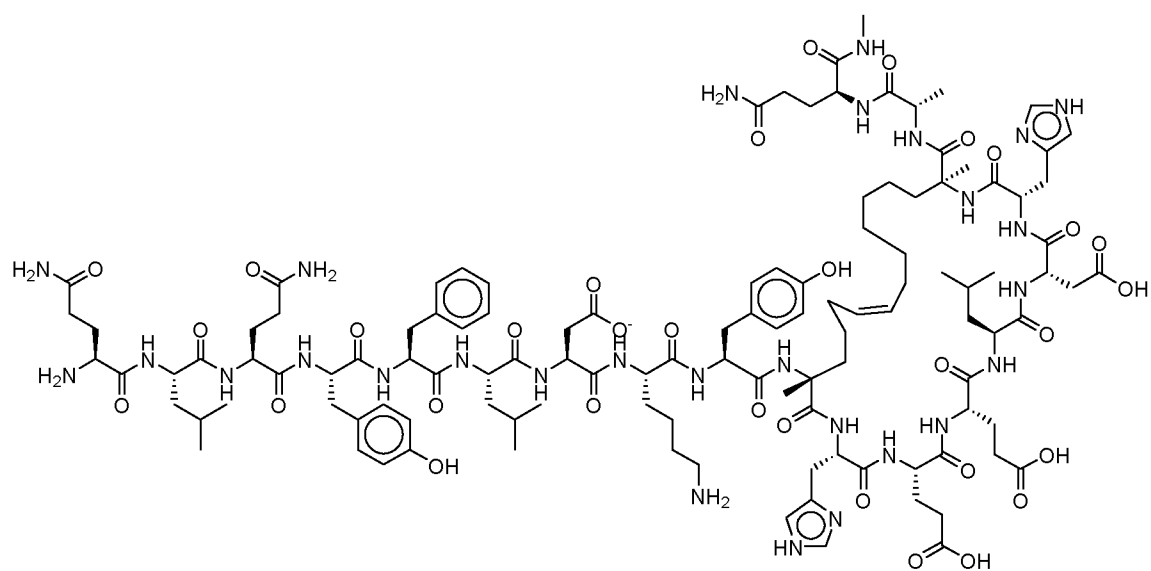
его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

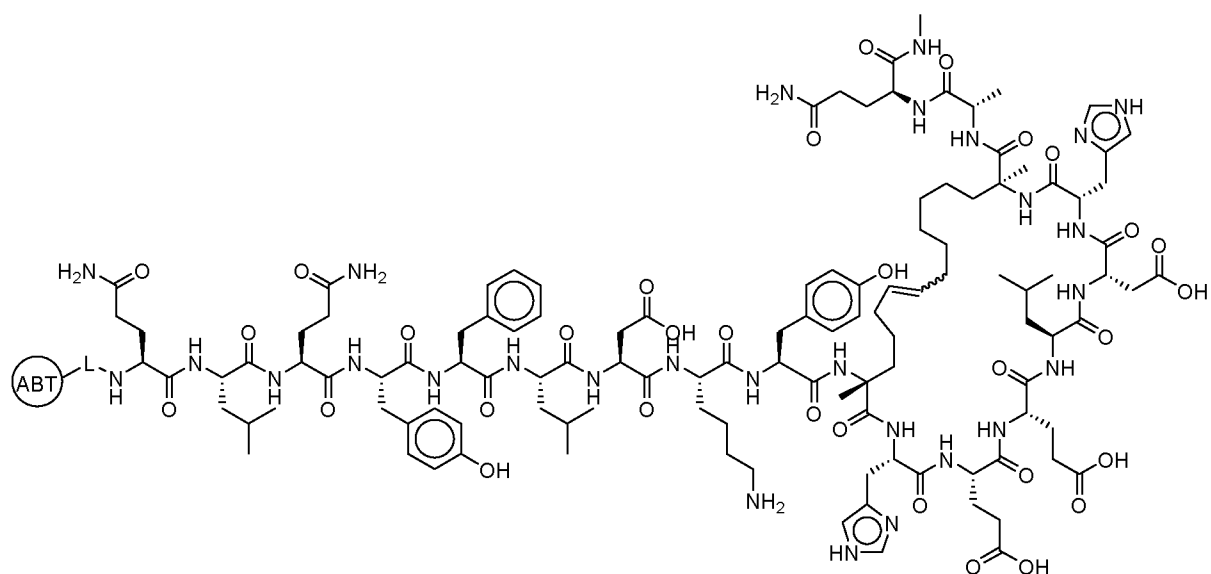


или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

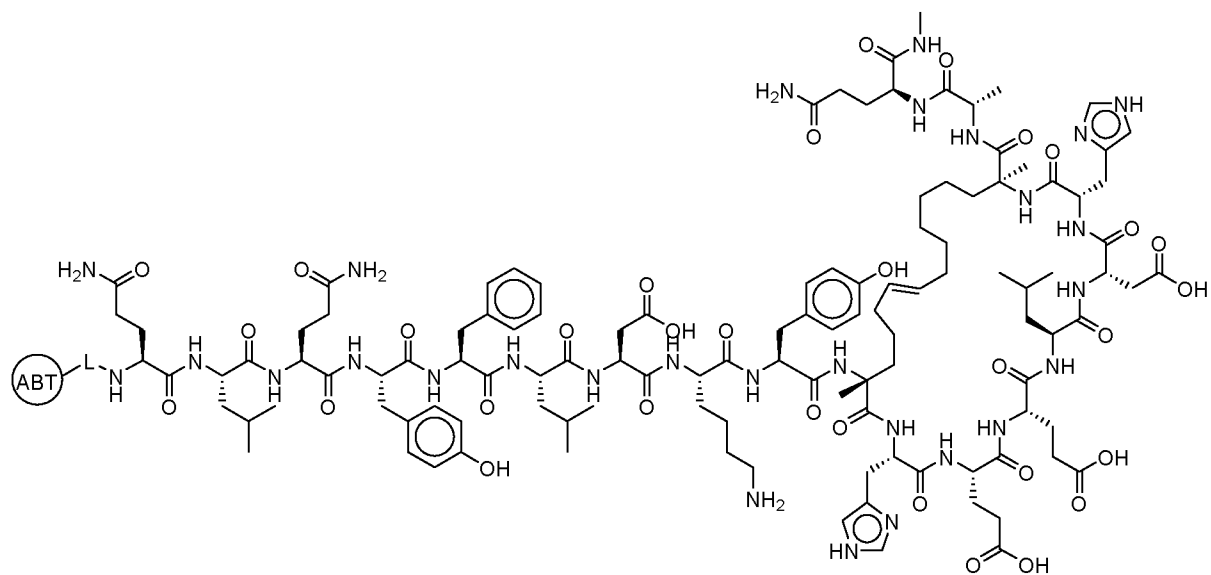


или его

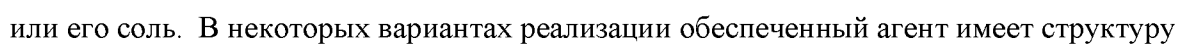
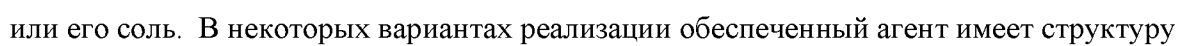
соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

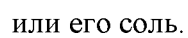
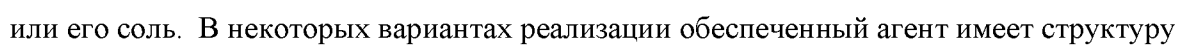


или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

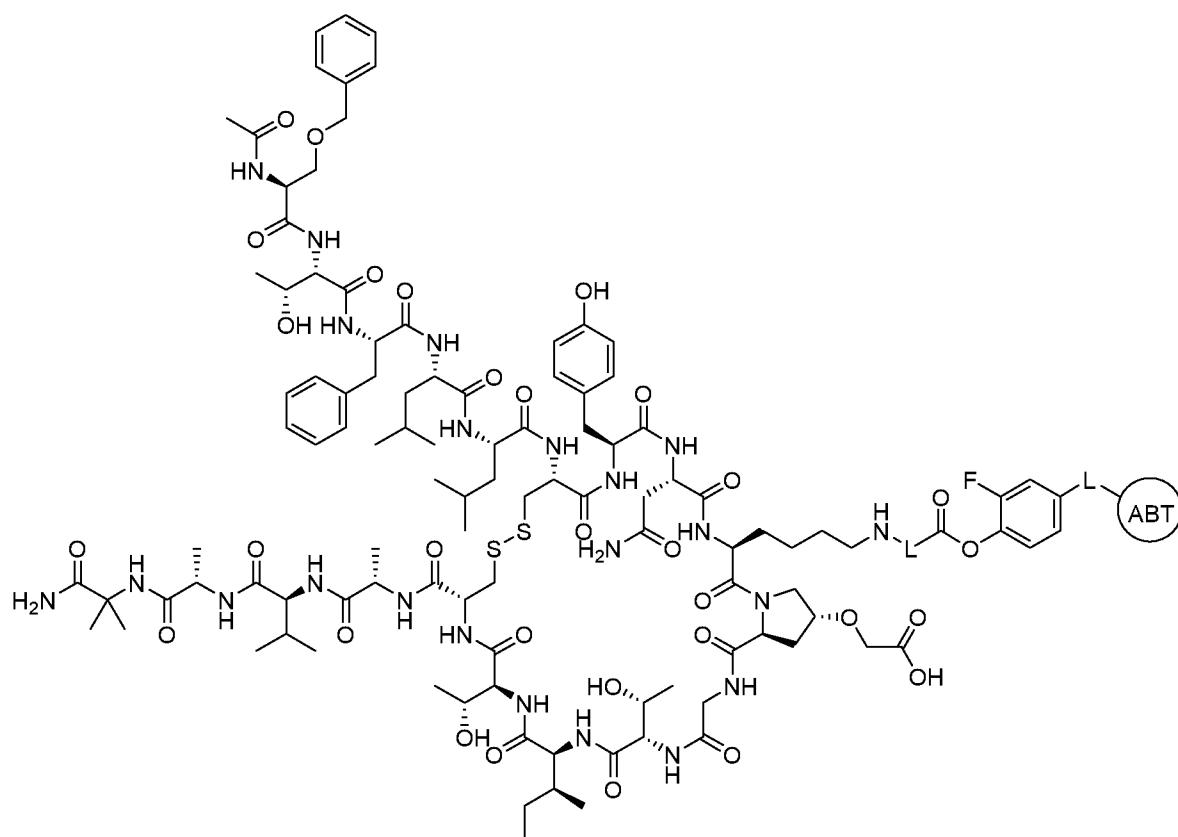


или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



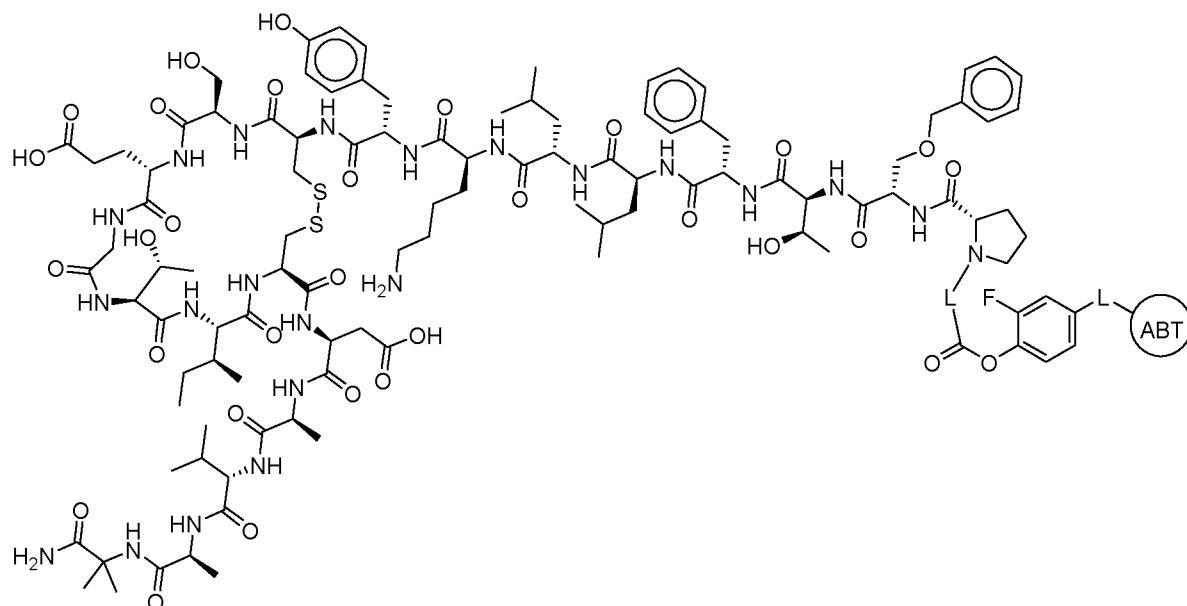


[00198] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



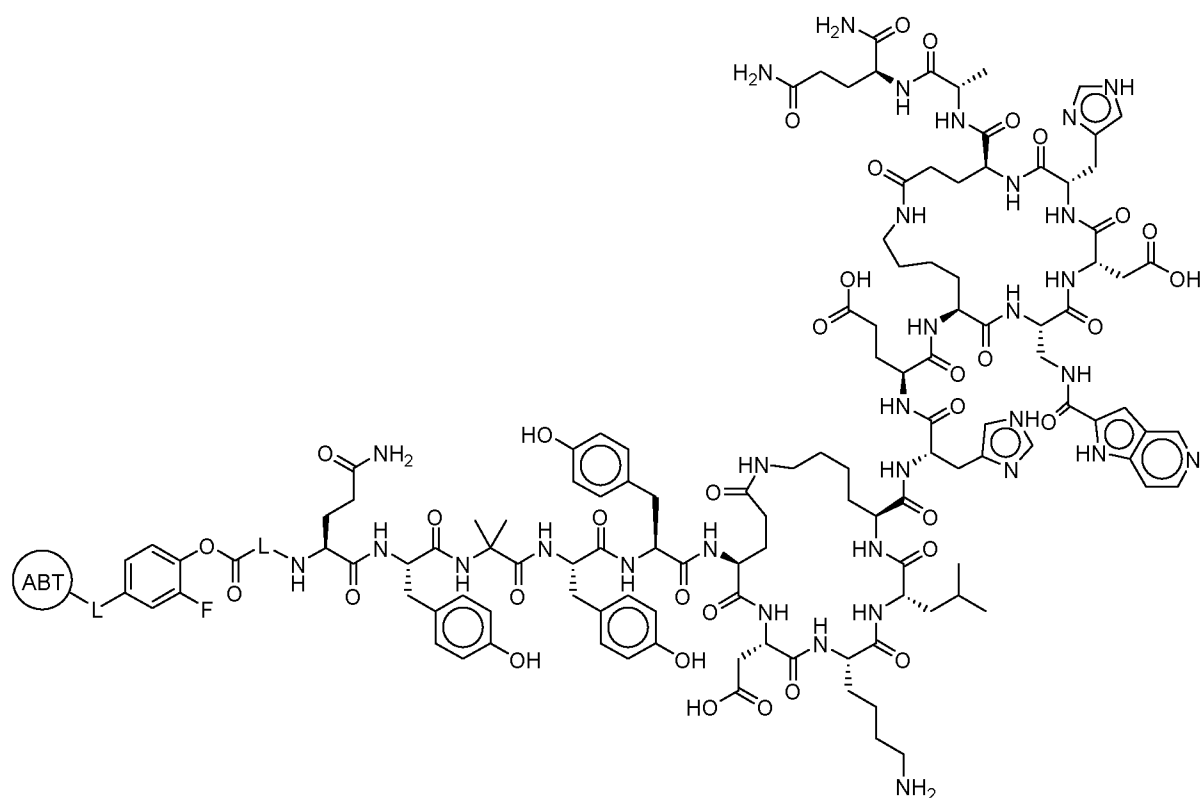
или

его соль (как и в различных структурах данного описания, каждая переменная является независимой, как описано в данном документе). В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

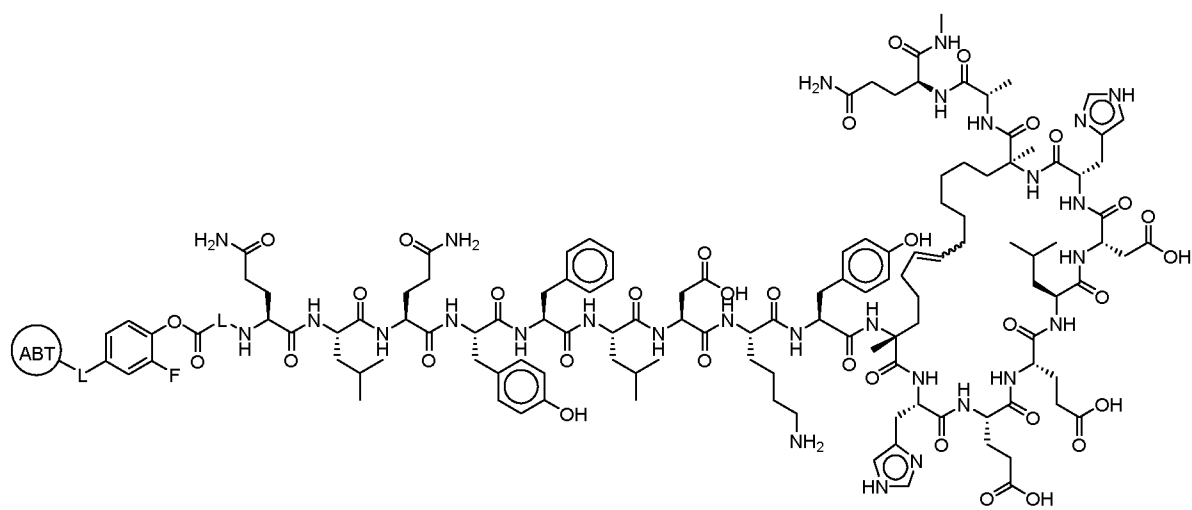


или

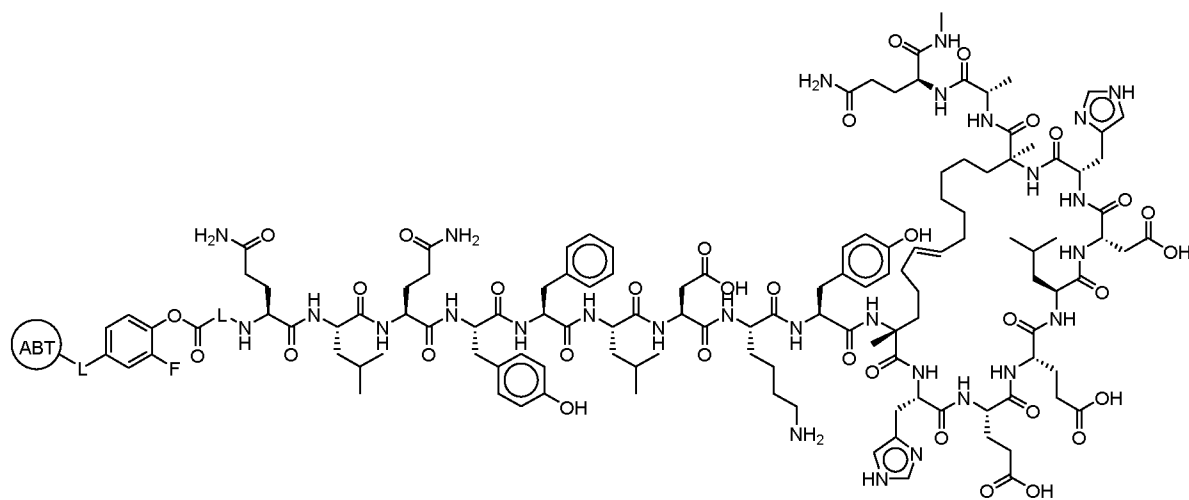
его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

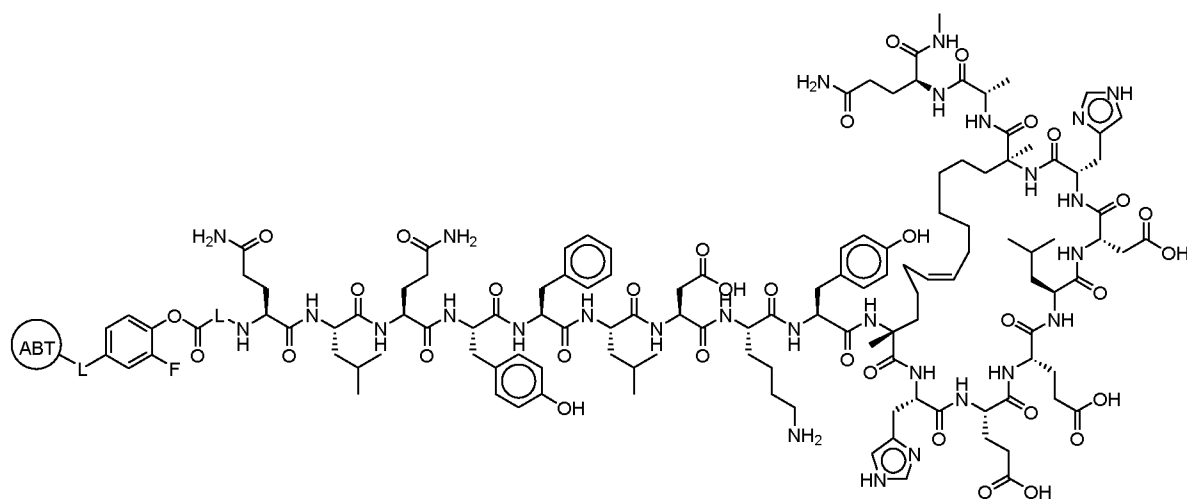


его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



или

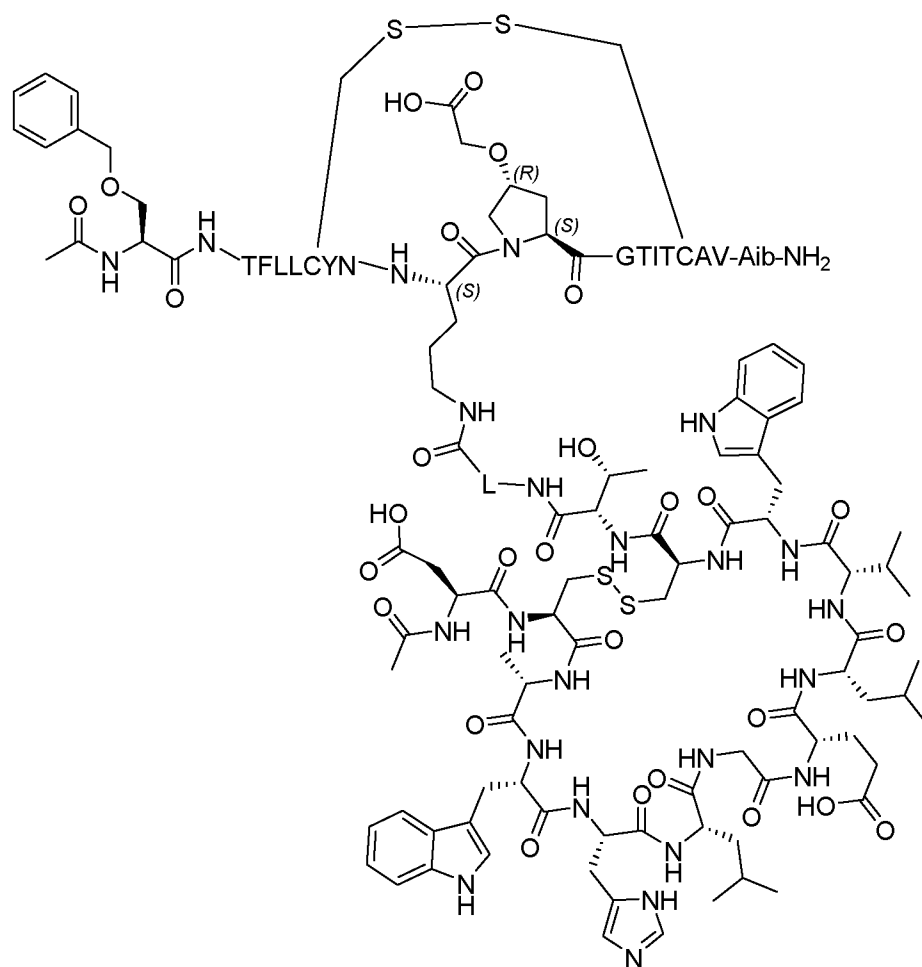
его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



или

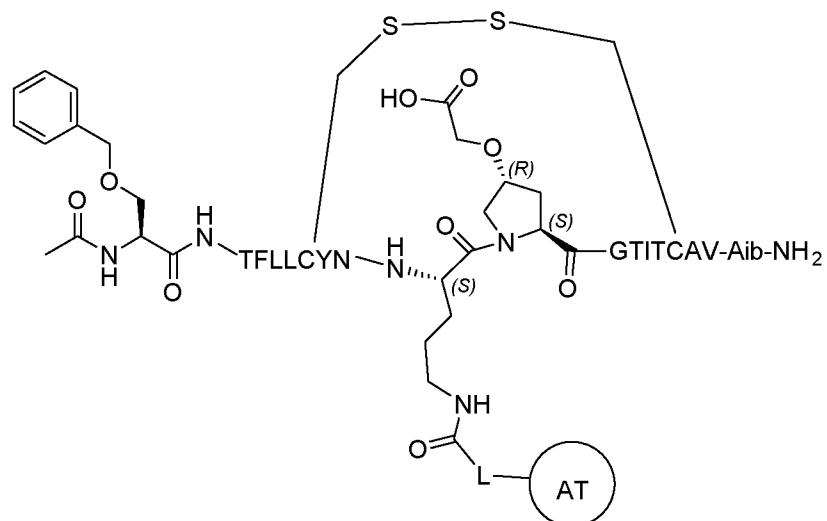
его соль.

[00199] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



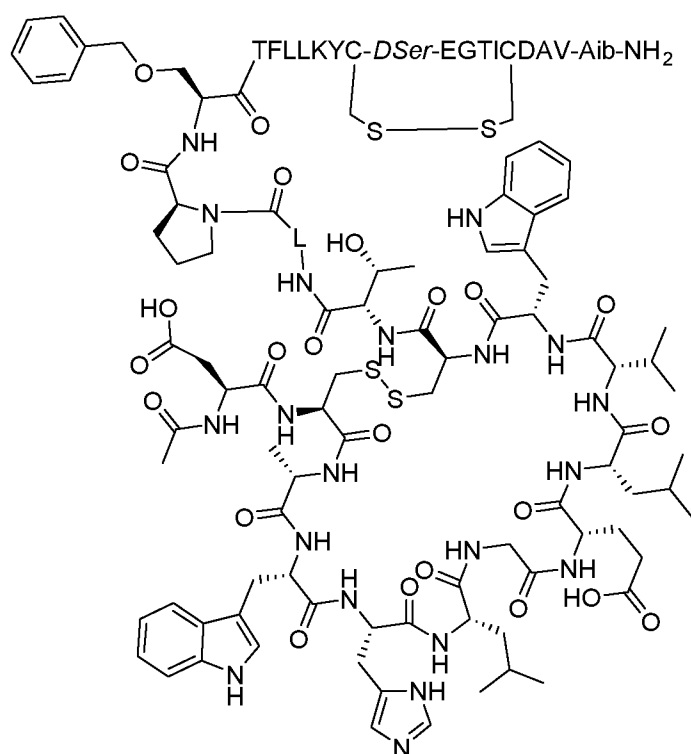
или его соль.

[00200] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



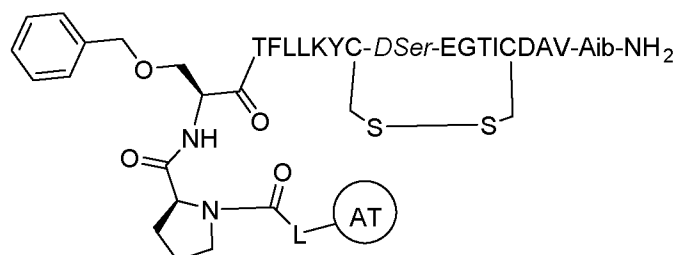
или его соль.

[00201] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



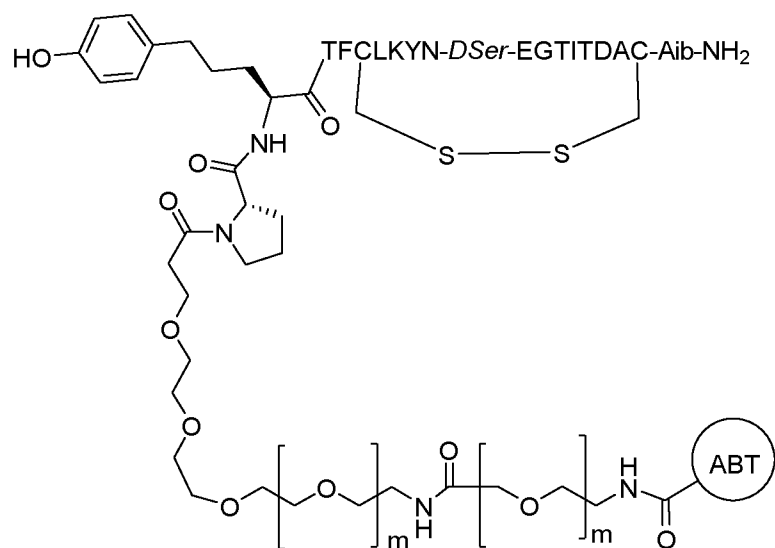
или его соль.

[00202] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



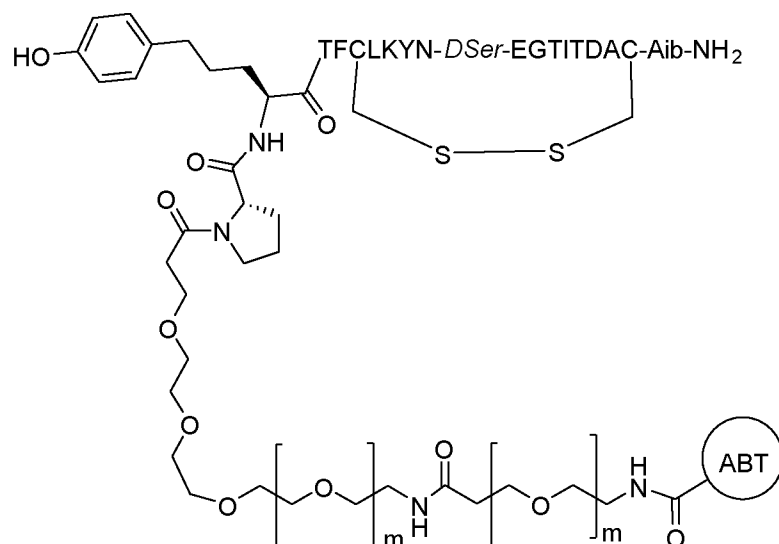
или его соль.

[00203] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



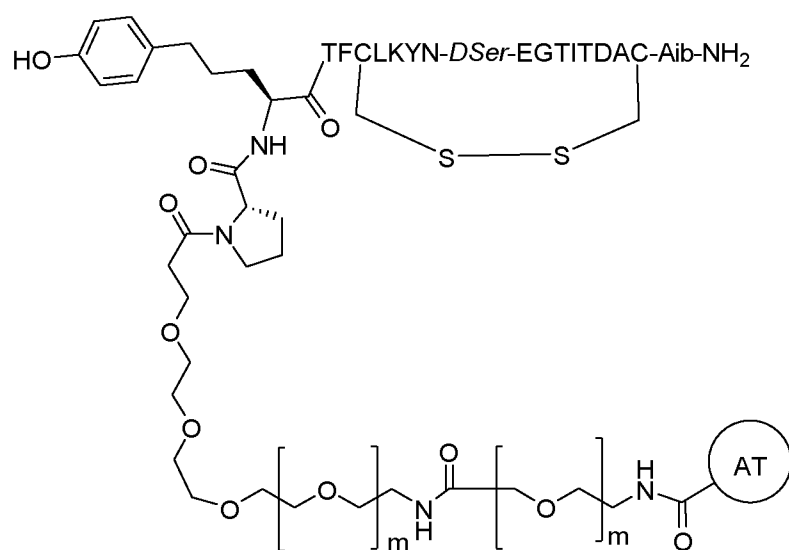
или его соль.

[00204] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



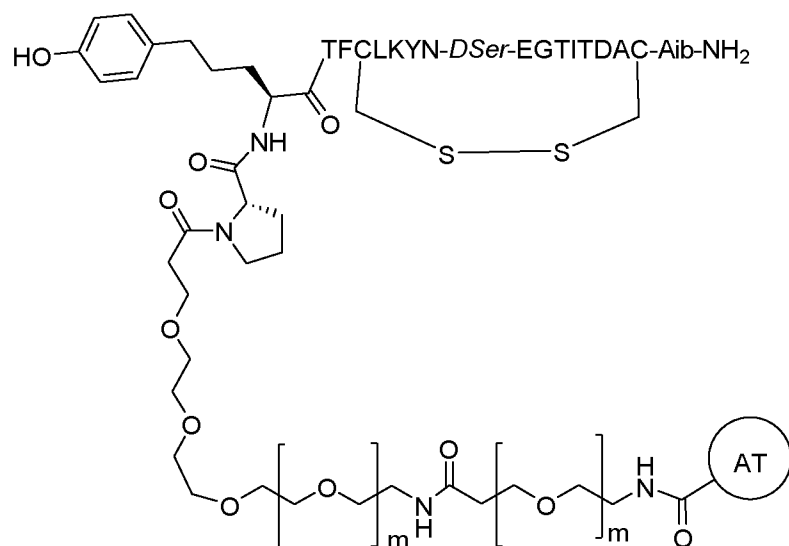
или его соль.

[00205] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



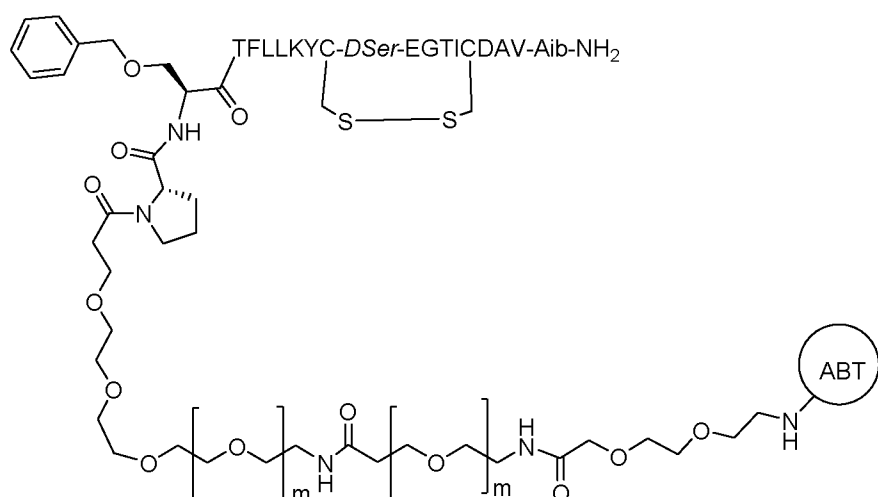
или его соль.

[00206] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



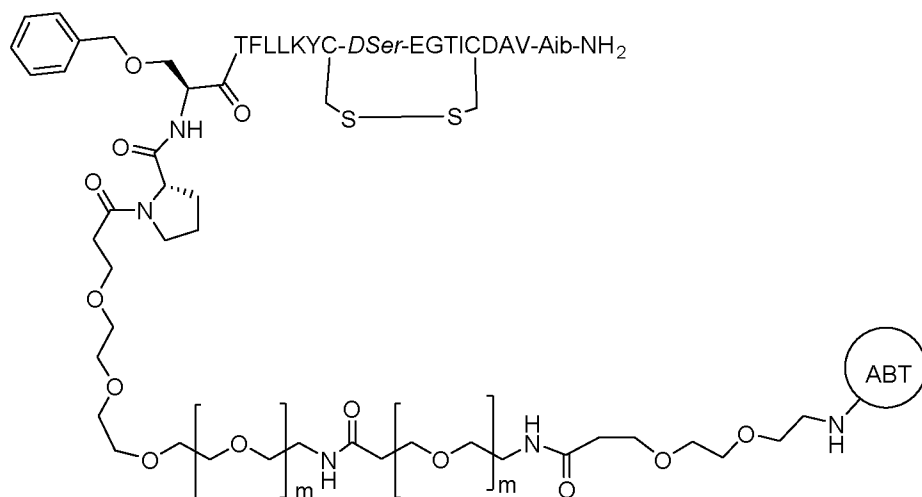
или его соль.

[00207] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



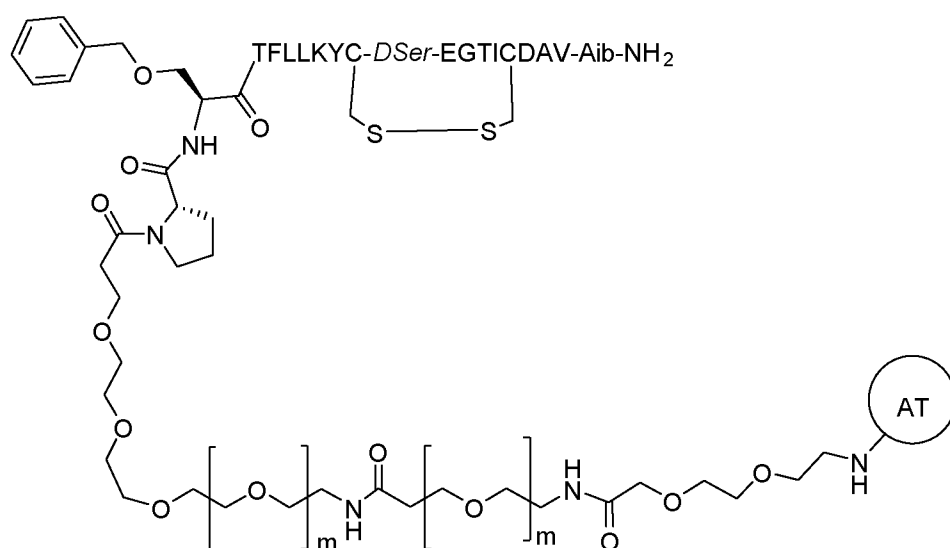
или его соль.

[00208] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



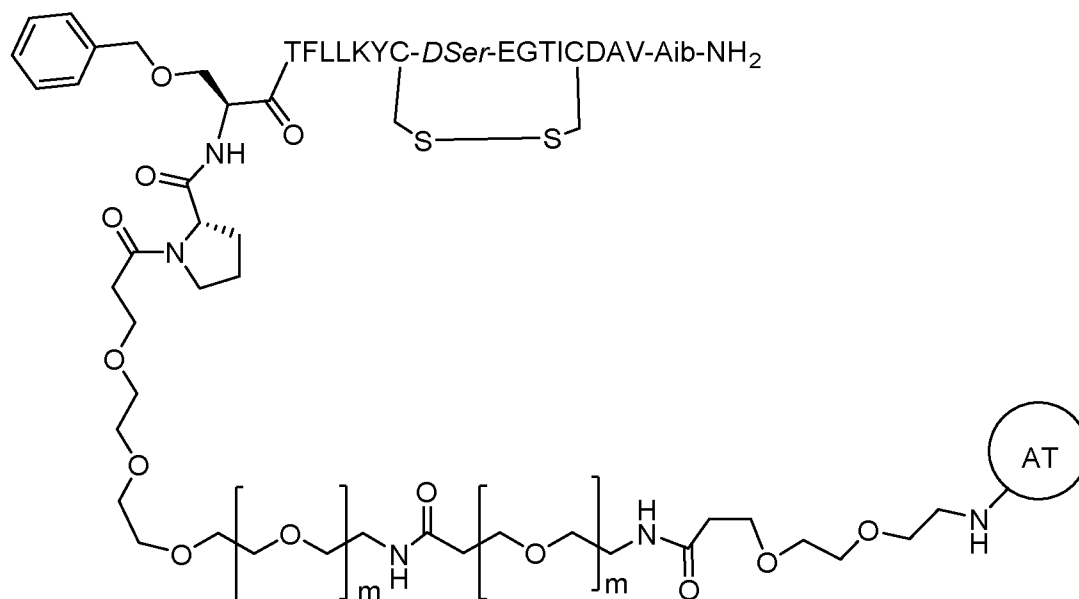
или его соль.

[00209] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



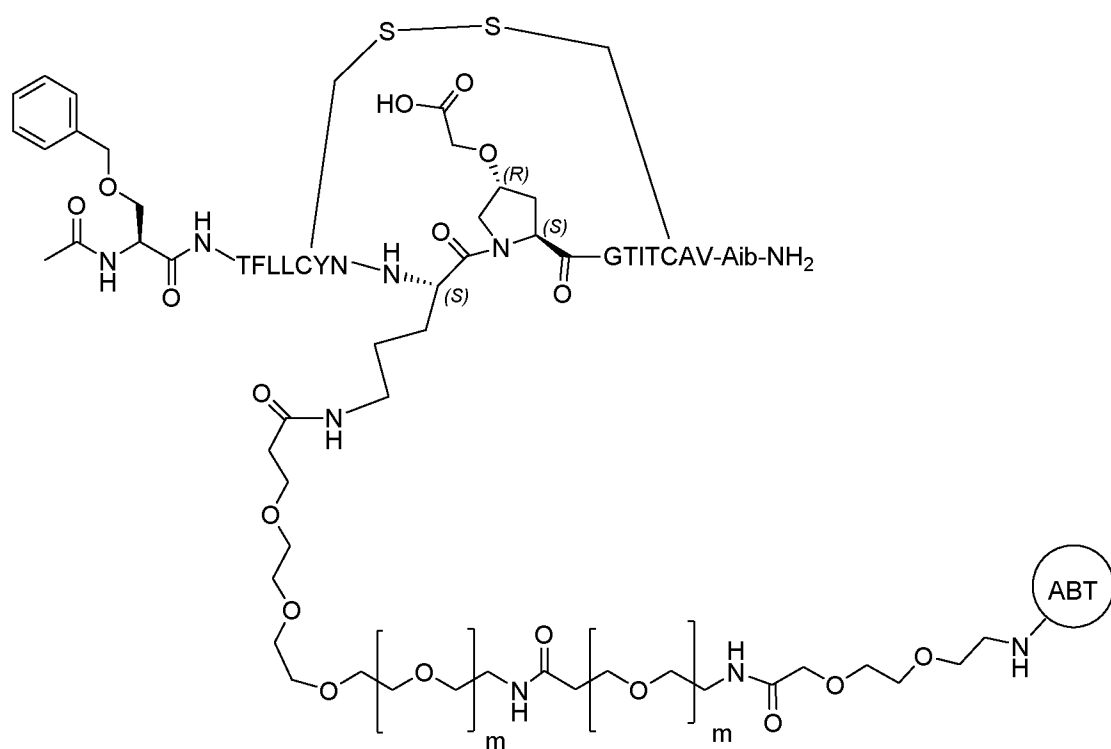
или его соль.

[00210] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



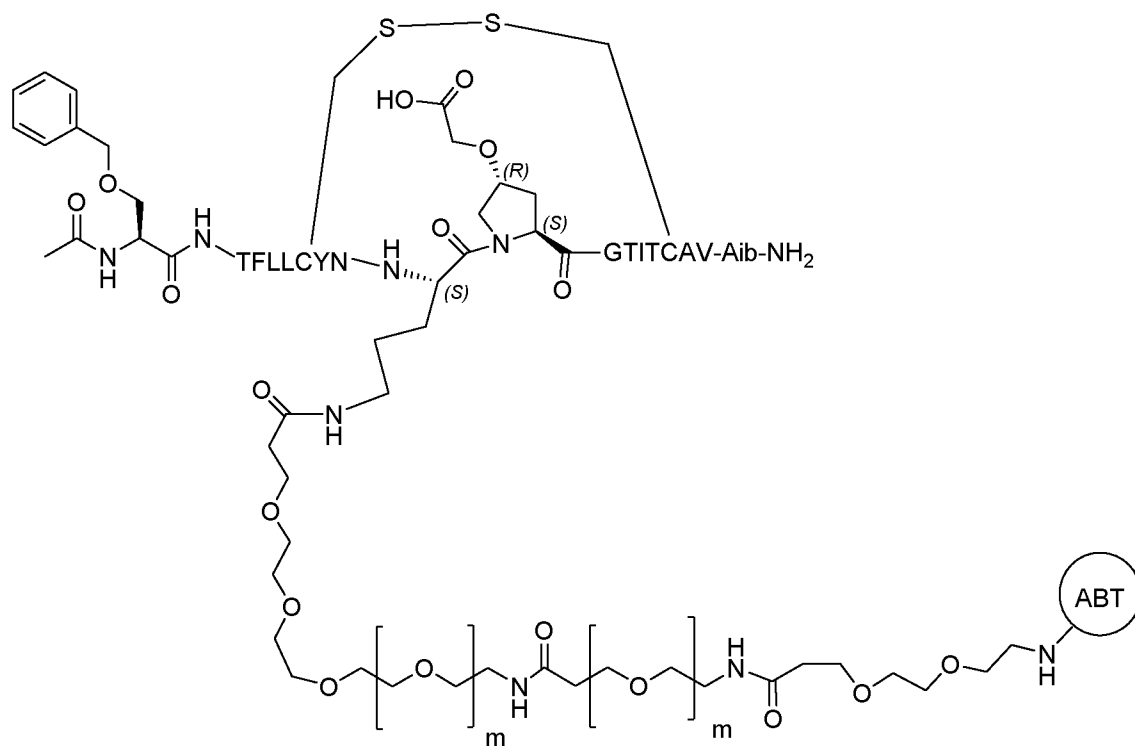
или его соль.

[00211] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



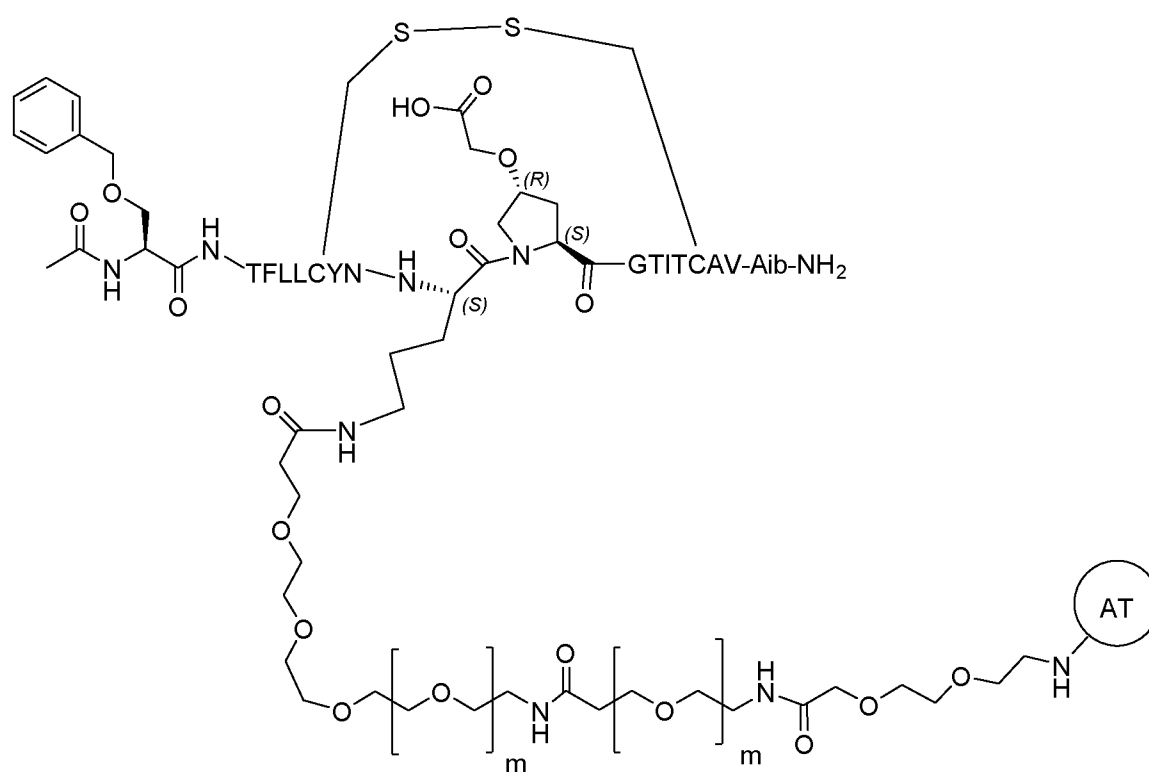
или его соль.

[00212] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



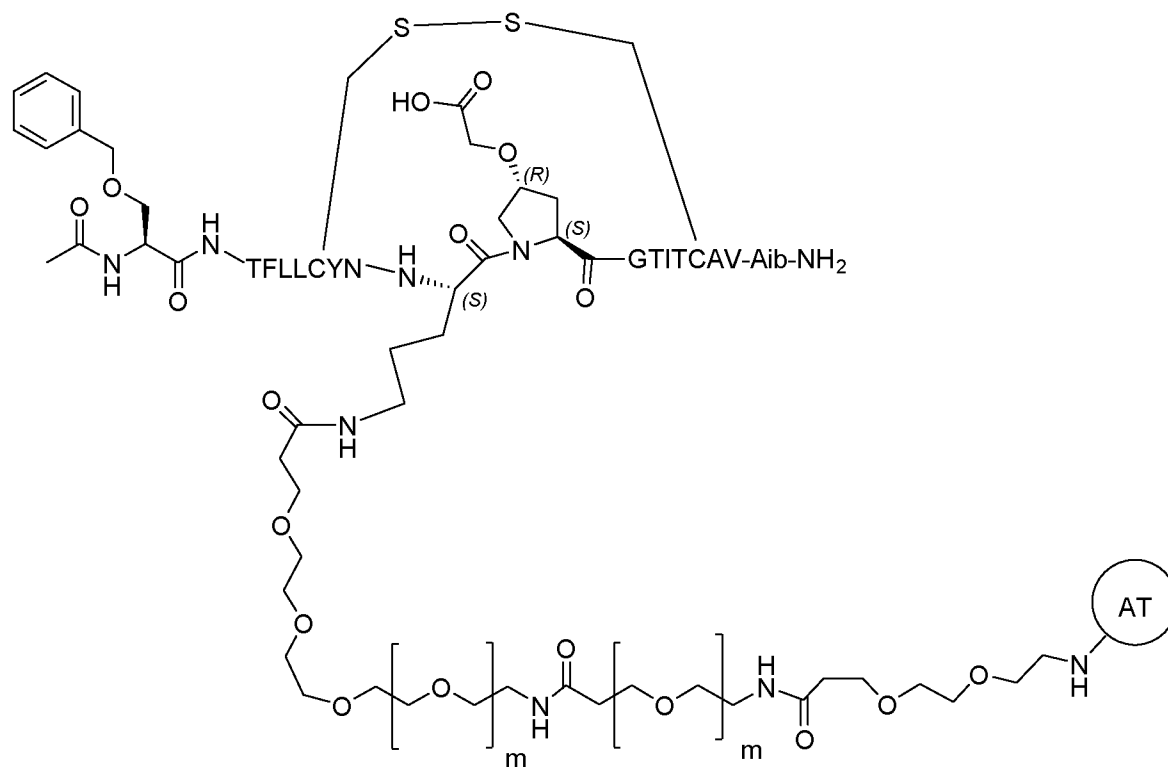
или его соль.

[00213] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



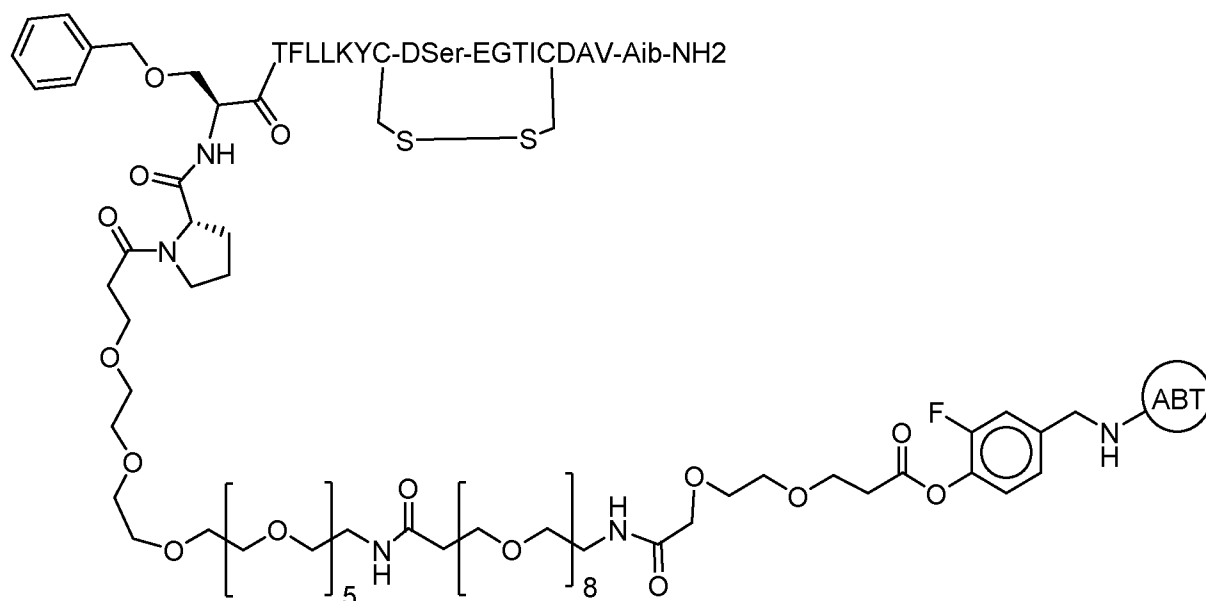
или его соль.

[00214] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



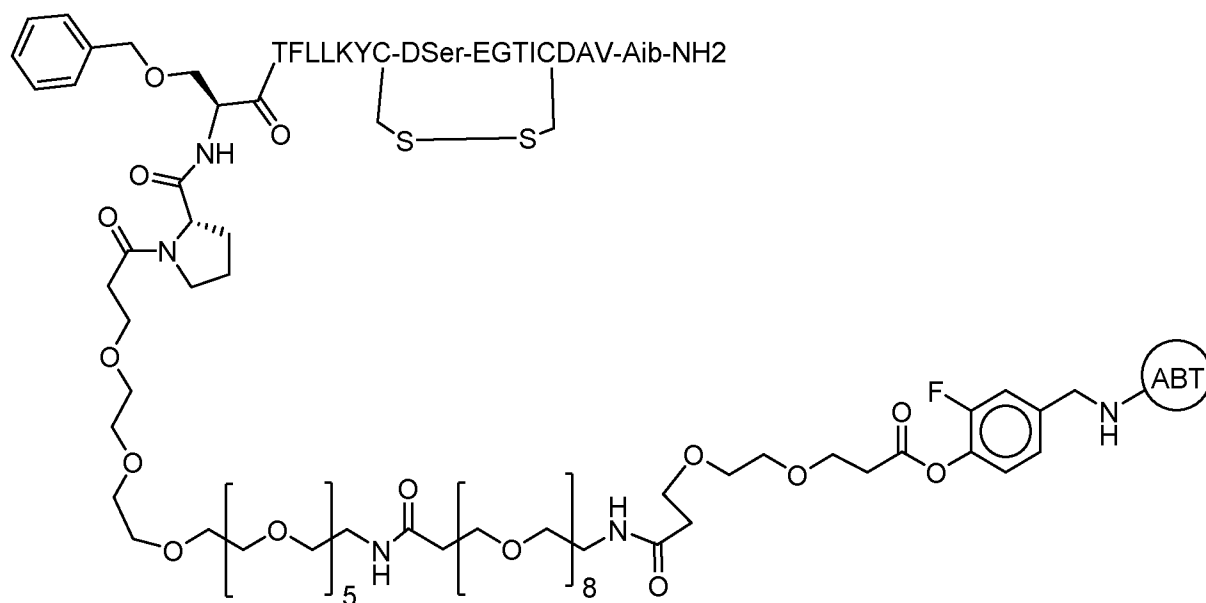
или его соль.

[00215] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



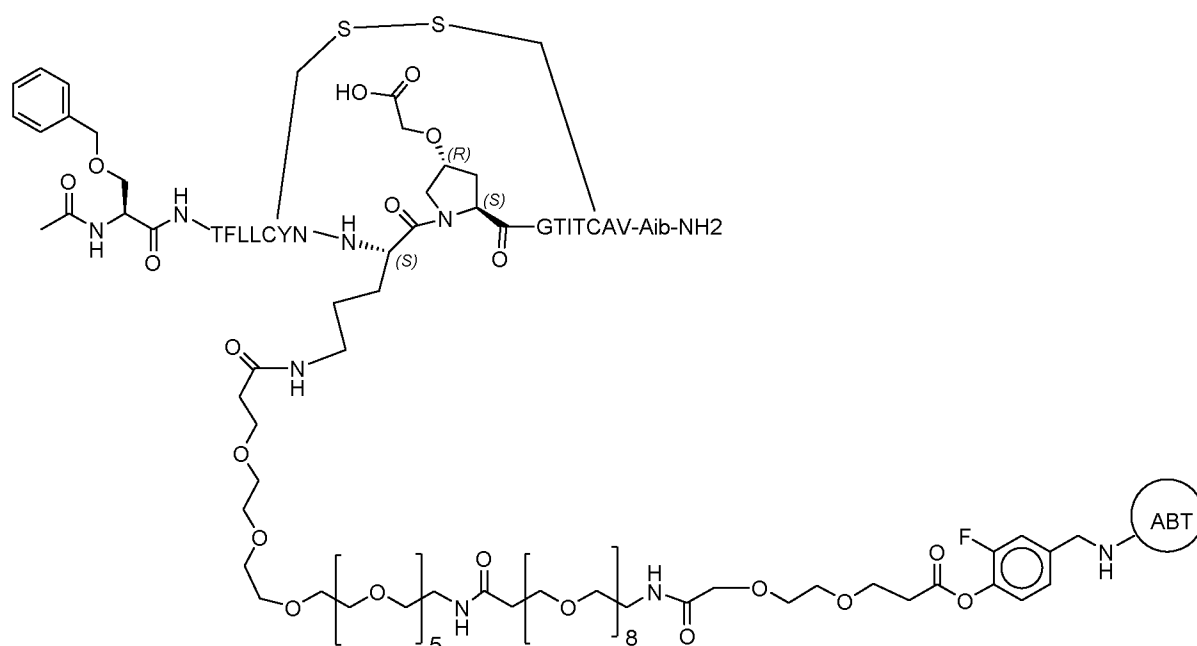
или его соль.

[00216] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



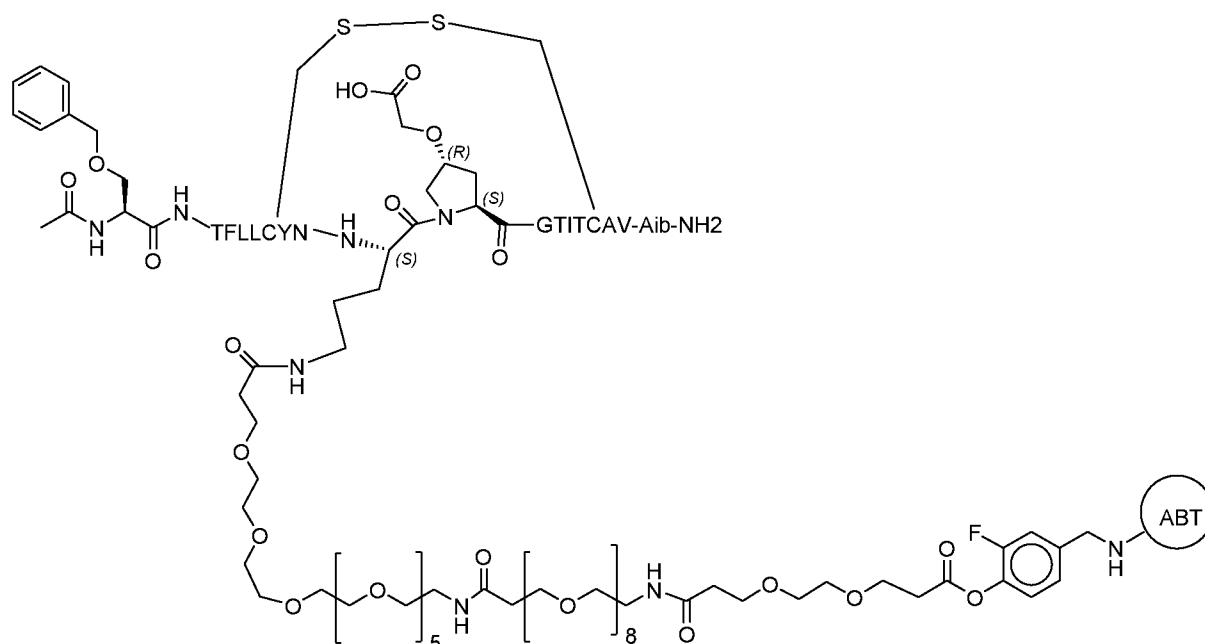
или его соль.

[00217] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



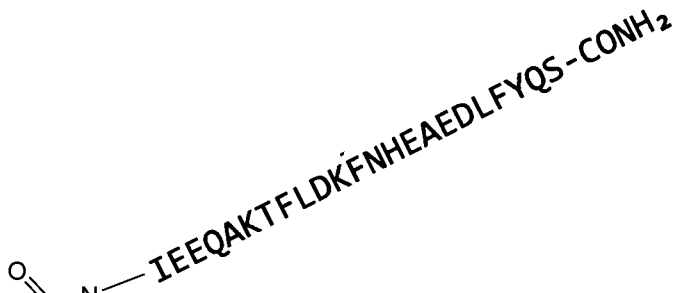
или его соль.

[00218] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



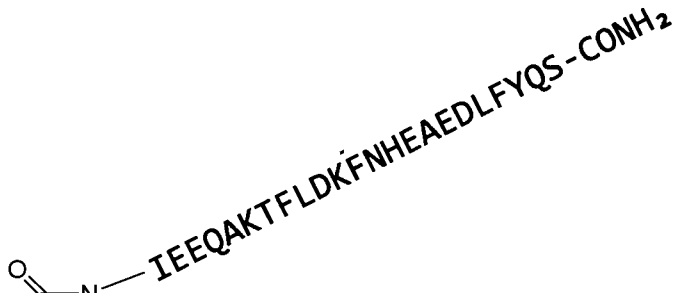
или его соль.

[00219] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



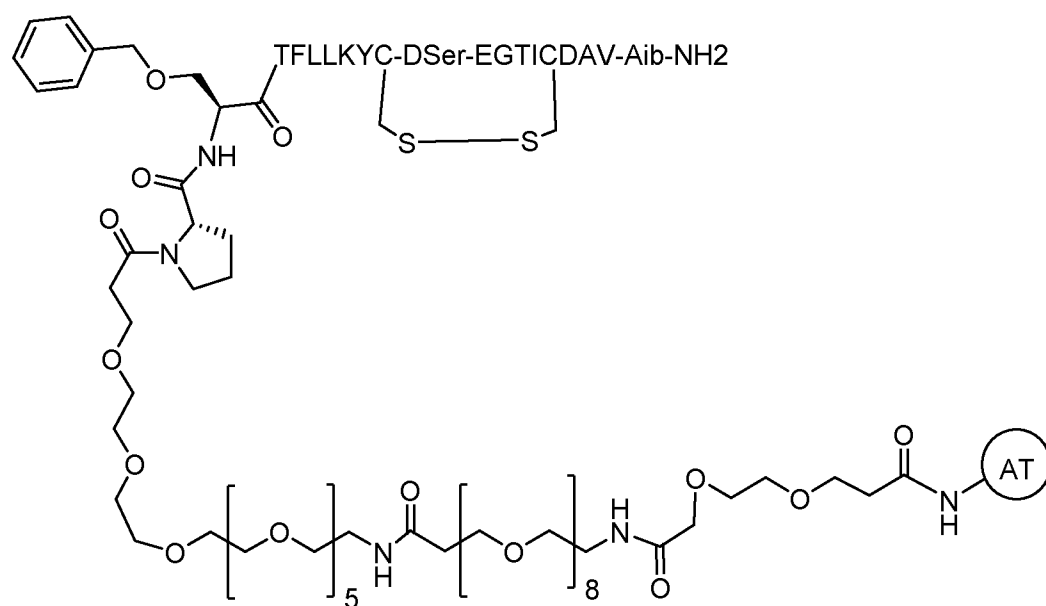
или его соль.

[00220] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



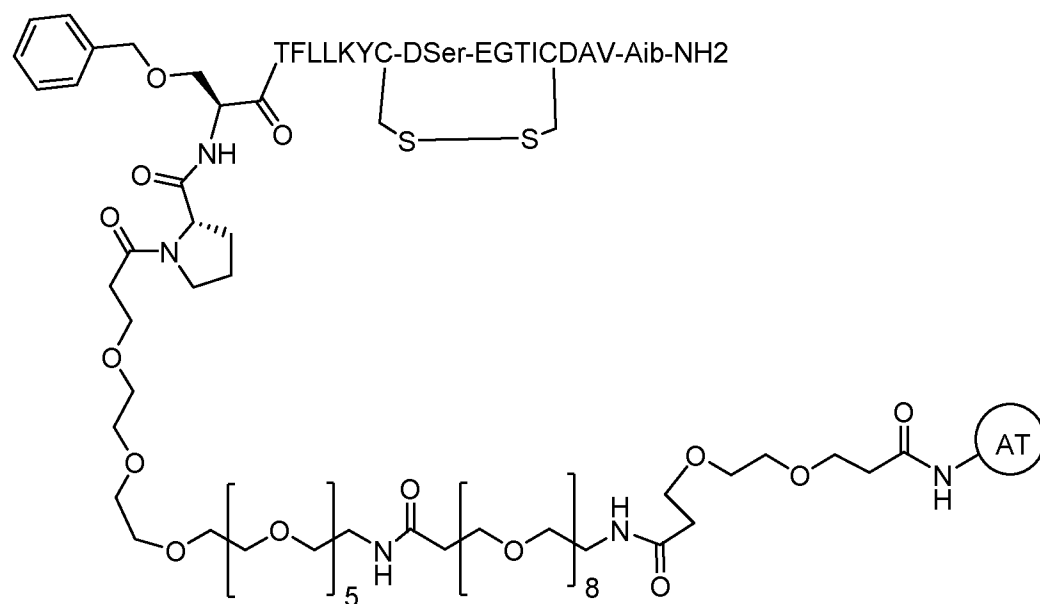
или его соль.

[00221] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



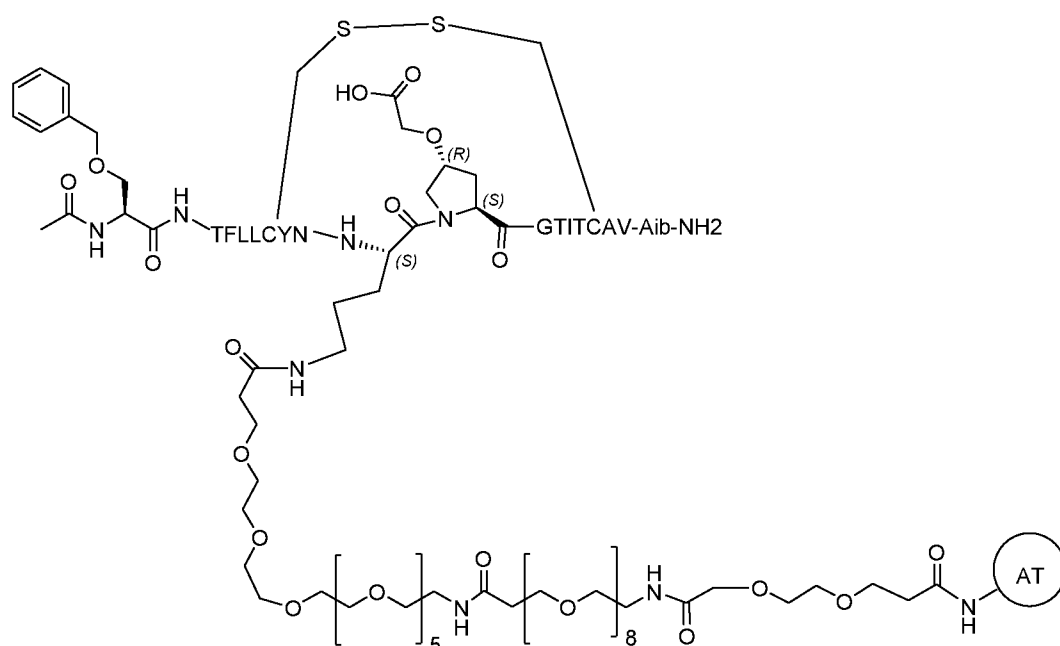
или его соль.

[00222] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



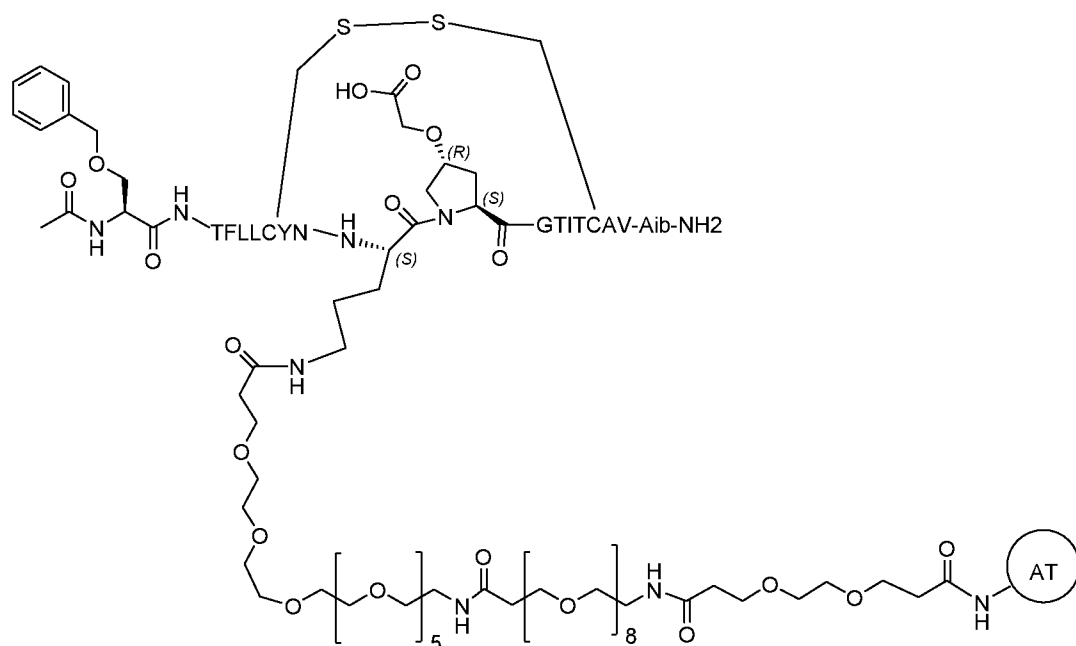
или его соль.

[00223] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



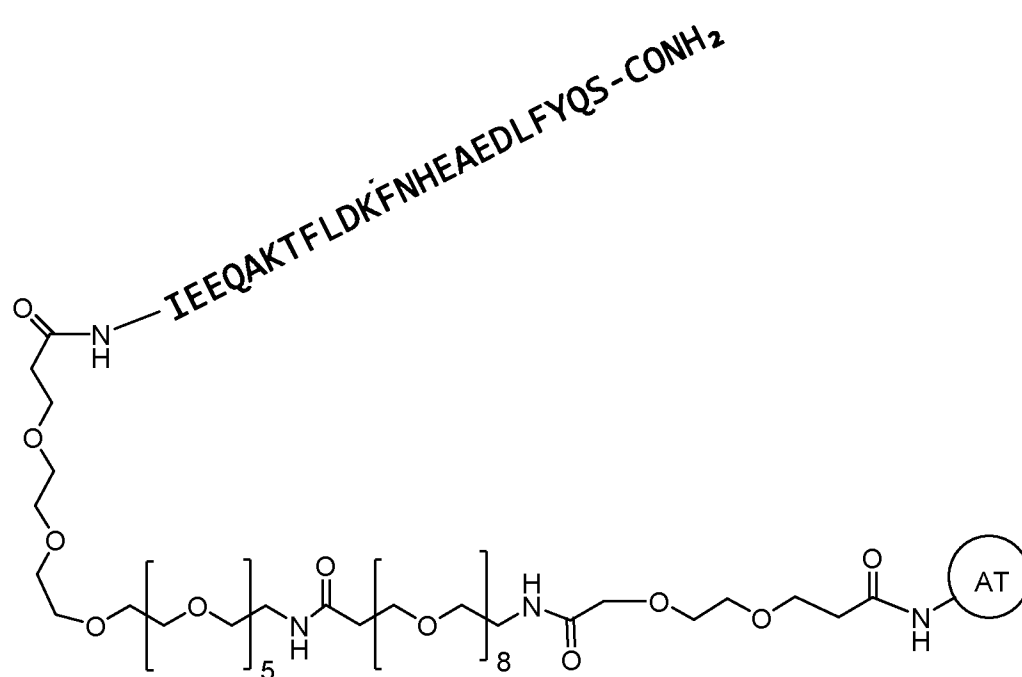
или его соль.

[00224] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



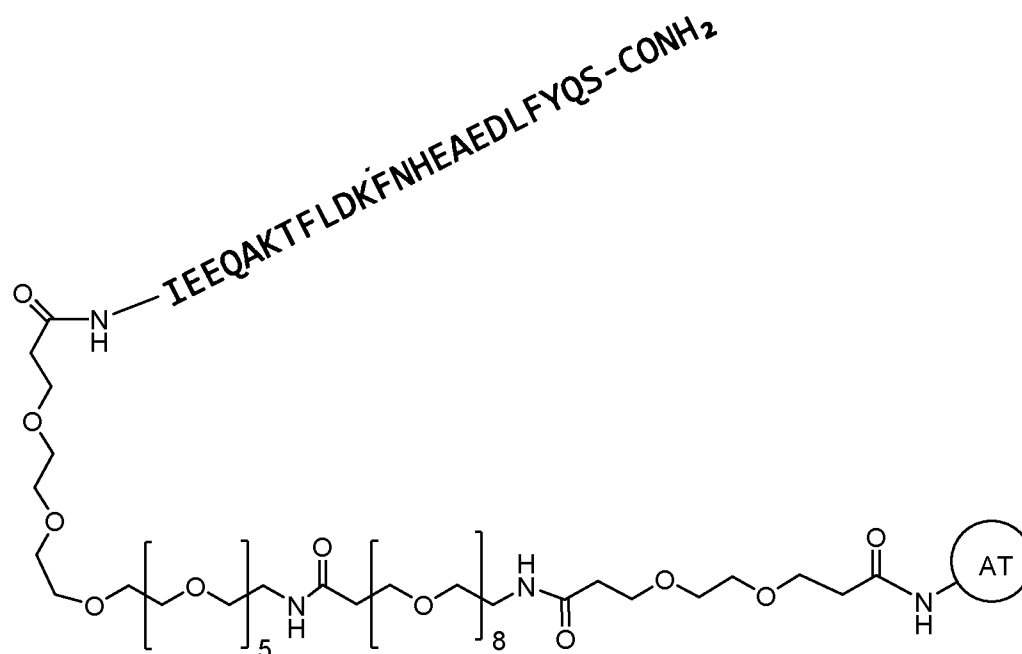
или его соль.

[00225] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:



или его соль.

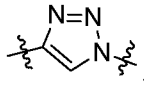
[00226] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру:

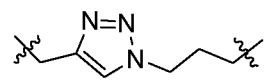


или его соль.

[00227] В некоторых вариантах реализации пептидная единица, например, фрагмент, связывающий мишень, содержит функциональную группу в аминокислотном остатке, которая может реагировать с функциональной группой другого аминокислотного остатка. В

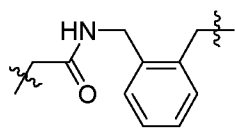
некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит аминокислотный остаток с боковой цепью, содержащей функциональную группу, которая может реагировать с другой функциональной группой боковой цепи другого аминокислотного остатка с образованием связи (например, см. фрагменты в Таблице А-1, Таблице 1 и т.д.). В некоторых вариантах реализации одна функциональная группа одного аминокислотного остатка соединена с функциональной группой другого аминокислотного остатка с образованием связи (или мостика). Связи соединены с атомами основной цепи пептидных единиц и не содержат атомов основной цепи. В некоторых вариантах реализации пептидная единица содержит связь, образованную двумя боковыми цепями несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации связь соединяется с двумя атомами основной цепи двух несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации оба атома основной цепи, соединенные связью, являются атомами углерода. В некоторых вариантах реализации связь имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a как описано в данном описании, где L^a не является ковалентной связью. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-Cu-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-Cu-$, где $-Cu-$ необязательно замещен гетероариллом. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$

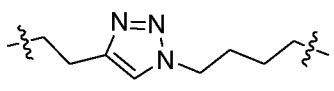
представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой



В некоторых вариантах реализации такой L^a может быть образован группой $-N_3$ боковой цепи одного аминокислотного остатка и $-C\equiv C-$ боковой цепи другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах реализации связь образуется путем соединения двух тиоловых групп, например, двух остатков цистеина. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-S-S-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации связь образуется путем соединения аминогруппы (например, $-NH_2$ в боковой цепи остатка лизина) и группы карбоновой кислоты (например, $-COOH$ в боковой цепи остатка аспаргиновой или глутаминовой кислоты). В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-N(R')-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-NH-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2CONH-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах реализации L^a содержит $-C(O)-N(R')-$, где R' представляет собой R и берется вместе с группой R на основной цепи пептида с образованием кольца (например, в А-34). В некоторых вариантах реализации L^a представляет

собой $-(CH_2)_2-N(R')-CO-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ необязательно замещен фениленом. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ необязательно замещен 1,2-

фениленом. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой . В

некоторых вариантах реализации L^a представляет собой . В

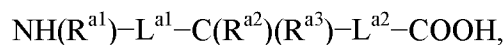
некоторых вариантах реализации L^a необязательно замещен двухвалентным C_{2-20} алифатическим. В некоторых вариантах реализации L^a необязательно замещен $-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$.

[00228] В некоторых вариантах реализации два аминокислотных остатка, соединенных связью, разделены 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, или более чем 15 аминокислотными остатками между ними (исключая два аминокислотных остатка, соединенных связью). В некоторых вариантах реализации число равно 1. В некоторых вариантах реализации число равно 2. В некоторых вариантах реализации число равно 3. В некоторых вариантах реализации число равно 4. В некоторых вариантах реализации число равно 5. В некоторых вариантах реализации число равно 6. В некоторых вариантах реализации число равно 7. В некоторых вариантах реализации число равно 8. В некоторых вариантах реализации число равно 9. В некоторых вариантах реализации число равно 10. В некоторых вариантах реализации число равно 11. В некоторых вариантах реализации число равно 12. В некоторых вариантах реализации число равно 13. В некоторых вариантах реализации число равно 14. В некоторых вариантах реализации число равно 15.

[00229] В некоторых вариантах реализации, фрагмент, связывающий мишень, содержит пептидную единицу и фрагмент, связывающий антитело, соединен с атомом основной цепи пептидной единицы, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий мишень, содержит пептидную единицу и фрагмент, связывающий антитело, соединен с атомом боковой цепи, например, через атом или группу в боковой цепи, аминокислотного остатка пептидной единицы, необязательно через линкер. Например, в некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, соединен через $-SH$, $-OH$, $-COOH$, или $-NH_2$ боковой цепи.

Аминокислоты

[00230] В некоторых вариантах реализации предоставленные соединения и агенты могут содержать один или более аминокислотных фрагментов, например, универсальные фрагменты, связывающие антитело, линкерные фрагменты и т.д. Аминокислотные фрагменты могут быть либо фрагментами природных аминокислот, либо не природных аминокислот. В некоторых вариантах реализации аминокислота имеет структуру формулы **A-I**:



A-I

или его соль, где каждая переменная является независимой, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток, например, аминокислоты, имеющей структуру формулы **A-I**, имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$. В некоторых вариантах реализации каждый аминокислотный остаток в пептиде независимо имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$.

[00231] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$.

[00232] В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{CO}-$. В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, где CH_2 связана с $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})$.

[00233] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь и L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{CH}(\text{R}^{\text{a2}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{CH}(\text{R}^{\text{a3}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R}^{\text{a2}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** имеет структуру $\text{NH}_2-\text{CH}(\text{R}^{\text{a3}})-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{CO}-$. В некоторых вариантах

реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-CH(R^{a2})-CO-$. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-CH(R^{a3})-CO-$. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-NH-CH(R^{a2})-CO-$. В некоторых вариантах реализации аминокислотный остаток имеет структуру $-NH-CH(R^{a3})-CO-$.

[00234] В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^a необязательно замещен двухвалентным C_{1-6} алифатическим. В некоторых вариантах реализации L^a необязательно замещен C_{1-6} алкиленом. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

[00235] В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R . В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой R , где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой R , где R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R , где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R , где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации каждый из R^{a1} , R^{a2} и R^{a3} независимо представляет собой R , где R является таким, как описано в данном описании.

[00236] В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой водород и по меньшей мере один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой водород, один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород и другой не является водородом. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-L^a-R$ и R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-L^a-R$ и R^{a2} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-CH_2-R$ и R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-CH_2-R$ и R^{a2} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R и R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R и R^{a2} представляет собой $-H$.

[00237] В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R является

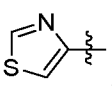
таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатической, C_{5-30} ариал, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{6-30} арила и 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

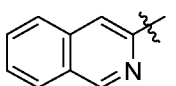
[00238] В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатической, C_{5-30} арила, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{6-30} арила и 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

[00239] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-6} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой n -пентил.

[00240] В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную C_{3-30} циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

[00241] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную ароматическую группу и аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I** представляет собой Xaa^{A} . В некоторых вариантах реализации R^{a2} или R^{a3} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{R}$, где R представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-трифторметилфенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-фенилфенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный 5-30 членный гетероарил имеющий 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный 5-14 членный гетероарил имеющий 1-5 гетероатомов независимо выбранных из

кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой . В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещен пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 1- пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 2- пиридинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3- пиридинил. В некоторых вариантах реализации R

представляет собой .

[00242] В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-\text{COOH}$. В некоторых вариантах реализации соединение и аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I** представляет собой Xaa^{N} .

[00243] В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-\text{NH}_2$. В некоторых вариантах реализации соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы **A-I** представляет собой Xaa^{P} .

[00244] В некоторых вариантах реализации R^{a2} или R^{a3} представляет собой R, где R представляет собой C_{1-20} алифатическое как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы **A-I** представляет собой Xaa^{H} . В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил. В некоторых вариантах

реализации R представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой н-пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

[00245] В некоторых вариантах реализации два или более из R^{a1} , R^{a2} , и R^{a3} представляют собой R и взятые вместе, образуют необязательно замещенное кольцо, как описано в данном описании.

[00246] В некоторых вариантах реализации R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, не имеющее дополнительного кольцевого гетероатома, кроме атома азота, с которым связан R^{a1} . В некоторых вариантах реализации образованное кольцо представляет собой 5-членное кольцо, как в долине.

[00247] В некоторых вариантах реализации R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-6 членное кольцо, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо с одним или более кольцевым атомом азота. В некоторых вариантах реализации R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и взятые вместе, образуют необязательно замещенное 3-6-членное кольцо, имеющее один и не более одного кольцевого гетероатома, который является атомом азота. В некоторых вариантах реализации кольцо является насыщенным кольцом.

[00248] В некоторых вариантах реализации аминокислота является природной аминокислотой. В некоторых вариантах реализации аминокислота является не природной аминокислотой. В некоторых вариантах реализации аминокислота является альфа-аминокислотой. В некоторых вариантах реализации аминокислота является бета-аминокислотой. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** является природной аминокислотой. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **A-I** является не природной аминокислотой.

[00249] В некоторых вариантах реализации аминокислота содержит гидрофобную боковую цепь. В некоторых вариантах реализации аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L, M, F, Y или W. В некоторых вариантах реализации

аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L, M, или F. В некоторых вариантах реализации аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L, или M. В некоторых вариантах реализации аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, или L. В некоторых вариантах реализации гидрофобная боковая цепь представляет собой R, где R представляет собой C₁₋₁₀ алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой C₁₋₁₀ алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой н-пентил. В некоторых вариантах реализации аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах реализации, аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (S)-NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах реализации, аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (R)-NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах реализации гидрофобная цепь представляет собой -CH₂R, где R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил замещенный одной или более углеводородными группами. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-фенилфенил. В некоторых вариантах реализации аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH. В некоторых вариантах реализации, аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (S)-NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH. В некоторых вариантах реализации, аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (R)-NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH.

[00250] В некоторых вариантах реализации аминокислота содержит положительно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH) как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота содержит основной азот в своей боковой цепи. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Arg, His или Lys. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Arg. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой His. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Lys.

[00251] В некоторых вариантах реализации аминокислота содержит отрицательно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH) как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота содержит $-\text{COOH}$ в своей боковой цепи. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Asp. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Glu.

[00252] В некоторых вариантах реализации аминокислота содержит боковую цепь, содержащую ароматическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Phe, Tyr, Trp, или His. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Phe. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Tyr. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой Trp. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой His. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой $\text{NH}_2\text{--CH}(\text{CH}_2\text{--4-фенилфенил})\text{--COOH}$. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой $(S)\text{--NH}_2\text{--CH}(\text{CH}_2\text{--4-фенилфенил})\text{--COOH}$. В некоторых вариантах реализации такая аминокислота представляет собой $(R)\text{--NH}_2\text{--CH}(\text{CH}_2\text{--4-фенилфенил})\text{--COOH}$.

[00253] В некоторых вариантах реализации аминокислота представляет собой аминокислотный остаток, относящийся к остатку описанному для Хаа, Хаа^{T0}, Хаа^{T1}, Хаа^{T2}, Хаа^{T3}, Хаа^{T4}, Хаа^{T5}, Хаа^{T6}, Хаа^{T7}, Хаа^{T8}, Хаа^{T9}, Хаа^{T10}, Хаа^{T11} или Хаа^{T12}.

Мишень

[00254] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает технологии для селективного направления агентов, содержащих фрагменты, связывающие мишень (например, соединения ARM) и/или антитела (и необязательно иммунные клетки, набранные антителами, например, НК-клетки) на требуемые области-мишени, содержащие одну или более мишеней. Как оценят специалисты в данной области техники, обеспечиваемые технологии полезны для различных типов мишеней, особенно для тех, которые содержат компоненты SARS-CoV-2, например, вирусы SARS-CoV-2, инфицированные ими клетки, клетки, экспрессирующие спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, и т.д.

[00255] В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой поврежденные или дефектные ткани. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой поврежденную ткань. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой

дефектную ткань. В некоторых вариантах реализации мишень связана с заболеванием, расстройством или состоянием, например, COVID-19. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат больные клетки. В некоторых вариантах реализации мишени представляют собой или содержат клетки, инфицированные вирусами SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой инородный объект. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит инфекционный агент, например, вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой или содержит вирусы, например, вирусы SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации мишень содержат или экспрессируют спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент.

Линкерные фрагменты

[00256] В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие антитело, необязательно соединены с фрагментами, связывающими мишень, через линкерные фрагменты. В соответствии с данным описанием можно использовать линкерные фрагменты различных типов и/или для различных целей, например, используемые в конъюгатах антитело-лекарственное средство и т.д.

[00257] Линкерные фрагменты могут быть двухвалентными или поливалентными. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент является двухвалентными. В некоторых вариантах реализации линкер является поливалентным и соединяет более двух фрагментов.

[00258] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой L. В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь, или двухвалентную или поливалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{1-100} группу, содержащую одно или более алифатическое, арильное, гетероалифатическое имеющее 1-20 гетероатомов, гетероароматическое имеющее 1-20 гетероатомов, или любую их комбинацию, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на C_{1-6} алкилен, C_{1-6} алкенилен, двухвалентную C_{1-6} гетероалифатическую группу, имеющую 1-5 гетероатомов, $-C\equiv C-$, $-C_y-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$,

аминокислотный остаток или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2-)_n]-$, где n равен 1-20. В некоторых вариантах реализации каждый аминокислотный остаток независимо является аминокислотным остатком, имеющим структуру формулы A-I или ее соль. В некоторых вариантах реализации каждый аминокислотный остаток независимо имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ или ее соль.

[00259] В некоторых вариантах реализации L является двухвалентной. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную группу, выбранную из C_{1-100} алифатической и C_{1-100} гетероалифатической, имеющей 1-50 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на C_{1-6} алкилен, C_{1-6} алкенилен, двухвалентную C_{1-6} гетероалифатическую группу, имеющую 1-5 гетероатомов, $-C\equiv C-$, $-Cy-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, аминокислоту или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2-)_n]-$.

[00260] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{1-100} алифатическую группу, где одна или более метиленовых единиц группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{6-100} арилалифатическую группу, где одна или более метиленовых единиц группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{5-100} гетероалифатическую группу, имеющую 1-20 гетероатомов, где одна или более метиленовых единиц группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{1-100} гетероалифатическую группу, имеющую 1-20 гетероатомов, где одна или более метиленовых единиц группы необязательно и независимо замещены.

[00261] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент (например, L) представляет собой или содержит одну или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) единиц полиэтиленгликоля. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит $-(CH_2CH_2O)_n-$, где n такое как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо заменены на $-(CH_2CH_2O)_n-$. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n равен 6. В некоторых вариантах реализации n равен 7. В некоторых вариантах реализации n равен 8. В некоторых вариантах реализации n равен 9. В некоторых вариантах реализации n равен 10. В некоторых вариантах реализации n равен 11. В некоторых вариантах реализации n равен 12. В некоторых вариантах реализации n равен 13. В некоторых вариантах реализации n равен 14. В некоторых вариантах реализации n равен 15. В некоторых вариантах реализации n равен 16. В некоторых вариантах реализации n равен 17. В некоторых вариантах реализации n равен 18. В некоторых вариантах реализации n равен 19. В некоторых вариантах реализации n равен 20.

[00262] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент (например, L) представляет собой или содержит один или более (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) аминокислотных остатков. Как используется в данном описании, «один или более» может быть 1-100, 1-50, 1-40, 1-30, 1-20, 1-10, 1-5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 или более. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо замещены аминокислотным остатком. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо замещены аминокислотным остатком, где аминокислотный остаток представляет собой аминокислоту формулы A-I или ее соль. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо замещены аминокислотным остатком, где каждый аминокислотный остаток независимо имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ или его соль.

[00263] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент содержит одно или несколько фрагментов, например, amino, карбонил и т.д., которые могут быть использованы для соединения с другими фрагментами. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент содержит один или более $-NR'$ -, где R' является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации $-NR'$ — улучшает растворимость. В некоторых

вариантах реализации $-NR'$ – служит точками соединения с другим фрагментом. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо заменены на $-NR'$ –, где R' является таким, как описано в данном описании.

[00264] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит группу $-C(O)-$, которая может быть использована для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо заменены на $-C(O)-$.

[00265] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит группу $-NR'$ –, которая может быть использована для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L , независимо заменены на $-N(R')$ –.

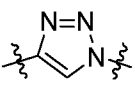
[00266] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит $-C(O)NR'$ – группу, которая может быть использована для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо заменены на $-C(O)N(R')$ –.

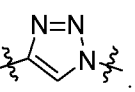
[00267] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит $-C(R')_2-$ группу. В некоторых вариантах реализации одна или более метиленовых единиц L независимо заменены на $-C(R')_2-$. В некоторых вариантах реализации $-C(R')_2-$ представляет собой $-CHR'$ –. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_{11}COOH$. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-(CH_2)_2COOH$. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-COOH$.

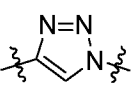
[00268] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит один или более кольцевых фрагментов, например, одна или более метиленовых единиц L замещена на $-Cy-$. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит алифатическое кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , содержит полициклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо в линкерном фрагменте, например, L , является 3-20 членным. В некоторых вариантах

реализации кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах реализации кольцо является 6-членным. В некоторых вариантах реализации кольцо в линкере является продуктом реакции циклоприсоединения (например, клик-химии и ее вариантов), используемой для соединения различных фрагментов вместе.

[00269] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент (например, L)

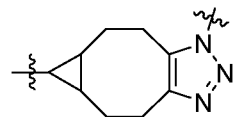
представляет собой или содержит . В некоторых вариантах реализации

метиленовая единица L замещена на . В некоторых вариантах реализации –Су–

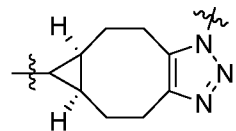
представляет собой .

[00270] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент (например, L)

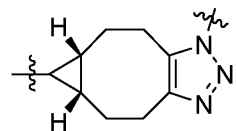
представляет собой или содержит –Су–. В некоторых вариантах реализации метиленовая единица L замещена на –Су–. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой



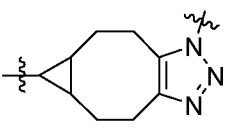
В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой

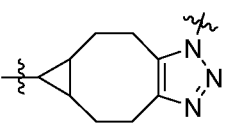
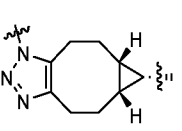


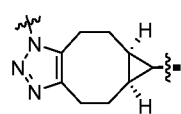
В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой



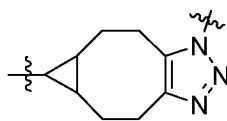
[00271] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L, в

обеспеченном агенте, например соединении из Таблицы 1, содержит . В

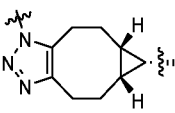
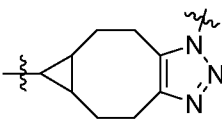
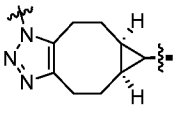
некоторых вариантах реализации  представляет собой  или



в структуре. В некоторых вариантах реализации

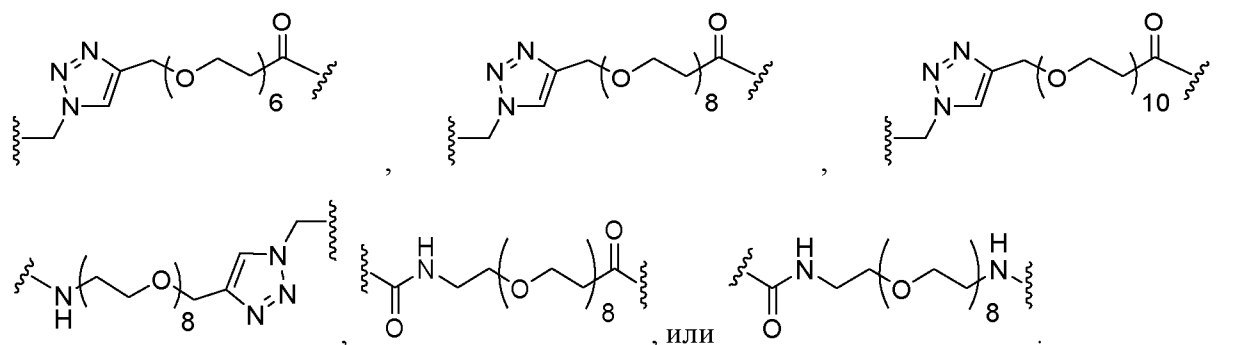


представляет

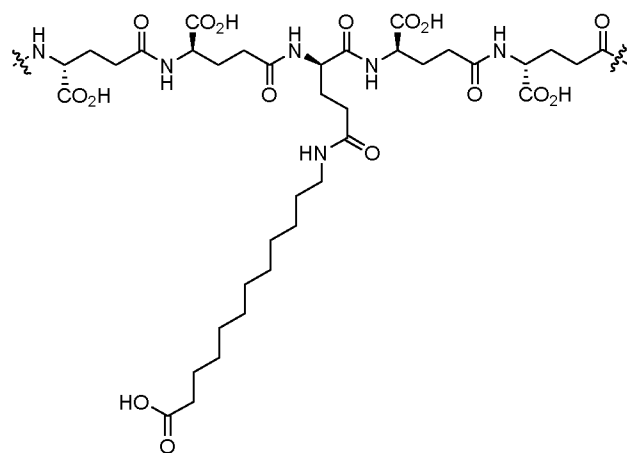
с собой  . В некоторых вариантах реализации  представляет собой  .

[00272] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент является таким как описано в Таблице 1. Дополнительные линкерные фрагменты, например, включают те, которые описаны для L^2 . В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^1 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^3 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^b , как описано в данном описании.

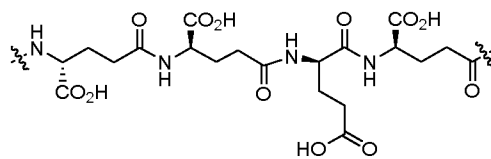
[00273] В некоторых вариантах реализации L представляет собой



[00274] В некоторых вариантах реализации линкер содержит аминокислотную последовательность, содержащую один или более аминокислотных остатков. В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах реализации линкер



представляет собой или содержит

[00275] В некоторых вариантах реализации линкер представляет собой или содержит фрагмент, или его фрагмент, который находится между двумя циклическими пептидными фрагментами обеспеченного соединения, например, в Таблице 1.

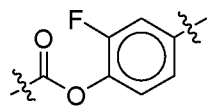
[00276] В некоторых вариантах реализации линкер содержит один или более $-(CH_2)_n-O-$, где каждый n независимо равен 1-50. В некоторых вариантах реализации линкер содержит один или более $-[(CH_2)_n-O]_m-$, где каждый n независимо равен 1-50 и m равен 1-100. В некоторых вариантах реализации линкер содержит один или более $-(O)C-[(CH_2)_nO]_m(CH_2)_nNH-$, где каждый n независимо равен 1-50, и каждый m независимо равен 1-100. В некоторых вариантах реализации линкер содержит один или более $-(CH_2)_2-O-$.

[00277] В некоторых вариантах реализации n равен 1-10. В некоторых вариантах реализации n равен 1-5. В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации каждый n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n равен 6. В некоторых вариантах реализации n равен 7. В некоторых вариантах реализации n равен 8. В некоторых вариантах реализации n равен 9. В некоторых вариантах реализации n равен 10.

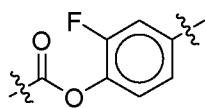
[00278] В некоторых вариантах реализации m равен 1-50. В некоторых вариантах реализации m равен 1-20. В некоторых вариантах реализации m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m равен 6. В некоторых вариантах реализации m равен 7. В некоторых вариантах реализации m равен 8. В некоторых вариантах реализации m равен 9. В некоторых вариантах реализации m равен 10. В некоторых вариантах реализации m равен 11. В некоторых вариантах реализации m равен 12. В некоторых вариантах реализации m равен 13. В некоторых вариантах реализации m равен 14. В некоторых вариантах реализации m равен 15. В некоторых вариантах реализации m равен 16. В некоторых вариантах реализации m равен 17. В некоторых вариантах реализации m равен 18. В

некоторых вариантах реализации m равен 19. В некоторых вариантах реализации m равен 20.

[00279] В некоторых вариантах реализации линкер содержит реактивную группу. В некоторых вариантах реализации линкер содержит реактивную группу, где при контакте с антителом реактивная группа реагирует с группой антитела, и конъюгирует фрагмент, связывающий мишень, или фрагмент, содержащий $-(Xaa)_y-$, с антителом, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации реактивная группа состоит или содержит



, где $-C(O)-$ связан с фрагментом, связывающим мишень, или фрагментом, содержащим $-(Xaa)_y-$, необязательно через линкер. В некоторых вариантах реализации



реактивная группа состоит или содержит , где $-C(O)-$ связан с фрагментом, связывающим мишень, или фрагментом, содержащим $-(Xaa)_y-$, необязательно через линкер и другой конец соединен с фрагментом, связывающим антитело, необязательно через другой линкер. Среди прочего, агенты, содержащие такие линкеры (и необязательно фрагменты, связывающие антитело), полезны для получения агентов, содержащих фрагменты антитела.

[00280] В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент, например, L , представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-$. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-$. В

некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-CH_2CH_2O-CH_2CH_2O-CH_2CH_2NH-$. В некоторых вариантах реализации линкерный фрагмент представляет собой или содержит

$-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_3-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-[(CH_2CH_2O)]_m-CH_2CH_2NH-C(O)-C$

[00281] В некоторых вариантах реализации фрагмент, реагирующий на антитело, представляет собой или содержит реактивную группу, как описано в данном документе, и необязательно фрагмент, связывающий антитело. В некоторых вариантах реализации фрагмент, реагирующий на антитело, представляет собой или содержит реактивную группу, как описано в данном документе, и фрагмент, связывающий антитело.

[00282] Как оценят специалисты в данной области техники, обеспечиваемые технологии могут быть использованы для многих применений (например, обнаружения, диагностики, терапии и т.д.), особенно для тех, которые могут использовать или извлекать пользу из взаимодействия с SARS-CoV-2 или его компонентами (например, белком, таким как спайковый белок или его фрагмент). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты могут быть конъюгированы с или включены в другие полезные агенты (например, агенты обнаружения, диагностики и/или терапевтические агенты (например, лекарственные агенты)). В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает различные конъюгаты, содержащие обеспеченный агент. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает различные конъюгаты, содержащие обеспеченный пептид. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент или пептид содержит $-(Xaa)_n-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации фрагмент обеспеченных агентов или пептидов представляют собой или содержат $-(Xaa)_n-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации фрагменты обеспеченных агентов или пептидов представляют собой или содержат фрагменты, связывающие мишень, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент или пептид представляет собой или содержит агент формулы T-I или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, пептиды, фрагменты и т.д. могут связываться с SARS-CoV-2 или его компонентами (например, белком, таким как спайковый белок или его фрагмент). В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент, в дополнение к фрагменту, содержащему $-(Xaa)_n-$ (например, фрагмент, полученный из агента формулы T-I, фрагмент, связывающий мишень и т.д. (например, такой, который может связываться с SARS-CoV-2 или его компонентами (например, белком, таким как спайковый белок или его фрагмент))), дополнительно включает детектируемый фрагмент. В соответствии с данным описанием могут быть использованы различные детектируемые фрагменты. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент может быть обнаружен непосредственно. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или включает в себя

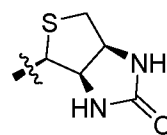
флуоресцентный фрагмент. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент может быть обнаружен косвенно. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или содержит биотин или его производное. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент представляет собой или включает антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах реализации детектируемый фрагмент связан с остальной частью молекулы (например, фрагмент, связывающий мишень, фрагмент, полученный из структуры формулы Т-1 (например, путем удаления одного или более –Н для обеспечения одного или более участков связывания), необязательно через линкер (например, L), как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент в дополнение к фрагменту, содержащему –(Xaa)y– (например, фрагмент, полученный из агента формулы Т-1, фрагмент, связывающий мишень (например, такой, который может связываться с SARS-CoV-2), дополнительно содержит реактивную группу (необязательно соединенную через линкер, например, L, как описано в данном документе), которая может служить в качестве ручки, так что другие полезные фрагменты, например, детектируемые фрагменты, лекарственные фрагменты и т.д. могут быть соединены через реакции на ручке. Например, в некоторых вариантах реализации, реактивной группой является азид или алкин, которые, помимо прочего, могут быть соединены через другие фрагменты посредством клик-реакций.

[00283] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий

структуру $\left[\text{PT} \right]_a - \text{L} - \left[\text{TBT} \right]_b$, где PT независимо представляет собой партнерский фрагмент, и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает агент, имеющий структуру

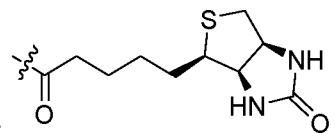
$\left[\text{PT} \right]_a - \text{L} - \left[\text{R}^{\text{CN}} - (\text{Xaa})_y - \text{R}^{\text{CC}} \right]_b$, где каждый PT независимо представляет собой партнерский фрагмент, и каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой детектируемый агент. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой диагностический агент. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой агент антитела. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой агент, связывающий антитело. В некоторых вариантах реализации PT представляет собой детектируемый фрагмент. В некоторых

вариантах реализации РТ представляет собой или содержит



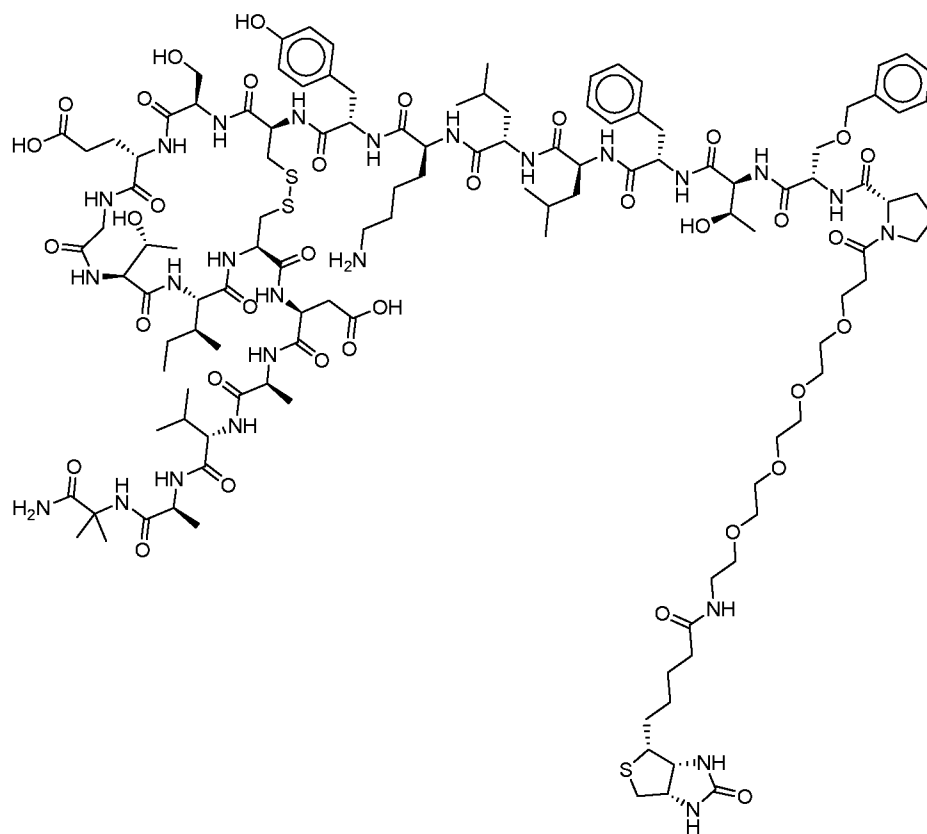
. В некоторых

вариантах реализации РТ представляет собой или содержит



[00284] В некоторых вариантах реализации данное описание предоставляет способы обнаружения SARS-CoV-2 или его компонента (например, спайкового белка или его фрагмента) в образце, включающие приведение в контакт образца с обеспеченным агентом или его композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способы диагностики состояния, расстройства или заболевания, связанного с SARS-CoV-2, с использованием обеспеченного агента или его композиции.

[00285] В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



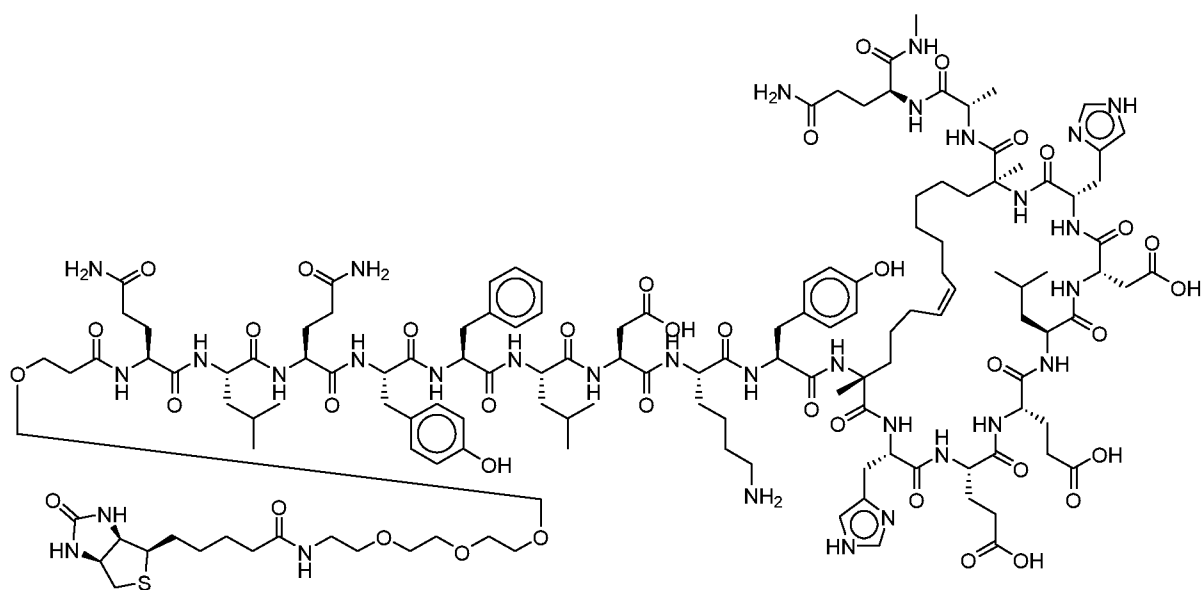
(B-1)

или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру

[illegible]

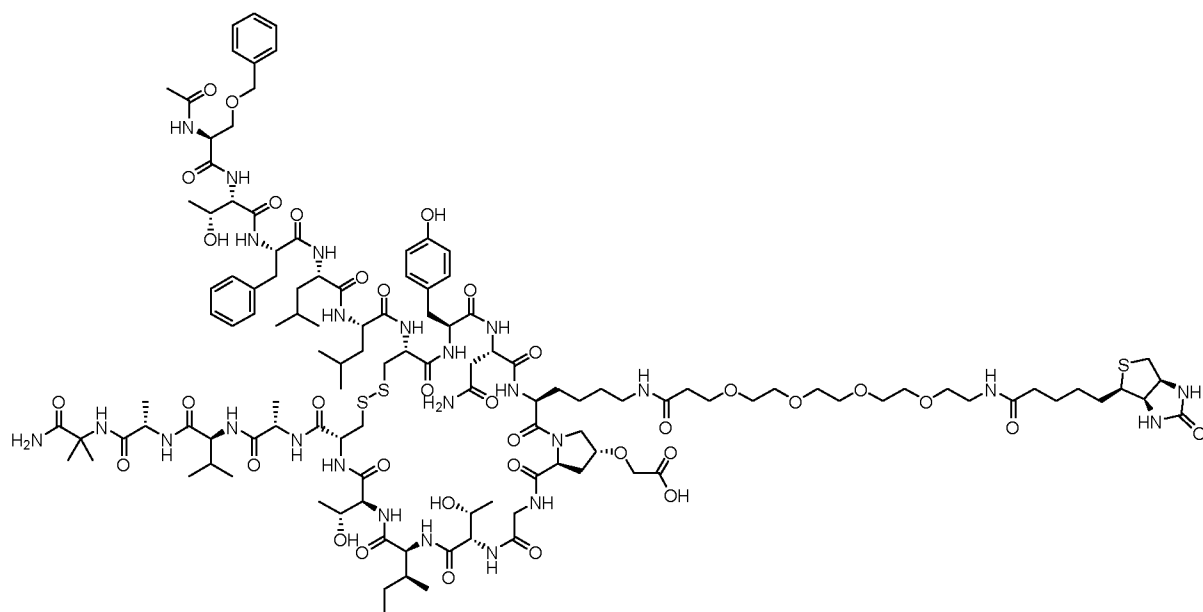
(B-2')

или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



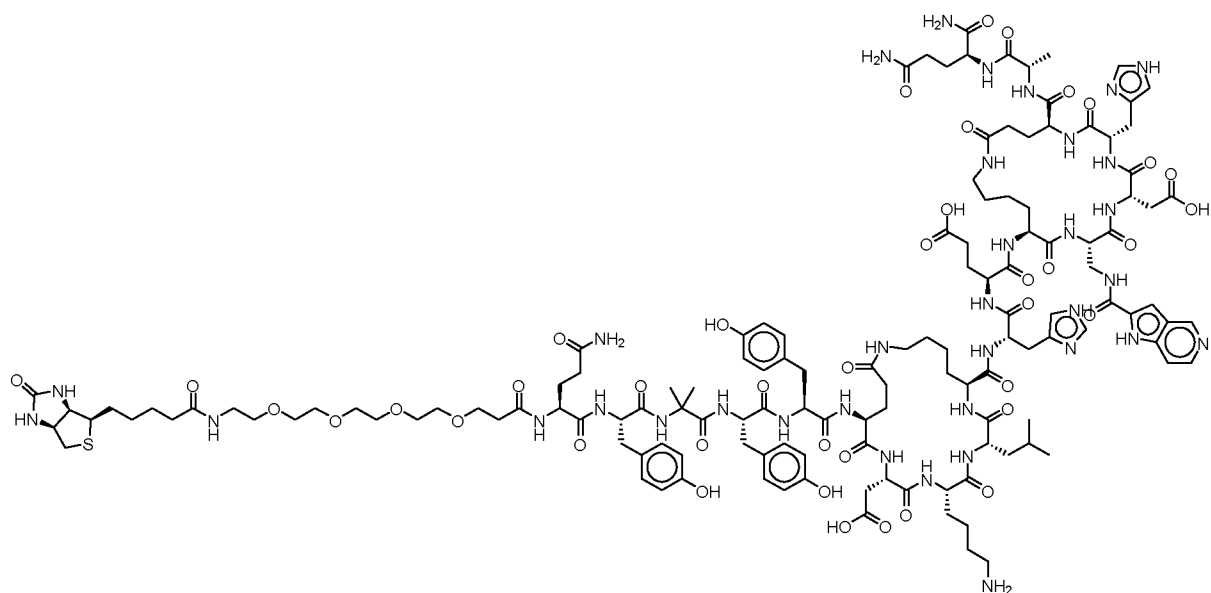
(B-2'')

или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



(B-3)

или его соль. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент имеет структуру



(B-4)

или его соль.

Некоторые варианты реализации переменных параметров

[00286] В качестве примеров, варианты реализации переменных описаны по всему данному описанию. Как оценят специалисты в данной области техники, варианты реализации различных переменных могут быть необязательно объединены.

[00287] Как определено выше и описано в данном документе, АВТ представляет собой фрагмент, связывающий антитело, как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой АВТ соединения, выбранного из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже. В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой фрагмент, выбранный из Таблицы А-1. В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой фрагмент, описанный в Таблице 1.

[00288] В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентный или многовалентный линкерный фрагмент, связывающий один или более фрагментов, связывающих антитело, с одним или более фрагментами, связывающими мишень. В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ с ТВТ. В некоторых вариантах реализации L представляет собой многовалентный линкерный фрагмент, соединяющий АВТ с ТВТ.

[00289] В некоторых вариантах реализации L представляет собой линкерный фрагмент соединения, выбранного из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00290] Как определено выше и описано в данном документе, ТВТ представляет собой

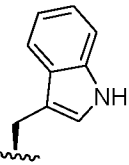
фрагмент, связывающий мишень, как описано в данном документе.

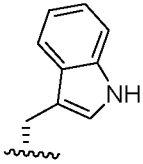
[00291] В некоторых вариантах реализации АВТ представляет собой фрагмент, связывающий мишень соединения, выбранного из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже. В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой фрагмент, выбранный из Таблицы Т-1. В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой фрагмент, описанный в Таблице 1.

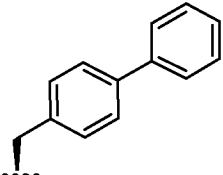
[00292] Как определено выше и описано в данном документе каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или: R^1 и $R^{1'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; R^3 и $R^{3'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы; R^5 группа и $R^{5'}$ группа присоединенные к одному и тому же атому углерода необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или две R^5 группы необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием C_{1-10} двухвалентной прямой или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, где 1-3 метиленовые единицы цепи

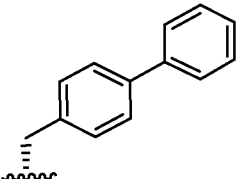
независимо и необязательно замещены $-S-$, $-SS-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, или $-Cu^1-$, где каждый $-Cu^1-$ независимо представляет собой 5-6 членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

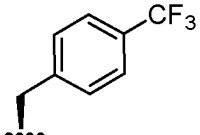
[00293] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород. В некоторые варианты реализации R^1 необязательно представляет собой замещенную группу выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 3-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 4-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероароматическое кольцо имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое гетероароматическое кольцо имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

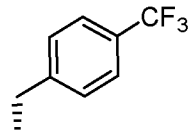
[00294] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой .

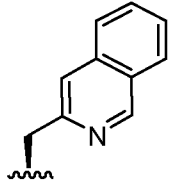
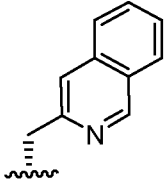
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

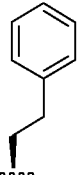
вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах

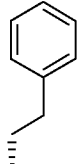
реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1

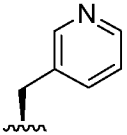
представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет

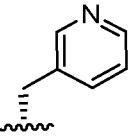
собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой .

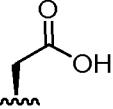
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах

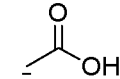
реализации R^1 представляет собой .

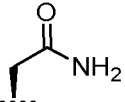
[00295] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

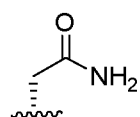
вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации

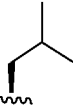
R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

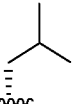
. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации

R^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



[00296] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой . В некоторых

вариантах реализации R^1 представляет собой 

[00297] В некоторых вариантах реализации R^1 и $R^{1'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца. В некоторых вариантах реализации R^1 и $R^{1'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00298] В некоторых вариантах реализации R^1 выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00299] В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^1 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^1 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^1 , как

описано в данном описании.

[00300] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В некоторые варианты реализации R^3 необязательно представляет собой замещенную группу выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 3-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 4-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

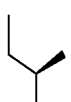
[00301] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой .

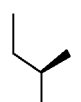
[00302] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой . В некоторых

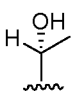
вариантах реализации R^3 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^3

представляет собой , где участок присоединения имеет (*S*) стереохимию. В некоторых

вариантах реализации R^3 представляет собой , где участок присоединения имеет (*R*)

стереохимию. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой , где участок присоединения имеет (*S*) стереохимию. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет

собой , где участок присоединения имеет (*R*) стереохимию.

[00303] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой , где участок присоединения имеет (*S*) стереохимию. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет

собой , где участок присоединения имеет (*R*) стереохимию.

[00304] В некоторых вариантах реализации, R^3 и $R^{3'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца. В некоторых вариантах реализации R^3 и $R^{3'}$ необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00305] В некоторых вариантах реализации R^3 выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00306] В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^2 , как описано в данном описании.

[00307] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой водород. В некоторые

вариантах реализации R^5 необязательно представляет собой замещенную группу выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенное 3-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенное 4-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00308] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метил. В некоторых

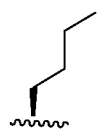
вариантах реализации R^5 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5

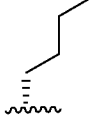
представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой . В некоторых вариантах

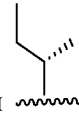
реализации R^5 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5

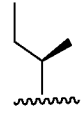
представляет собой . В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой

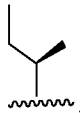


. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой . В некоторых

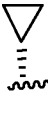
вариантах реализации R⁵ представляет собой , где участок присоединения имеет (S)

стереохимию. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой , где участок присоединения имеет (R) стереохимию. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет

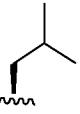
собой , где участок присоединения имеет (S) стереохимию. В некоторых вариантах

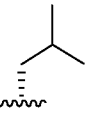
реализации R⁵ представляет собой , где участок присоединения имеет (R) стереохимию.

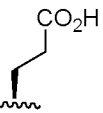
В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой . В некоторых вариантах

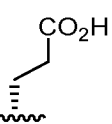
реализации R⁵ представляет собой . В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет

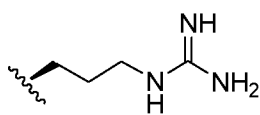
собой . В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой .

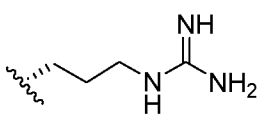
В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой . В некоторых вариантах

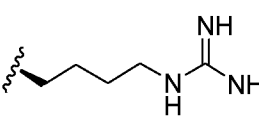
реализации R⁵ представляет собой .

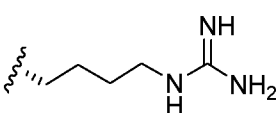
[00309] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой . В некоторых

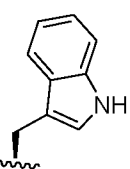
вариантах реализации R^5 представляет собой  .

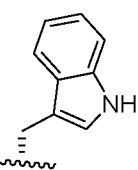
[00310] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой  . В

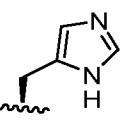
некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых

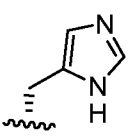
вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых вариантах

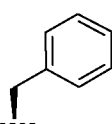
реализации R^5 представляет собой  .

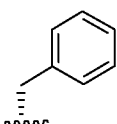
[00311] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой  .

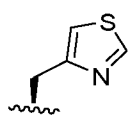
В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых

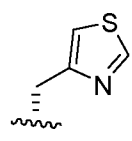
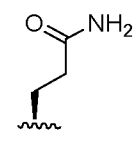
вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

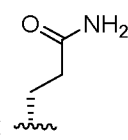
R^5 представляет собой  .

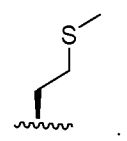
[00312] В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых

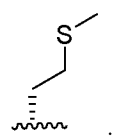
вариантах реализации R^5 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

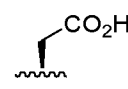
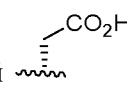
R^5 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой

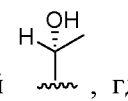
. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой .

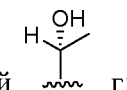
В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой . В некоторых вариантах

реализации R^5 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5

представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой

. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой . В некоторых

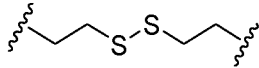
вариантах реализации R^4 представляет собой , где участок присоединения имеет (*S*)

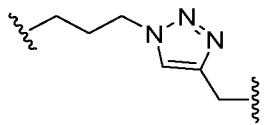
стереохимию. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой , где участок присоединения имеет (*R*) стереохимию.

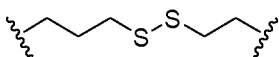
[00313] В некоторых вариантах реализации, R^5 и $R^{5'}$ группа, присоединенная к одному и тому же атому углерода необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца. В некоторых вариантах реализации R^5 и $R^{5'}$ группа, присоединенная к одному и тому же атому углерода необязательно взяты вместе с промежуточным атомом углерода с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

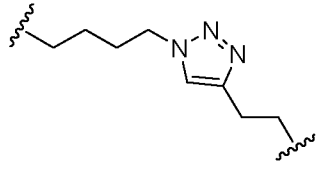
[00314] В некоторых вариантах реализации две группы R^5 взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием C_{1-10} двухвалентной прямой или разветвленной насыщенной или ненасыщенной углеводородной цепи, где 1-3 метиленовые единицы цепи

независимо и необязательно заменены $-S-$, $-SS-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, или $-Cy^1-$, где каждый $-Cy^1-$ независимо представляет собой 5-6 членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

[00315] В некоторых вариантах реализации две R^5 группы вместе с их промежуточными атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации две R^5

группы вместе с их промежуточными атомами с образованием .

В некоторых вариантах реализации две R^5 группы вместе с их промежуточными атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации две R^5 группы

вместе с их промежуточными атомами с образованием .

[00316] В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00317] В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^5 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^5 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^5 , как описано в данном описании.

[00318] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из $R^{1'}$, $R^{3'}$ и $R^{5'}$ независимо представляет собой водород или C_{1-3} алифатическое.

[00319] В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой C_{1-3} алифатическое.

[00320] В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ представляет собой циклопропил.

[00321] В некоторых вариантах реализации $R^{1'}$ выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00322] В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой водород. В некоторых

вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой C_{1-3} алифатическое.

[00323] В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ представляет собой циклопропил.

[00324] В некоторых вариантах реализации $R^{3'}$ выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00325] В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой C_{1-3} алифатическое.

[00326] В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ представляет собой циклопропил.

[00327] В некоторых вариантах реализации $R^{5'}$ выбран из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

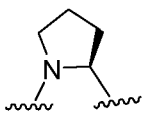
[00328] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из R^2 , R^4 и R^6 независимо представляет собой водород или C_{1-4} алифатическое, или: R^2 и R^1 необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; R^4 и R^3 необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или R^6 группа и прилегающая к ней R^5 группа необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00329] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой C_{1-4} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой изопропил. В некоторых

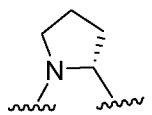
вариантах реализации R^2 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой трет-бутил.

[00330] В некоторых вариантах реализации R^2 и R^1 взяты вместе с промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00331] В некоторых вариантах реализации R^2 и R^1 взяты вместе с их промежуточными



атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации R^2 и R^1 взяты



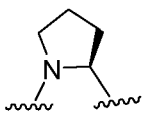
вместе с их промежуточными атомами с образованием .

[00332] В некоторых вариантах реализации R^2 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1, ниже.

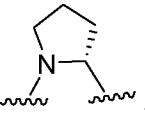
[00333] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C_{1-4} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой трет-бутил.

[00334] В некоторых вариантах реализации R^4 и R^3 взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00335] В некоторых вариантах реализации R^4 и R^3 взяты вместе с их промежуточными



атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации R^4 и R^3 взяты

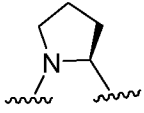
вместе с их промежуточными атомами с образованием .

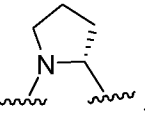
[00336] В некоторых вариантах реализации R^4 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1, ниже.

[00337] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой C_{1-4} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой трет-бутил.

[00338] В некоторых вариантах реализации R^6 группа и прилегающая к ней R^5 группа взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00339] В некоторых вариантах реализации R^6 группа и прилегающая к ней R^5 группа

взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации R^6 группа и прилегающая к ней R^5 группа взяты вместе с их

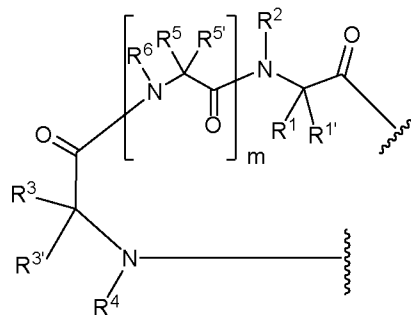
промежуточными атомами с образованием .

[00340] В некоторых вариантах реализации R^6 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1, ниже.

[00341] В некоторых вариантах реализации R представляет собой $R^{1'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $R^{1'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $R^{1'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $R^{3'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $R^{3'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $R^{3'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации

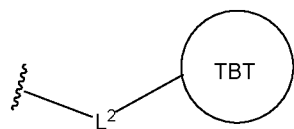
R представляет собой R^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^2 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^4 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^4 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^4 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^6 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^6 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^6 , как описано в данном описании.

[00342] Как определено выше и описано в данном документе, L^1 представляет собой

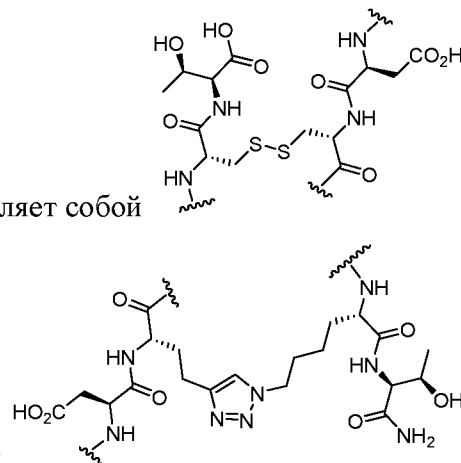


трехвалентный линкерный фрагмент, соединяющий

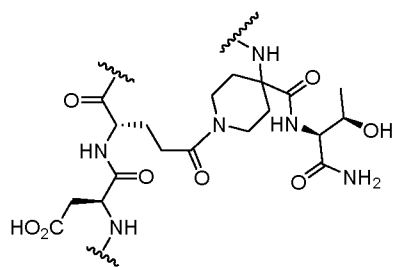
и



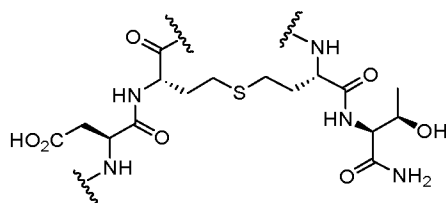
[00343] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой



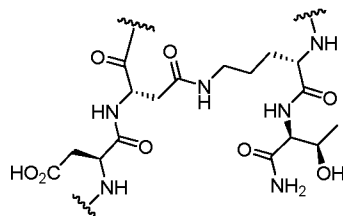
В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой



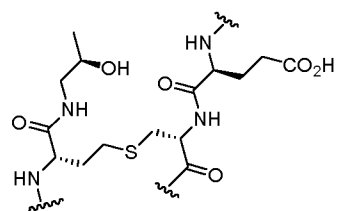
В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В



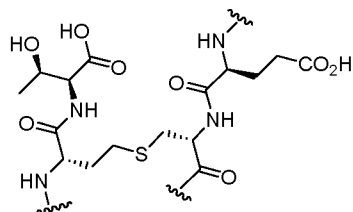
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В



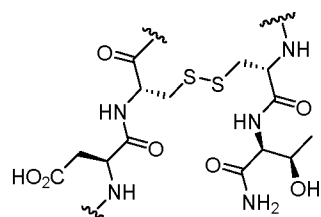
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В



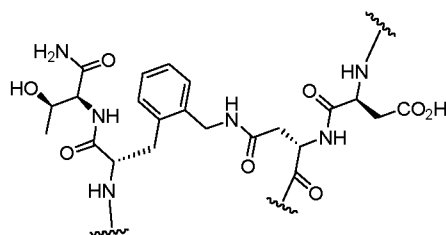
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В



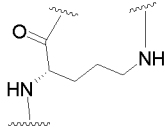
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В

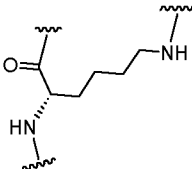


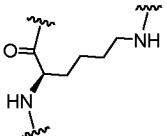
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В

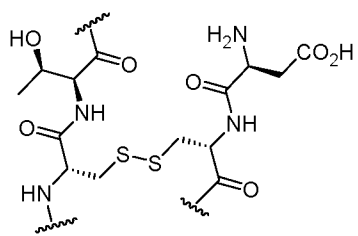


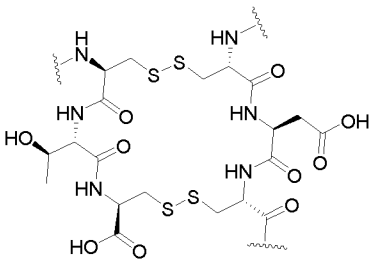
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В

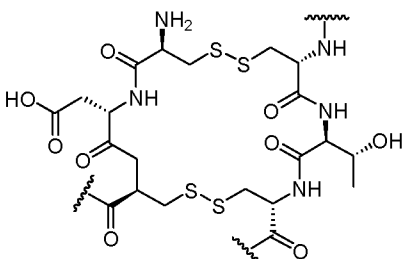
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой . В некоторых

вариантах реализации L^1 представляет собой . В некоторых вариантах

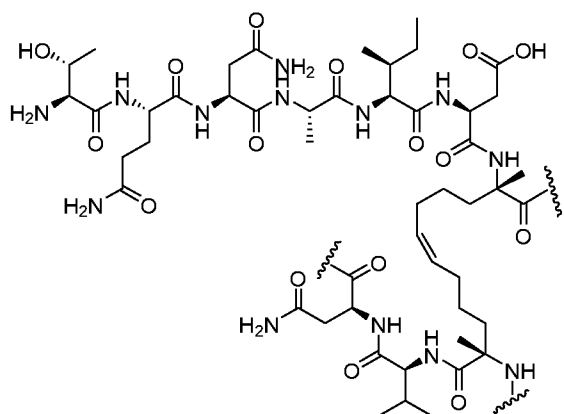
реализации L^1 представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^1

представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^1

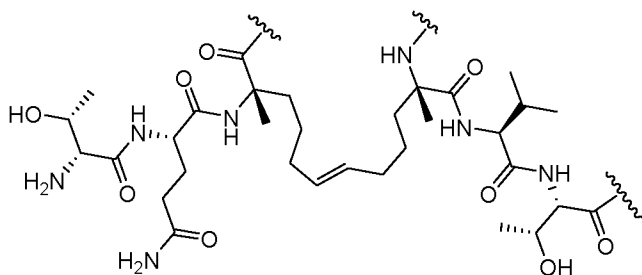
представляет собой . В некоторых вариантах реализации L^1

представляет собой .

[00344] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^1

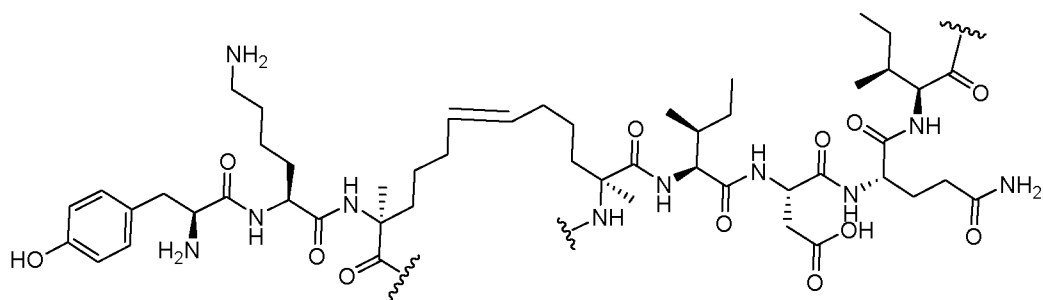


представляет собой
реализации

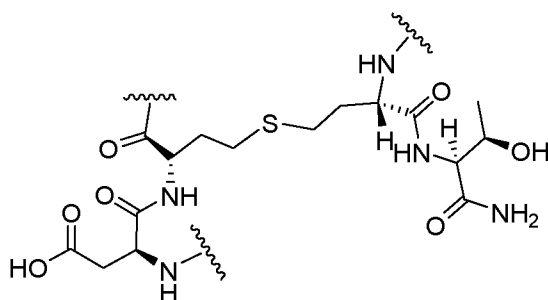
L^1

представляет

В некоторых вариантах
собой

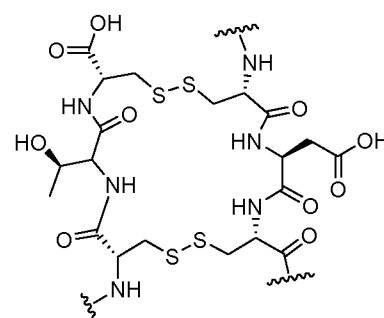


В некоторых



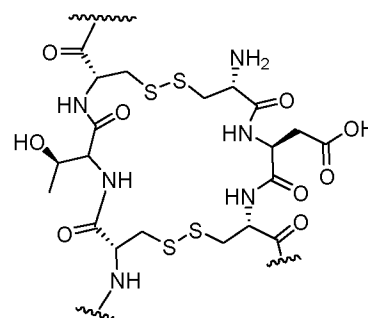
вариантах реализации L^1 представляет собой

В



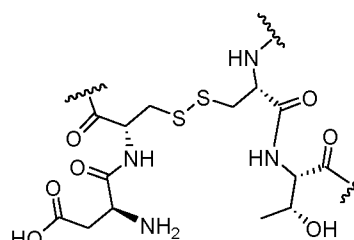
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой

В



некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой

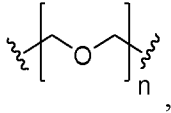
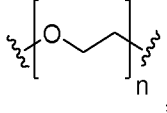
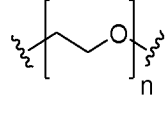
В



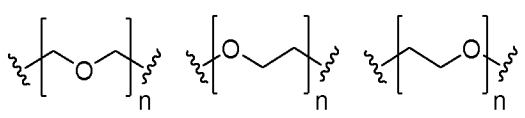
некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой

[00345] В некоторых вариантах реализации L^1 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1, ниже.

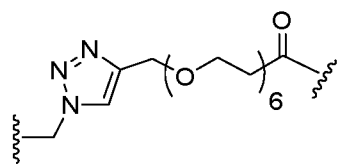
[00346] Как определено выше и описано в данном документе, L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-10} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-3 метиленовые единицы цепи независимо и необязательно заменены на $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-$

$N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, , , , или $-Cu^1-$, где каждый $-Cu^1-$ независимо представляет собой 5-6 членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

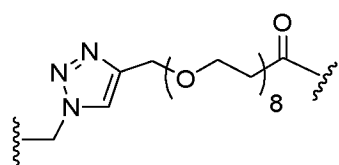
[00347] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой C_{1-10} двухвалентную прямую или разветвленную насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, где 1-3 метиленовые единицы цепи независимо и необязательно заменены на $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$,

 или $-\text{Cu}^1-$, где каждый $-\text{Cu}^1-$ независимо представляет собой 5-6 членный гетероариленил с 1-4 гетероатомами независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

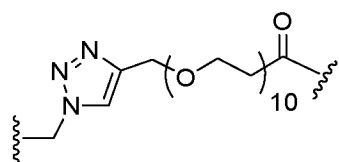
[00348] В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



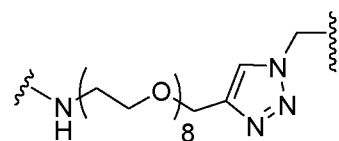
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



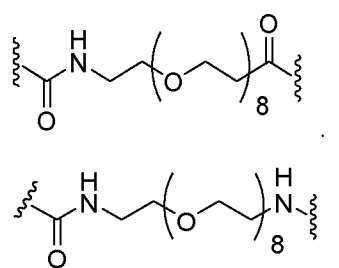
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



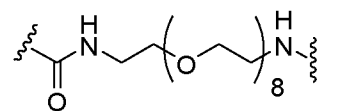
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой



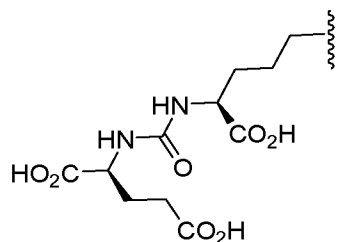
[00349] В некоторых вариантах реализации L^2 выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00350] В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^2 , как описано в данном описании.

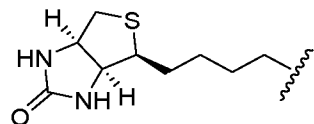
[00351] Как определено выше и описано в данном документе, ТВТ представляет собой фрагмент, связывающий мишень.

[00352] В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой фрагмент, связывающий мишень.

[00353] В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой



В некоторых вариантах реализации ТВТ представляет собой



[00354] В некоторых вариантах реализации ТВТ выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00355] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из m и n независимо равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10.

[00356] В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2. В некоторых вариантах реализации m равен 3. В некоторых вариантах реализации m равен 4. В некоторых вариантах реализации m равен 5. В некоторых вариантах реализации m равен 6. В некоторых вариантах реализации m равен 7. В некоторых вариантах реализации m равен 8. В некоторых вариантах реализации m равен 9. В некоторых вариантах реализации m равен 10.

[00357] В некоторых вариантах реализации m выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

[00358] В некоторых вариантах реализации n равен 1. В некоторых вариантах реализации n равен 2. В некоторых вариантах реализации n равен 3. В некоторых вариантах реализации n равен 4. В некоторых вариантах реализации n равен 5. В некоторых вариантах реализации n равен 6. В некоторых вариантах реализации n равен 7. В некоторых вариантах реализации n равен 8. В некоторых вариантах реализации n равен 9. В некоторых вариантах реализации n равен 10.

[00359] В некоторых вариантах реализации n выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1**, ниже.

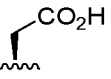
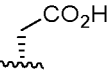
[00360] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного

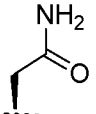
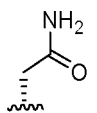
моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или: группа R^7 и группа $R^{7'}$, присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взяты вместе со своим промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца или 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

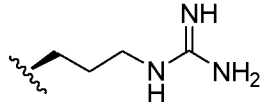
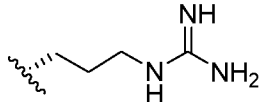
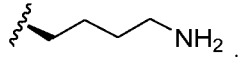
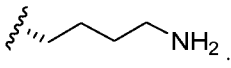
[00361] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой водород. В некоторые варианты реализации R^7 необязательно представляет собой замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической, 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, фенила, 8-10 членного бициклического ароматического карбоциклического кольца, 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6 членного моноциклического гетероароматического кольца, имеющего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10 членного бициклического гетероароматического кольца, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенное 3-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое ароматическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенное 4-8 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома,

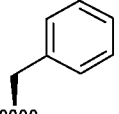
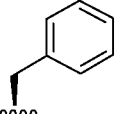
независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое гетероароматическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

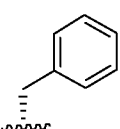
[00362] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

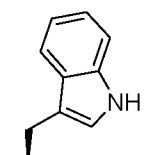
[00363] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

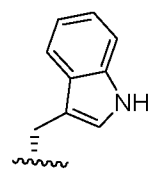
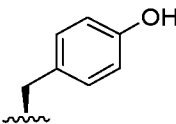
R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

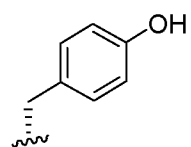
[00364] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

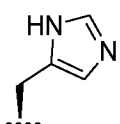
[00365] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

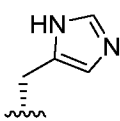
вариантах реализации R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой

 . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой  . В некоторых

вариантах реализации R^7 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации

R^7 представляет собой  .

[00366] В некоторых вариантах реализации R^7 группа и $R^{7'}$ группа, присоединенная к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с их промежуточным атомом углерода с образованием 3-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического карбоциклического кольца. В некоторых вариантах реализации R^7 группа и $R^{7'}$ группа, присоединенная к одному и тому же атому углерода, взяты вместе с их промежуточным атомом углерода с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00367] В некоторых вариантах реализации R^7 выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1** ниже.

[00368] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из $R^{7'}$ независимо представляет собой водород или C_{1-3} алифатическое, или:

[00369] В некоторых вариантах реализации $R^{7'}$ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $R^{7'}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $R^{7'}$

представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой изопропил.

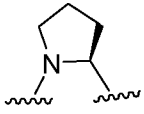
[00370] В некоторых вариантах реализации R^7 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1 ниже.

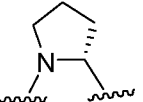
[00371] Как определено выше и описано в данном документе, каждый из R^8 независимо представляет собой водород, или C_{1-4} алифатическое, или: R^8 группа и прилегающая к ней R^7 группа необязательно взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00372] В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой C_{1-4} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой трет-бутил.

[00373] В некоторых вариантах реализации R^8 группа и прилегающая к ней R^7 группа взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием 4-8 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, имеющего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00374] В некоторых вариантах реализации R^8 группа и прилегающая к ней R^7 группа

взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием . В некоторых вариантах реализации R^8 группа и прилегающая к ней R^7 группа взяты вместе с их

промежуточными атомами с образованием .

[00375] В некоторых вариантах реализации R^8 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1 ниже.

[00376] Как определено выше и описано в данном документе, R^9 представляет собой водород, C_{1-3} алифатическое или $-C(O)C_{1-3}$ алифатическое.

[00377] В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{1-3} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)C_{1-3}$ алифатическое.

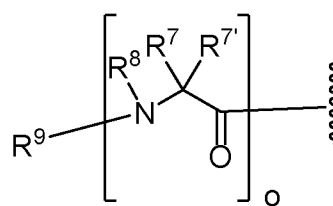
[00378] В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой циклопропил.

[00379] В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)Me$. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)Et$. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)CH(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $-C(O)$ циклопропил.

[00380] В некоторых вариантах реализации R^9 выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1** ниже.

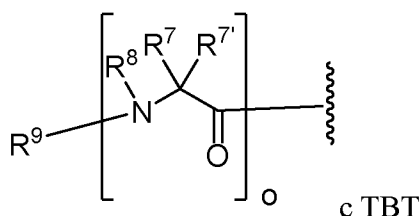
[00381] В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^7 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^7 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^7 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $R^{7'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $R^{7'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $R^{7'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^8 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^8 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^8 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $R^{8'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой $R^{8'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой $R^{8'}$, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R представляет собой R^9 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R^9 , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R^9 , как описано в данном описании.

[00382] Как определено выше и описано в данном документе, L^3 представляет собой



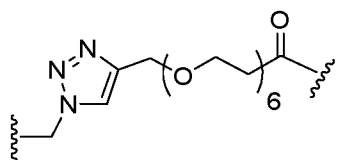
двухвалентный линкерный фрагмент, соединяющий с ТВТ.

[00383] В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой двухвалентный

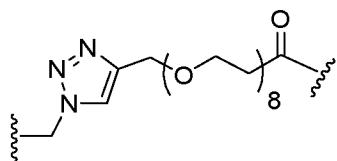


линкерный фрагмент, соединяющий с ТВТ.

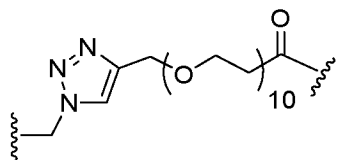
[00384] В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



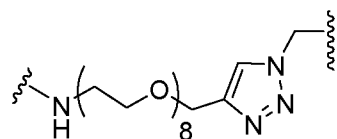
В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



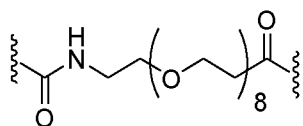
В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



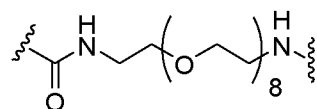
В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



В некоторых вариантах реализации L^3 представляет собой



[00385] В некоторых вариантах реализации L^3 выбирают из тех, что изображены в Таблице 1 ниже.

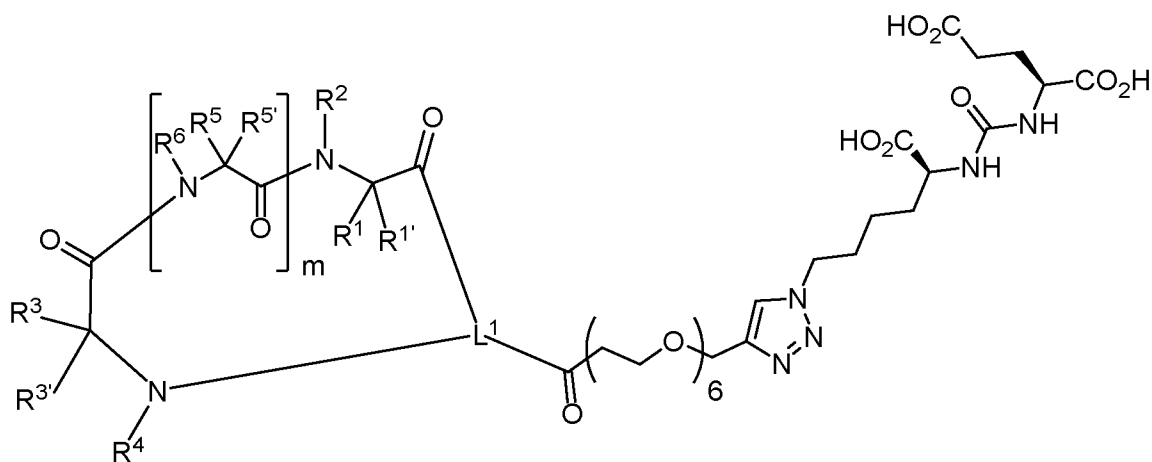
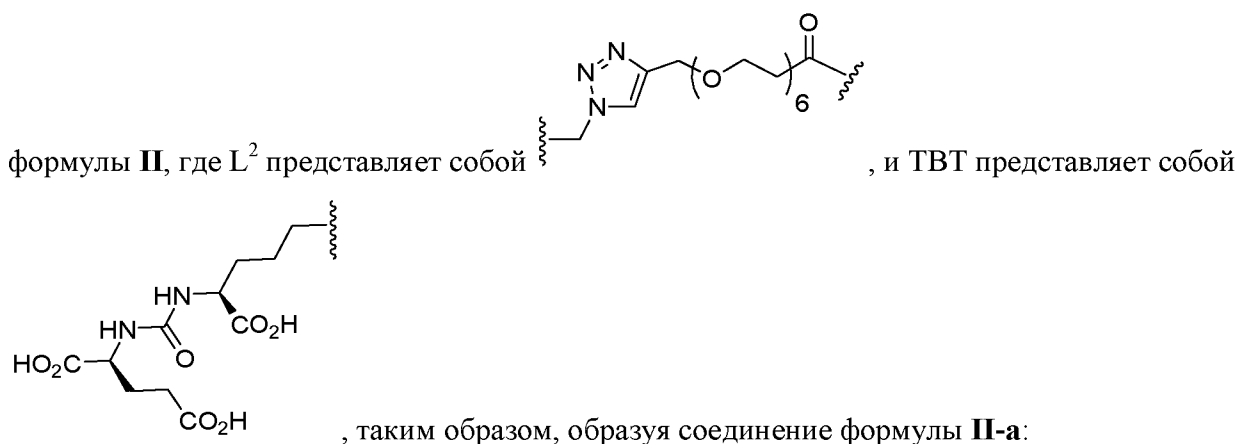
[00386] В некоторых вариантах реализации L представляет собой L^3 , как описано в данном описании.

[00387] Как определено выше и описано в данном документе, о равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10.

[00388] В некоторых вариантах реализации о равен 1. В некоторых вариантах реализации о равен 2. В некоторых вариантах реализации о равен 3. В некоторых вариантах реализации о равен 4. В некоторых вариантах реализации о равен 5. В некоторых вариантах реализации о равен 6. В некоторых вариантах реализации о равен 7. В некоторых вариантах реализации о равен 8. В некоторых вариантах реализации о равен 9. В некоторых вариантах реализации о равен 10.

[00389] В некоторых вариантах реализации о выбирают из тех, что изображены в **Таблице 1** ниже.

[00390] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

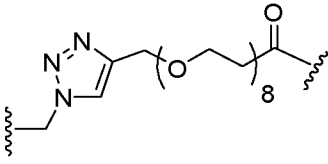


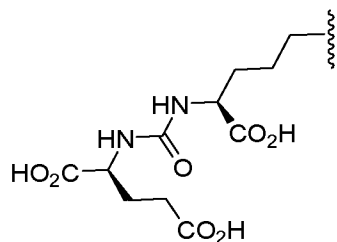
II-a

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$,

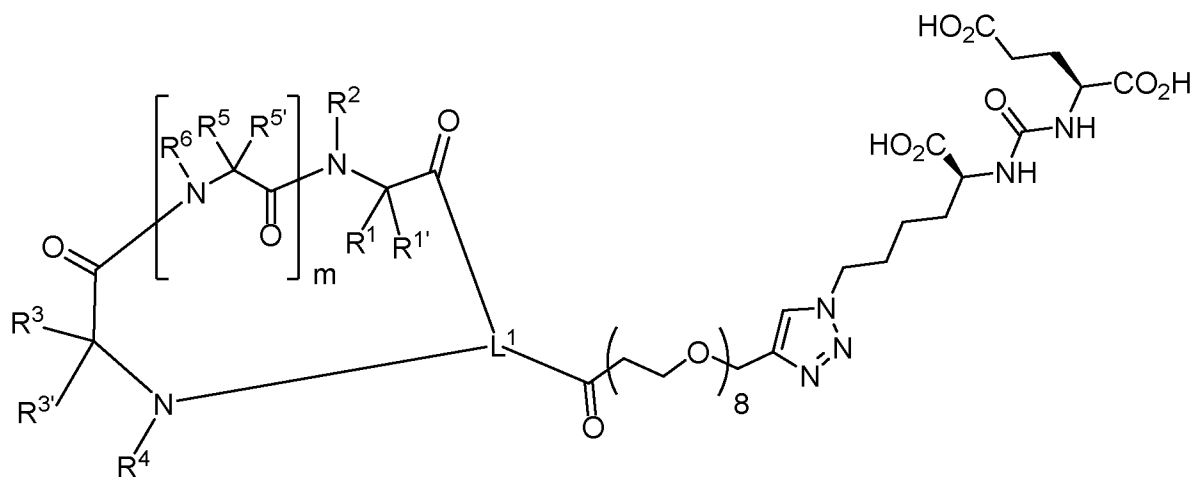
R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00391] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

формулы **II**, где L^2 представляет собой , и TBT представляет собой



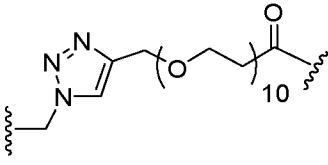
, таким образом, образуя соединение формулы **II-b**:

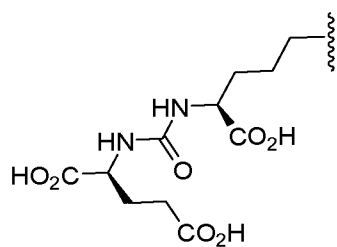


II-b

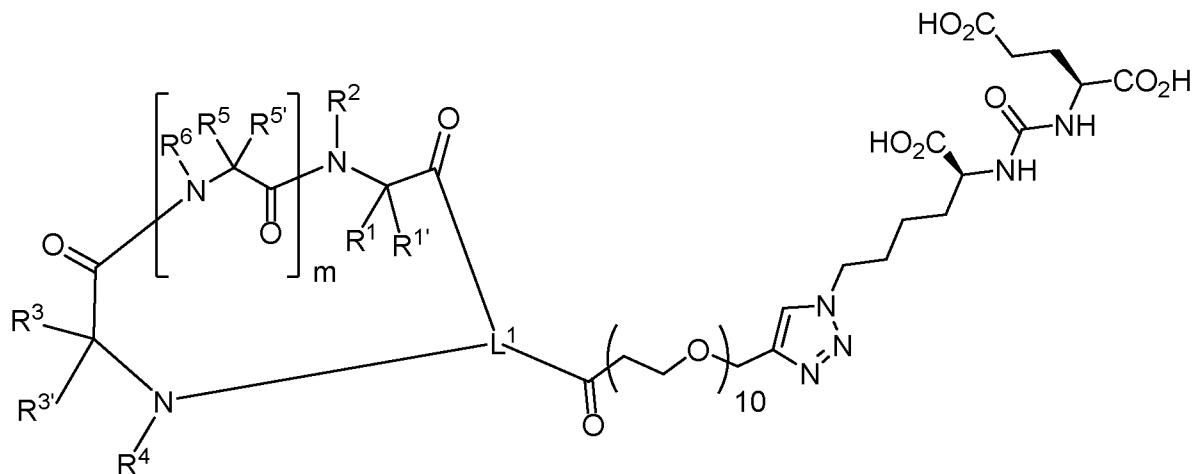
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00392] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

формулы **II**, где L^2 представляет собой , и TBT представляет собой



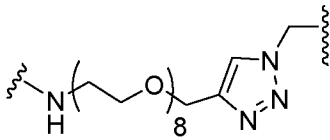
, таким образом, образуя соединение формулы **II-c**:

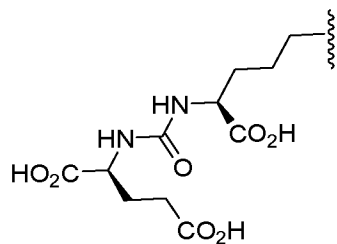


II-c

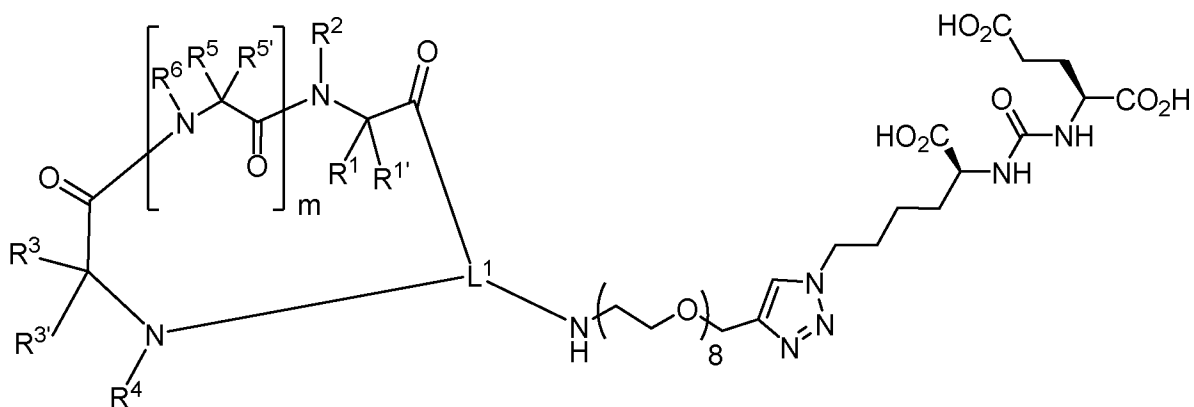
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00393] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

формулы **II**, где L^2 представляет собой , и TBT представляет собой



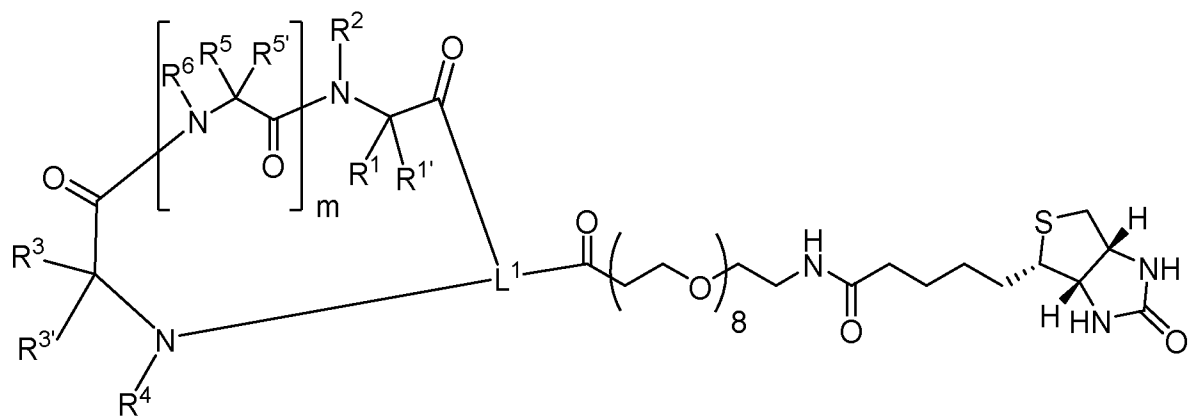
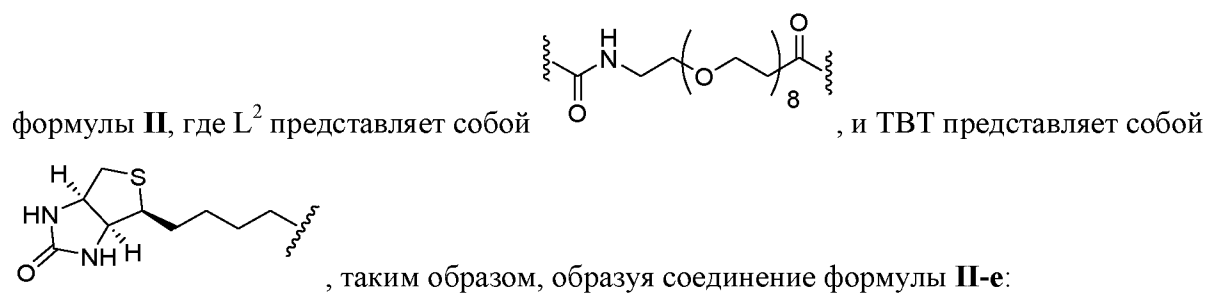
, таким образом, образуя соединение формулы **II-d**:



II-d

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

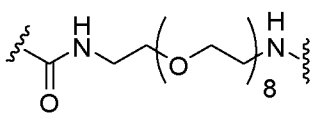
[00394] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

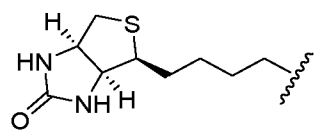


II-e

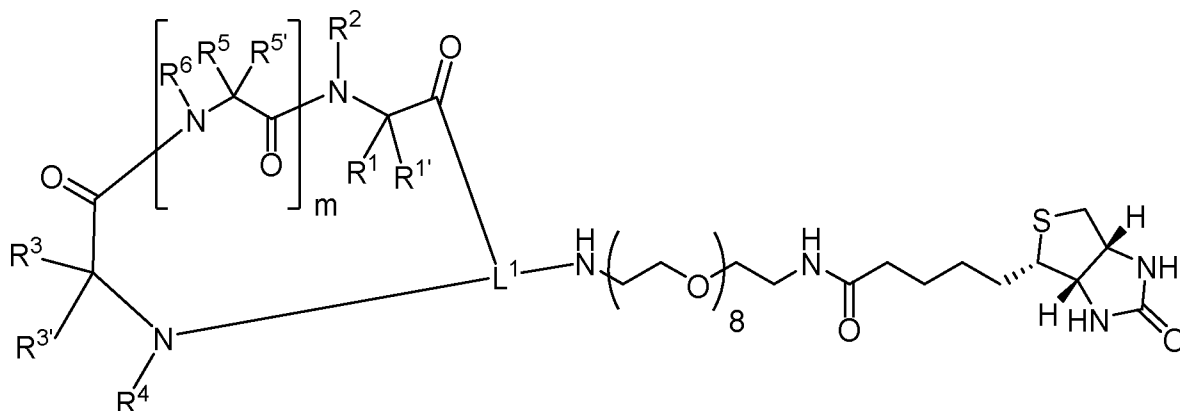
или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00395] В определенных вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение

формулы **II**, где L^2 представляет собой , и TBT представляет собой



, таким образом, образуя соединение формулы **II-f**:



II-f

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , и m такой, как определено выше, и описан в вариантах реализации в данном документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00396] В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a1} необязательно замещен C_{1-4} алифатическим. В некоторых вариантах реализации R^{a1} необязательно замещен C_{1-4} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^{a1} представляет собой метил.

[00397] В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой L^a , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L^{a1} представляет собой ковалентную связь.

[00398] В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой L^a , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L^{a2} представляет собой ковалентную связь.

[00399] В некоторых вариантах реализации L^T представляет собой L^a , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L^T представляет собой L , как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации L^T представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^T представляет собой $-CH_2-C(O)-$. В некоторых

вариантах реализации L^T соединяет $-S-$ боковой цепи (например, через $-CH_2$) с аминогруппой аминокислотного остатка (например, через $-C(O)-$).

[00400] В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_{10} алифатической или C_1-C_{10} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_5 алифатической или C_1-C_5 гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенное двухвалентное C_1-C_5 алифатическое, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенное двухвалентное C_1-5 алифатическое. В некоторых вариантах реализации L^a представляет собой необязательно замещенное двухвалентное C_1-C_5 гетероалифатическое, имеющее 1-3 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00401] В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a2} представляет собой боковую цепь натуральной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^{a3} представляет собой боковую цепь натуральной аминокислоты. В некоторых вариантах реализации один из R^{2a} и R^{3a} представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^{a2} и/или R^{a3} представляют собой R , где R необязательно замещен C_{1-8} алифатическим или арилом. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный линейный C_{2-8} алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой линейный C_2-

8 алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный разветвленный C₂₋₈ алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой разветвленный C₂₋₈ алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой н-пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный -CH₂-фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 4-фенилфенил-CH₂-.

[00402] В некоторых вариантах реализации каждый -Су- независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации каждый -Су- независимо представляет собой необязательно замещенную бивалентную группу, выбранную из C₃₋₂₀ циклоалифатического кольца, C₆₋₂₀ арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации -Су- представляет собой необязательно замещенное кольцо как описано в данном описании, например, для R и Су^L, но является двухвалентным.

[00403] В некоторых вариантах реализации -Су- является моноциклическим. В некоторых вариантах реализации -Су- является бициклическим. В некоторых вариантах реализации -Су- является полициклическим. В некоторых вариантах реализации -Су- является насыщенным. В некоторых вариантах реализации -Су- является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах реализации -Су- является ароматическим. В некоторых вариантах реализации -Су- содержит насыщенный моноциклический фрагмент. В некоторых вариантах реализации -Су- содержит частично ненасыщенный моноциклический фрагмент. В некоторых вариантах реализации -Су- содержит ароматический моноциклический фрагмент. В некоторых вариантах реализации -Су- содержит комбинацию насыщенного, частично ненасыщенного, и/или ароматического

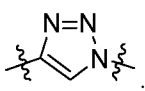
циклического фрагмента. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 3-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 4-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 5-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 6-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 7-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 8-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 9-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 10-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 11-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 12-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 13-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 14-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 15-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 16-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 17-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 18-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 19-членное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит 20-членное кольцо.

[00404] В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное, насыщенное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное, частично ненасыщенное C_{3-20} циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-H$ представляет собой необязательно замещенное циклоалифатическое, как описано в данном описании, например, варианты осуществления циклоалифатической для R.

[00405] В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное C_{6-20} арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации $-C_{10}-$ представляет собой или содержит необязательно замещенный фенилен. В некоторых

вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенный 1,2-фенилен. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенный 1,3-фенилен. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенный 1,4-фенилен. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное нафталиновое кольцо. В некоторых вариантах реализации –Су–Н представляет собой необязательно замещенный арил как описано в данном описании, например, варианты осуществления арила для R.

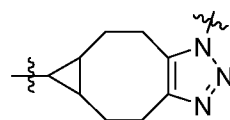
[00406] В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-20 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-20 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации –Су–Н представляет собой необязательно замещенный гетероарил, как описано в данном описании, например, варианты реализации гетероарила для

R. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой .

[00407] В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 3-20 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации –Су– представляет собой или содержит необязательно

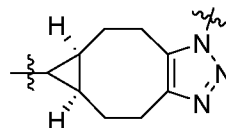
замещенное двухвалентное 3-20 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 3-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенное двухвалентное 5-6 членное гетероциклическое кольцо, имеющее один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, азота, серы. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенную насыщенную двухвалентную гетероциклическую группу. В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой или содержит необязательно замещенную частично ненасыщенную двухвалентную гетероциклическую группу. В некоторых вариантах реализации $-Cu-H$ представляет собой необязательно замещенный гетероциклический, как описано в данном описании, например, варианты реализации гетероциклила для R.

[00408] В некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой



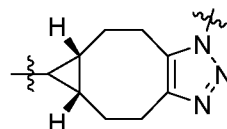
. В

некоторых вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой



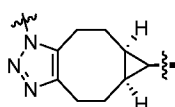
. В некоторых

вариантах реализации $-Cu-$ представляет собой

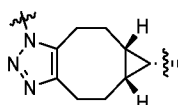


. В некоторых вариантах

реализации $-Cu-$ представляет собой



. В некоторых вариантах реализации



–Cu– представляет собой

[00409] В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо представляет собой аминокислотный остаток. В некоторых вариантах реализации каждый Хаа независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**.

[00410] В некоторых вариантах реализации t равен 0. В некоторых вариантах реализации t равен 1-50. В некоторых вариантах реализации t равен z , как описано в данном описании.

[00411] В некоторых вариантах реализации y равен 1. В некоторых вариантах реализации y равен 2. В некоторых вариантах реализации y равен 3. В некоторых вариантах реализации y равен 4. В некоторых вариантах реализации y равен 5. В некоторых вариантах реализации y равен 6. В некоторых вариантах реализации y равен 7. В некоторых вариантах реализации y равен 8. В некоторых вариантах реализации y равен 9. В некоторых вариантах реализации y равен 10. В некоторых вариантах реализации y равен 11. В некоторых вариантах реализации y равен 12. В некоторых вариантах реализации y равен 13. В некоторых вариантах реализации y равен 14. В некоторых вариантах реализации y равен 15. В некоторых вариантах реализации y равен 16. В некоторых вариантах реализации y равен 17. В некоторых вариантах реализации y равен 18. В некоторых вариантах реализации y равен 19. В некоторых вариантах реализации y равен 20. В некоторых вариантах реализации y больше, чем 20.

[00412] В некоторых вариантах реализации z равен 1. В некоторых вариантах реализации z равен 2. В некоторых вариантах реализации z равен 3. В некоторых вариантах реализации z равен 4. В некоторых вариантах реализации z равен 5. В некоторых вариантах реализации z равен 6. В некоторых вариантах реализации z равен 7. В некоторых вариантах реализации z равен 8. В некоторых вариантах реализации z равен 9. В некоторых вариантах реализации z равен 10. В некоторых вариантах реализации z равен 11. В некоторых вариантах реализации z равен 12. В некоторых вариантах реализации z равен 13. В некоторых вариантах реализации z равен 14. В некоторых вариантах реализации z равен 15. В некоторых вариантах реализации z равен 16. В некоторых вариантах реализации z равен 17. В некоторых вариантах реализации z равен 18. В некоторых вариантах реализации z равен 19. В некоторых вариантах реализации z равен 20. В некоторых вариантах реализации z больше, чем 20.

[00413] В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой R' , как описано в

данном описании. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой R , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $-N(R')_2$, где каждый R' независимо является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $R-C(O)-$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой $-H$.

[00414] В некоторых вариантах реализации a равен 1. В некоторых вариантах реализации a равен 2-100. В некоторых вариантах реализации a равен 5. В некоторых вариантах реализации a равен 10. В некоторых вариантах реализации a равен 20. В некоторых вариантах реализации a равен 50.

[00415] В некоторых вариантах реализации b равен 1. В некоторых вариантах реализации b равен 2-100. В некоторых вариантах реализации b равен 5. В некоторых вариантах реализации b равен 10. В некоторых вариантах реализации b равен 20. В некоторых вариантах реализации b равен 50.

[00416] В некоторых вариантах реализации a_1 равен 0. В некоторых вариантах реализации a_1 равен 1.

[00417] В некоторых вариантах реализации a_2 равен 0. В некоторых вариантах реализации a_2 равен 1.

[00418] В некоторых вариантах реализации L^b представляет собой L^a , как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации L^b содержит $-Cu-$. В некоторых вариантах реализации L^b содержит двойную связь. В некоторых вариантах реализации L^b содержит $-S-$. В некоторых вариантах реализации L^b содержит $-S-S-$. В некоторых вариантах реализации L^b содержит $-C(O)-N(R')-$.

[00419] В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, или $-S(O)_2R$, где R такой как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R , где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-C(O)R$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-C(O)OR$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой $-S(O)_2R$, где R является таким, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой не водород. В некоторых вариантах реализации

R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₂₀ алифатическое, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₂₀ гетероалифатическое, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₂₀ арил, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенное C₆₋₂₀ ариналифатическое, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенное C₆₋₂₀ арилгетероалифатическое, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенный 5-20 членный гетероарил, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации R' представляет собой R, где R представляет собой необязательно замещенный 3-20 членный гетероцикл, как описано в данном описании. В некоторых вариантах реализации два или более R' представляют собой R, и необязательно и независимо взяты вместе с образованием необязательно замещенного кольца, как описано в данном описании.

[00420] В некоторых вариантах реализации каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильной, C₆₋₃₀ ариналифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероцикла, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты

вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00421] В некоторых вариантах реализации каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильной, C₆₋₃₀ арилалифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00422] В некоторых вариантах реализации каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатической, C₁₋₂₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₂₀ арильного, C₆₋₂₀ арилалифатической, C₆₋₂₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-20 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота,

серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-20 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-20-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00423] В некоторых вариантах реализации каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатической, C₁₋₃₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильного, C₆₋₃₀ арилалифатической, C₆₋₃₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

[00424] В некоторых вариантах реализации каждый R независимо представляет собой –H, или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатической, C₁₋₂₀ гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₂₀ арильного, C₆₋₂₀ арилалифатической, C₆₋₂₀ арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-20 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

[00425] В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R представляет собой не водород. В некоторых вариантах реализации

R представляет собой необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арила, 5-30 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00426] В некоторых вариантах реализации R представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-20} алифатической, фенила, 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 8-10 членного бициклического насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, 5-6 членного моноциклического гетероарильного кольца, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 4-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца, имеющего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 7-10 членного бициклического насыщенного или частично ненасыщенного гетероциклического кольца с 1-5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, или 8-10 членного бициклического гетероарильного кольца с 1-5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы.

[00427] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-30} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-20} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-15} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-10} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{1-6} алифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный гексил, пентил, бутил, пропил, этил или метил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный гексил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный бутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный пропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный этил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный метил. В

[00428] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₃₋₃₀ циклоалифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₃₋₂₀ циклоалифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₃₋₁₀ циклоалифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклопентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

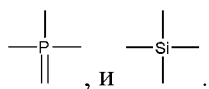
213

с собой необязательно замещенное 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклогептил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклогептил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклогексил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклогексил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклопентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопентил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклобутил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный циклопропил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой циклопропил.

[00430] В некоторых вариантах реализации, когда R представляет собой или содержит кольцевую структуру, например, циклоалифатическую, циклогетероалифатическую, арильную, гетероарильную и т.д., кольцевая структура может быть моноциклической, бициклической или полициклической. В некоторых вариантах реализации R представляет собой или содержит моноциклическую структуру. В некоторых вариантах реализации R представляет собой или содержит бициклическую структуру. В некоторых вариантах реализации R представляет собой или содержит полициклическую структуру.

[00431] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₃₀ гетероалифатическое, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₂₀ гетероалифатическое, имеющее 1-10 гетероатомов. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₂₀ гетероалифатическое, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора или кремния, необязательно включающий одну или более окисленных форм азота, серы, фосфора или селена. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C₁₋₃₀ гетероалифатическое, содержащее 1-10

групп, независимо выбранных из $\text{—}\overset{\text{—}}{\underset{\text{—}}{\text{N}}}\text{—}$, —N= , $\equiv\text{N}$, —S— , —S(O)— , $\text{—S(O)}_2\text{—}$, —O— , =O , $\text{—}\overset{\text{—}}{\underset{\text{—}}{\text{P}}}\text{—}$,



[00432] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный C₆₋₃₀ арил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой замещенный фенил.

[00433] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое насыщенное кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое частично ненасыщенное кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое арильное кольцо. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный нафтил.

[00434] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-30 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-30 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-30 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-30 членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00435] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой незамещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно

замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы или кислорода. В некоторых вариантах реализации R представляет собой замещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой незамещенное 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 гетероатома независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

[00436] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00437] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, имеющее один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенный пирролил, фуранил или тиенил.

[00438] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее два гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее один атом азота и дополнительный гетероатом, выбранный из серы или кислорода. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, имеющее четыре гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00439] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 атома азота. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-3 атома азота. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 атома азота. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно

замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее четыре атома азота. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее три атома азота. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее два атома азота. В определенных вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6-членное гетероарильное кольцо, имеющее один атом азота.

[00440] В определенных вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 8-10 членное бициклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 6,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-4 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00441] В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-30 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-30 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-30 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой 3-30 членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00442] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой замещенное 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой незамещенное 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой

необязательно замещенное 5-7 членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 5-6 членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 5-членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 6-членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 7-членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 3-членное гетероциклическое кольцо, имеющее один гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 4-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 5-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой обязательно замещенное 7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00444] В определенных вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 5-6 членное частично ненасыщенное моноциклическое кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В определенных вариантах реализации R представляет собой optionally замещенную тетрагидропиридинильную, дигидротиазолильную, дигидрооксазолильную или оксазолинильную группу.

[00445] В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 7-10 членное бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенный индолинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенный изоиндолинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенный 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенный 1, 2, 3, 4-тетрагидроизохинолинил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенный азабицикло[3.2.1]октанил.

[00446] В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 8-10 членное бициклическое гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное 5,6-конденсированное гетероарильное кольцо, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[00447] В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное C₆₋₃₀ арилалифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное C₆₋₂₀ арилалифатическое. В некоторых вариантах реализации R представляет собой optionally замещенное C₆₋₁₀ арилалифатическое. В

некоторых вариантах реализации арильный фрагмент арилалифатической имеет 6, 10 или 14 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильный фрагмент арилалифатической имеет или 6 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильный фрагмент арилалифатической имеет или 10 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильный фрагмент арилалифатической имеет или 14 арильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации арильный фрагмент представляет собой необязательно замещенный фенил.

[00448] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-30} арилгетероалифатическое, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-30} арилгетероалифатическое, имеющее 1-10, гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-20} арилгетероалифатическое, имеющее 1-10, гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-20} арилгетероалифатическое, имеющее 1-10, гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-10} арилгетероалифатическое, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенное C_{6-10} арилгетероалифатическое, имеющее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы.

[00449] В некоторых вариантах реализации две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи. В некоторых вариантах реализации образуется $-C=O$. В некоторых вариантах реализации образуется $-C=C-$. В некоторых вариантах реализации образуется $-C\equiv C-$.

[00450] В некоторых вариантах реализации две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с

образованием необязательно замещенного, 3-20 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-10 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-6 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-5 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[00451] В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-20 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-10 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более

атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-10 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-6 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния. В некоторых вариантах реализации две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-5 членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

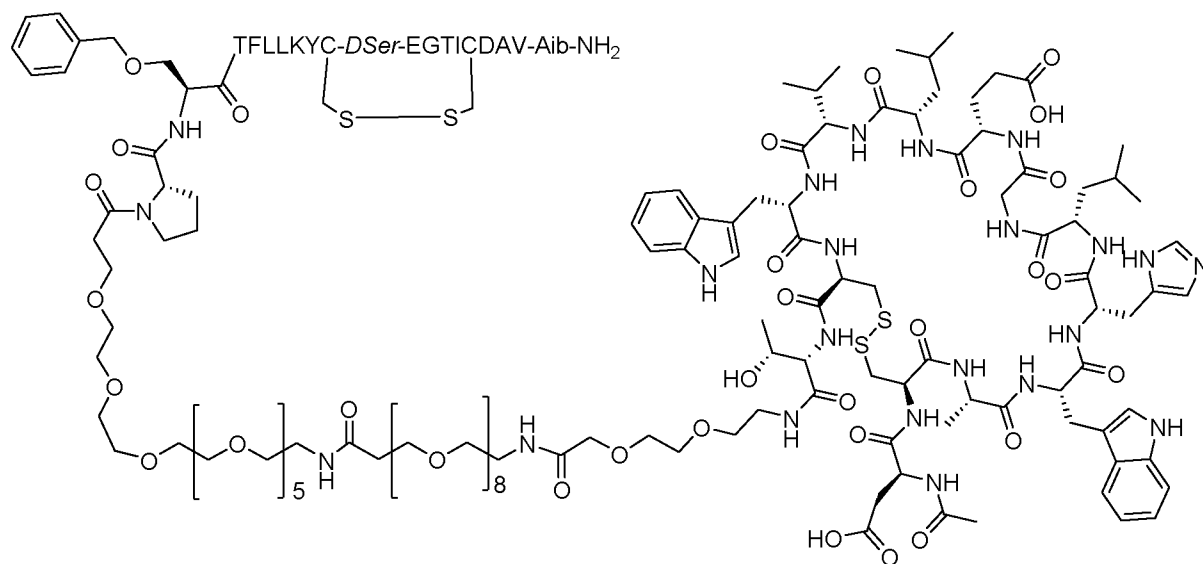
[00452] В некоторых вариантах реализации гетероатомы в R группах, или в структурах, образованных двумя или более R группами, взятыми вместе, выбраны из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20-членным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является частично насыщенным. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо является ароматическим. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо содержит насыщенный, частично насыщенный или ароматический кольцевой фрагмент. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 ароматических кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации образованное кольцо содержит не более чем 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, или 20 ароматических кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации атомы ароматического кольца выбраны из углерода, азота, кислорода и серы.

[00453] В некоторых вариантах реализации кольцо, образованное двумя или более R группами (или две или более групп выбранных из R и переменные, которые могут являться R), взятыми вместе, представляет собой C₃₋₃₀ циклоалифатическое, C₆₋₃₀ арильное, 5-30 членное гетероарильное, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода,

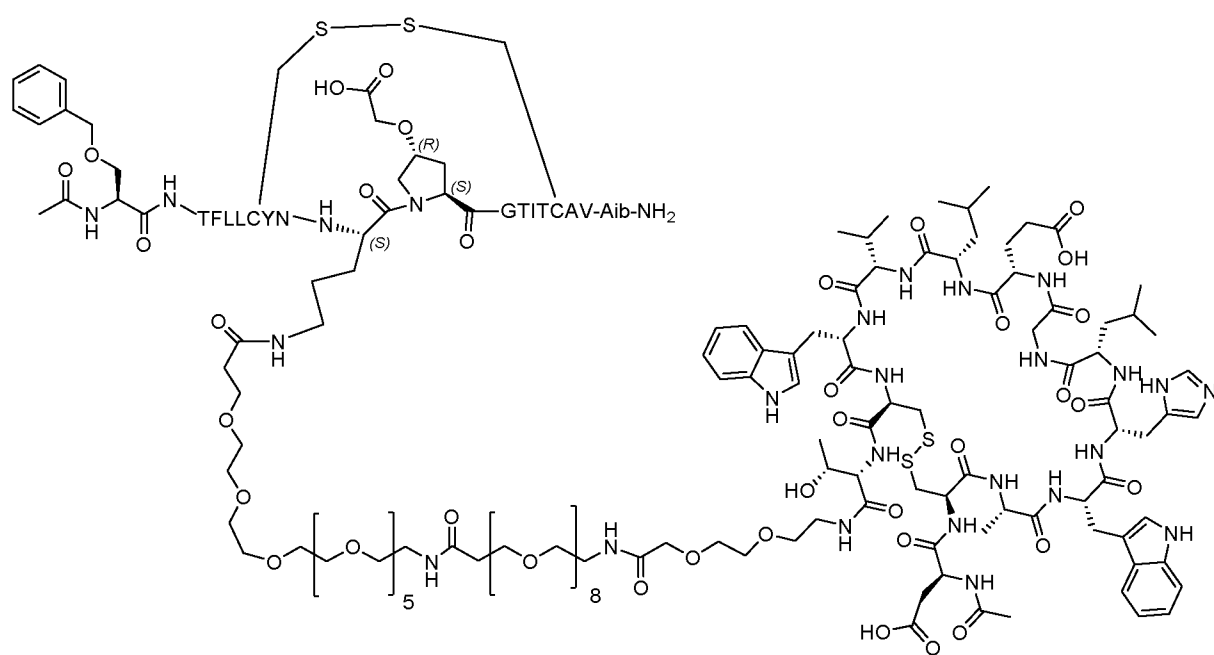
азота, серы, фосфора и кремния, или 3-30 членное гетероциклическое, имеющее 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, кольцо, как описано для R, но двухвалентное или мультивалентное.

[00454] Примерные соединения приведены в **Таблице 1** ниже. В некоторых вариантах реализации обеспеченный агент представляет собой или содержит соединение, выбранное из Таблицы 1, или его соль, например, фармацевтически приемлемую соль.

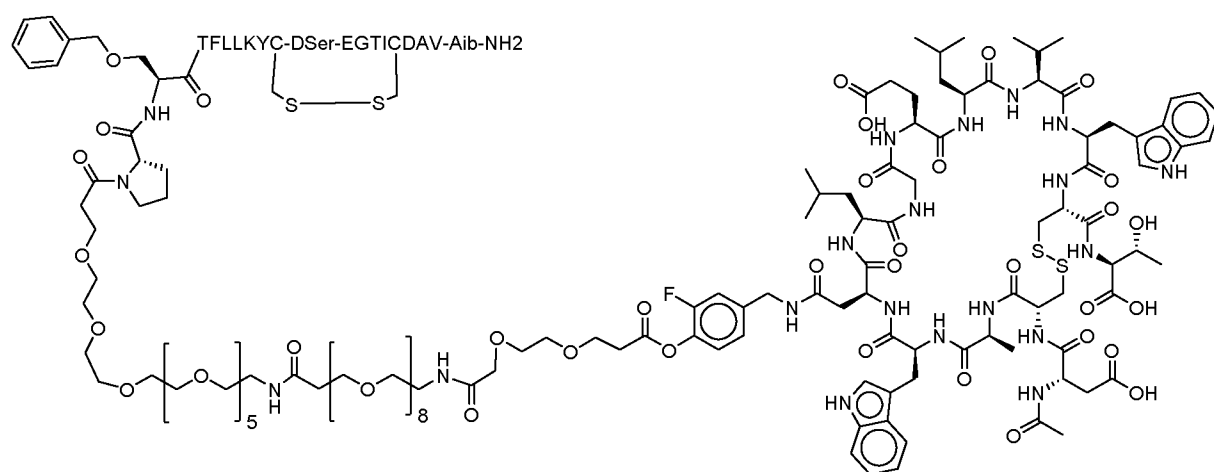
Таблица 1. Примерные соединения



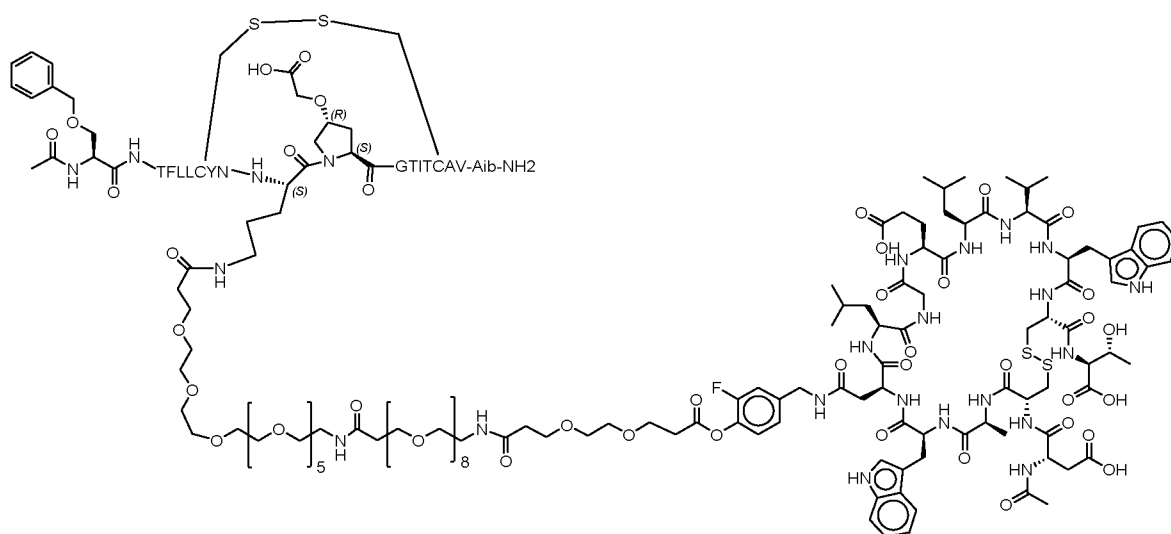
I-1



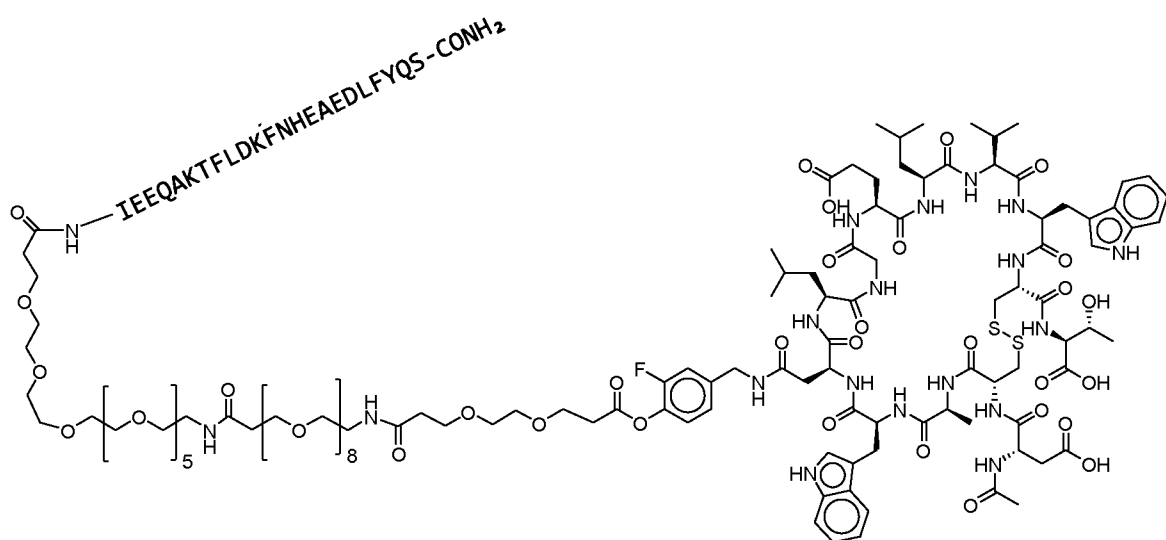
I-2



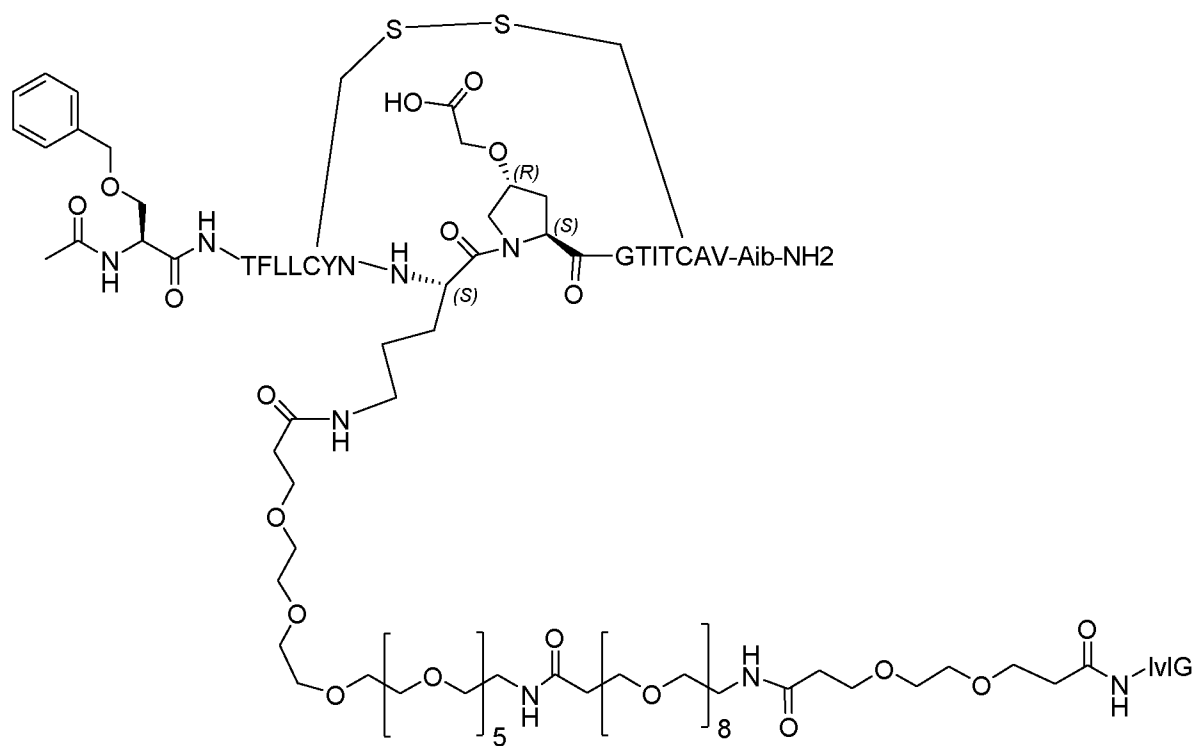
I-3



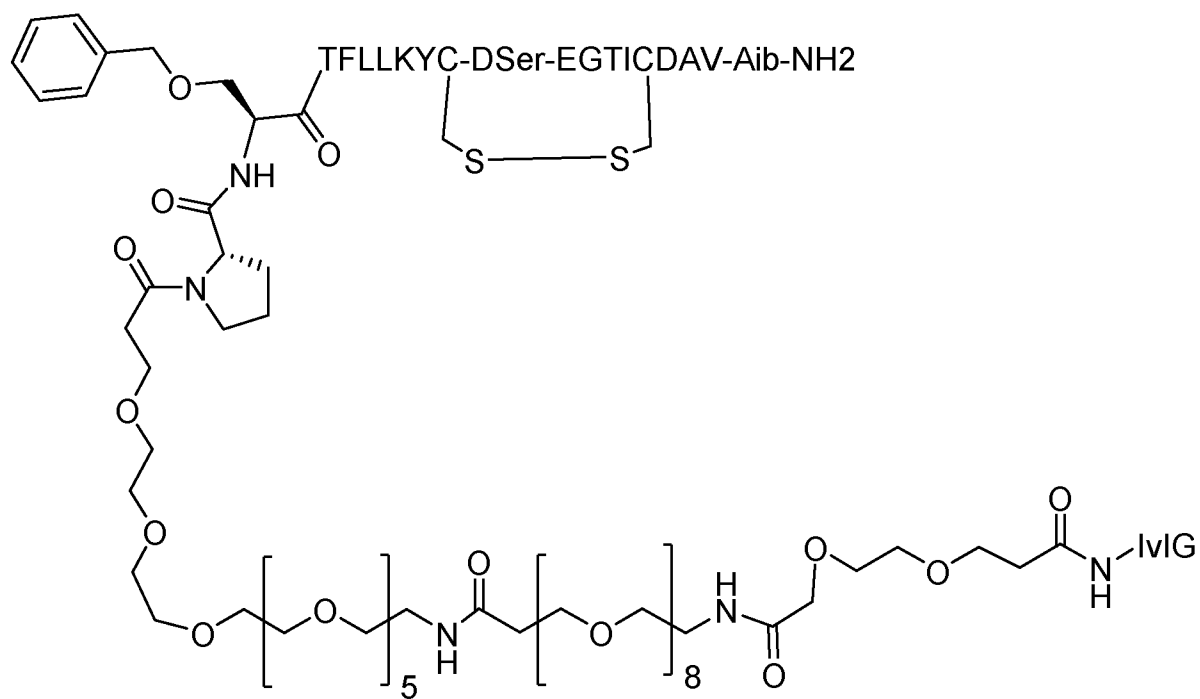
I-4



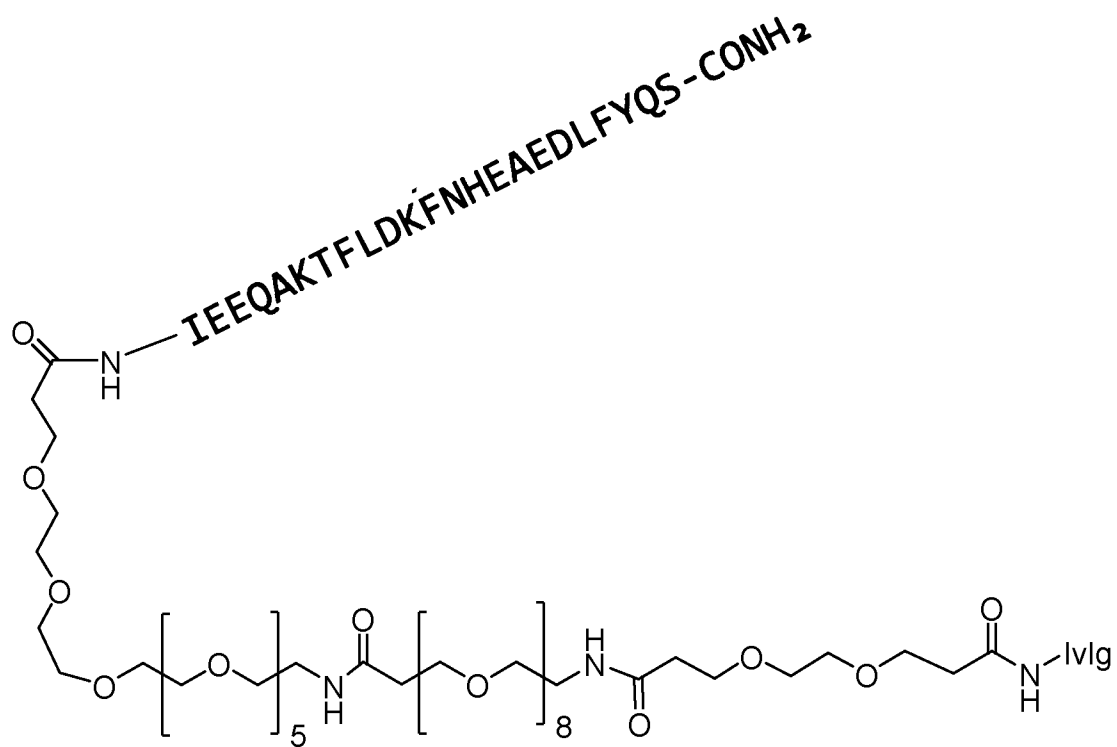
I-5



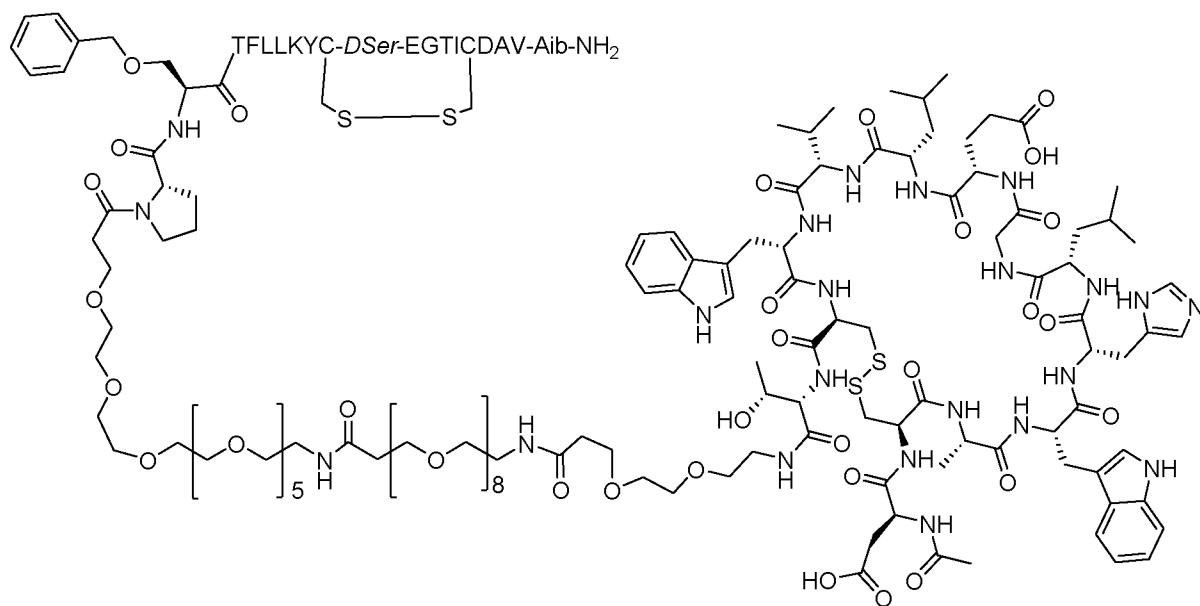
I-6



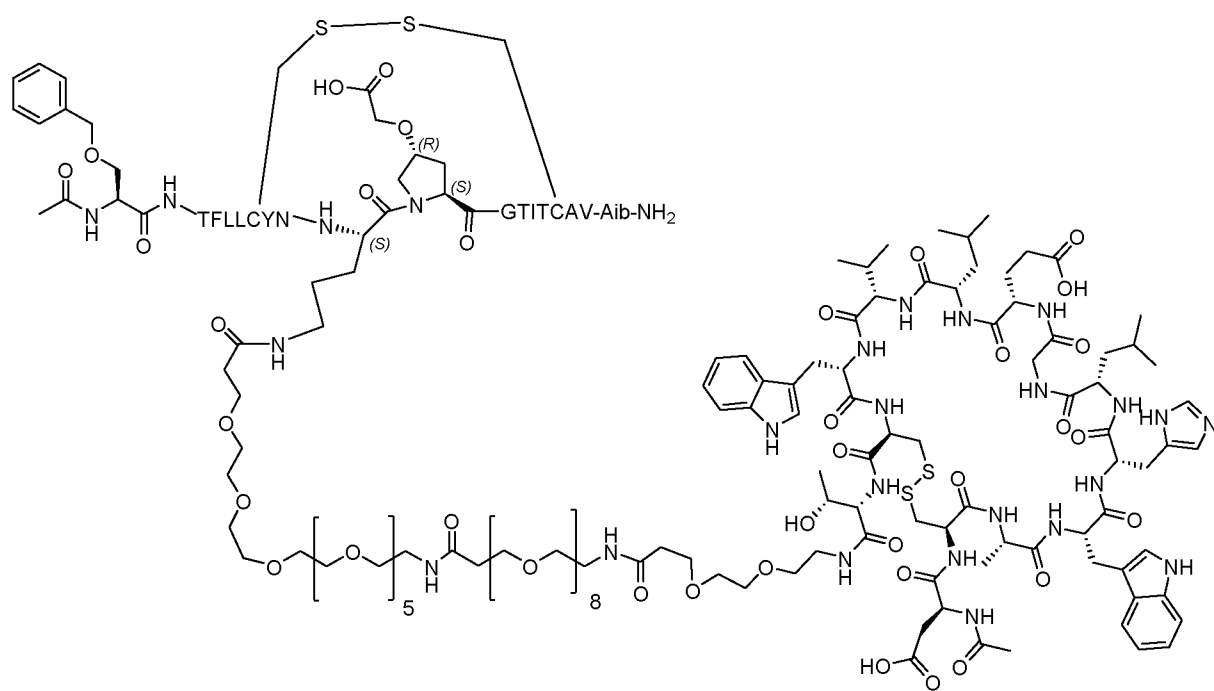
I-7



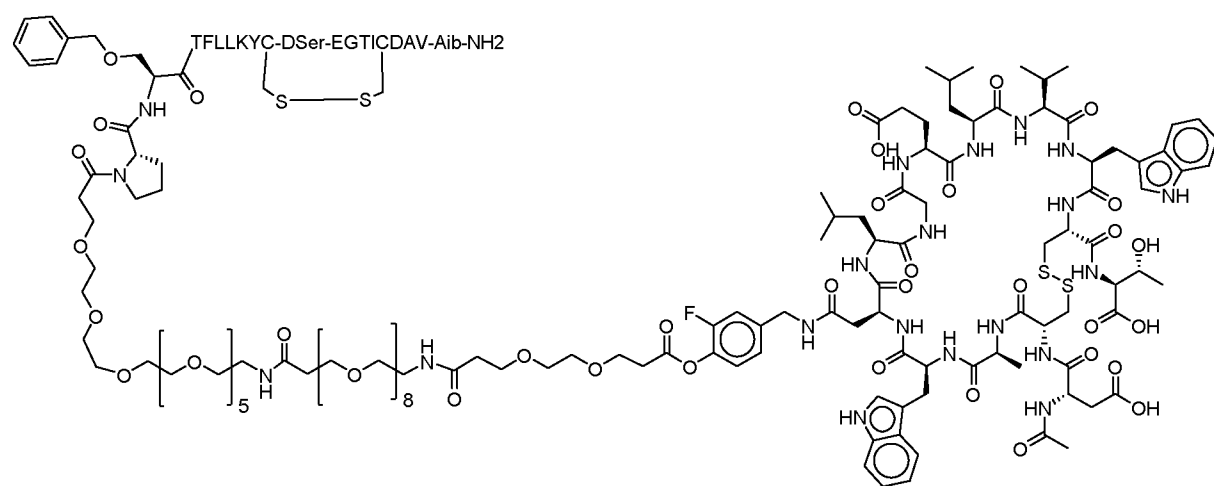
I-8



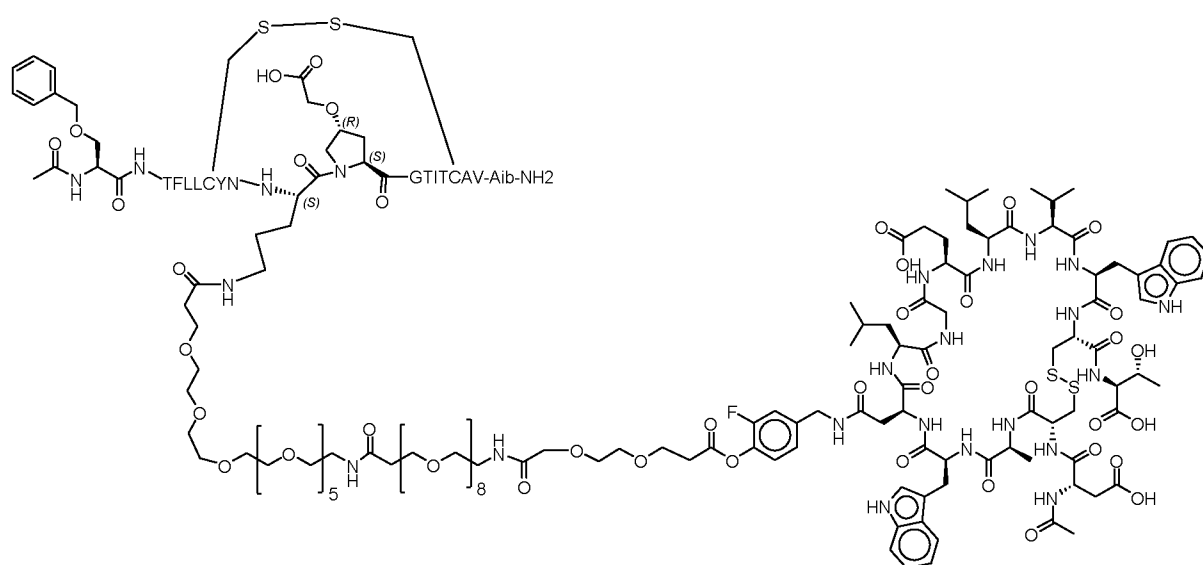
I-9



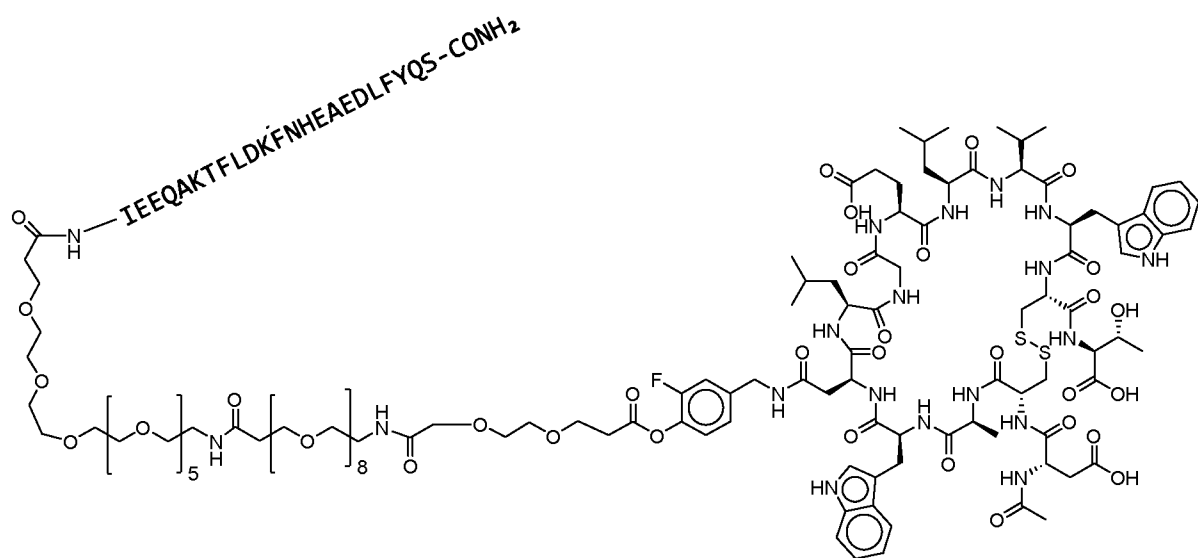
I-10



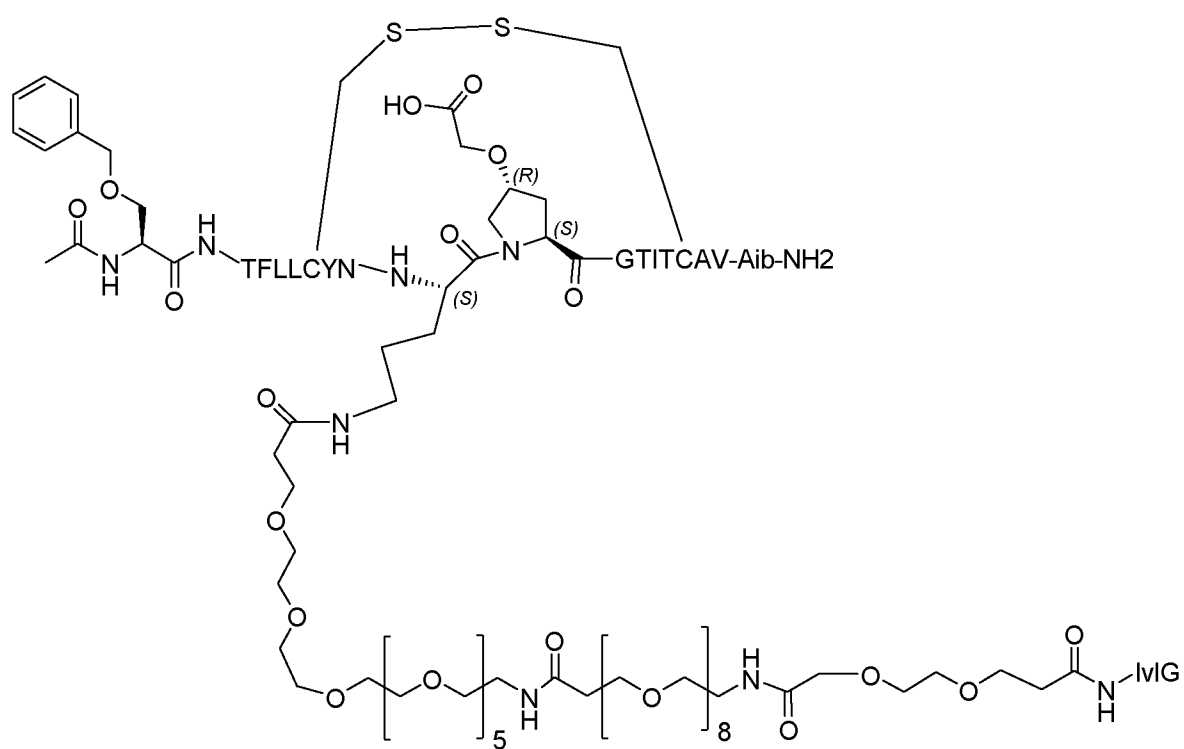
I-11



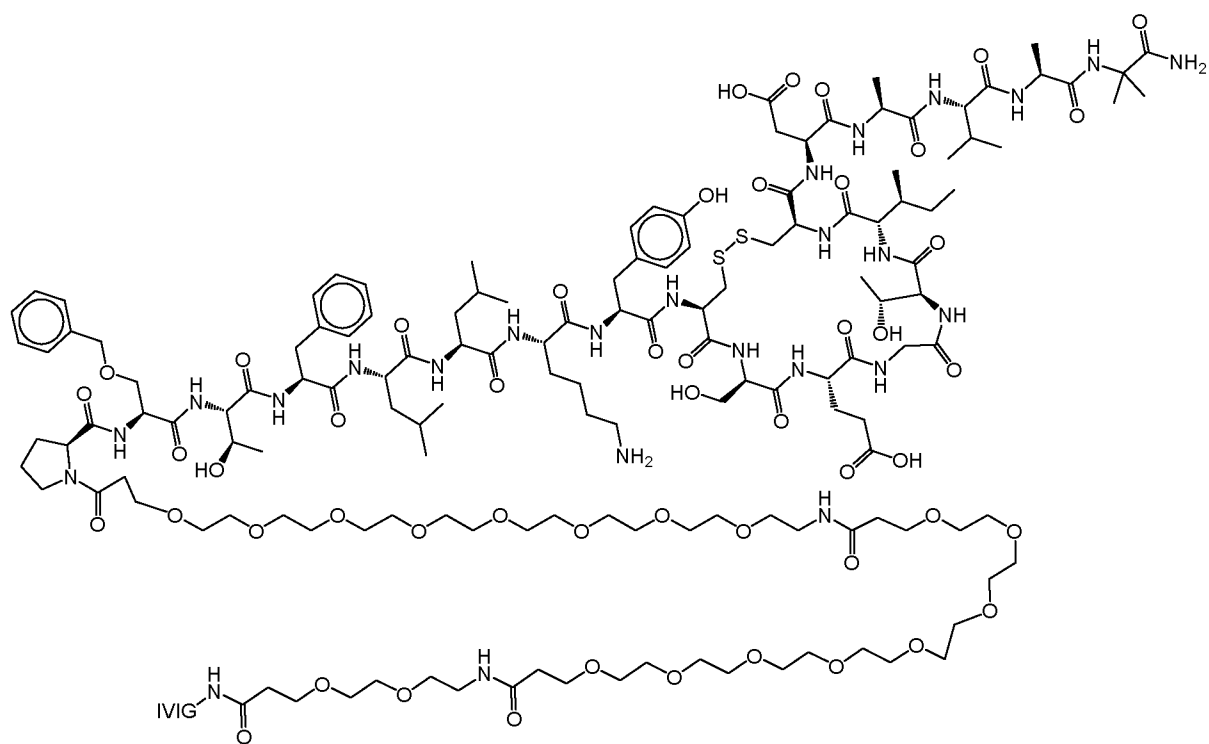
I-12



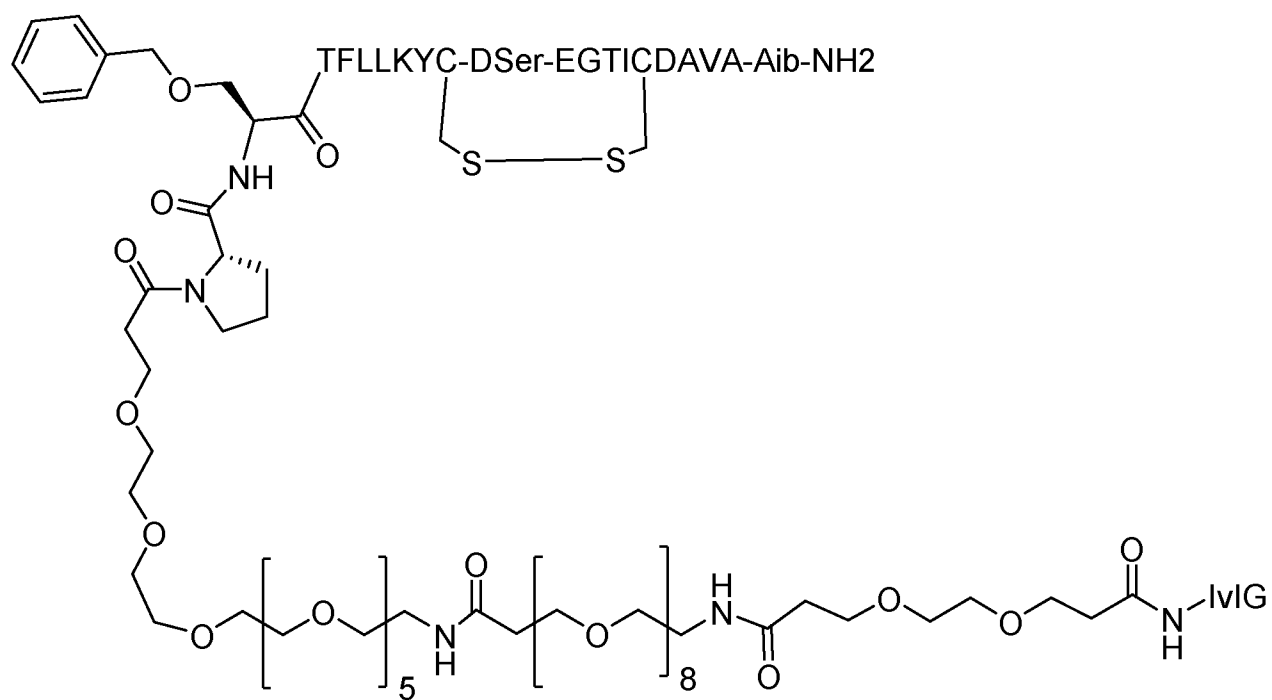
I-13



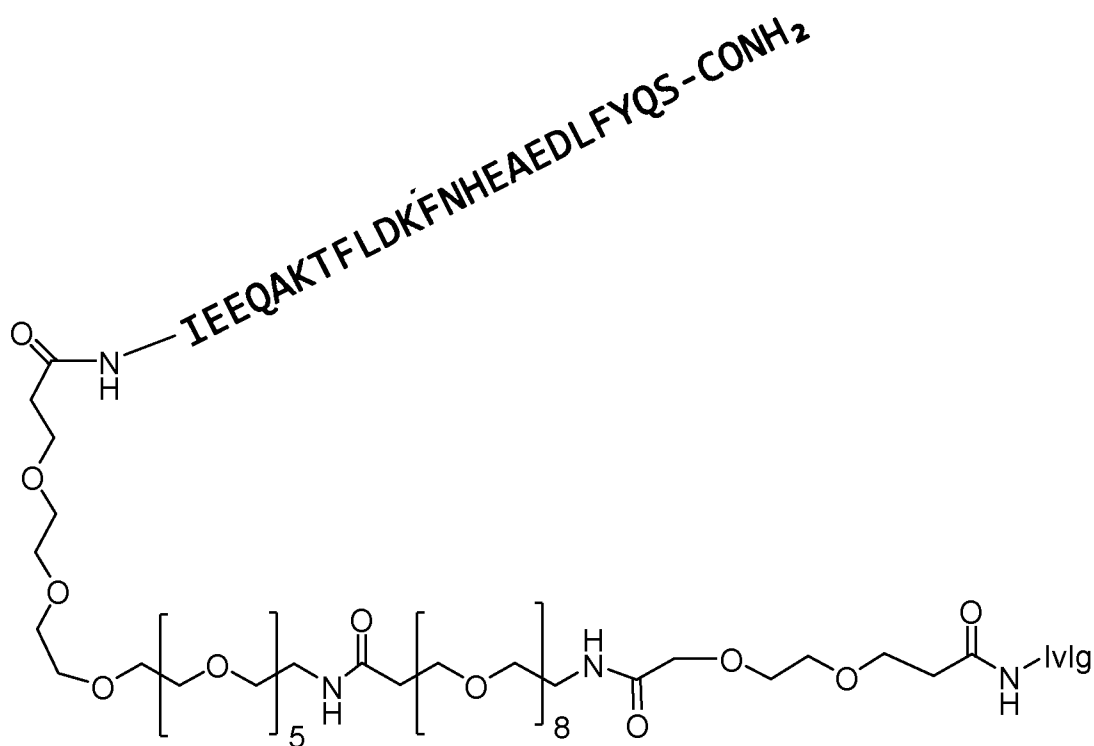
I-14



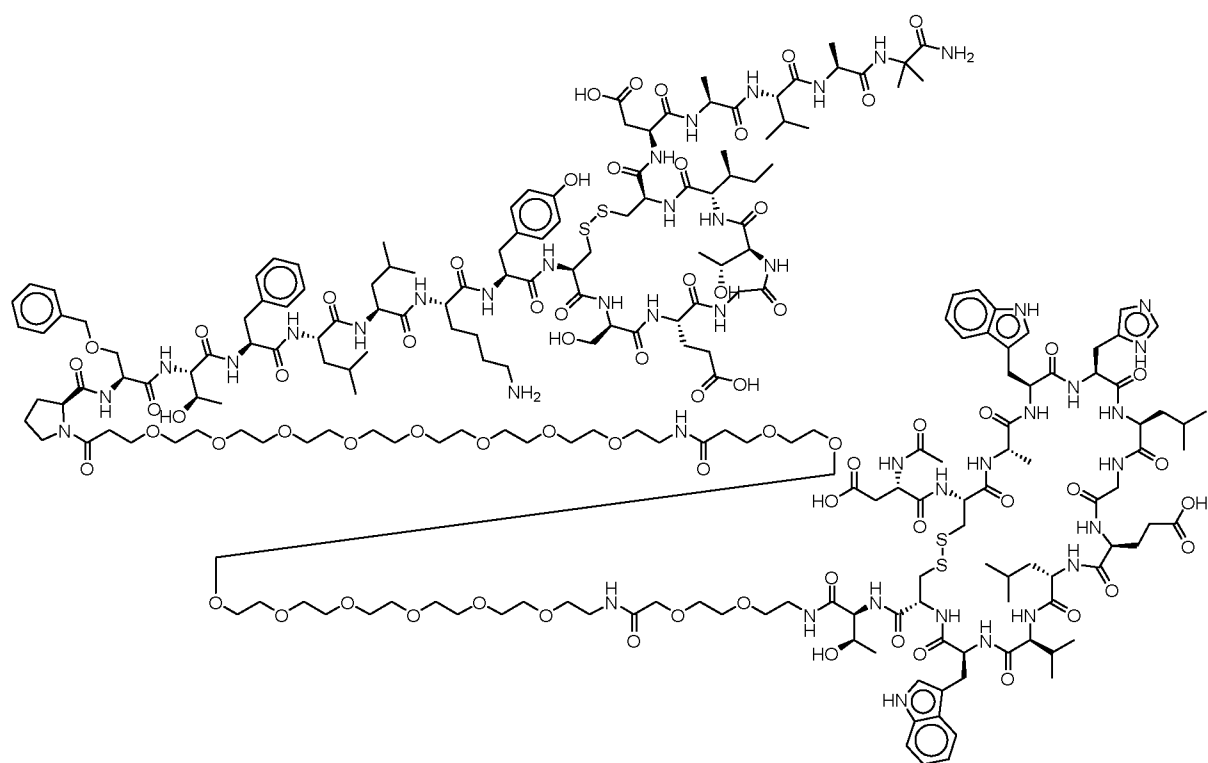
I-15



I-15 (Второе изображение)

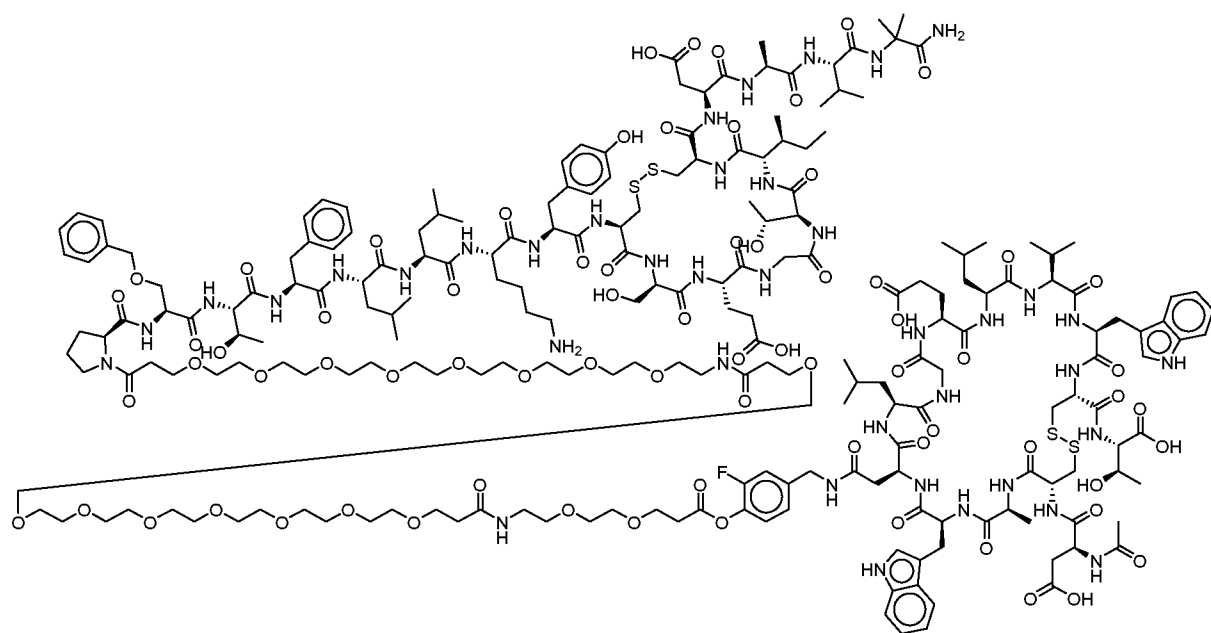


I-16

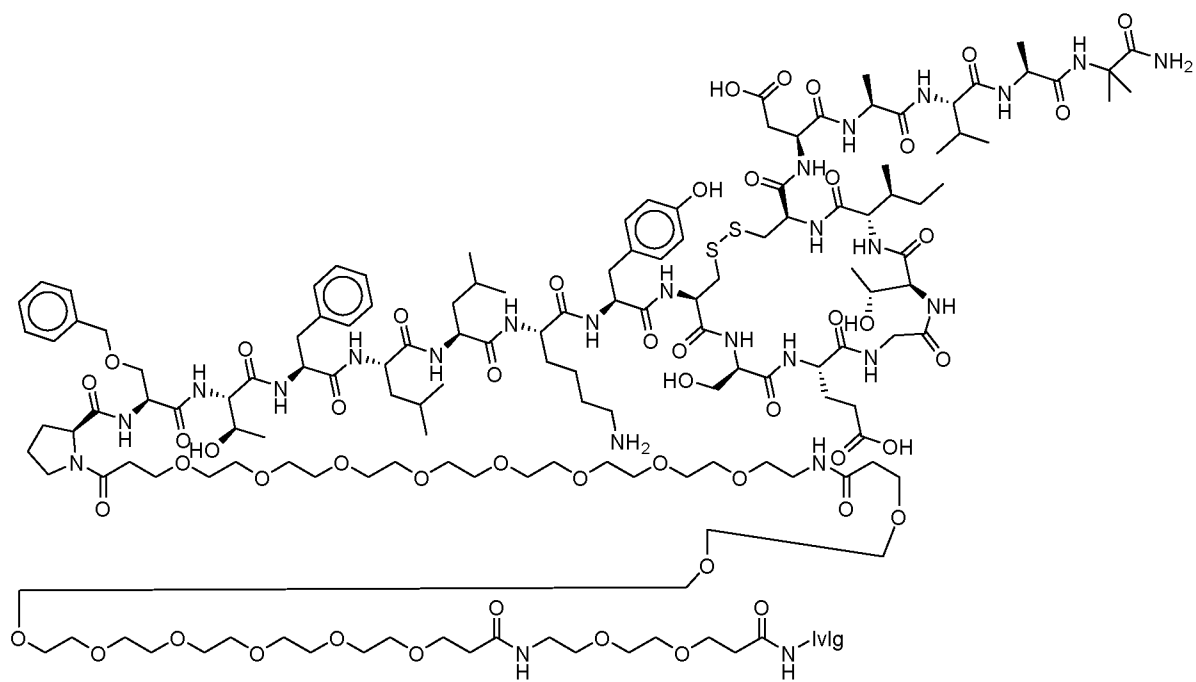


I-17

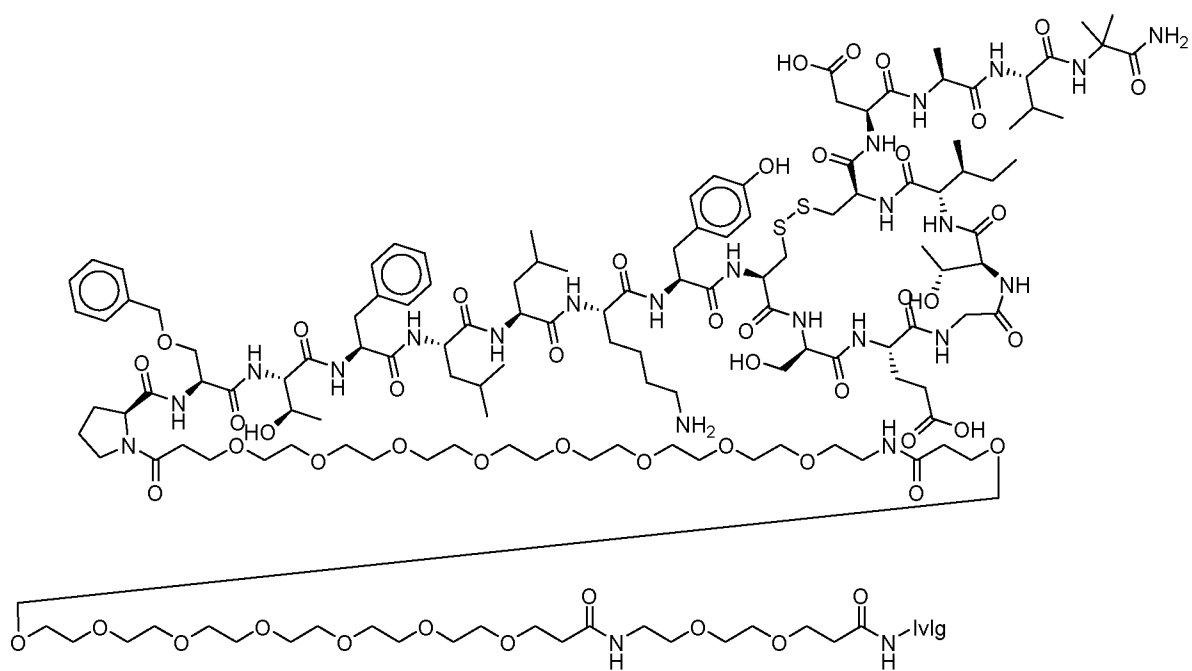




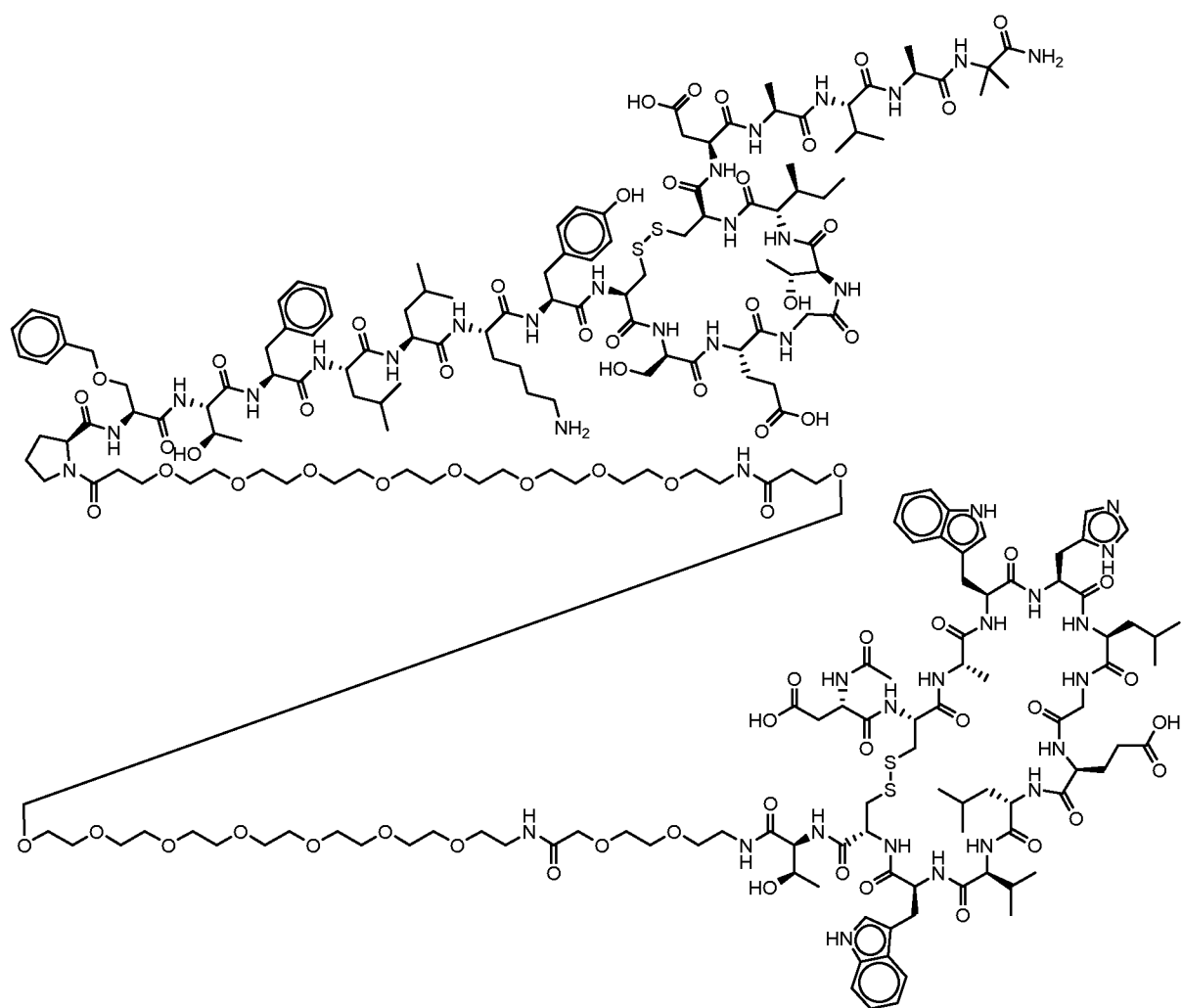
I-20



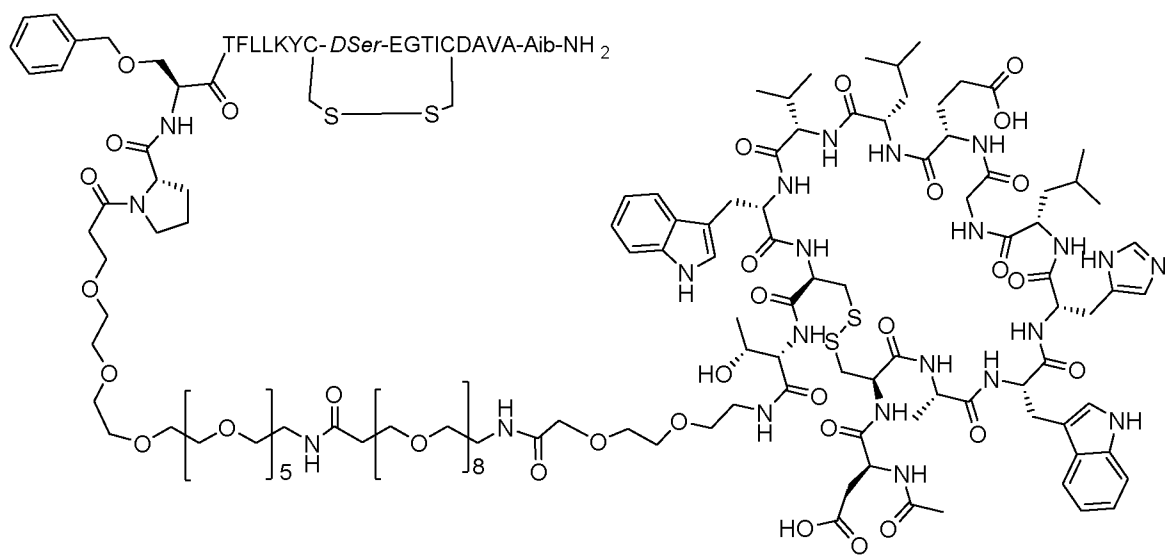
I-21



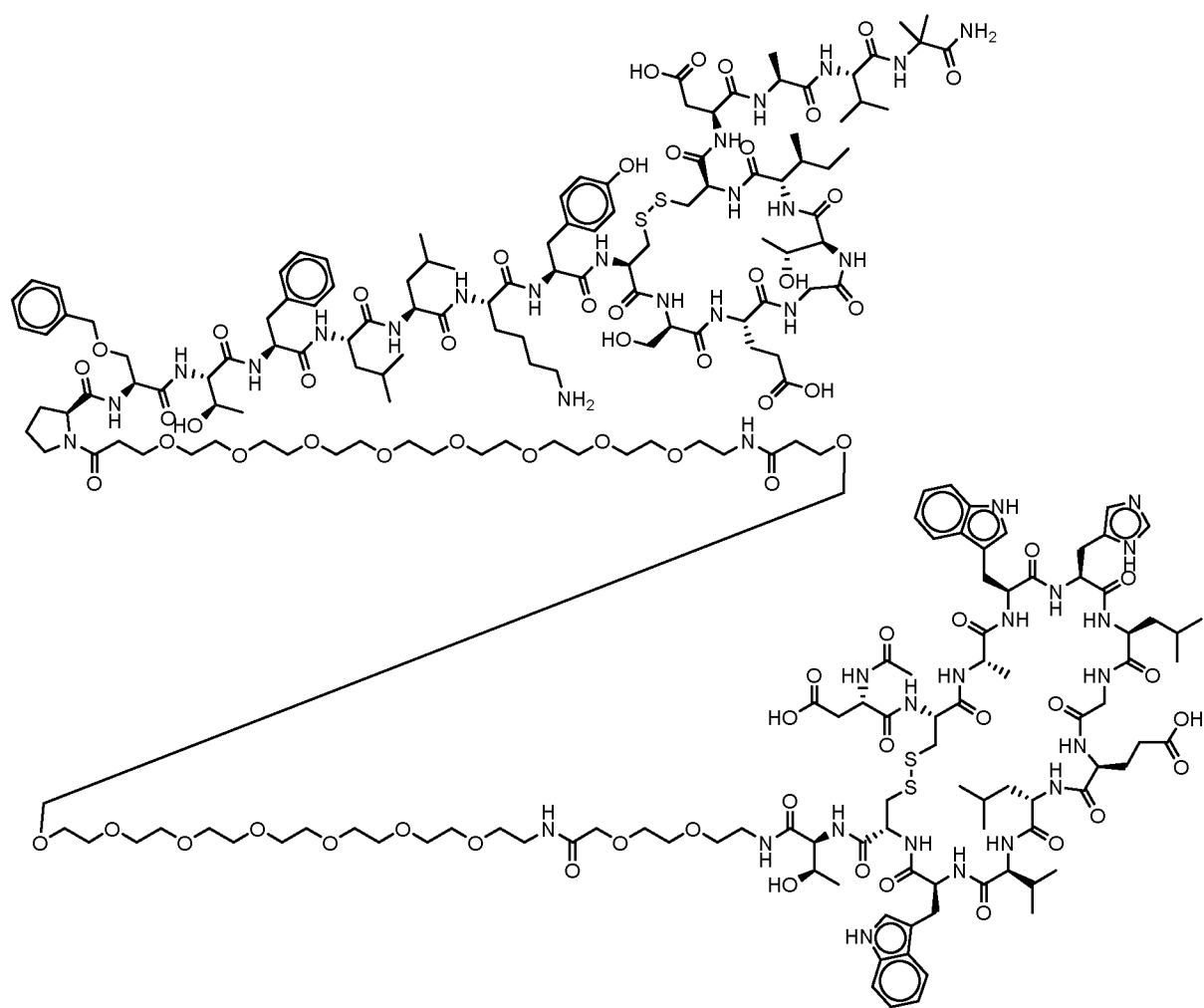
I-22



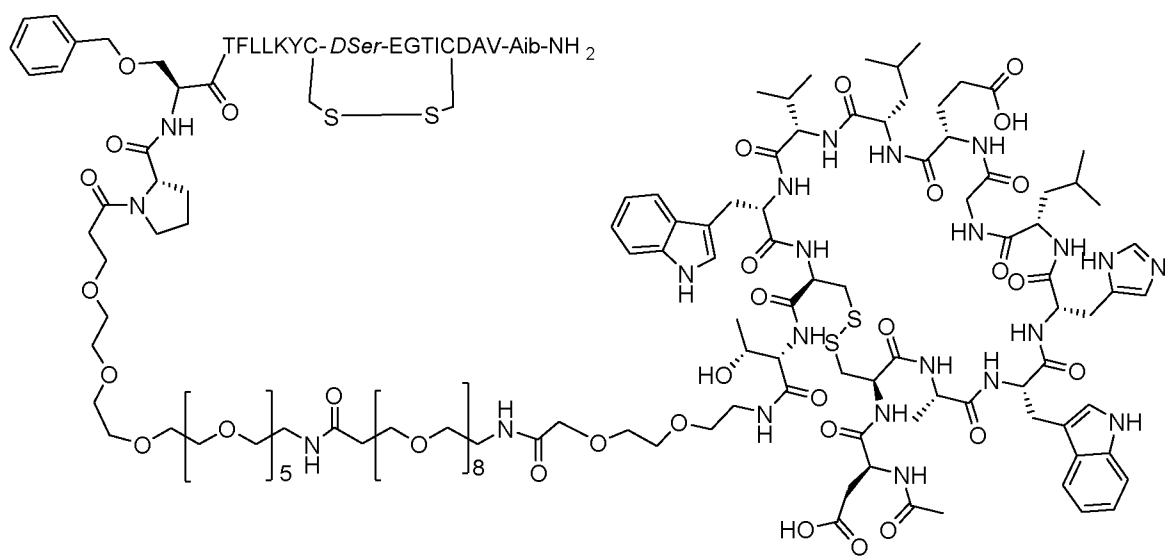
(I-23)



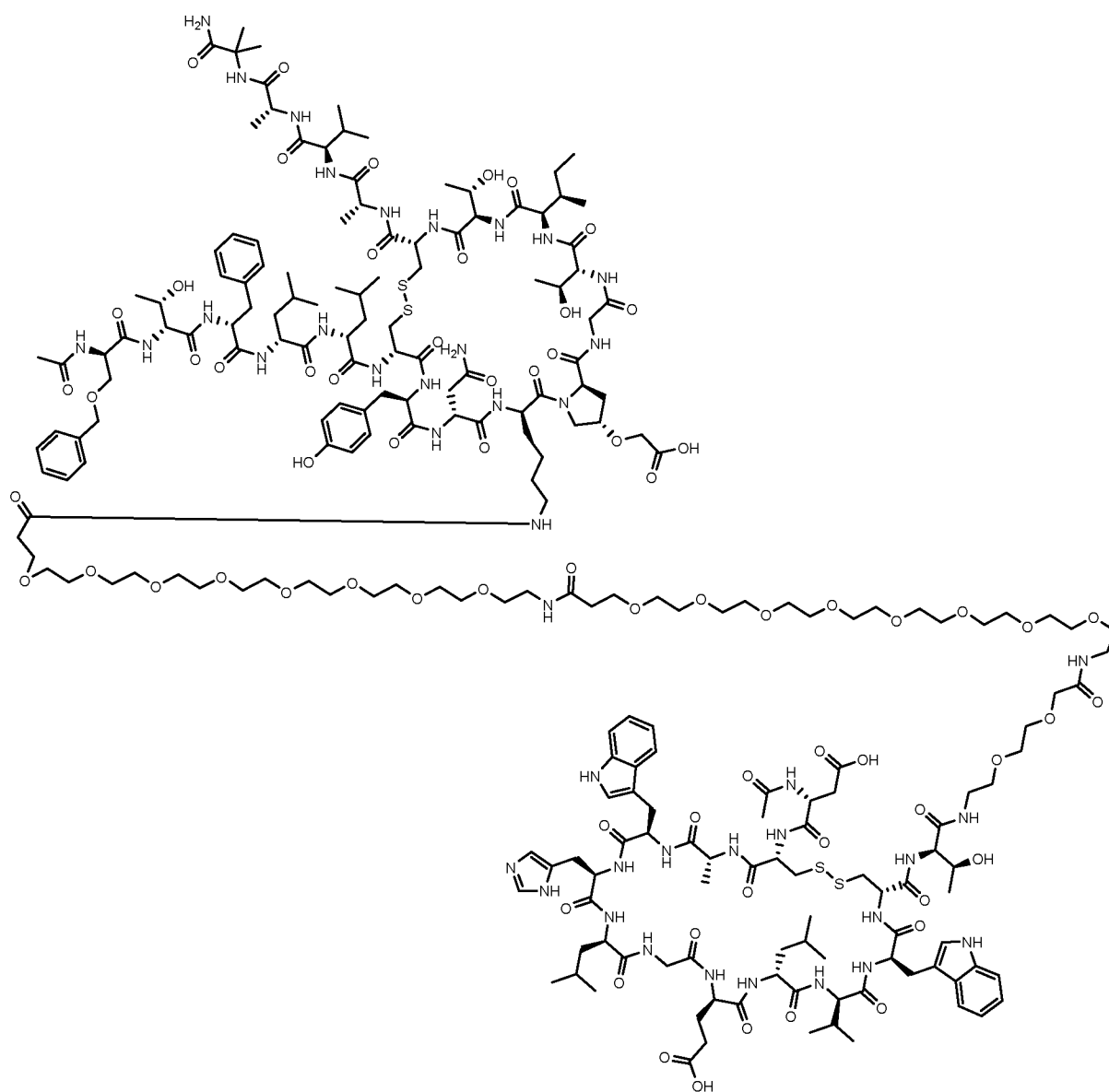
I-23 (второе изображение)



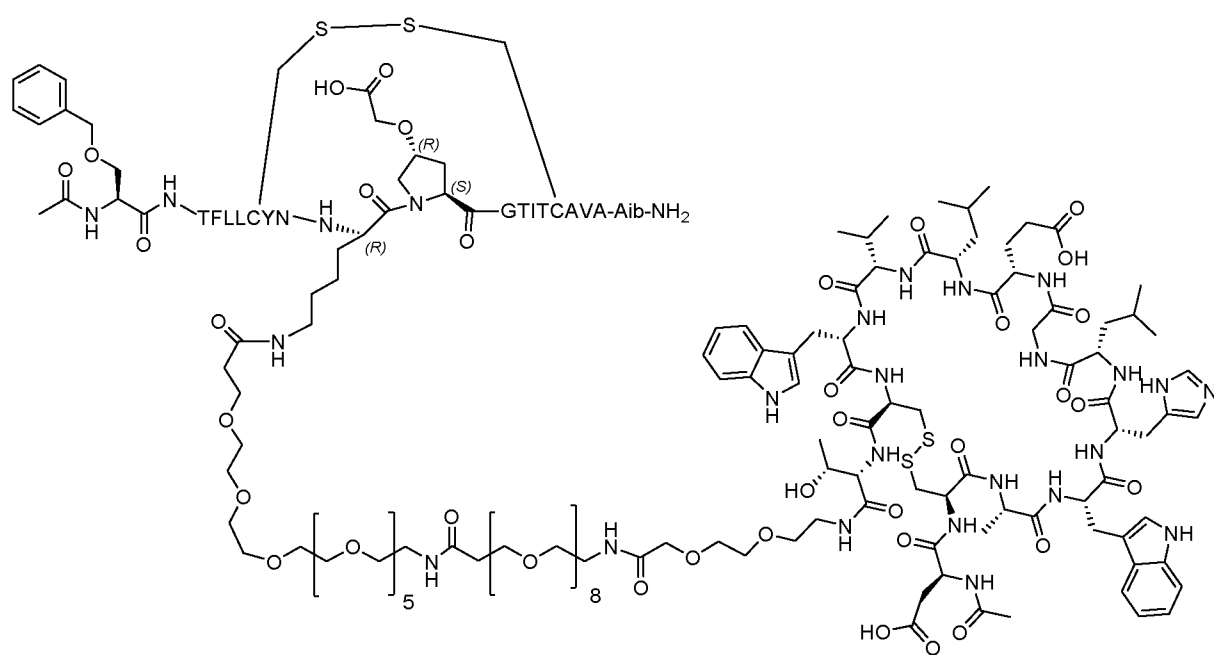
(I-24)



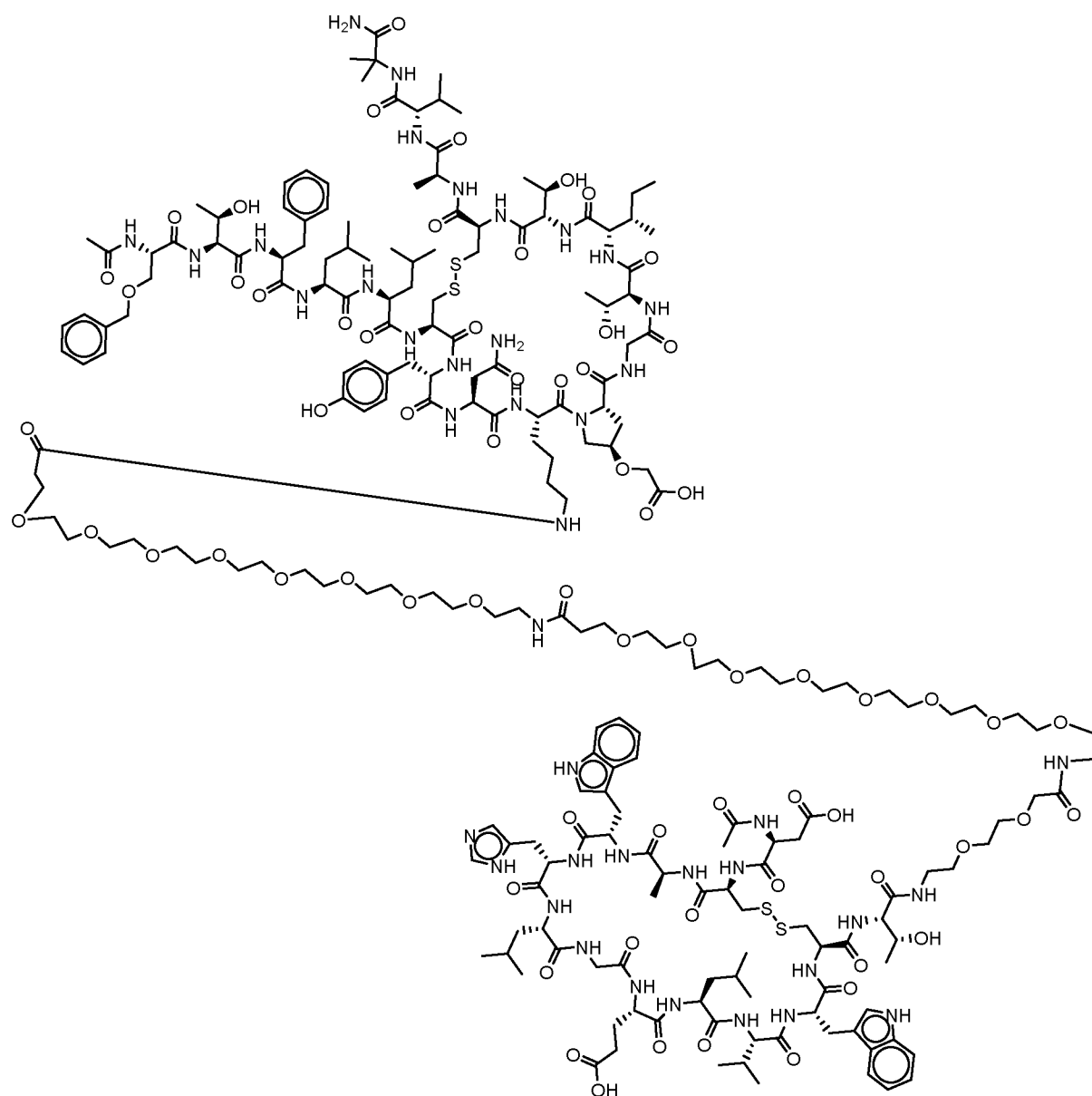
I-24 (второе изображение)



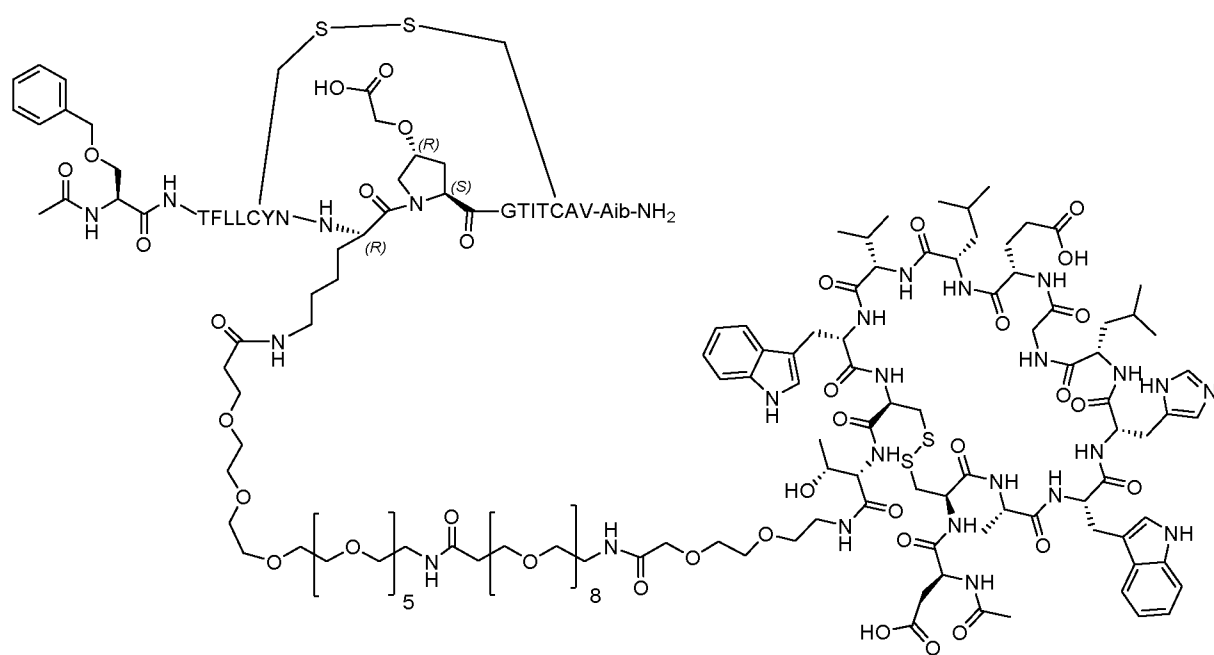
I-25



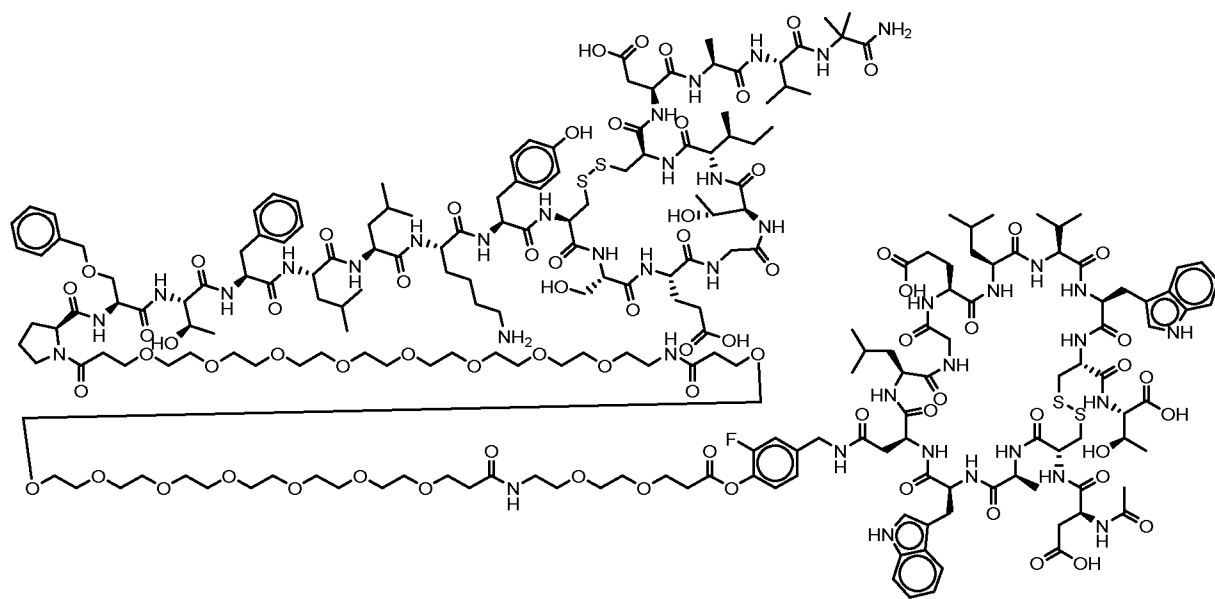
I-25 (второе изображение)



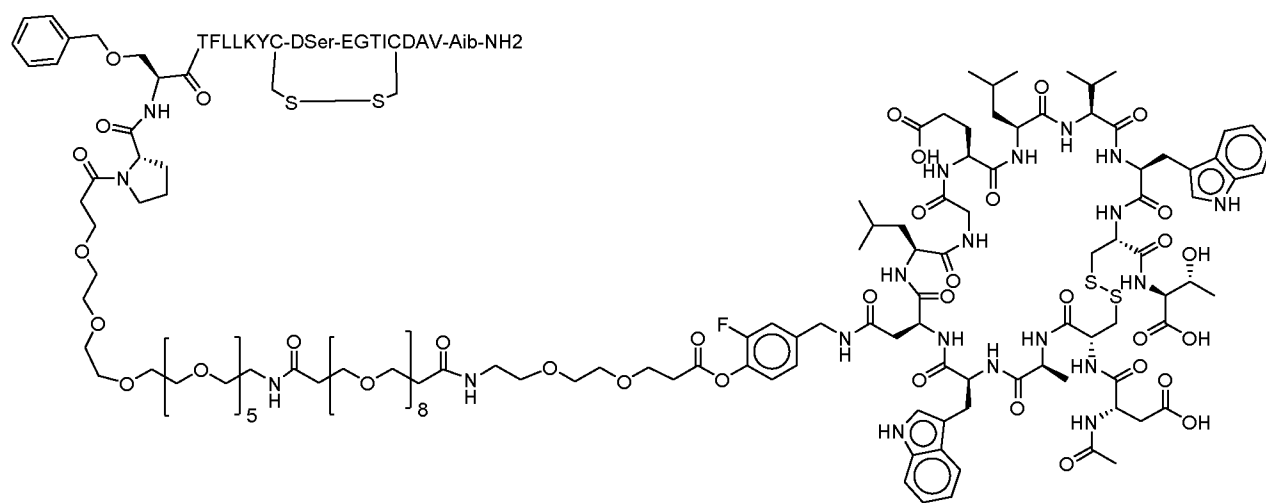
I-26



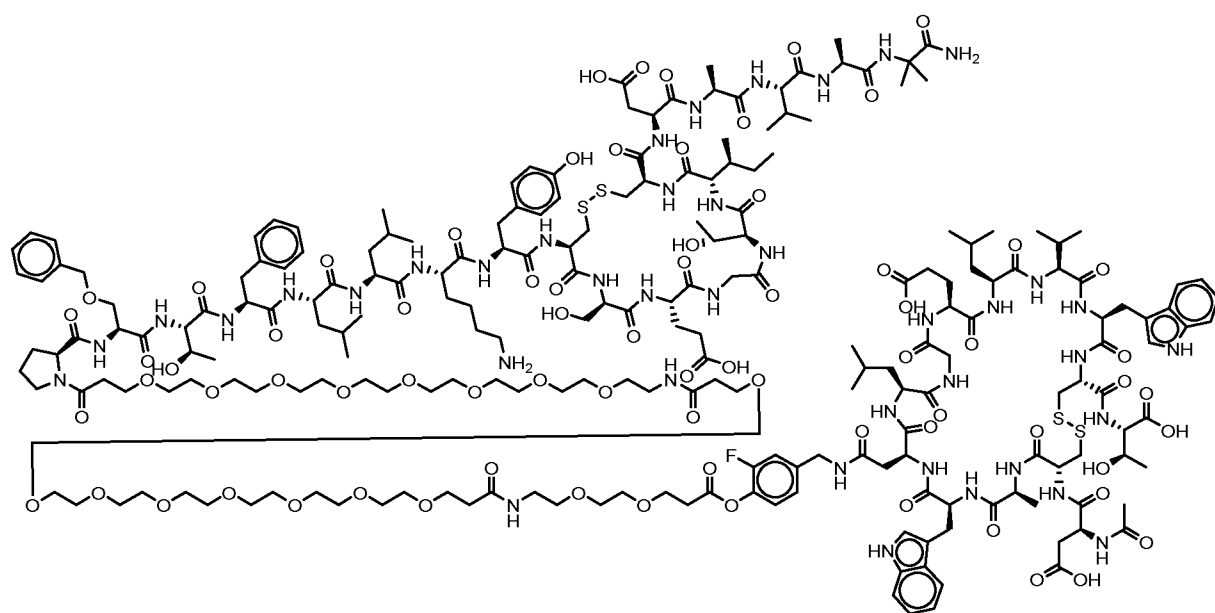
I-26 (второе изображение)



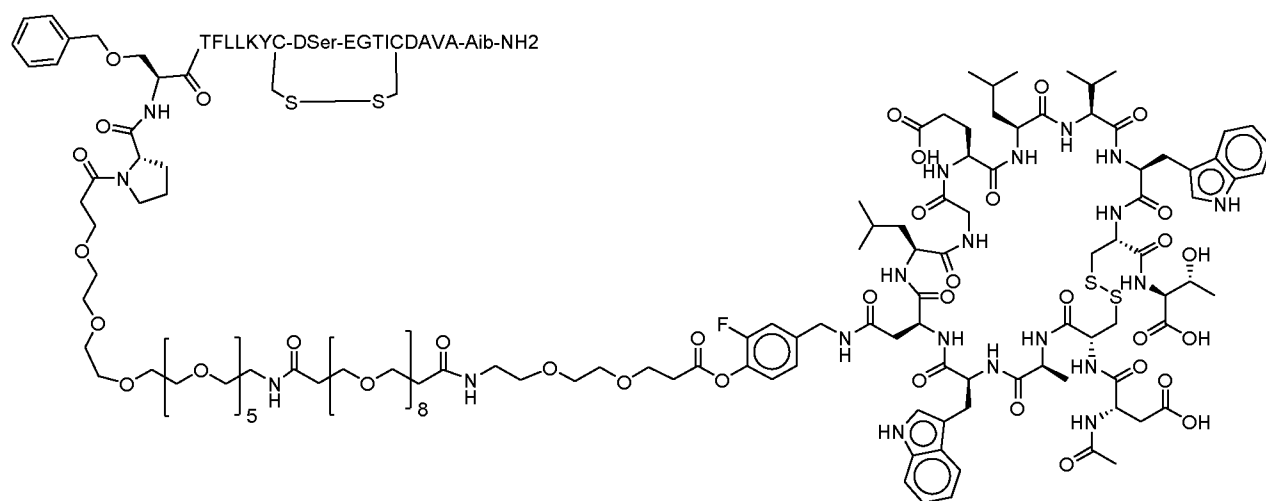
I-27



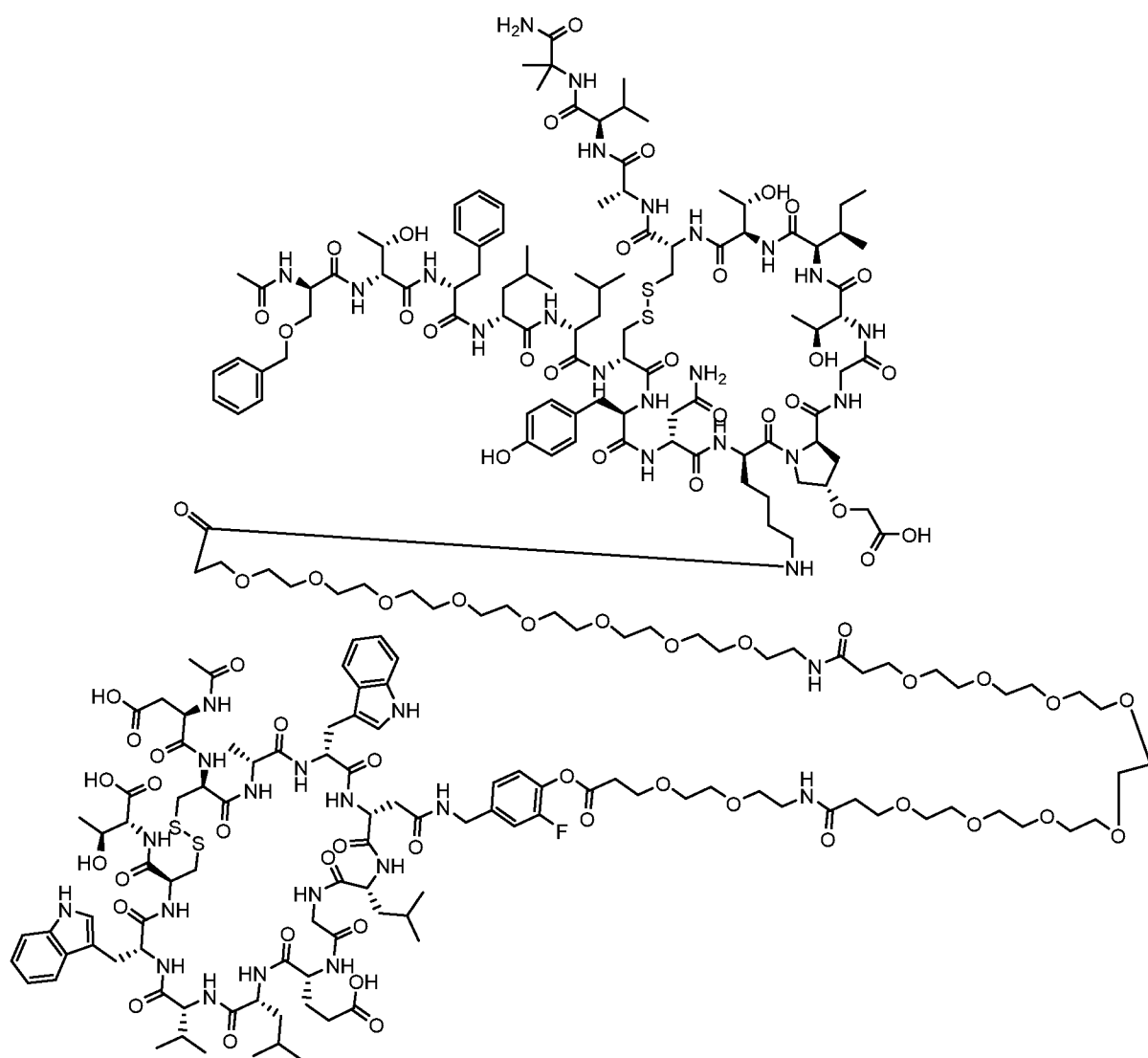
I-27 (второе изображение)



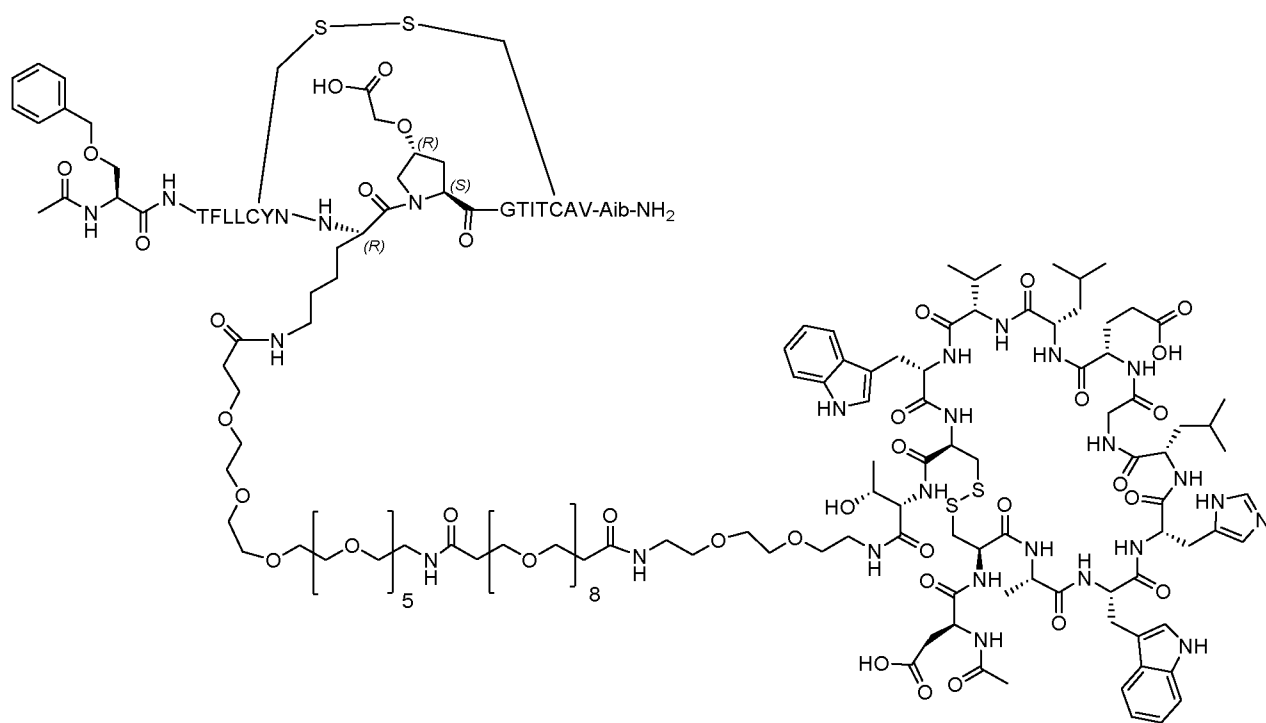
I-28



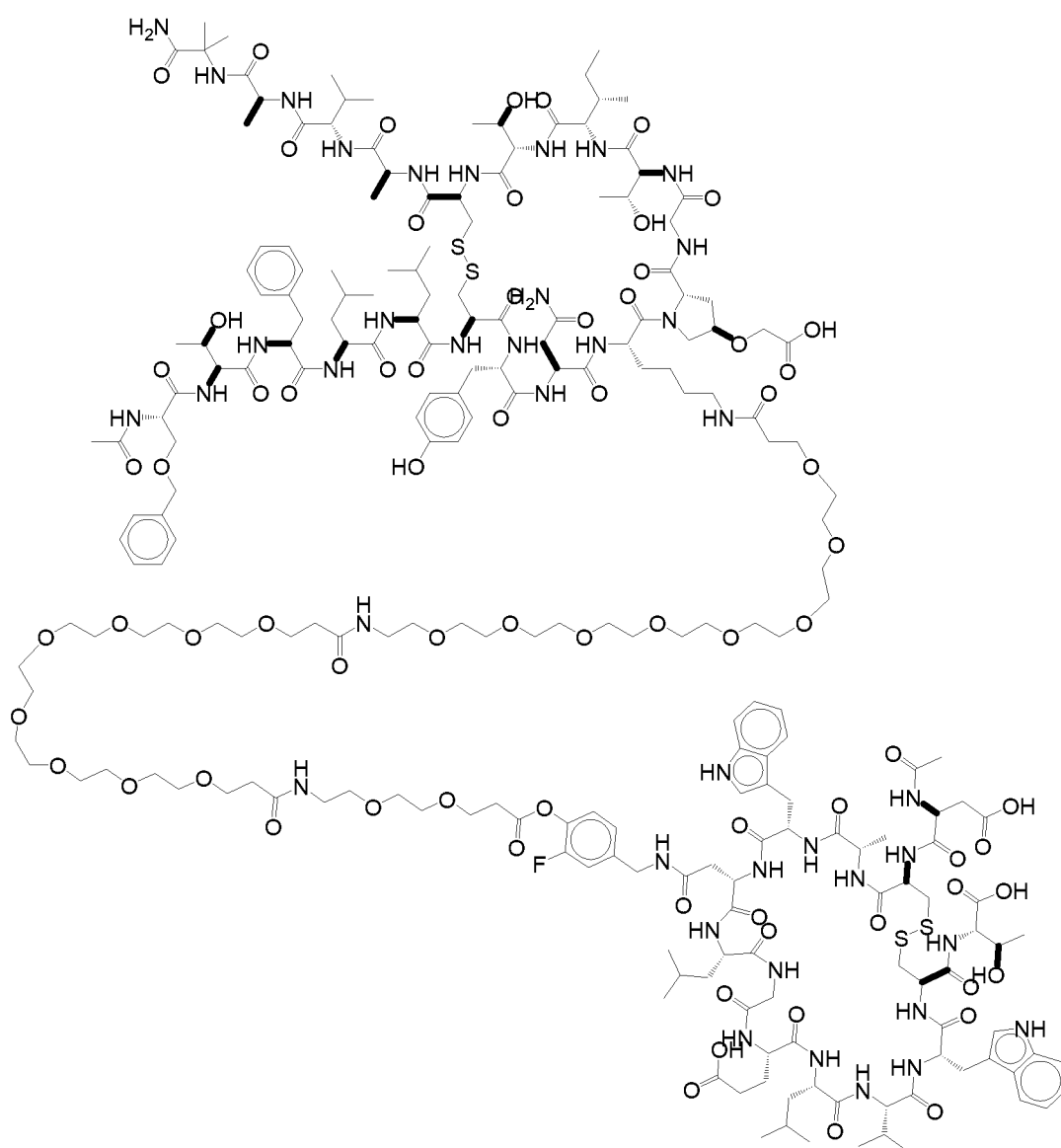
I-28 (второе изображение)



I-29

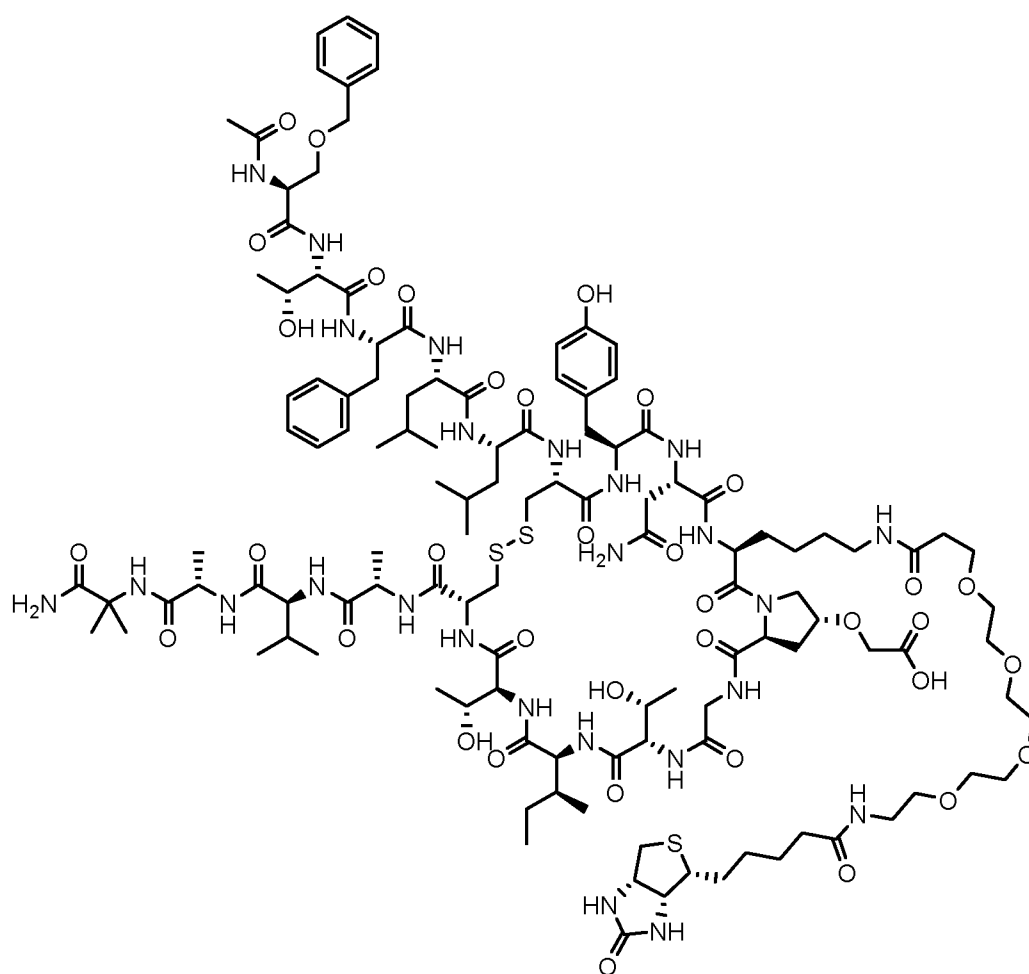


I-29 (второе изображение)

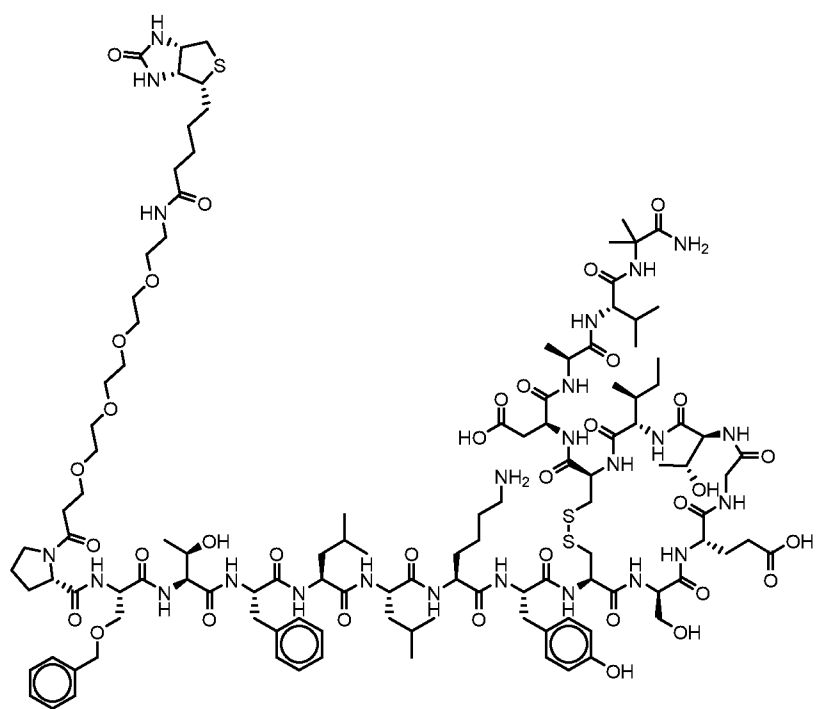


I-30

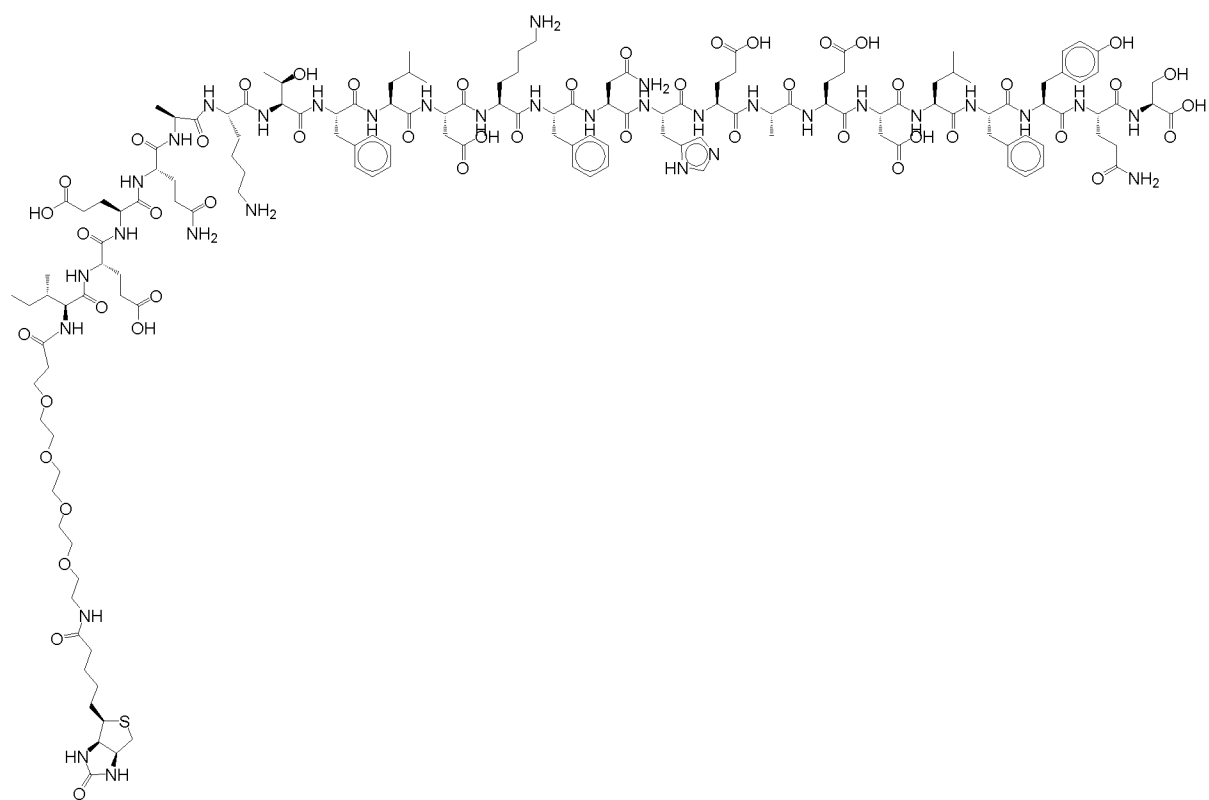




I-32



I-33



I-34

[00455] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает соединение, представленное в **Таблице 1** выше, или его фармацевтически приемлемую соль.

[00456] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты представляют собой конъюгаты антител (например, IgG субъекта, объединенного IgG, IVIG и т.д.) с фрагментами, содержащими $-(\text{Хаа})_n-$ (например, фрагменты, связывающие мишень, агенты формулы Т-1 и т.д.), необязательно через линкерные фрагменты (например, L). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты представляют собой конъюгаты IVIG с фрагментами, связывающими мишень, необязательно через линкерные фрагменты. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множество таких агентов. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает композиции, содержащие такие агенты. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает композиции, содержащие множество таких агентов.

[00457] В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой или содержит фрагмент IgG (или его фрагмент). В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой IVIG.

[00458] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает композицию, содержащую множество агентов, где каждый агент независимо содержит:

фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент, связывающий фрагмент, связывающий антитело и фрагмент, связывающий мишень.

[00459] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает композиции, содержащие множество таких агентов.

[00460] В некоторых вариантах реализации каждый агент из множества независимо является агентом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества имеют один и тот же фрагмент, связывающий мишень. В некоторых вариантах реализации агенты из множества имеют один и тот же фрагмент мишени. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества имеют один и тот же линкерный фрагмент. В некоторых вариантах реализации агенты из множества имеют один и тот же линкерный фрагмент.

[00461] В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент IgG. В некоторых вариантах реализации один или более

агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент IgG1. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент IgG2. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый может независимо взаимодействовать с hFcγRIIIA. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый может независимо взаимодействовать с hFcγRIIIA на макрофагах. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент антитела, который может взаимодействовать с hFcγRIIIA. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент антитела, который может взаимодействовать с hFcγRIIIA на макрофагах. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый может независимо взаимодействовать с hFcγRIIIA. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый может независимо взаимодействовать с hFcγRIIIA на дендритовых клетках. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент антитела, который может взаимодействовать с RIIA. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент антитела, который может взаимодействовать с hFcγRIIIA на дендритовых клетках. В некоторых вариантах реализации агенты из множества могут набирать иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества, каждый независимо содержит фрагмент антитела, который может набирать иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации один или несколько агентов из множества могут набирать иммунные клетки, которые ингибируют, убивают или удаляют мишень (например, малую молекулу, липид, сахар, нуклеиновую кислоту, микроб, бактерию, вирус, инородные объекты, больные клетки и т.д.). В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой микроб. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой вирус. В некоторых вариантах реализации мишень представляет собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации агенты из множества набирают иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации агенты из множества набирают NK клетки. В некоторых вариантах реализации агенты из множества набирают макрофаги. В некоторых вариантах реализации агенты из множества набирают дендритные клетки.

[00462] В некоторых вариантах реализации агент индуцирует, ускоряет, стимулирует, усиливает, запускает или генерирует ADCC и/или ADCP. В некоторых вариантах реализации

агент индуцирует, ускоряет, стимулирует, усиливает, запускает или генерирует ADCC и/или ADCP против вируса, например, вируса SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации один или несколько агентов из множества могут индуцировать, ускорять, стимулировать, усиливать запуск или генерировать ADCC и/или ADCP. Специалисты в данной области техники понимают, что технологии данного описания могут обеспечивать различные виды иммунной активности и/или ответов, включая те, которые вовлечены в ингибирование, уничтожение и/или удаление вирусов и инфицированных ими клеток (в некоторых случаях альтернативно или в дополнение к ADCC и/или ADCP). В некоторых вариантах реализации агент индуцирует, ускоряет, стимулирует, усиливает, запускает или генерирует длительный иммунитет (например, один или несколько эффектов вакцинации). В некоторых вариантах реализации агент индуцирует, ускоряет, стимулирует, усиливает, запускает или генерирует длительный иммунитет (например, один или несколько эффектов вакцинации) против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации технологии данного описания обеспечивают длительный иммунитет. В некоторых вариантах реализации длительный иммунитет содержит Т-клетки памяти. В некоторых вариантах реализации длительный иммунитет содержит В-клетки памяти. В некоторых вариантах реализации длительный иммунитет содержит Т- или В-клетки памяти. В некоторых вариантах реализации технологии данного описания обеспечивают Т- и/или В-клетки памяти против мишени. В некоторых вариантах реализации технологии данного описания обеспечивают Т- и/или В-клетки памяти против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества могут индуцировать, ускорять, стимулировать, усиливать запуск или генерировать ADCC и/или ADCP, например, против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества могут индуцировать, ускорять, стимулировать, усиливать, вызывать или генерировать длительный иммунитет, например, против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации один или более агентов из множества могут обеспечивать память Т- и/или В-клеток против SARS-CoV-2 при введении субъекту посредством одного или более иммунологических процессов.

[00463] В некоторых вариантах реализации агенты из множества содержат обогащенные уровни одного или более типов фрагментов антител. В некоторых вариантах реализации один или более изотипов IgG обогащены в композиции. В некоторых вариантах реализации IgG1 является обогащенным. В некоторых вариантах реализации IgG2 является обогащенным. В некоторых вариантах реализации IgG3 является обогащенным. В

некоторых вариантах реализации IgG4 является обогащенным. В некоторых вариантах реализации обогащены два или три IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах реализации обогащены IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах реализации обогащение относится к подходящему эталону. В некоторых вариантах реализации эталон представляет собой сыворотку крови субъекта (например, которому вводится агент или композиция). В некоторых вариантах реализации эталон представляет собой соответствующие уровни в популяции, например, в человеческой популяции. В некоторых вариантах реализации эталон представляет собой IVIG.

[00464] В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в агентах и/или композициях представляют собой или содержат структурные признаки набираемых антител посредством фрагментов, связывающих антитело. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в агентах и/или композициях имеют свойства и/или активность набранных антител за счет фрагментов, связывающих антитело.

[00465] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере около 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, или 99% всех агентов, или практически все агенты, содержащие в композиции фрагмент антитела и фрагмент, связывающий мишень, являются агентами множества.

[00466] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, могут обеспечивать сопоставимые или лучшие профили безопасности и/или терапевтические эффекты по сравнению с антителами, полученными из сыворотки крови субъектов, инфицированных SARS-CoV-2, например, тех, кто выздоровел или выздоравливает от COVID-19. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты могут быть получены из легкодоступных антител, например, «готовых» IVIG и фрагментов, связывающих мишень, и могут быть произведены в гораздо больших масштабах и/или с гораздо меньшими затратами.

4. Общие способы получения данных соединений

[00467] Соединения данного описания могут быть получены или выделены в общем случае синтетическими и/или полусинтетическими способами, известными специалистам в данной области техники для аналогичных соединений, и способами, подробно описанными в Примерах, приведенных в данном документе.

[00468] В некоторых вариантах реализации если изображена конкретная защитная группа

(«PG»), уходящая группа («LG») или преобразование, специалист в данной области техники поймет, что другие защитные группы, уходящие группы и преобразования также являются подходящими и предусмотрены. Такие группы и преобразования подробно описаны в *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждого из которых включено в данный документ посредством ссылки.

[00469] В некоторых вариантах реализации уходящие группы включают, без ограничения, галогены (например, фторид, хлорид, бромид, йодид), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензенсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), диазоний и тому подобное.

[00470] В некоторых вариантах реализации кислородозащитная группа включает, например, карбонильные защитные группы, гидроксильные защитные группы и т.д. Гидроксильные защитные группы хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в разделе *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Примеры подходящих гидроксильных защитных групп включают, без ограничения, сложные эфиры, аллиловые эфиры, эфиры, силиловые эфиры, алкиловые эфиры, арилалкиловые эфиры и алкоксиалкиловые эфиры. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4-оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалоат (триметилацетил), кротонат, 4-метокси-кротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силиловых эфиров включают триметилсилил, триэтилсилил, т-бутилдиметилсилил, т-бутилдифенилсилил, триизопропилсилил и другие триалкилсилиловые эфиры. Алкиловые эфиры включают метиловый, бензиловый, п-метоксибензиловый, 3,4-диметоксибензиловый, тритиловый, т-бутиловый, аллиловый и аллилоксикарбонильный эфиры или производные. Алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как метоксиметил, метилтиометил, (2-метоксиэтокси)метил, бензилоксиметил, бета-(триметилсилил)этоксиметил и тетрагидропираниловые эфиры. Примеры арилалкиловых

эфиров включают бензил, п-метоксибензил (MPM), 3,4-диметоксибензил, О-нитробензил, п-нитробензил, п-галобензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил, и 2- и 4-пиколил.

[00471] Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают те, которые подробно описаны в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Подходящие аминозащитные группы включают, без ограничения, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллил-амины, амиды и тому подобное. Примеры таких групп включают т-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и тому подобное.

[00472] Специалисты в данной области техники оценят, что обеспеченные агенты могут содержать один или более стереоцентров, и могут присутствовать в виде рацемической или диастереомерной смеси. Специалисты в данной области техники также оценят, что существует множество известных в данной области техники способов разделения изомеров для получения стереобогащенных или стереочистых изомеров этих соединений, включая, помимо прочего, ВЭЖХ, хиральную ВЭЖХ, фракционную кристаллизацию диастереомерных солей, кинетическое ферментативное разрешение (например, с помощью липаз или эстераз грибкового, бактериального или животного происхождения) и образование ковалентных диастереомерных производных с использованием энантиоэнантиомерного реагента.

[00473] Специалисты в данной области техники оценят, что различные функциональные группы, присутствующие в соединениях данного описания, такие как алифатические группы, спирты, карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды, альдегиды, галогены и нитрилы, могут быть взаимопревращены способами, хорошо известными в данной области техники, включая, без ограничения, восстановление, окисление, этерификацию, гидролиз, частичное окисление, частичное восстановление, галогенирование, дегидратацию, частичную гидратацию и гидратацию. “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Для таких взаимопревращений может потребоваться один или более из вышеупомянутых способов, и определенные способы синтеза соединений

данного описания описаны ниже в Примере.

[00474] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способы получения композиции, содержащей множество агентов, где каждый агент независимо содержит:

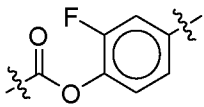
фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент, связывающий фрагмент, связывающий антитело,
и фрагмент, связывающий мишень;

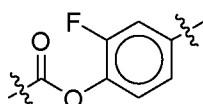
Способ включает:

приведение в контакт множества агентов, каждый из которых независимо содержит реактивную группу, с множеством молекул антитела.

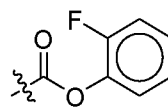
[00475] В некоторых вариантах реализации агент, содержащий реактивную группу, состоит из фрагмента, связывающего антитело, фрагмента, связывающего мишень, и, необязательно, линкера. В некоторых вариантах реализации агенты, содержащие реактивную группу, имеют один и тот же фрагмент, связывающий мишень. В некоторых вариантах реализации агенты, содержащие реактивную группу, имеют одну и ту же структуру. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител имеют такие структуры, свойства и/или активность, чтобы обеспечить фрагменты антител в агентах, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат два или более подклассов IgG. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG1. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG2. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG4. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG1 и IgG1. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител содержат IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах реализации множество молекул антител представляют собой молекулы антител IVIG.

[00476] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты содержат реактивную

группу, например, . В некоторых вариантах реализации $-C(O)-$ связан с фрагментом, связывающим мишень, или фрагментом, содержащим $-(Xaa)u-$, необязательно через линкер и другой конец соединен с фрагментом, связывающим антитело. В некоторых



вариантах реализации реагирует с аминогруппой другого фрагмента, например фрагмента антитела, образуя амидную группу с фрагментом и высвобождая фрагмент, который представляет собой или содержит фрагмент, связывающий антитело. В некоторых вариантах реализации аминогруппа представляет собой $-NH_2$ боковой цепи лизина. В некоторых вариантах реализации $-C(O)-$ соединен с фрагментом, связывающим антитело, или фрагментом, содержащим $-(Xaa)_n-$, необязательно через линкер, и другой конец соединен с R' или необязательным заместителем. В некоторых вариантах реализации



обеспеченные агенты содержат необязательно замещенный . Такие реактивные группы могут быть полезны для конъюгирования с агентами для обнаружения, диагностики или терапии. Специалисты в данной области техники оценят, что для конъюгирования в соответствии с данным описанием можно использовать различные агенты и многие технологии (например, клик-химию, реакции на основе функциональных групп, таких как аминогруппы (например, образование амида), гидроксильные группы, карбоксильные группы и т.д.).

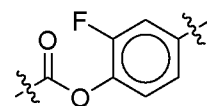
[00477] В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие антитело, связываются с Fc-областями антител. В некоторых вариантах реализации реакции происходят на остатках в Fc-областях. В некоторых вариантах реализации фрагменты, связывающие мишень, конъюгированы с остатками Fc-областей, необязательно через линкерные фрагменты. В некоторых вариантах реализации остаток является остатком Lys. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой или содержит IgG1. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой или содержит IgG2. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой или содержит IgG4. В некоторых вариантах реализации композиция антител, используемая в способе, содержит IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах реализации композиция антител, используемая в способе, содержит IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах реализации композиция антител, используемая в способе, содержит IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[00478] В некоторых вариантах реализации продукт представляет собой или содержит IgG1. В некоторых вариантах реализации продукт представляет собой или содержит IgG2. В некоторых вариантах реализации продукт представляет собой или содержит IgG4. В

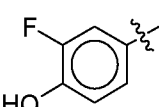
некоторых вариантах реализации композиция продукта содержит IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах реализации композиция продукта содержит IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах реализации композиция продукта содержит IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

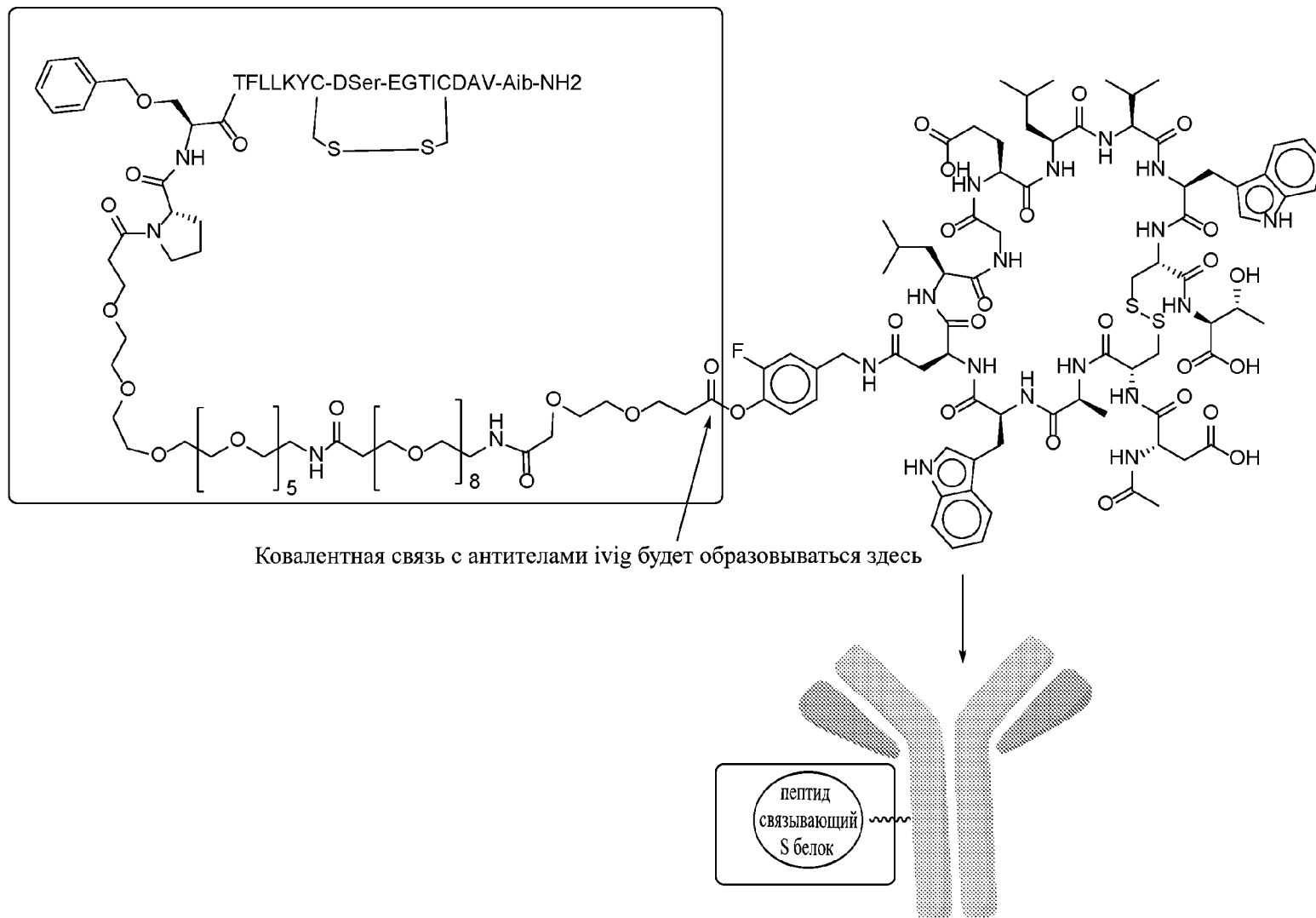
[00479] В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, обеспечивают одну или более, или, по сути, все иммунные активности антител, например, для набирания одного или более типов иммунных клеток и/или обеспечивают краткосрочные и долгосрочные иммунные активности. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, не снижают значительно одну или более, или, по сути, все соответствующие иммунные активности антител. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты, содержащие фрагменты антител, улучшают один или более, или, по сути, все соответствующие иммунные активности антител (например, по сравнению с самими по себе фрагментами антител). В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты обеспечивают сравнимую или лучшую стабильность по сравнению с самими по себе фрагментами антител (например, время пребывания в крови). В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в обеспеченных агентах могут связываться с FcRy иммунных клеток (например, с различными FcRy иммунных эффекторных клеток для желаемой иммунной активности; обычно на сопоставимых или лучших уровнях). В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в обеспеченных агентах имеют сопоставимые способности связывания Fab/антигена. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в обеспеченных агентах имеют сопоставимые способности связывания Fab/антигена. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в обеспеченных агентах обеспечивают связывание FcRn. В некоторых вариантах реализации фрагменты антител в обеспеченных агентах обеспечивают связывание FcRn, например, для рециркуляции антител и/или продления периода полувыведения. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии особенно полезны для модификации продуктов IgG, полученных из крови, поскольку обеспеченные технологии подходят и могут использовать все подклассы IgG.

[00480] В некоторых вариантах реализации, предоставленный способ включает одну из

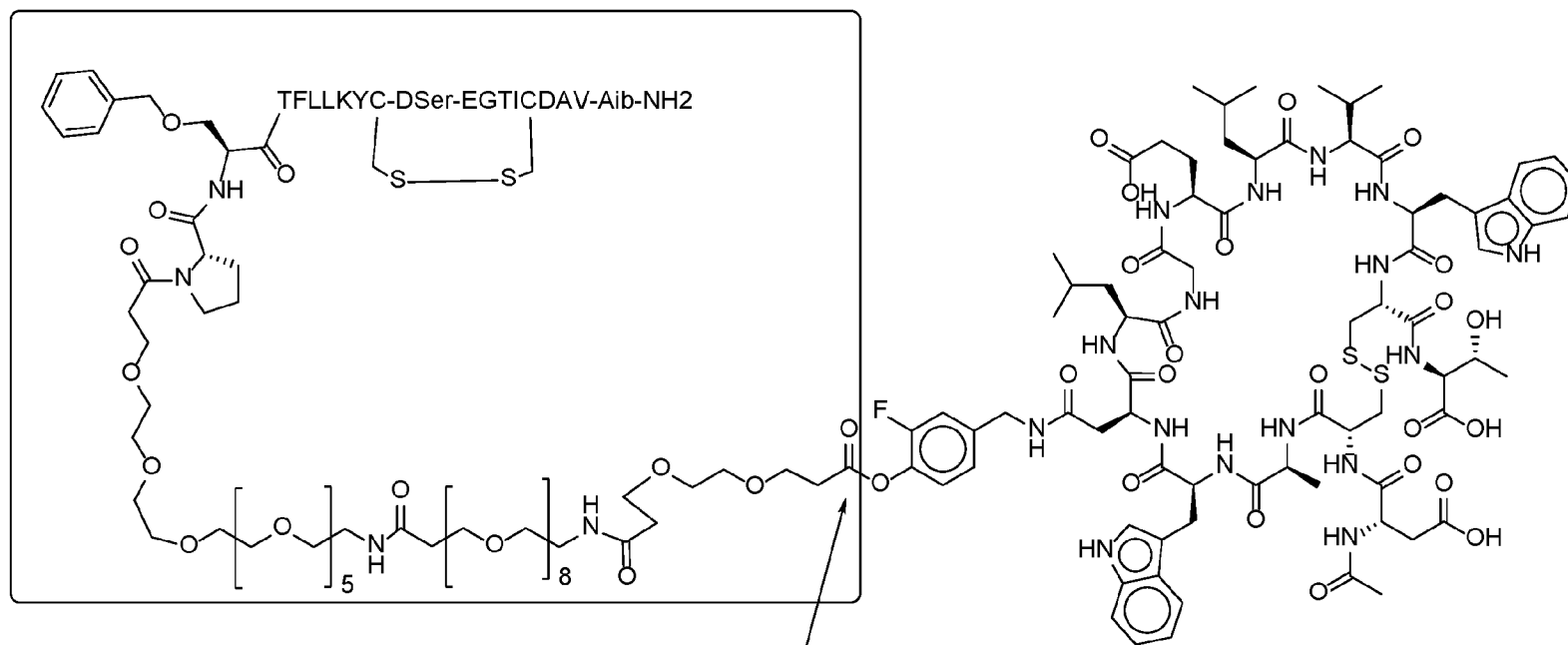


стадий, описанных ниже. В некоторых вариантах реализации реагирует с аминокислотой боковой цепи лизина, образуя амидную связь с молекулой антитела, и

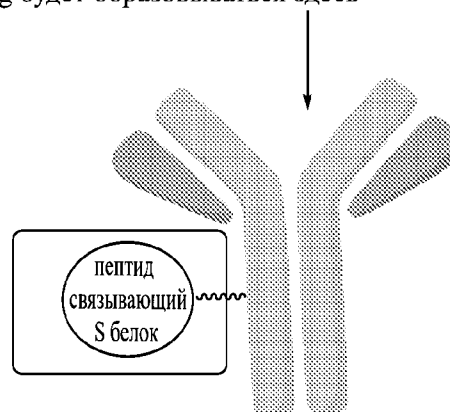
выделяет  или его солевую форму.



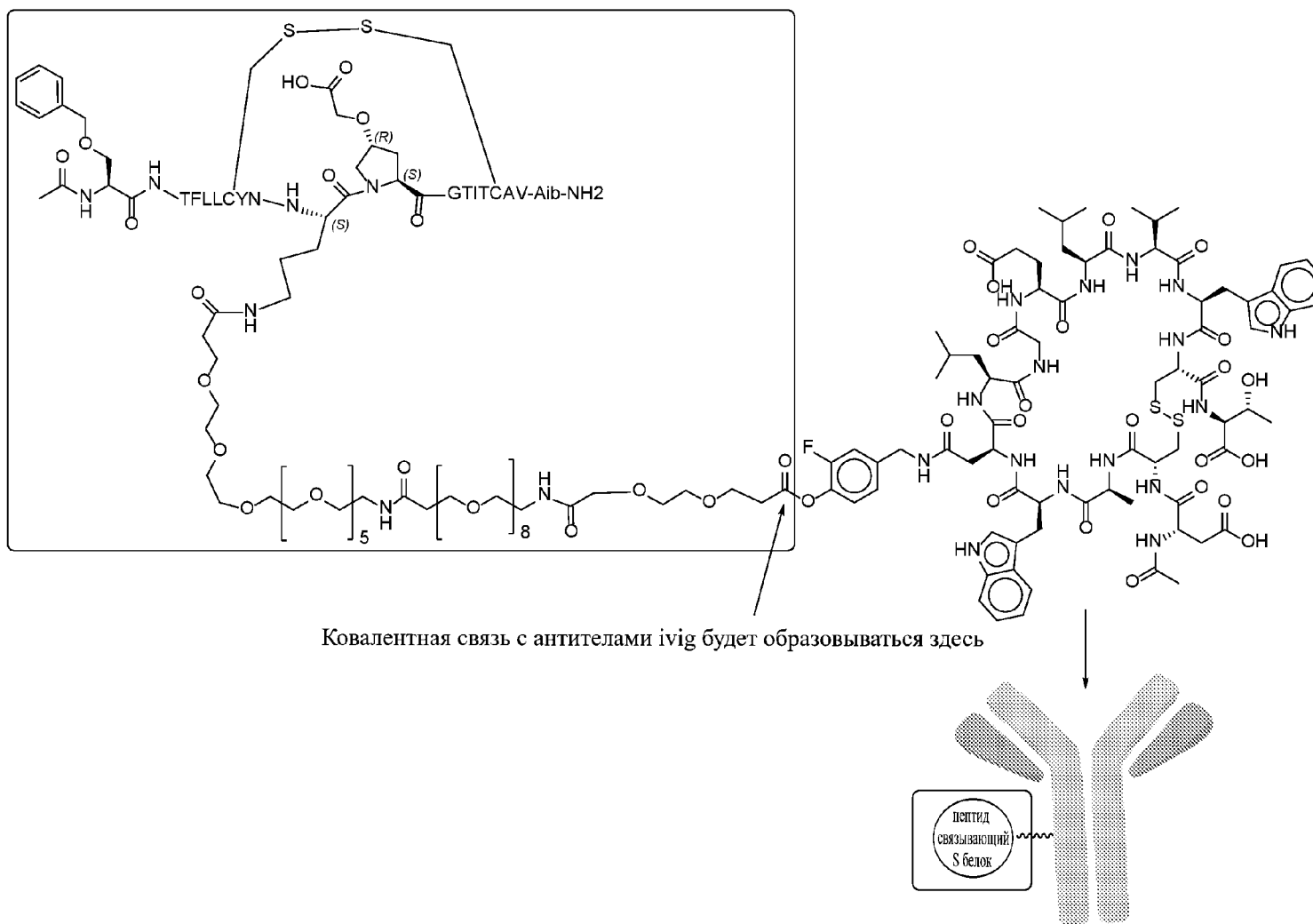
Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG

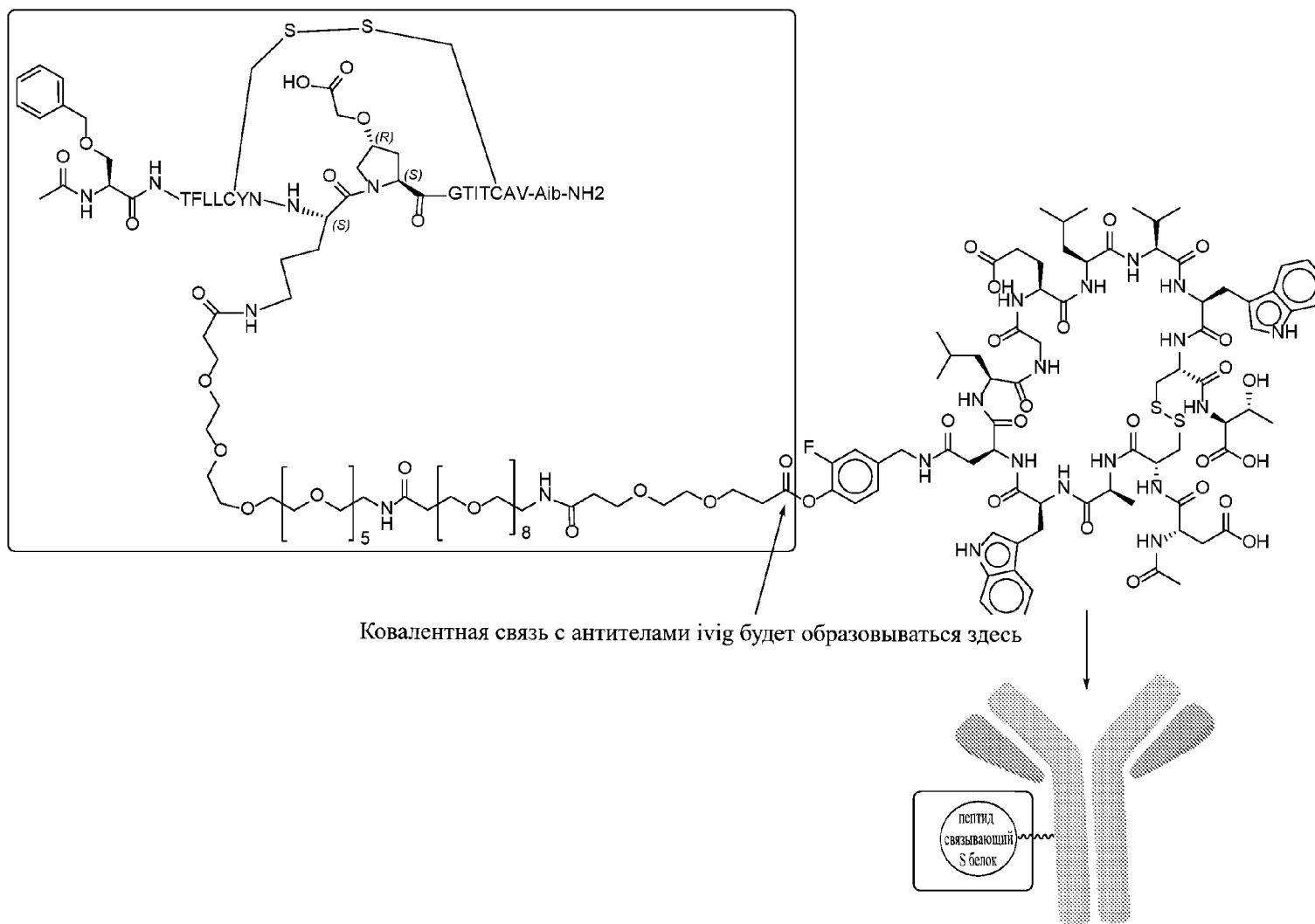


Ковалентная связь с антителами ivig будет образовываться здесь

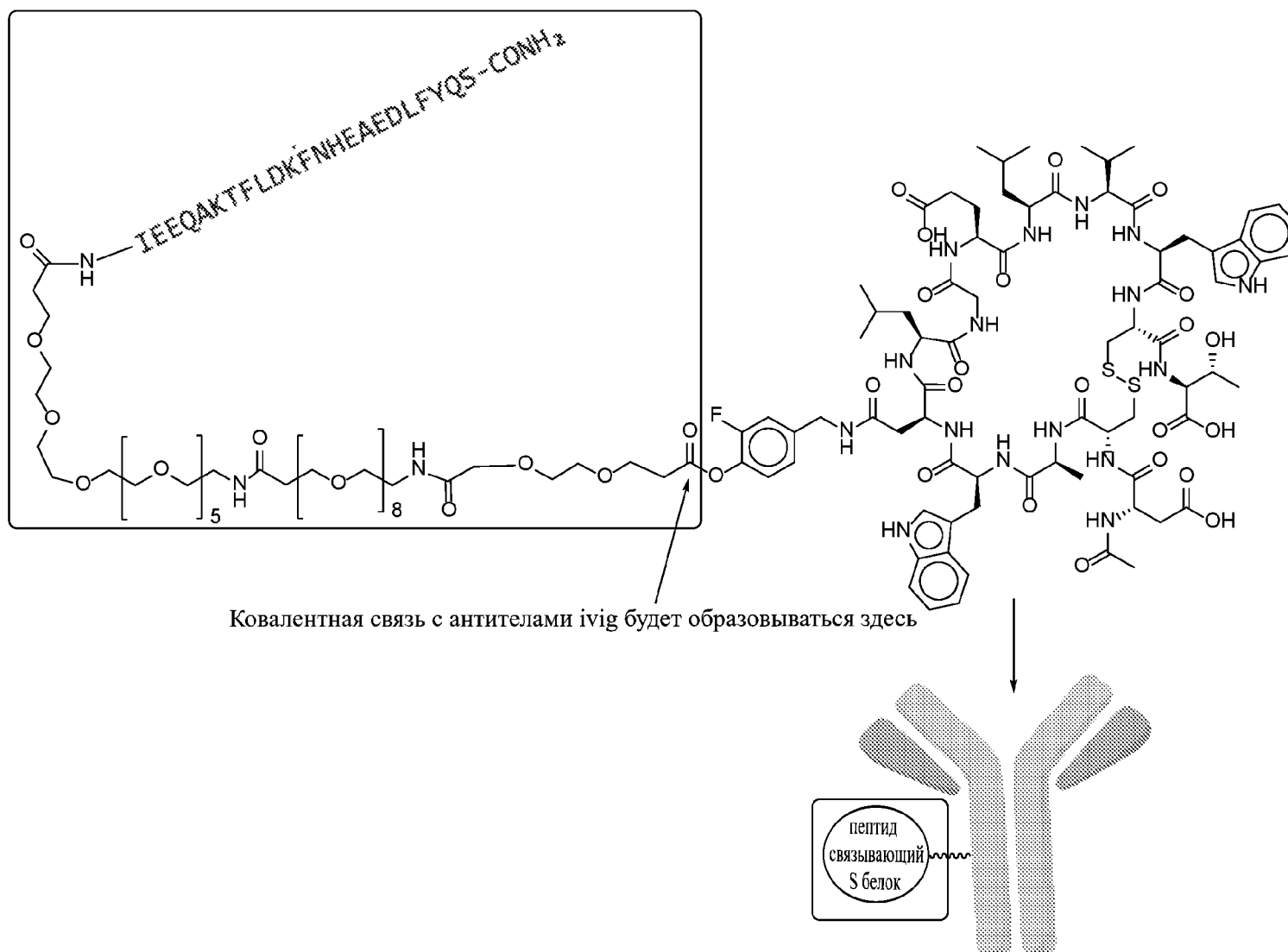


Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG

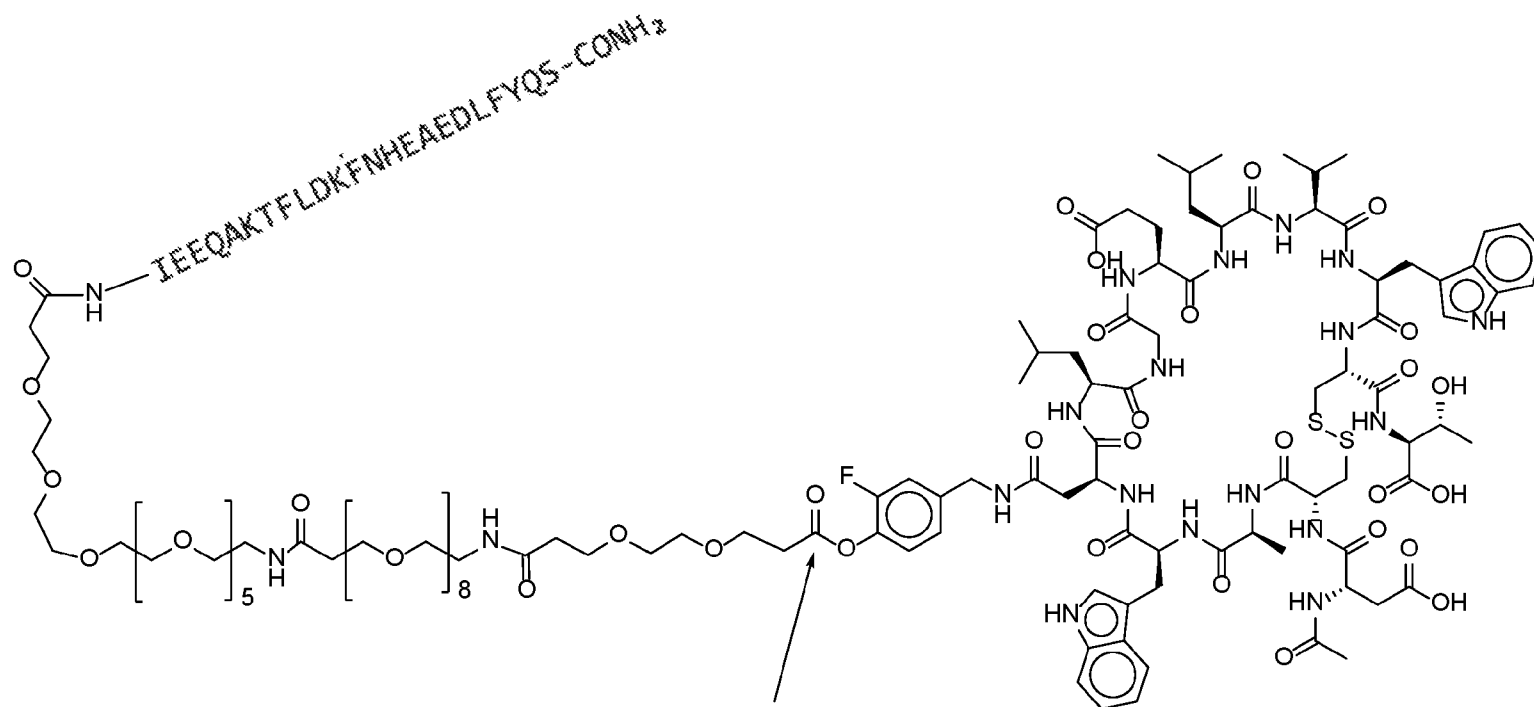




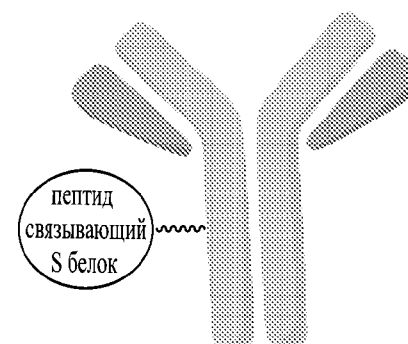
Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG



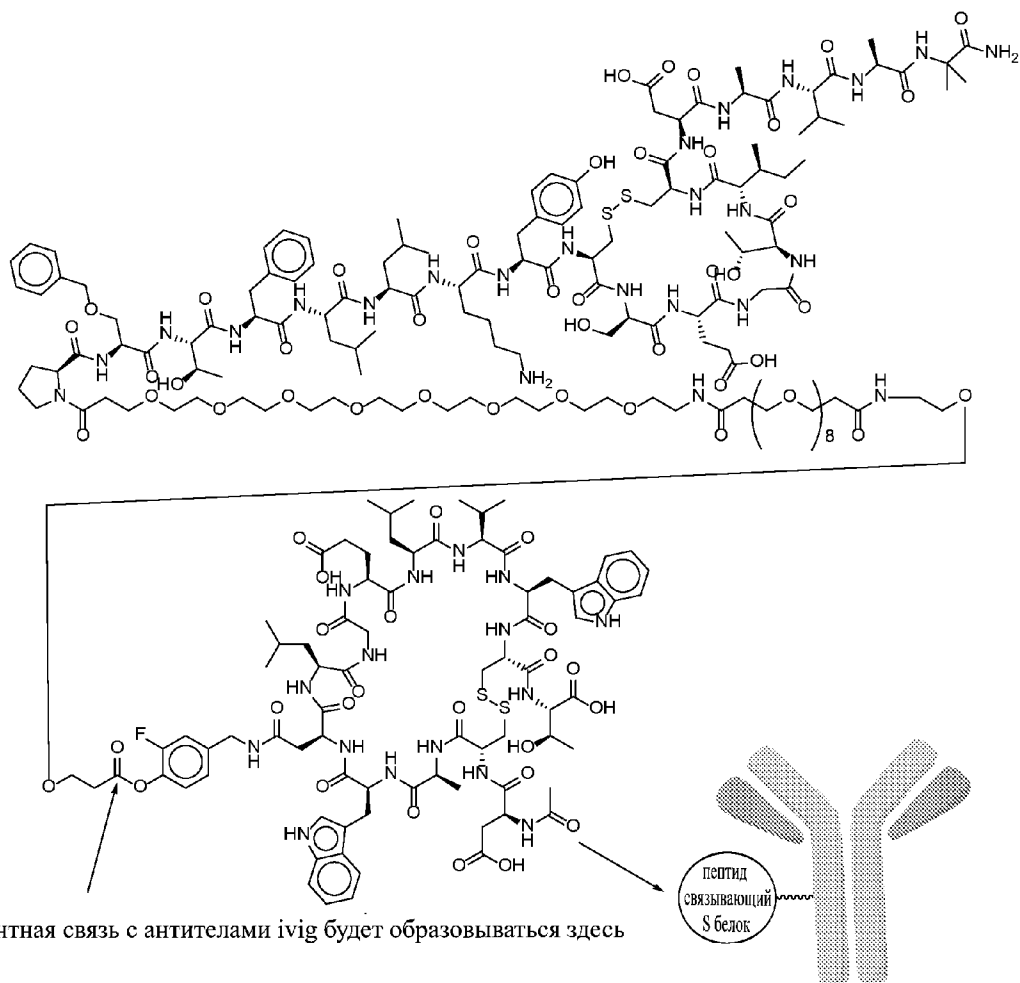
Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG



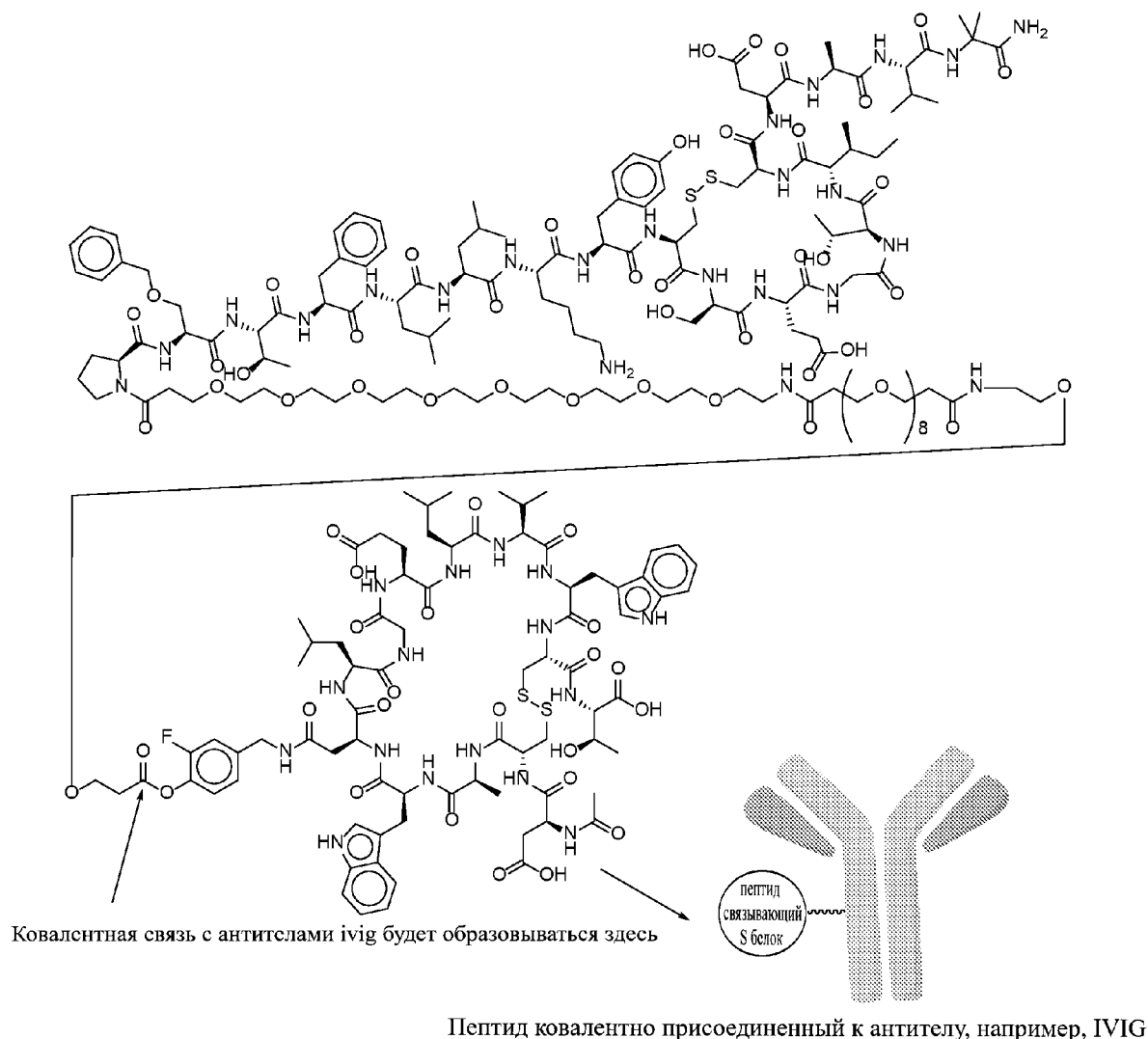
Ковалентная связь с антителами ivig будет образовываться здесь



Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG



Пептид ковалентно присоединенный к антителу, например, IVIG



5. Применение, составление и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00481] Согласно другому варианту реализации, данное описание обеспечивает композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или транспортное средство. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение, например, ARM, данного описания и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения, например, ARM, данного описания и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации количество

соединения в композиции таково, что оно эффективно для селективного направления антител на мишени, например, больные клетки (например, инфицированные SARS-CoV-2 клетки), и/или индуцирования направленной на антитела активности, например, клеточно-опосредованного иммунитета, такого как цитотоксичность. В определенных вариантах реализации количество соединения в композиции таково, что оно эффективно для селективного направления антител к клеткам, экспрессирующим спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент, и индуцирования направленной на антитела активности, например, клеточно-опосредованной цитотоксичности, в биологическом образце или у субъекта (например, пациента, инфицированного SARS-CoV-2). В определенных вариантах реализации композиция предназначена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для перорального введения пациенту.

[00482] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или растворитель представляет собой нетоксичный носитель, адъювант или растворитель, которое не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым оно составлено. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или растворители могут включать, без ограничения, ионообменники, глинозем, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные смеси глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протамин сульфат, гидроген фосфат динатрия, гидроген фосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

[00483] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемое производное представляет собой нетоксичную соль, эфир, соль эфира или другое производное соединения, которое при введении получателю способно прямо или косвенно обеспечивать соединение или активный метаболит, или его остаток.

[00484] Композиции могут вводиться перорально, парентерально, в виде аэрозоля для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. В некоторых вариантах реализации парентеральное введение включает подкожные, внутривенные, внутримышечные, внутрисуставные, внутрисиновиальные,

интрастернальные, интратекальные, внутripеченочные, интралезиональные и внутричерепные способы введения или инфузии. В некоторых вариантах реализации композиции вводятся перорально, внутpибрюшинно или внутpивенно. Стерильные инъекционные формы композиций могут представлять собой водную или олеагиновую суспензию. Эти суспензии могут быть составлены в соответствии со способами, известными в данной области, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы таковыми, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используются стерильные фиксированные масла.

[00485] В некоторых вариантах реализации может быть использовано безвкусное фиксированное масло, содержащее синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны для получения инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используются при составлении фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления.

[00486] Фармацевтически приемлемые композиции могут вводиться перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, без ограничения, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используются такие носители, как лактоза и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального приема в форме капсул полезными разбавителями являются лактоза и сухой кукурузный крахмал. Если для

перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если требуется, можно добавить некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

[00487] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции могут вводиться в форме суппозитория для ректального введения. В некоторых вариантах реализации они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00488] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции можно вводить местно, особенно когда объект лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения легко готовятся для каждой из этих областей или органов.

[00489] Местное применение для нижнего отдела кишечного тракта может быть осуществлено в форме ректальных суппозитория (см. выше) или в подходящем составе клизмы. Также можно использовать трансдермальные патчи.

[00490] Для местного применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений данного описания включают, без ограничения, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, без ограничения, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, цетиловый эфир воска, цетиариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00491] Для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физрастворе с корректировкой pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом

стерильном физрастворе с корректировкой pH, либо с консервантом, таким как бензилалкония хлорид, либо без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде мази, такой как петролатум.

[00492] Фармацевтически приемлемые композиции могут также вводиться путем назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовятся в соответствии со способами, хорошо известными в области фармацевтической рецептуры, и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00493] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции составлены для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции вводятся без пищи. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции вводятся с пищей.

[00494] Количество соединений, которые могут быть объединены с материалами-носителями для получения композиции в единичной дозированной форме, будет варьироваться в зависимости от объекта лечения, конкретного способа введения. В некоторых вариантах реализации обеспеченные композиции составлены таким образом, что пациенту, принимающему эти композиции, может быть назначена доза ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/день.

[00495] Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время приема, скорость выведения, комбинацию препаратов, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, которое лечится. Количество соединения данного описания в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение обеспеченных агентов и композиций

[00496] В некоторых вариантах реализации при контакте со своей мишенью обеспеченные агенты и соединения образуют комплексы с антителами и Fc-рецепторами, например, рецепторами различных иммунных клеток. В некоторых вариантах реализации данное

описание обеспечивает комплекс, содержащий:

агент, содержащий:

фрагмент, связывающий антитело,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент,

Fc-область, и

Fc-рецептор.

В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой универсальный фрагмент, связывающий антитело.

[00497] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает комплекс, содержащий:

агент, содержащий:

фрагмент антитела,
фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент, и

Fc-рецептор.

В некоторых вариантах реализации фрагмент, связывающий антитело, представляет собой или содержит Fc-область. В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой или содержит IgG1. В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой или содержит IgG2. В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой или содержит IgG3. В некоторых вариантах реализации фрагмент антитела представляет собой или содержит IgG4.

[00498] В некоторых вариантах реализации комплекс дополнительно содержит мишень, например вирус или инфицированную им клетку. В некоторых вариантах реализации комплекс содержит собой вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации комплекс содержит клетку, инфицированную вирусом SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации комплекс содержит клетку, экспрессирующую спайковый белок SARS-CoV-2 или его фрагмент.

[00499] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множество комплексов, каждый из которых независимо содержит:

агент, содержащий:

фрагмент, связывающий антитело,

фрагмент, связывающий мишень, и
необязательно линкерный фрагмент,

Fc-область, и

Fc-рецептор,

где Fc-области комплексов представляют собой антитела и/или их фрагменты к различным антигенам или белкам.

[00500] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множество комплексов, каждый из которых независимо содержит:

агент, содержащий:

фрагмент антитела,

фрагмент, связывающий мишень, и

необязательно линкерный фрагмент, и

Fc-рецептор,

где Fc-области комплексов представляют собой антитела и/или их фрагменты к различным антигенам или белкам.

[00501] В некоторых вариантах реализации Fc-области являются Fc-областями антител (например, антитела, набранные антителами агентов, содержащих фрагменты, связывающие антитело, фрагменты антител в обеспеченных агентах и т.д.). В некоторых вариантах реализации Fc-области комплексов представляют собой антитела и/или их фрагменты к различным белкам. В некоторых вариантах реализации одна или более Fc-областей относятся к эндогенным антителам и/или их фрагментам. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область IgG1. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область IgG2. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область IgG3. В некоторых вариантах реализации Fc-область представляет собой Fc-область IgG4. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множественность комплексов, где один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG1. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множественность комплексов, где один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG2. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множественность комплексов, где один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG3. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множественность комплексов, где один или более комплексов независимо

содержат Fc-область IgG4. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множественность комплексов, где один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG1, и один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG2. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает множество комплексов, где один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG1, один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG2, один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG3, и один или более комплексов независимо содержат Fc-область IgG4. В некоторых вариантах реализации один или более комплексов независимо содержат вирус SARS-CoV-2, и/или один или более комплексов независимо содержат клетку, инфицированную SARS-CoV-2.

[00502] Без намерения быть связанными какой-либо теорией, в некоторых вариантах реализации, обеспеченные технологии могут доставлять антитела (например, посредством набора (напр, фрагментов, связывающих антитело) или посредством включения фрагментов, связывающих антитело) к объекту, экспрессирующему спайковый белок SARS-CoV-2 (если не указано иное, включая его мутанты (например, находящиеся в вирусах и/или инфицированных клетках)) или его фрагмент (например, вирус SARS-CoV-2, клетка, инфицированная вирусом SARS-CoV-2, и т.д.). В некоторых вариантах реализации антитела уменьшают, ингибируют или предотвращают взаимодействие вирусов SARS-CoV-2 с другими клетками (например, клетками млекопитающих, которые могут быть инфицированы), в некоторых вариантах реализации путем разрушения, ингибирования или предотвращения взаимодействия между спайковыми белками SARS-CoV-2 и белками клеток, например, рецепторами, такими как ACE2. В некоторых вариантах реализации антитела могут индуцировать, набирать, ускорять, стимулировать или усиливать одну или несколько иммунных активностей для ингибирования, подавления, уничтожения или удаления вирусов SARS-CoV-2 и/или инфицированных ими клеток. В некоторых вариантах реализации антитела могут набирать дендритные клетки. В некоторых вариантах реализации комплекс, например, комплекс, содержащий вирус (например, вирус SARS-CoV-2), агент (например, ARM -агент, содержащий фрагмент, связывающий антитело, фрагмент, связывающий мишень, и линкер, как описано в данном документе) и фрагмент антитела (либо набранное антитело ARM-агентом, либо фрагмент антитела в агенте; в некоторых вариантах реализации такой фрагмент антитела представляет собой или содержит IgG2, который в некоторых случаях может иметь более сильное связывание с hFcγRIIA) связывает hFcγRIIA на

дендритных клетках и интернализируется. Фрагменты вируса, например, белки и/или их фрагменты, представляются иммунным клеткам (например, Т-клеткам) для обеспечения длительного иммунитета. В некоторых вариантах реализации комплекс, содержащий инфицированную вирусом клетку вместо вируса, может аналогичным образом обеспечить длительный иммунитет. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут обеспечить долгосрочный иммунитет (например, один или более эффектов вакцинации). В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии обеспечивают Т- и/или В-клетки памяти против SARS-CoV-2.

[00503] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способы индуцирования, ускорения, стимулирования, усиления, запуска или генерации иммунного ответа против инфекционного объекта, например, вируса типа SARS-CoV-2, включающие введение инфицированному таким образом субъекту агента или композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит ADCC. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит ADCP. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит ADCC и ADCP. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит долгосрочный иммунитет. В некоторых вариантах реализации иммунный ответ представляет собой или содержит Т- и/или В-клетки памяти. В некоторых вариантах реализации вводится однократная доза. В некоторых вариантах реализации вводится многократная доза. В некоторых вариантах реализации интервалы дозирования составляют около или не менее 1, 2 или 3 недель, или около или не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 или 12 месяцев, или около или не менее 1, 2, 3, 4, или 5 лет. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один интервал дозирования составляет не менее 1, 2 или 3 недель, или не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 или 12 месяцев, или не менее 1, 2, 3, 4, или 5 лет. В некоторых вариантах реализации каждый интервал дозирования независимо составляет не менее 1, 2 или 3 недель, или не менее 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 или 12 месяцев, или не менее 1, 2, 3, 4, или 5 лет. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 1 недели. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 2 недель. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 3 недель. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 4 недель. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 1 месяца. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования

составляет не менее 2 месяцев. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 3 месяцев. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее или около 1 года. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее или около 2 лет. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее или около 3 лет. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее или около 4 лет. В некоторых вариантах реализации интервал дозирования составляет не менее или около 5 лет.

[00504] В некоторых вариантах реализации набранные антитела или фрагменты антител могут индуцировать, ускорять, стимулировать, усиливать, запускать или генерировать долгосрочный иммунитет (например, после первоначальной ADCC и/или ADCP после инфекции, или через 1, 2, 3, 4 или недели, или через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев после последней дозы агента или композиции). В некоторых вариантах реализации технологии данного описания обеспечивают длительный иммунитет, например, против SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации технологии данного описания обеспечивают иммунитет в течение определенного периода времени (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев) после введения агента (в некоторых вариантах реализации, если несколько доз вводятся в режиме, после первой, первых нескольких или последней дозы (доз)) или композиции данного описания. В некоторых вариантах реализации период времени составляет 6 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 7 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 8 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 9 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 10 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 11 месяцев или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 1 год или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 2 года или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 3 года или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 4 года или больше. В некоторых вариантах реализации составляет 5 года или больше. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут обеспечивать Т- или В-клетки памяти против мишени, например, SARS-CoV-2.

[00505] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ ингибирования, уничтожения или удаления вируса, например, вируса SARS-CoV-2, включающий введение инфицированному таким образом субъекту эффективного количества

агента или композиции. Как оценят специалисты в данной области техники, в некоторых вариантах реализации инфицированный субъект может не проявлять симптомов (бессимптомно) при обнаружении инфекции. В некоторых вариантах реализации агент или композицию вводят до появления у инфицированного субъекта соответствующего симптома и/или, когда симптомы считаются легкими (например, для предотвращения распространения вируса, предотвращения развития симптомов и/или предотвращения ухудшения инфекции и/или общего состояния субъекта). В некоторых вариантах реализации у субъекта проявляется один или более симптомов, считающихся с медицинской точки зрения «легкими». Сообщается, что общими симптомами инфекции SARS-CoV-2/COVID-19 могут быть лихорадка, усталость, затрудненное дыхание и/или сухой кашель. Также сообщается, что у некоторых субъектов могут возникать боли, заложенность носа, насморк, боль в горле, потеря вкуса, потеря обоняния и/или диарея. В некоторых вариантах реализации симптомы легкие и проявляются постепенно. В некоторых вариантах реализации некоторые субъекты заражаются, но у них не возникает никаких симптомов, и они не чувствуют себя плохо. В некоторых вариантах реализации субъект серьезно болен и у него возникает затрудненное дыхание. В некоторых вариантах реализации субъекта госпитализируют. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты и/или композиции вводятся субъектам без симптомов, с легкими симптомами, не госпитализированным и/или госпитализированным.

[00506] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ предотвращения и/или лечения состояния, расстройства или заболевания, связанного с инфекцией, например, инфекцией SARS-CoV-2, включающий введение субъекту, страдающему от этой инфекции, обеспеченного агента или композиции. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ лечения COVID-19, включающий введение субъекту, страдающему этим заболеванием, обеспеченного агента или композиции. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ ингибирования, уничтожения или удаления вируса, например вируса SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт вируса, например, вируса SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения или уменьшения взаимодействия между клеткой и вирусом, например, вирусом SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт вируса, например вируса SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения или уменьшения инфекции

вируса, например, клетки вируса SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт вируса, например, вируса SARS-CoV-2 с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ ингибирования, уничтожения или удаления клетки, инфицированной вирусом, например, вирусом SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт клетки с обеспеченным агентом или композицией. В некоторых вариантах реализации обеспеченные агенты или композиции используются в количествах, эффективных для обеспечения желаемых эффектов. Как описано в данном документе в некоторых вариантах реализации иммунные клетки, такие как различные NK-клетки, могут быть использованы вместе с обеспеченными агентами и/или композициями, и могут быть введены до, одновременно с или после обеспеченных агентов и/или композиций. В некоторых вариантах реализации обеспеченный способ выполняется/запускается на ранней стадии инфекции или связанного с ней состояния, расстройства или заболевания (например, COVID-19). В некоторых вариантах реализации обеспеченный способ выполняется/запускается до того, как у субъекта сформируется сильная иммунная активность. В некоторых вариантах реализации обеспеченный способ выполняется/запускается до того, как у субъекта возникнет острый респираторный дистресс-синдром (ARDS). В некоторых вариантах реализации агент вводят на ранней стадии инфекции или сопутствующего состояния, расстройства или заболевания (например, COVID-19). В некоторых вариантах реализации агент вводят до того, как у субъекта сформируется сильная иммунная активность. В некоторых вариантах реализации агент вводится до того, как у субъекта разовьется ARDS.

[00507] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает профилактические способы для нарушения, уменьшения или предотвращения инфекции. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения, снижения или предотвращения вирусной инфекции, например инфекции SARS-CoV-2, включающий приведение в контакт вируса, например, вируса SARS-CoV-2, с эффективным количеством агента или композиции данного описания. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает профилактические способы для нарушения, уменьшения или предотвращения инфекции до начала воздействия. В некоторых вариантах реализации агент или композицию вводят субъекту до того, как субъект подвергается воздействию или контактирует с инфекционным объектом, например, до того, как субъект подвергается воздействию вируса, такого как вирус SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации

агент или композицию вводят субъекту до заражения субъекта. Как известно специалистам в данной области техники, существуют различные технологии для оценки вирусной инфекции, например, инфекции SARS-CoV-2, и/или состояний, расстройств или заболеваний, связанных с ней (например, основанные на обнаружении нуклеиновых кислот и/или белков, визуализации (например, рентгеновской, компьютерной и т.д.), в соответствии с рекомендациями различных государственных и/или частных организаций (например, US CDC, WHO, и т.д.) и т.д.). В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения, снижения или предотвращения вирусной инфекции, например, инфекции SARS-CoV-2 в популяции, включающий введение отдельным субъектам в популяции эффективного количества агента или композиции данного описания. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения, снижения или предотвращения вирусной инфекции, например, инфекции SARS-CoV-2, включающий введение субъекту, восприимчивому к ней, эффективного количества агента или композиции данного описания. В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает способ нарушения, снижения или предотвращения вирусной инфекции, например, инфекции SARS-CoV-2, включающий введение субъекту, восприимчивому к ней, эффективного количества агента или композиции данного описания. В некоторых вариантах реализации инфекция представляет собой повторное инфицирование. В некоторых вариантах реализации субъект, например, субъект в популяции, более восприимчив к инфекции, имеет более высокий риск заражения, или более вероятно развитие серьезного заболевания при заражении (например, пожилые люди (например, с возрастом 60, 70, 80 или более лет), или те, кто имеет основные медицинские проблемы (например, высокое кровяное давление, проблемы с сердцем, диабет и т.д.)). В некоторых вариантах реализации субъект является поставщиком медицинских услуг. В некоторых вариантах реализации субъект является медицинским работником первой линии. В некоторых вариантах реализации субъект находится в контакте или в непосредственной близости от инфицированного субъекта. В некоторых вариантах реализации субъектом является медицинский работник, который лечит инфицированного пациента. В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 лет или более. В некоторых вариантах реализации субъектом является человек, проживающий в доме престарелых или учреждении длительного ухода. В некоторых вариантах реализации субъект имеет одно или более основных медицинских состояний, например, астму, диабет, высокое кровяное давление,

сердечные заболевания и т.д. В некоторых вариантах реализации состоянием является хроническое заболевание легких. В некоторых вариантах реализации состоянием является умеренная или тяжелая астма. В некоторых вариантах реализации состоянием является заболевание сердца. В некоторых вариантах реализации субъект имеет ослабленный иммунитет (как известно специалистам в данной области техники, он может быть вызван многими состояниями/факторами, например, медицинским лечением (лечение рака), курением, трансплантацией костного мозга или органов, иммунодефицитом, ВИЧ или СПИДом (особенно при плохом контроле), длительным использованием определенных лекарств (например, кортикостероидов и других лекарств, ослабляющих иммунитет) и т.д.). В некоторых вариантах реализации субъект является больным раком (например, с ослабленным иммунитетом). В некоторых вариантах реализации состоянием является ожирение. В некоторых вариантах реализации состоянием является тяжелое ожирение ($BMI \geq 40$). В некоторых вариантах реализации состоянием является почечная недостаточность. В некоторых вариантах реализации состоянием является заболевание печени. В некоторых вариантах реализации профилактическое применение может включать одну, две или более доз. В некоторых вариантах реализации вводится многократная доза. В некоторых вариантах реализации один или более интервалов между дозами составляют не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 раз периода полувыведения вводимого агента (который, как оценят специалисты в данной области техники, может быть оценен с помощью ряда технологий). В некоторых вариантах реализации один или более интервалов между дозами составляет около или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, или 24 часов, или около или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 дней. В некоторых вариантах реализации каждый интервал дозирования независимо составляет около или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, или 24 часов, или около или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, или 10 дней. В некоторых вариантах реализации агент или композицию вводят один, два или три раза в день, или один раз в 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней.

[00508] В некоторых вариантах реализации в данном описании обеспечены технологии, полезные против различных вирусов, например, для обеспечения иммунитета, ингибирования, уничтожения или удаления вирусов и/или инфицированных ими клеток, предотвращения и/или лечения состояний, расстройств или заболеваний, связанных с вирусными инфекциями, нарушения, уменьшения или предотвращения инфекций и т.д., как описано в данном документе. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии

могут быть направлены против двух или более вирусов. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии могут быть направлены на два или более или все коронавирусы, инфицирующие человека, как описано в данном документе, например, SARS-CoV, SARS-CoV-2 и/или MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии полезны для борьбы с SARS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии полезны для борьбы с SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии полезны для борьбы с MERS-CoV. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии полезны для борьбы с SARS-CoV и SARS-CoV-2. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии полезны для борьбы с SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV.

[00509] В некоторых вариантах реализации клетки являются клетками млекопитающих. В некоторых вариантах реализации клетки являются клетками человека. В некоторых вариантах реализации клетки относятся к дыхательной системе.

[00510] В некоторых вариантах реализации данное описание обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие или доставляющие обеспеченный агент или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии вводятся субъектам в фармацевтических композициях.

Комбинированные терапии

[00511] В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии вводятся вместе с одним или более дополнительными терапевтическими агентами и/или технологиями. В некоторых вариантах реализации полезными дополнительными терапевтическими агентами и/или технологиями для комбинирования являются те, которые использовались для лечения состояния, расстройства или заболевания, связанного с вирусной инфекцией, в частности инфекцией SARS-CoV-2.

[00512] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой или содержит иммунные клетки. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат макрофаги. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат NK-клетки. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой спроектированные клетки. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки получают *in vitro*. Например, в

некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат неспроектированные клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат аллогенные NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат NK-клетки, полученные из периферической крови. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат NK-клетки, полученные из пуповинной крови. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат клетки MG4101. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки представляют собой или содержат СВ-NK-клетки.

[00513] В некоторых вариантах реализации иммунные клетки вводятся одновременно с обеспеченными агентами; в некоторых вариантах осуществления - в той же композиции. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки вводятся до обеспеченных агентов. В некоторых вариантах реализации иммунные клетки вводятся после введения обеспеченных агентов.

[00514] Различные иммунные клетки, в частности NK-клетки, могут быть использованы вместе с агентами, описанными в данном документе, для лечения различных состояний, расстройств или заболеваний, включая рак. Такие клетки могут вводиться до, одновременно с и/или после введения описанных в данном документе агентов, например, ARM. В некоторых вариантах реализации такие клетки, например, NK-клетки, вводят одновременно с агентом, например, ARM, в одной и той же композиции, содержащей и NK-клетки, и ARM. В некоторых вариантах реализации такие клетки, например, NK-клетки, вводят одновременно с агентом, например, ARM, в отдельных композициях, например, одна композиция, содержащая NK-клетки, но без ARM, и одна композиция, содержащая ARM, но без NK-клеток.

[00515] Как известно специалистам в данной области техники, полезные иммунные клетки, такие как NK-клетки, могут быть получены из различных источников и/или созданы различными способами. Например, в некоторых вариантах реализации NK-клетки получают из стволовых клеток. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают из линий iPSC. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают из клональной основной линии iPSC. В некоторых вариантах реализации NK-клетки созданы для экспрессии определенных рецепторов, например, высокоаффинного, необязательно нерасщепляемого рецептора CD16. В некоторых вариантах реализации NK-клетки созданы таким образом, чтобы экспрессировать химерные антигенные рецепторы (CAR). В некоторых вариантах

реализации NK-клетки представляют собой CAR-NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки созданы таким образом, чтобы экспрессировать рецепторы цитокинов. В некоторых вариантах реализации NK-клетки содержат рецептор IL-15, который усиливает способность к персистенции и экспансии, не требуя совместного введения цитокиновой поддержки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки созданы таким образом, чтобы предотвратить экспрессию определенных клеточных белков, например, определенных белков клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат NK-клетки с памятью. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой или содержат предварительно активированные, NK-клетки с памятью, обогащенные CD56 и обедненные CD3-экспрессирующими клетками. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают из плаценты. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой доноры NK-клеток. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой гаплоидентичные доноры NK-клеток. В некоторых вариантах реализации NK-клетки несовместимы с NK-клетками донора. В некоторых вариантах реализации NK-клетки представляют собой родственные донорные NK-клетки, например, несовместимые родственные донорские NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки не родственные донорные NK-клетки. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают от субъекта, например, пациента. В некоторых вариантах реализации обеспеченные технологии включают захват врожденных клеток, например, захват врожденных клеток, связывающийся с врожденными клетками (например, NK-клетками и макрофагами) и одновременно связывающийся со специфическими вирусинфицированными клетками. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают из стволовых и прогениторных клеток пуповинной крови. В некоторых вариантах реализации NK-клетки получают с помощью модуляции сигнального пути, например, сигнального пути Notch. В некоторых вариантах реализации наночастицы используются для улучшения и/или поддержания роста NK-клеток. В некоторых вариантах реализации как описано в данном документе, NK-клетки генерируются *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации NK-клетки можно криоконсервировать и хранить в многократных дозах в качестве готовой клеточной терапии. Примеры определенных технологий иммунных клеток (например, технологии NK-клеток) включают технологии, используемые Fate Therapeutics, NantKwest Inc, Celularity, Inc, GC Pharma, Sorrento Therapeutics, Inc, Affimed GmbH / MD Anderson Cancer Center, Gamida Cell Ltd., Nohla Therapeutics, Kiadis Pharma N.V., NKMax, Glycostem Therapeutics BV, GC

LabCell и др. Специалисты в данной области техники оценят, что антитела и/или CAR к специфическим антигенам, используемые в некоторых таких технологиях, могут быть необязательными в технологиях, содержащих ARM, как описано в данном документе.

ПРИМЕРЫ

[00516] Различные агенты получают с помощью доступных химических способов в соответствии с данным описанием. Агенты оценивают с помощью доступных анализов, например, описанных в Zhang et al., <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.999318>; Xia, S., Zhu, Y., Liu, M. et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. Cell Mol Immunol (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>; etc. на их свойства и активность, включая связывание со спайковыми белками SARS-CoV-2, ингибирование, уменьшение и предотвращение связывания и/или инфицирования клеток, ингибирование, уничтожение и удаление вирусов SARS-CoV-2 и/или инфицированных ими клеток и т.д. Обеспеченные агенты могут обеспечивать различные полезные свойства и/или активности.

[00517] Например, был получен ряд агентов и их композиций, которые продемонстрировали полезное связывание в различных анализах. Среди прочего различные результаты подтверждают, что обеспеченные технологии могут связываться со спайковыми белками SARS-CoV-2. Некоторые данные представлены ниже в качестве примеров. Заявитель отмечает, что B2 может существовать в виде E или Z изомеров, и при очистке способом ВЭЖХ образуются два основных пика; композиции, соответствующие двум пикам, дают сопоставимые данные в определенных анализах, например, описанных ниже. Специалисты в данной области техники понимают, что многие другие технологии доступны или могут быть разработаны для оценки свойств и активности обеспеченных технологий в соответствии с данным описанием.

Общие способы синтеза

[00518] Если не указано иное, все реагенты представляют собой стандартные материалы реагентного класса, используемые без дополнительной очистки. В последующих способах синтеза используются следующие сокращения.

AcOH Ацетил

Aib Аминоизомасляная кислота

DCM Дихлорметан

DIC N,N'-Диизопропилкарбодиимид

DIEA N,N-Диизопропилэтиламин
 DMAP 4-Диметиламинопиридин
 DMF Диметилфуран
 DMSO Диметилсульфоксид
 EDCI 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 Fmoc Флуоренил метилоксикарбонильная защитная группа
 HATU Гексафторфосфат азабензотриазол тетраметил-уроний
 HFIP Гексафтор-2-пропанол
 HOBt 1-гидроксибензотриазол
 HBTU Гексафторфосфат бензотриазол тетраметил-уроний
 HFIP Гексафторизопропанол
 HOAc Уксусная кислота
 MBHA 4-Метилбензгидриламин
 NMM N-метилморфолин
 SPPS Твердофазный синтез пептидов
 TFA Трифторуксусная кислота
 Общий способ ВЭЖХ

[00519] Ниже приведены условия для общего способа ВЭЖХ, используемого для очистки по меньшей мере Агентов I-23 - I-31. Приведенный ниже способ предназначен для условий очистки TFA. Изменения в способе для конкретных солевых очисток отмечены ниже.

Получение образцов	Растворяют в MeCN/H ₂ O
Прибор	Gilson GX-281-A
Подвижная фаза	A: H ₂ O (0,075% TFA в H ₂ O)
	B: MeCN
Градиент	35-55%-60 мин.
Колонка	Luna 25*200 мм, C 18 10 мкм, 110 Å + Gemin 150*30 мм, C18 5 мкм, 110 Å
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	220/254 нм
Темп. печи.	Комнатная температура

Пример 1. Синтез агента I-23

[00520] Синтез агентов данного описания осуществляют с использованием способом твердофазного пептидного синтеза, которые будут знакомы специалистам в данной области техники. Следующие примеры являются иллюстративными. Специалисты поймут, какие изменения в исходных материалах и условиях реакции необходимы для получения различных агентов данного описания. Пептиды синтезируют с использованием стандартной химии Fmoc. Подготовка смолы: Объединяют Rink Amide MBHA (3,00 ммоль, 1,56 g, 0,2 ммоль/г) и DMF (50 мл) в сосуде на протяжении 2 часов с барботированием N₂ при 15 °C. Затем добавляют 20% пиперидина в DMF (100 мл) и смесь барботируют с N₂ в течение 30 мин. при 15 °C. Смесь фильтруют с получением смолы. Смолу промывают DMF (100 мл) перед переходом к следующему шагу.

[00521] Соединение осуществляют с помощью раствора Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.), добавляют HBTU (2,85 экв.) в DMF (40 мл) к смоле с барботированием N₂. Затем к смеси по каплям добавляют DIEA (6,00 экв.) и барботируют N₂ в течение 30 минут при 15 °C. Реакцию соединения контролируют с помощью нингидринового теста. Когда нингидриновый тест покажет бесцветность - соединение завершено. Затем смолу промывают DMF (100 мл).

[00522] Снятие защиты осуществляют с помощью 20% пиперидина в DMF (100 мл), который добавляют к смоле, и смесь барботируют N₂ в течение 30 минут при 15 °C. Затем смолу промывают DMF (100 мл). Реакцию снятия защиты контролируют с помощью нингидринового теста, если тест показывает синий или коричнево-красный цвет - реакция завершена.

[00523] Стадии соединения и снятия защиты повторяются для добавления каждой следующей аминокислоты. После добавления последней аминокислоты смолу промывают DMF (100 мл) и MeOH (100 мл), затем сушат под вакуумом.

[00524] После отщепления от смолы SPPS пептид подвергается циклизации в ацетонитриле, забуференном карбонатом натрия. Схема такого синтеза агента I-23 показана на Фиг. 1.

[00525] В Таблице 2 приведена последовательность стадий твердофазного соединения для получения агента I-23.

Таблица 2 – Последовательность реагентов твердофазного соединения для синтеза I-23		
#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Asp(O ⁱ Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	Fmoc-Glu(O ⁱ Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	Fmoc-D-Ser(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Tyr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (1,50 экв.)	HATU (1,42 экв.) и DIEA (3,00 экв.)
22	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (1,50 экв.)	HATU (1,42 экв.) и DIEA (3,00 экв.)
23	Fmoc-AEEA-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
24	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
25	Fmoc-Cys(Acm)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
26	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
27	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
28	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

29	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
30	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
31	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
32	Fmoc-His(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
33	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
34	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
35	Fmoc-Cys(Acm)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
36	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
37	Ацетилирование	10% Ac ₂ O/ 5% NMM/ 85%DMF (100 мл)

Расщепление и очистка пептидов

[00526] Добавляют буфер для расщепления (92,5%TFA/2,5%TIS/2,5%Н₂O/2,5%3-меркаптопропановой кислоты) в колбу, содержащую защищенный боковой цепью пептид, при комнатной температуре и перемешивают в течение 2 ч. Пептид фильтруют и собирают фильтрат. Пептид осаждают холодным изопропиловым эфиром (1,5 л) и центрифугируют (3 мин при 3000 об/мин). Неочищенный пептид промывают еще два раза изопропиловым эфиром и сушат под вакуумом в течение 2 ч с получением неочищенного пептида (**соединение 1** (Фиг. 1)). Смесь неочищенного пептида (**соединение 1**) в MeCN/Н₂O (1:1, 3,5 л) доводят до pH = 8 используя 1 М NaHCO₃. Затем смесь перемешивают при 15 °С в течение 48 часов для окисления на воздухе. Реакцию гасят 1 М HCl для доведения pH = 6, затем лиофилизируют для удаления растворителя. Остаток очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA). После лиофилизации, получали **соединение 2** (Фиг. 1) (3,27 г, чистота 77,1%, выход 17,2%) в виде белого твердого вещества.

Получение агента I-23

[00527] К смеси соединения 2 (3,27 г, 670 ммоль) в Н₂O (300 мл) и MeCN (300 мл) добавляли HOAc (30 мл), 1 М HCl (10 мл) для доведения pH = 1. Затем добавляли 0,1 М I₂/AcOH (15 мл) с получением дисульфида. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Раствор очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **агента I-23** (783 мг, выход 23,3 %, чистота 94,7 %, соль TFA) в виде белого твердого вещества, время удерживания 40 минут.

[00528] Агент I-23 также полученный в виде соли АсОН, (150 мг, чистота 94,7%, соль TFA) превращали в (85,6 мг, чистота 95,9%, соль АсОН), условия ВЭЖХ: Фаза А: Н₂О (0,5% АсОН в Н₂О), Фаза В: MeCN. Время удерживания 21 мин.

[00529] Также получали агент I-23 и соль HCl. (150 мг, чистота 94,7%, соль TFA) превращали в (113,7 мг, чистота 97,1%, соль HCl) Фаза А: Н₂О (0,05% HCl в Н₂О), Фаза В: MeCN. Градиент 30-50%-60 мин. Время удерживания 26 мин.

Пример 2. Синтез агента I-24

[00530] Агент I-24 получают по способу, приведенному выше для получения агента I-23, изменяют только количество исходного материала и последовательность реагентов для твердофазного пептидного синтеза. В агенте I-24 отсутствует 2-положение аланина, присутствующее в I-23, поэтому первые две стадии в синтезе пептида I-24 следующие:

#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00531] После присоединения к 2-положению валина (которое происходит в положении 3 в I-23) стадии твердофазного пептидного синтеза остаются прежними. После пептидного синтеза и очистки полученный пептид циклизуют с использованием процедур, описанных для I-23, с получением неочищенного I-24. Раствор очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **агента I-24** (1,5 г, выход 14,6%, чистота 97,5%, соль АсОН) в виде белого твердого вещества, время удерживания 35 минут. Соль АсОН очищают с помощью ВЭЖХ, Фаза А: Н₂О (0,5% АсОН в Н₂О), Фаза В: MeCN, время удерживания 30 минут.

Пример 3. Образование агента I-25

[00532] Агент I-25 получают путем реакции двух продуктов пептидного синтеза в твердом состоянии (1) фрагмент, связывающий спайковый белок COVID, ковалентно связанный с линкером, и (2) фрагмент, связывающий антитело, содержащий тетрафторфенильную группу, с образованием конечного продукта агента I-25. Получение и обработка фрагмента/линкера, связывающего спайковый белок COVID, и фрагмента, связывающего антитело, образующих агент I-25, показаны на Фиг. 2А и 2В.

[00533] Твердофазный пептидный синтез фрагмента, связывающего спайковый белок, осуществляют в соответствии с процедурой, описанной для I-23. Существует ряд различий в аминокислотной последовательности между спайковым связывающим доменом агента I-23 и агента I-25, поэтому вся последовательность реакций твердофазного пептидного соединения приведена в Таблице 3.

Таблица 3 - Последовательность соединительных реагентов для фрагмента, связывающего спайковый белок I-25 и линкера		
#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Ile -OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	(2S,4R)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)пирролидин-2-карбоновая кислота (2,00 экв.)	HATU (1,9 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
11	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 экв.)	HATU (1,9 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
12	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Tyr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

20	Ацетилирование	10% Ac ₂ O/5% NMM/85% DMF (20,0 мл)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
22	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)

[00534] После цикла 20, использовали 3% N₂H₄·H₂O для снятия защиты Dde с Lys (Dde), затем смолу промывали DMF и продолжали цикл №21, где соединяли Fmoc-PEG₈-CH₂CH₂COOH с боковой цепью cleavLys. После цикла 22, Fmoc удаляли 20% пиперидином в DMF (20 мл).

Расщепление и очистка пептидов

[00535] Добавляли буфер для расщепления (92,5%TFA/2,5%TIS/2,5%Н₂О/2,5%3-меркаптопропановой кислоты) в колбу, содержащую защищенный боковой цепью пептид, при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Пептид фильтровали и собрали фильтрат. Пептид осаждали холодным изопропиловым эфиром (200 мл) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин). Пептид промывают еще два раза изопропиловым эфиром, и неочищенный пептид (**соединение 1**, на Фиг. 2А) сушили под вакуумом в течение 2 часов. К смеси неочищенного пептида (**соединение 1**) в MeCN/H₂O (500 мл) добавляли 0,1 М I₂/AcOH по каплям до появления светло-желтого цвета, затем смесь гасили 0,1 М Na₂S₂O₃ по каплям до исчезновения светло-желтого цвета. Смесь сушили посредством лиофилизации. Реакционную смесь непосредственно загружали в колонку C18 и очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **соединения 2** (на Фиг. 2А) (208 мг).

Синтез I-25 фрагмента, связывающего антитело

[00536] Фрагмент, связывающий антитело, для агента I-25 синтезируют с использованием процедуры твердофазного пептидного синтеза, приведенной для агента I-25. Последовательность соединительных реагентов приведена в Таблице 4.

Таблица 4 - Последовательность соединительных реагентов для синтеза I-25 фрагмента, связывающего антитело		
#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-AEEA-OH (3,00 экв.)	DIEA (4,00 экв.)

2	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Glu(O <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	Fmoc-His(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Asp(O <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Ac ₂ O (4,00 экв.)	NMM (8,00 экв.)

Расщепление пептидов

[00537] Добавляли буфер для расщепления (20%HFIP/DCM, 200 мл) в колбу, содержащую защищенный боковой цепью пептид, при комнатной температуре и дважды перемешивали в течение 1 ч. Пептид фильтровали и собрали фильтрат. Фильтрат концентрировали и остаток

сушили лиофилизацией с получением **соединения 4** Фиг. 2В (10 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Синтез агента I-25 из Соединений 2 и 4

[00538] Перемешивали смесь соединения 4 (Фиг. 2В) (5,00 г, 1,91 ммоль, 1,00 экв.), 2,3,5,6-тетрафторфенол (1,91 г, 11,47 ммоль, 6,00 экв.), EDCI (1,10 г, 5,74 ммоль, 3,00 экв.) в DMF (50 мл), DMSO (50 мл) при 15 °С в течение 16 ч. Удаляли DMF при пониженном давлении. Смесь добавляли к 0,1 М HCl (холодная, 1 л) для осаждения белого твердого вещества, после фильтрования получали неочищенное **соединение 5** (5,3 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

[00539] Смесь соединения 5 (5,3 г, 361 ммоль) в 95%TFA/2,5%Tis/2,5%H₂O (100 мл) перемешивали при 15 °С в течение 1 ч. Смесь осаждали холодным изопропиловым эфиром (1 л), после фильтрования твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением **соединения 6** (3,5 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

[00540] Добавляли MeCN (1,5 л) и H₂O (1,5 л) к раствору **соединения 6** (3,5 г, неочищенное) в TFA (20 мл). К смеси добавляли I₂/AcOH (0,1 М) по каплям при 15°С до перехода цвета в светло-желтый и перемешивали в течение 10 мин. Смесь гасили 0,1 М Na₂SO₃ по каплям до перехода цвета в бесцветный, сушили лиофилизацией. Остаток очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **соединения 7** (250 мг, 134 ммоль, выход 7,1%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества.

[00541] К смеси **соединения 2** (50 мг, 16,46 ммоль, 1,00 экв.) и **соединения 549** (36,86 мг, 19,75 ммоль, 1,20 экв.) в DMF (0,5 мл) добавляли DIEA (8,51 мг, 65,84 ммоль, 11,47 мкл, 4,00 экв.) одной порцией при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Раствор очищали способом препаративной ВЭЖХ (условия TFA) непосредственно с получением **агента I-25-Lys** (20,1 мг, выход 24,51%, чистота 95,1%, соль TFA) в виде белого твердого вещества. Фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN. Градиент 25-55%-60 мин. Время удерживания 48 мин.

Пример 4. Синтез агента I-26

[00542] Агент I-26 получают по способу, приведенному выше для получения агента I-23, изменяют только количество исходного материала и последовательность реагентов для твердофазного пептидного синтеза. Последовательность реагентов для твердофазного пептидного соединения приведена в Таблице 5.

Таблица 5 – Последовательность реагентов пептидного соединения для синтеза I-26

#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	(2S,4R)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-4-(2-(трет-бутоксигидрокси)-2-оксоэтоксипирролидин-2-карбоновая кислота (1,50 экв.)	HATU (1,42 экв.) и DIEA (3,00 экв.)
10	Fmoc-Lys(Dde)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	Fmoc-Tyr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (3,00 экв.)
19	Ацетилирование	10% Ac ₂ O/5% NMM/85% DMF (20 мл)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
21	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
22	Fmoc-AEEA-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
23	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
24	Fmoc-Cys(Acm)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
25	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
26	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

27	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
28	Fmoc-Glu(OiBu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
29	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
30	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
31	Fmoc-His(Trt)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
32	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
33	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
34	Fmoc-Cys(Acm)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
35	Fmoc-Asp(OiBu)-OH (3,00 экв.)	HATU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
36	Ацетилирование	10% Ac ₂ O/ 5% NMM/ 85%DMF (20 мл)

[00543] После цикла 20, использовали 3% N₂H₄·H₂O для снятия защиты Dde с Lys (Dde), затем смолу промывали DMF*5 и продолжали цикл №21, где соединяли Fmoc-PEG8-CH₂CH₂COOH с боковой цепью Lys. Расщепление и циклизация пептида осуществляют в соответствии с процедурами, изложенными для Агента I-23. Неочищенный пептид очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) непосредственно с получением **агента I-26** (12,6 мг, 93,8% чистоты, 5,4% выход, соль TFA) в виде белого твердого вещества. Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN. Градиент 25-55%, -60 мин, время удерживания 52 минуты.

Пример 5. Синтез агента I-27

[00544] Синтез I-27 изображен на Фиг. 3А, 3В и 3С. Перемешивали смесь **4-(аминометил)-2-фтор-3-метокси (1, Фиг. 3А)** (50 г, 322,5 ммоль) в HBr/H₂O (40% HBr, всего 500 мл) при 140 °С в течение 16 часов. Удаляли растворитель при 70 °С при пониженном давлении, остаток растирали в MeCN (200 мл) в течение 10 мин. После фильтрования твердое вещество высушили лиофилизацией с получением **соединение 2** (65,0 г, 292,5 ммоль, выход 90,8%, HBr) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР: (400 МГц DMSO-*d*₆) δ м.д. 10,04 (с, 1 Н) 8,18 (с, 3 Н) 7,32 (дд, *J* = 12,17, 1,88 Гц, 1 Н) 7,11 (дд, *J* = 8,28, 1,51 Гц, 1 Н) 6,96 - 7,03 (м, 1 Н) 3,93 (к, *J* = 5,52 Гц, 2 Н).

[00545] К смеси соединения 2 (65,0 г, 292,5 ммоль, 1,00 экв., HBr), соединения 2а (120,45 г, 292,5 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (18,90 г, 146 ммоль, 25,50 мл, 0,5 экв.), HOBt (59,35 г, 439,1 ммоль, 1,50 экв.) в DMF (1000 мл) добавляли EDCI (61,75 г, 322,0 ммоль, 1,10 экв.) при 15 °С,

смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. Смесь добавляли к 0,5 М HCl (холодная, 1 л) для осаждения неочищенного продукта. После фильтрования твердое вещество растворяли в DCM (3,00 л), промывали рассолом (1,00 л), сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM : MeOH = 10 : 1) с получением **соединения 3** (120,0 г, чистота 90%) в виде белого твердого вещества.

[00546] Перемешивали смесь соединения 3 (120,0 г, 224,71 ммоль) в TFA (800 мл) и DCM (800 мл) при 15 °С в течение 0,5 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток осаждали холодным изопропиловым эфиром (1,50 л). После фильтрования твердое вещество очищали на колонке с силикагелем (DCM : MeOH = 20 : 1) с получением **соединения 4** (90,0 г, 188,28 ммоль, выход 83,7%) в виде белого твердого вещества.

[00547] Пептид синтезировали с использованием стандартной химии Fmoc. Смолу получали следующим образом. В сосуд, содержащий смолу CTC (30,0 ммоль, 30,0 г, 1,00 ммоль/г) и Fmoc-Thr(*t*Bu)-OH (11,91 г, 30,0 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (150 мл) по каплям добавляли DIEA (4,00 экв.) и перемешивали в течение 2 ч с барботированием N₂ при 15 °С. Затем добавляли MeOH (30,0 мл) и барботировали N₂ в течение 30 минут. Смолу промывали DMF (600 мл). Затем добавляли 20% пиперидина в DMF (600 мл) и смесь барботировали N₂ в течение 30 мин. при 15 °С. Смесь фильтровали с получением смолы. Смолу промывали DMF (600 мл) перед переходом к следующему шагу.

[00548] Соединение осуществляется посредством добавления раствора Fmoc-Cys(Trt)-OH (52,50 г, 3,00 экв.), HBTU (30,24 г, 2,85 экв.) в DMF (300 мл) к смоле при барботировании N₂. Затем к смеси по каплям добавляли DIEA (6,00 экв.) и барботируют N₂ в течение 30 минут при 15 °С. Реакцию соединения контролировали с помощью нингидринового теста, при этом бесцветный тест указывал на завершение соединения. Затем смолу промывали DMF (600 мл).

[00549] С пептида снимали защиту посредством добавления 20% пиперидина в DMF (600 мл) к смоле, и смесь барботировали N₂ в течение 30 минут при 15 °С. Затем смолу промывали DMF (600 мл). Реакцию снятия защиты контролировали с помощью нингидринового теста, если он становился синим или другим коричнево-красным цветом - реакция была завершена. Стадии соединения и снятия защиты повторяли для добавления оставшихся аминокислот, как указано в Таблице 6.

[00550] После присоединения и снятия защиты аминокислоты 13, пептид ацетилируют. К смоле добавили раствор 10%Ac₂O/5%NMM/85%DMF (500 мл) и смесь барботировали N₂ в

течение 20 мин. Реакцию соединения контролировали с помощью нингидринового теста, если он становился бесцветным - соединение было завершено. Смолу промывали DMF (600 мл) и сушили в вакууме.

Таблица 6- Последовательность реагентов пептидного соединения для синтеза I-27		
#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (1,00 экв.)	DIEA (4,00 экв.)
2	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Glu(<i>O</i> <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	соединение 4 (2,00 экв.)	DIC (2,00 экв.) и HOBT (2,00 экв.)
10	Fmoc-Trp-OH (3,00 экв.)	DIC (3,00 экв.) и HOBT (3,00 экв.)
11	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	DIC (3,00 экв.) и HOBT (3,00 экв.)
12	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	DIC (3,00 экв.) и HOBT (3,00 экв.)
13	Fmoc-Asp(<i>O</i> <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	DIC (3,00 экв.) и HOBT (3,00 экв.)
14	Ac ₂ O	Ac ₂ O/NMM/DMF (10/5/85, 500 мл)
15	Woc-NH-PEG ₂ -CH ₂ CH ₂ COOH (3,00 экв.)	DIC (3,00 экв.), HOBT (3,00 экв.) и DMAP (3,00 экв.)

[00551] Пептид расщепляют от твердофазной смолы добавлением буфера для расщепления

(95%TFA/2,5%Tis/2,5%H₂O, 1,50 л) в колбу, содержащую защищенный боковой цепью пептид, при комнатной температуре и перемешивании в течение 1 ч. Пептид фильтруют и собирают фильтрат. Пептид осаждали холодным изопропиловым эфиром (10,0 л). После фильтрования твердое вещество промывали изопропиловым эфиром (500 мл) и сушили под вакуумом в течение 2 часов, с получением **соединение 5** (46,2 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

[00552] К смеси **соединения 5** (Фиг. 3А) (9,0 г, неочищенное) в MeCN/H₂O (5,0 л) добавляли по каплям 0,1 М I₂/НОАс до появления желтого цвета, затем смесь перемешивали при 15 °С в течение 5 мин. Смесь гасили 0,1 М Na₂S₂O₃ по каплям до исчезновения желтого цвета. Смесь лиофилизировали с получением неочищенного порошка. Неочищенный пептид очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **соединения 6** (6,20 г, чистота 99,0%, выход 11,2%, 5 серий) в виде белого твердого вещества.

[00553] К смеси **соединения 7** (Фиг. 3В) (10,00 г, 21,30 ммоль, 1,00 экв.) и 2,3,5,6-тетрафторфенола (21,20 г, 127,5 ммоль, 6,00 экв.), DMAP (519,3 мг, 4,25 ммоль, 0,20 экв.) в DMF (200 мл) добавляли EDCI (16,30 г, 85,0 ммоль, 4,00 экв.) при 15 °С. Смесь перемешивали при 15 °С в течение 3 ч. Смесь была очищали на C18 Flash (кислые условия, TFA) с получением **соединения 8** (12,0 г, чистота 97,7%, выход 71,9%) в виде бесцветного масла.

[00554] Синтез фрагмента, связывающего спайковый белок, показан на Фиг. 3С и 3D. Пептидный синтез осуществляют в соответствии с описанным выше твердофазным пептидным синтезом для соединения 5, используя последовательность реагентов для пептидной связывания, перечисленных в Таблице 7.

Таблица 7 - Последовательность реагентов пептидного связывания для синтеза фрагмента, связывающего спайк агента I-27		
#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

3	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Asp(O <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	Fmoc-Glu(O <i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
10	Fmoc-D-Ser(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
11	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	Fmoc-Tyr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Lys(Alloc)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	Fmoc-Pro-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)

[00555] Зарождающийся пептид отщепляют от твердотельной смолы добавлением буфера для расщепления (92,5%TFA/2,5%TIS/2,5%H₂O/2,5%3-меркаптопропановой кислоты) в колбу, содержащую защищенный боковой цепью пептид, при комнатной температуре и перемешивают в течение 2 часов. Пептид фильтруют и собирают фильтрат. Пептид осаждали холодным изопропиловым эфиром (5 л) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин). Изопропиловый эфир используют для промывания пептида еще два раза, и неочищенный пептид сушат под вакуумом в течение 2 часов с получением **соединения 9** (Фиг. 3С) (10 ммоль, неочищенное) в виде белого твердого вещества. К смеси неочищенного соединения в MeCN/H₂O (1/1, 10 л) добавляли 0,1 М I₂/НОАс по каплям до появления светло-желтого цвета, затем смесь гасили 0,1 М Na₂S₂O₃ по каплям до исчезновения светло-желтого цвета. Смесь сушили лиофилизацией. Остаток очищали способом Flash (кислые условия, TFA) непосредственно с получением **соединения 10** (5,8 г, чистота 95,9%, выход 21,0%) в виде белого твердого вещества.

[00556] Фрагмент/линкер, связывающий спайк 10 присоединяется к линкеру/реактивной группе следующим образом. К смеси **соединения 8** (Фиг. 3В) (5,28 г, 6,88 ммоль, 5,00 экв.) в DMF (50,0 мл) добавляли смесь **соединения 10** (3,62 г, 1,38 ммоль, 1,00 экв.). Добавляют DIEA (712 мг, 5,51 ммоль, 959,0 мкл, 4,00 экв.) в DMF (10,0 мл) по каплям при 0 °С в течение 1 мин. Затем смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. Смесь очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) непосредственно с получением **соединения 11** (Фиг.3С) (2,6 г, чистота 90,4%, выход 58,7%) в виде белого твердого вещества.

[00557] Перемешивали смесь **соединения 11** (2,40 г, 718 ммоль, 1,00 экв.), **соединения 6** (1,58 г, 811 ммоль, 1,13 экв.), DIEA (186 мг, 1,44 ммоль, 250 мкл, 2,00 экв.) в DMF (80,0 мл) при 15 °С в течение 30 мин. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Раствор очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **соединения 12** (2,40 г, чистота 89,8%, выход 60,8%) в виде белого твердого вещества.

[00558] Перемешивали смесь **соединения 12** (2,40 г, 490,8 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄

(113,3 мг, 98,1 ммоль, 0,20 экв.), фенилсилана (529,5 мг, 4,90 ммоль, 603 мкл, 10,00 экв.) в DMF (20,0 мл) в атмосфере N₂ при 15 °C в течение 1 часа. Смесь осаждали изопропиловым эфиром (холодный, 200 мл) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин), твердое вещество сушили при пониженном давлении и очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **Агента I-27** (1,10 г, 213 ммоль, выход 48,6%, чистота 93,6%, соль TFA) в виде белого твердого вещества. Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN, градиент 25-55%, -60 мин, время удерживания 50 мин.

Пример 6. Синтез агента I-28

[00559] Агент I-28 получают посредством синтеза для I-27. Фрагмент, связывающий спайк для I-28 включает аланин на N-конце, который отсутствует в I-27. Последовательность пептидных соединительных реагентов для первых двух аминокислот фрагмента, связывающего спайковый белок следующая

#	Материалы	Соединительные реагенты
1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)

[00560] Остальные стадии синтеза I-28 осуществляют по процедуре, использованной для получения I-27. Неочищенную смесь пептидов I-28 осаждают изопропиловым эфиром (холодный, 200 мл) и центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин), твердое вещество сушили при пониженном давлении и очищали способом препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA), с получением **агента I-28** (751,0 мг, чистота 95,4%, выход 33,0%, соль TFA). Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN, градиент 25-55%-60 мин. Время удерживания: 50 мин.

Пример 7. Синтез агента I-29.

[00561] Агент I-29 получают способами, изложенными для синтеза агента I-27. Фрагмент, связывающий спайк для I-29 различен. Последовательность реагентов для соединения пептидов с фрагментами спайкового белка I-29 приведена в Таблице 8.

Таблица 8 - Последовательность пептидных реагентов для соединения фрагмента, связывающего спайковый белок I-29		
#	Материалы	Соединительные реагенты

1	Fmoc-Aib-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
2	Fmoc-Val-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
3	Fmoc-Ala-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
4	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
5	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
6	Fmoc-Ile-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
7	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
8	Fmoc-Gly-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
9	(2S,4R)-1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-4-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтокси)пирролидин-2-карбоновая кислота (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
10	Fmoc-Lys(Dde)-OH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)
11	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
12	Fmoc-Tyr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
13	Fmoc-Cys(Trt)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
14	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
15	Fmoc-Leu-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
16	Fmoc-Phe-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
17	Fmoc-Thr(<i>t</i> Bu)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
18	Fmoc-Ser(Bzl)-OH (3,00 экв.)	HBTU (2,85 экв.) и DIEA (6,00 экв.)
19	Ацетилирование	10%Ac ₂ O/5%NMM/85%DMF (20 мл)
20	Fmoc-PEG ₈ -CH ₂ CH ₂ COOH (2,00 экв.)	HATU (1,90 экв.) и DIEA (4,00 экв.)

[00562] После несколько секунд цикла #19, использовали 3% N₂H₄·H₂O/DMF для снятия защиты Dde на Lys(Dde), затем смолу промывали DMF, и продолжали цикл #20 с соединением на боковой цепи Lys. Удаляли Fmoc 20% пиперидином в DMF. Пептид отщепляют от твердофазной смолы по процедуре, аналогичной той, что была проведена для фрагмента, связывающего спайковый белок для I-27 и I-28. Остальные стадии для синтеза I-29 приведены в синтезе для I-27. Неочищенное I-29 очищали препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением (27,8 мг, чистота 96,9%, выход 33,0%) в виде белого твердого

вещества. Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN, градиент 30-60%-60 мин. Время удерживания: 50 мин.

Пример 8. Синтез агента I-30

[00563] Агент I-30 получают способами, изложенными для синтеза агента I-27. Фрагмент, связывающего спайкового белка имеет различия. Последовательность пептидного связывающего реагента для спайка I-30 имеет аланин во втором положении, но в остальном такая же в фрагменте, связывающем спайковый белок для I-27. Очищают I-30 от неочищенного пептида посредством препаративной ВЭЖХ (кислые условия, TFA) с получением **I-30** (6,7 мг, 1,20 мкмоль, чистота 86,3%, выход 17,5%) в виде белого твердого вещества. Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O), Фаза В: MeCN, градиент 25-55%-60 мин. Время удерживания: 48 мин.

Пример 9. Синтез I-31

[00564] Агент I-31 получают способами, изложенными для синтеза агента I-25. I-31 (Orn) получают из неочищенного пептида посредством препаративной ВЭЖХ (1^я TFA, 2^я CH₃COONH₄) непосредственно до желаемого соединения (15,2 мг, выход 17,81%, чистота 91,5%, соль CH₃COONH₄) в виде белого твердого вещества. Подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA в H₂O, Фаза В: MeCN, градиент 25-55%, 60 минут, время удерживания 48 мин.

Пример 10. Биологические данные

[00565] Некоторые данные из анализа связывания BLI: и анализа связывания ELISA

Соед. №	K _D октетного тримера спайка	Октетный спайк RBD K _D	Elisa тримера спайка IC ₅₀	Elisa спайк RBD IC ₅₀	Анализ на нейтрализацию SARS-CoV-2 (живой) (бляшки) IC ₅₀
В-1	109 нМ				2,42 мкМ
В-2, В2', В-2"		349 нМ			10 мкМ
В-2, В2', В-2"		457 нМ			
В-3	42 нМ (n=2)	156 нМ (n=2)			2,79 мкМ
В4	208 нМ				
I-15			147 нМ, 152 нМ		
I-17	3635 нМ		118 нМ (n=2)		1,25 мкМ
I-18			6,9, 10,6, 499	743 нМ, 1265 нМ	1,63 мкМ

Соед. №	K _D октетного тримера спайка	Октетный спайк RBD K _D	Elisa тримера спайка IC ₅₀	Elisa спайк RBD IC ₅₀	Анализ на нейтрализацию SARS-CoV-2 (живой) (бляшки) IC ₅₀
I-24	специфическое связывание обнаружено при высокой концентрации.				
I-27	н.д.		н.д.		н.д.
I-28	н.д.		н.д.		н.д.
I-29	н.д.		н.д.		н.д.
I-30	н.д.		н.д.		н.д.
I-31	н.д.		н.д.		н.д.
I-33	38 нМ				
I-34	373 нМ	278 нМ			1,1 мкМ

[00566] Ниже описаны некоторые условия анализа, полезные для доступа к обеспеченным технологиям. Специалисты в данной области техники понимают, что различные стадии и/или условия могут быть соответствующим образом скорректированы в соответствии с данным описанием.

[00567] Анализ связывания BLI. Использовали систему биослойной интерферометрии (BLI) ForteBio Octet® RED96e (Octet RED96e, ForteBio, CA) для определения аффинности пептидных связующих к спайковому белку-мишени. Стрептавидиновые наконечники погружали в 50 нМ агента (например, В-1, В-3 и т.д.) (PBS pH 7,4, 0,05% Tween 20, 0,1% BSA). После завершения стадии загрузки, загруженные агентами наконечники обрабатывали диапазоном концентраций белков, например, тримером спайкового белка (Acro Biosystems SPN-C52H). После ассоциации наконечники погружали в буфер (PBS pH 7,4, 0,05% Tween 20, 0,1% BSA) для диссоциации. Полученные кривые анализа подгоняли с помощью ForteBio Biosystems (модель связывания 1:1) с получением K_D (например, на основе k_{on} и k_{off}).

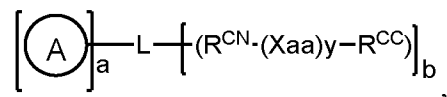
[00568] Анализ связывания ELISA. Анализ связывания спайковых белков с различными агентами измеряли с помощью ELISA. Вкратце, высокосвязывающий 96-луночный планшет

(Perkin Elmer 6005580) покрывали агентами (например, I-17, I-18 и т.д.), промывали буфером PBS, содержащим 0,05% Tween 20, и блокирован BSA. Имобилизованные соединения обрабатывали различными концентрациями белков, например, спайковым белком (тример Acro Biosystems SPN-C52H или RBD Sino Biologicals 40592-V08B) в различных концентрациях. Связанные спайковые белки детектировали в PBS (pH 7,4, 0,05% Tween 20) с использованием анти-6xHis антитела, конъюгированного с HRP (Abcam ab178563). Реагентом для детектирования служил хемилюминесцентный субстрат SuperSignal ELISA Pico (Thermo fisher, 37069) с последующим считыванием люминесценции на микропланшетном считывателе Biotek Synergy H1.

[00569] Хотя мы описали ряд вариантов реализации, очевидно, что наши основные примеры могут быть изменены для обеспечения других вариантов реализации технологий (например, соединений, агентов, композиций, способов и т.д.) данного описания. Поэтому будет понятно, что объем изобретения должен определяться формулой изобретения, а не конкретными вариантами

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент, имеющий структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

агент ингибирует, убивает или удаляет клетку, инфицированную SARS-CoV-2

каждый из a и b независимо равен 1-200;

каждый A выбирают из АВТ, АТ и РТ, где

каждый АВТ независимо представляет собой фрагмент, связывающий антитело;

каждый АТ независимо представляет собой фрагмент антитела;

каждый РТ независимо представляет собой партнерский фрагмент;

L представляет собой линкерный фрагмент;

каждый Xaa независимо является остатком аминокислоты или аналогом аминокислоты;

y равен 5-50;

R^{CN} и R^{CC} независимо представляют собой R^{C} ;

каждый R^{C} независимо представляет собой $-L^a-R'$;

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C_1-C_{50} алифатических или C_1-C_{50} гетероалифатических, имеющих 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, или $-C(O)O-$;

каждый $-Cy-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов;

каждый R' независимо представляет собой $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$, или необязательно замещенную группу выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов, C_{6-30} арила, C_{6-30} арилалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10

гетероатомов, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10;

где $-(\text{Хаа})_{\text{у}}$ представляет собой или содержит:

$-(\text{Хаа}^{\text{T}0})_{\text{у}0}-(\text{Хаа}^{\text{T}1})_{\text{у}1}-\text{Хаа}^{\text{T}2}-(\text{Хаа}^{\text{T}3})_{\text{у}3}-\text{Хаа}^{\text{T}4}-(\text{Хаа}^{\text{T}5})_{\text{у}5}-(\text{Хаа}^{\text{T}6})_{\text{у}6}-(\text{Хаа}^{\text{T}7})_{\text{у}7}-(\text{Хаа}^{\text{T}8})_{\text{у}8}-\text{Хаа}^{\text{T}9}_-$

$(\text{Хаа}^{\text{T}10})_{\text{у}10}-(\text{Хаа}^{\text{T}11})_{\text{у}11}-(\text{Хаа}^{\text{T}12})_{\text{у}12}-$,

или его солевую форму, где:

$\text{у}0$ равен 0-20;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}0}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

$\text{у}1$ равен 0-2;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}1}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

$\text{Хаа}^{\text{T}2}$ представляет собой остаток аминокислоты или аналог аминокислоты, боковая цепь которого состоит из 3 или более неводородных атомов;

$\text{у}3$ равен 0-10;

каждый из $\text{Хаа}^{\text{T}3}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

каждый из $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ и $\text{Хаа}^{\text{T}9}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты, где $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ необязательно соединен с $\text{Хаа}^{\text{T}9}$ через линкер;

$\text{у}5$ равен 0-10;

каждый $\text{Хаа}^{\text{T}5}$ независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога

аминокислоты;

y₆ равен 0-2;

каждый Хаа^{T₆} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y₇ равен 0-1;

Хаа^{T₇} представляет собой отрицательно заряженный остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y₈ равен 0-10;

каждый Хаа^{T₈} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y₁₀ равен 0-10;

каждый из Хаа^{T₁₀} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

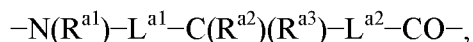
y₁₁ равен 1-5;

каждый Хаа^{T₁₁} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты;

y₁₂ равен 0-20; и

каждый Хаа^{T₁₂} независимо представляет собой остаток аминокислоты или аналога аминокислоты.

2. Агент по п. 1, отличающийся тем, что каждый из Хаа^{T₀}, Хаа^{T₁}, Хаа^{T₂}, Хаа^{T₃}, Хаа^{T₄}, Хаа^{T₅}, Хаа^{T₆}, Хаа^{T₇}, Хаа^{T₈}, Хаа^{T₉}, Хаа^{T₁₀}, Хаа^{T₁₁}, и Хаа^{T₁₂} независимо представляет собой аминокислотный остаток, имеющий структуру формулы **A-I**, и формула **A-I** имеет структуру:



или его соль, где:

каждый из R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} независимо представляет собой -L^a-R';

каждый из L^{a1} и L^{a2} независимо представляет собой L^a;

каждая L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу выбранную из C₁-C₂₀ алифатических или C₁-C₂₀ гетероалифатических, имеющих 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-,

$-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

каждый $-\text{S}y-$ независимо представляет собой необязательно замещенную двухвалентную моноциклическую, бициклическую или полициклическую группу, где каждое моноциклическое кольцо независимо выбрано из C_{3-20} циклоалифатического кольца, C_{6-20} арильного кольца, 5-20 членного гетероарильного кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-20 членного гетероциклического кольца, имеющего 1-10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния;

каждый R' независимо представляет собой $-\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, или $-\text{SO}_2\text{R}$;

каждый R независимо представляет собой $-\text{H}$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатической, C_{1-30} гетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатической, C_{6-30} арилгетероалифатической, имеющей 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, 5-30 членного гетероарила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, и 3-30 членного гетероциклила, имеющего 1-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, или

две группы R необязательно и независимо взяты вместе с образованием ковалентной связи, или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо взяты вместе с атомом с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к атому, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо взяты вместе со своими промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, 3-30-членного, моноциклического, бициклического или полициклического кольца, имеющего, в дополнение к промежуточным атомам, 0-10 гетероатомов независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

3. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что y_0 равен 0, y_1 равен 1 или 2; и

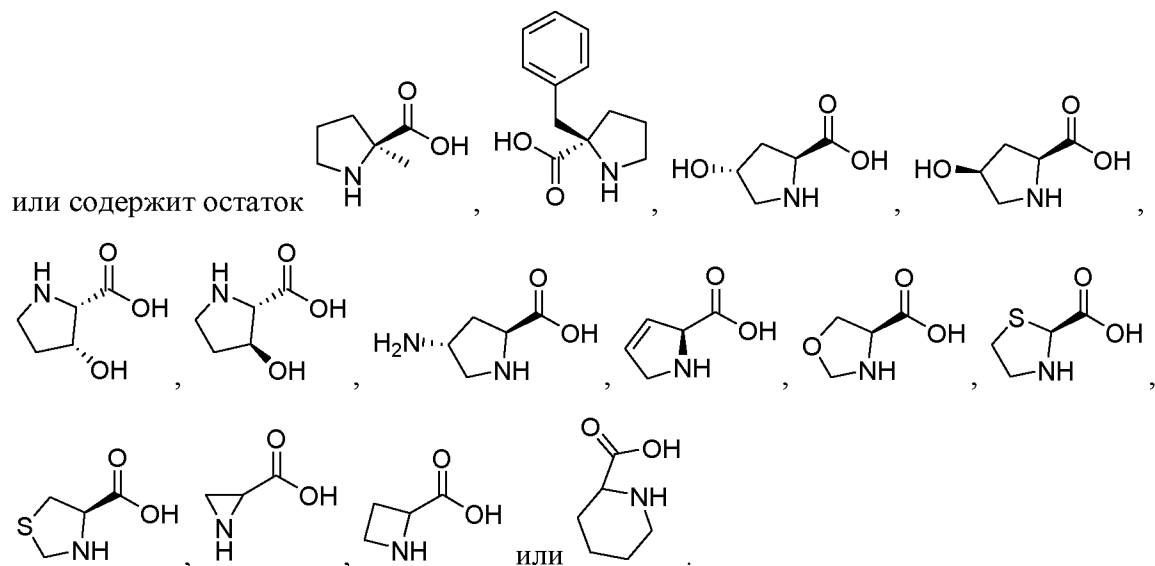
–(Xaa^{T1})y1– представляет собой или содержит дипептидный остаток или аминокислотный остаток, который подходит для образования поворота.

4. Агент по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})_n$ представляет собой или содержит остаток L-пролина, D-пролина, производного пролина, L-серина, D-серина, глицина, L-псевдопролина или D-псевдопролина.

5. Агент по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})_y1-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющий структуру формулы A-I, где R^{a1} и R^{a2} взяты вместе с их промежуточными атомами с образованием необязательно замещенного, насыщенного или частично ненасыщенного, 3-6 членного, моноциклического или бициклического кольца, имеющего, помимо промежуточных атомов, 0-1 гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы.

6. Агент по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что $-(\text{Хаа}^{\text{T1}})_y$ 1– представляет собой или содержит остаток L-пролина.

7. Агент по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что $-(X_{aa}^{T1})_{y1}$ – представляет собой



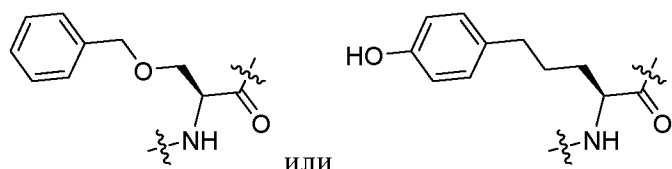
8. Агент по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что y_1 равен 0.

9. Агент по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что $-\text{Хаа}^{\text{T}2}-$ представляет собой или содержит аминокислотный остаток, имеющий структуру формулы А-I, где $\text{R}^{\text{a}2}$ является гидрофобным, нейтральным или отрицательно заряженным и представляет собой группу $-\text{L}^{\text{a}}-\text{R}'$, где L^{a} необязательно представляет собой замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_3-C_{10} алифатической или C_3-C_{10} гетероалифатической, имеющей 1-5 гетероатомов, где одна или несколько метиленовых единиц группы необязательно и независимо заменены на $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{S}(\text{O})-$, или $-\text{S}(\text{O})_2-$.

10. Агент по п. 9, отличающийся тем, что L^{a} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, или $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$.

11. Агент по п. 9 или 10, отличающийся тем, что R' представляет собой необязательно замещенный фенил.

12. Агент по любому из пп. 9-11, отличающийся тем, что $-\text{Хаа}^{\text{T}2}-$ представляет собой



13. Агент по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что $u3$ равен 1-10.

14. Агент по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что

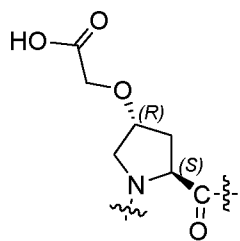
$u3$ равен 2 и $-(\text{Хаа}^{\text{T}3})u3-$ представляет собой или содержит TF;

$u3$ равен 4 и $-(\text{Хаа}^{\text{T}3})u3-$ представляет собой или содержит TFLL; или

$u3$ равен 6 и $-(\text{Хаа}^{\text{T}3})u3-$ представляет собой или содержит TFLLKY.

15. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ соединен с $\text{Хаа}^{\text{T}9}$ через линкер, где линкер представляет собой L^{a} и связан с атомом углеродной цепи $\text{Хаа}^{\text{T}4}$ и атомом углеродной цепи $\text{Хаа}^{\text{T}9}$; где L^{a} представляет собой или содержит $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{S}-\text{S}-$.

16. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Xaa^{T4} представляет собой Cys.
17. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}-$ представляет собой или содержит YNK, и $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}-$ соединен с фрагментом антитела или фрагментом, связывающим антитело, необязательно через линкер, связанный с лизином (K) аминокислоты в $-(\text{Xaa}^{\text{T5}})\text{y5}$.
18. Агент по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что y5 равен 0 и $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток D-Ser.
19. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что y6 равен 1 или 2.
20. Агент по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит дипептидный остаток или аминокислотный остаток, который подходит для формирования поворота.
21. Агент по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток L-пролина, D-пролина, производного пролина, L-серина, D-серина, глицина, L-псевдопролина или D-псевдопролина.
22. Агент по любому из пп. 19-21, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток D-Ser.
23. Агент по любому из пп. 19-22, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит остаток, который содержит или дополнительно замещен $-\text{L}^{\text{a}}-\text{COOH}$.
24. Агент по п. 23, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa}^{\text{T6}})\text{y6}-$ представляет собой или содержит



остаток, имеющий структуру

25. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что y_7 равен 1 и содержит $-COOH$ или y_7 равен 0.

26. Агент по п. 25, отличающийся тем, что Xaa^{T7} представляет собой D или E.

27. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $-(Xaa^{T8})_{y8}-$ представляет собой или содержит GTI или $-G-Xaa^{T8}-IT-Xaa^{T8}-$, где каждый Xaa^{T8} независимо представляет собой остаток альфа-аминокислоты.

28. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $-(Xaa^{T8})_{y8}-$ представляет собой или содержит GTI- $Xaa^{T8}-$.

29. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что Xaa^{T4} и Xaa^{T9} независимо представляют собой Cys и образуют дисульфидную связь $-S-S-$.

30. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $-(Xaa^{T10})_{y10}-$ представляет собой или содержит AV.

31. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что y_{10} равен 3 или 4.

32. Агент по п. 31, отличающийся тем, что $-(Xaa^{T2})_{y2}-$ представляет собой или содержит AVAD.

33. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что $-(Xaa^{T11})_{y11}-$

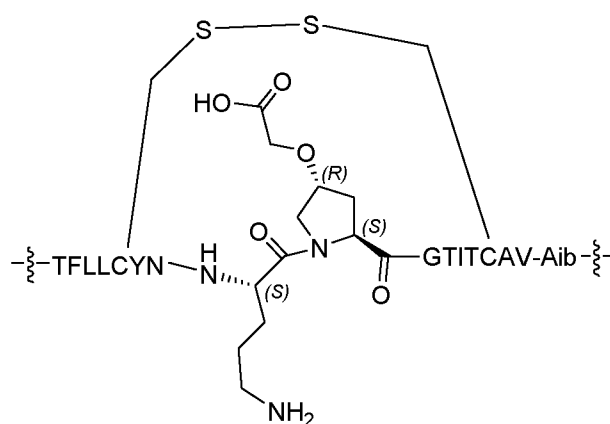
представляет собой или содержит L-Ala, D-Ala, Aib, Gly или отрицательно заряженный остаток.

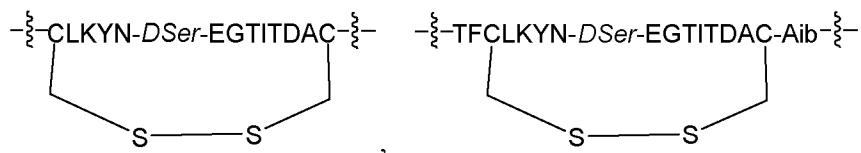
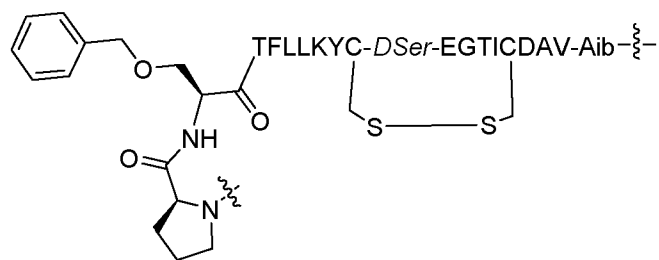
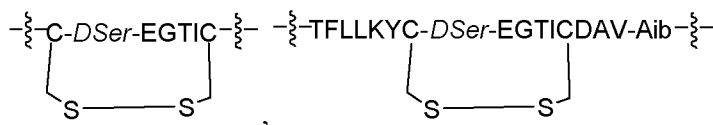
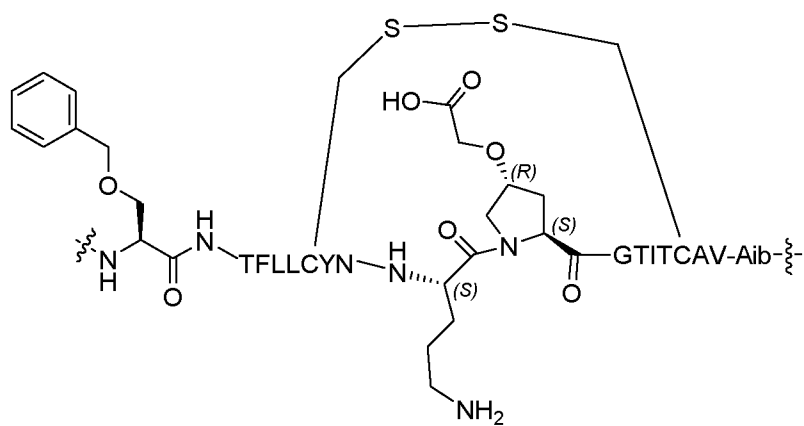
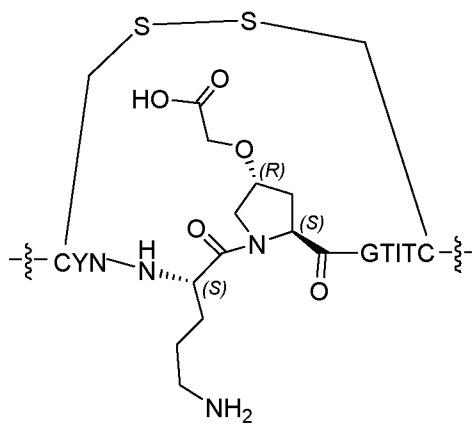
34. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $-(Xaa)_n-$ представляет собой или содержит последовательность, выбранную из, или последовательность, разработанную на основе последовательности, выбранной из:

Номер	Последовательность
P1	FKLP LGIM(K)ITNFRAILTAFS(L)
P2	PTI(K)FMLKYDENGITDAVDC
P3	VLYNSTF(S)FSTFKCYGVSATK
P4	PALNCYWPLM(K)DYGFYTTSGI
P5	ROVSDA(I)TDSVRDPKTSEILD
P6	YQDVNCTDVS(P)TAIHADQLTP
P7	SNNTIAIPTNFS(L)ISITTEVM
P8	OYGSFCT(A)QLNRALSGIAA(V)EQ
P9	GIGVT(A)QNVLYENQKQIANQF
P10	IQK(E)EIDRLNEVAKNLNESLI

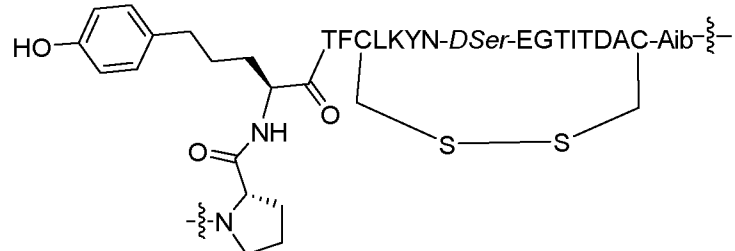
35. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $-(Xaa)_n-$ представляет собой или содержит IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQS.

36. Агент по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что $-(Xaa)_n-$ представляет собой или содержит

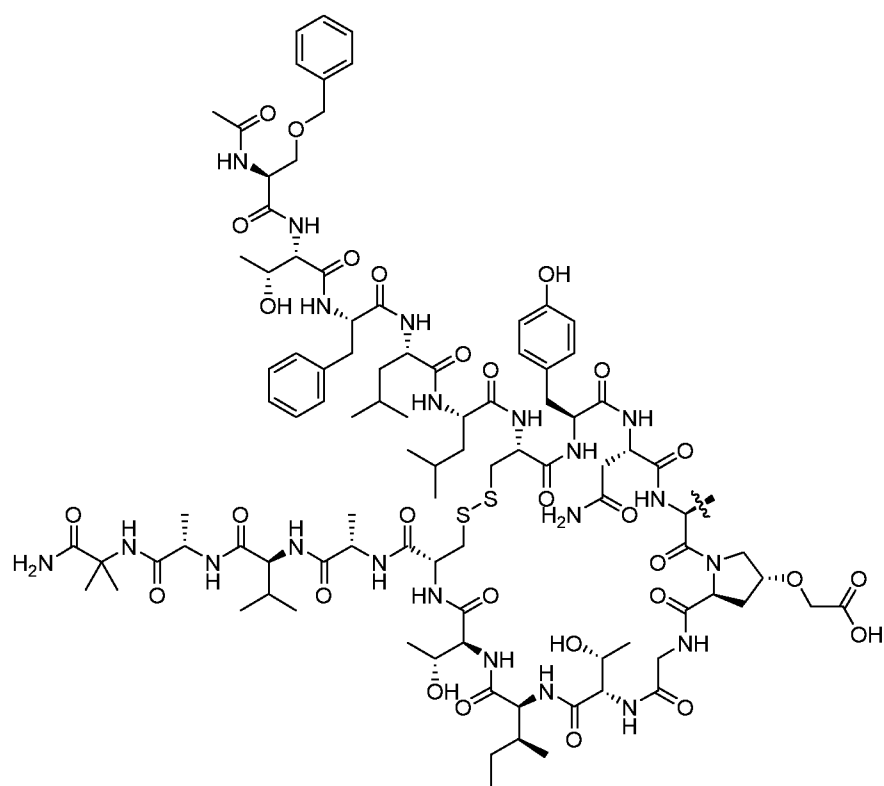


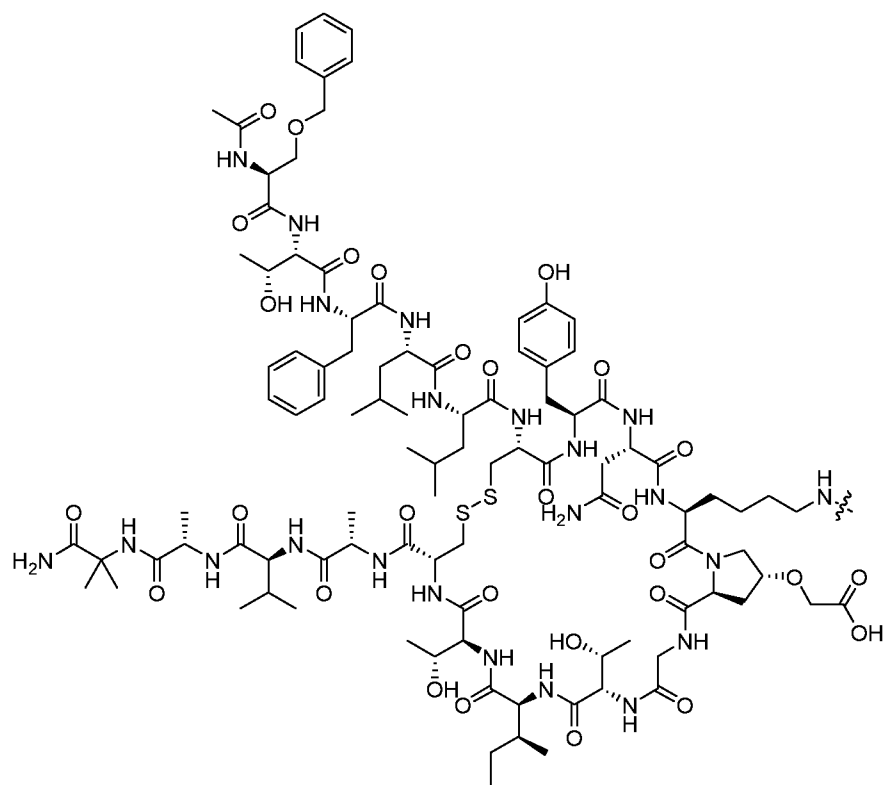


или

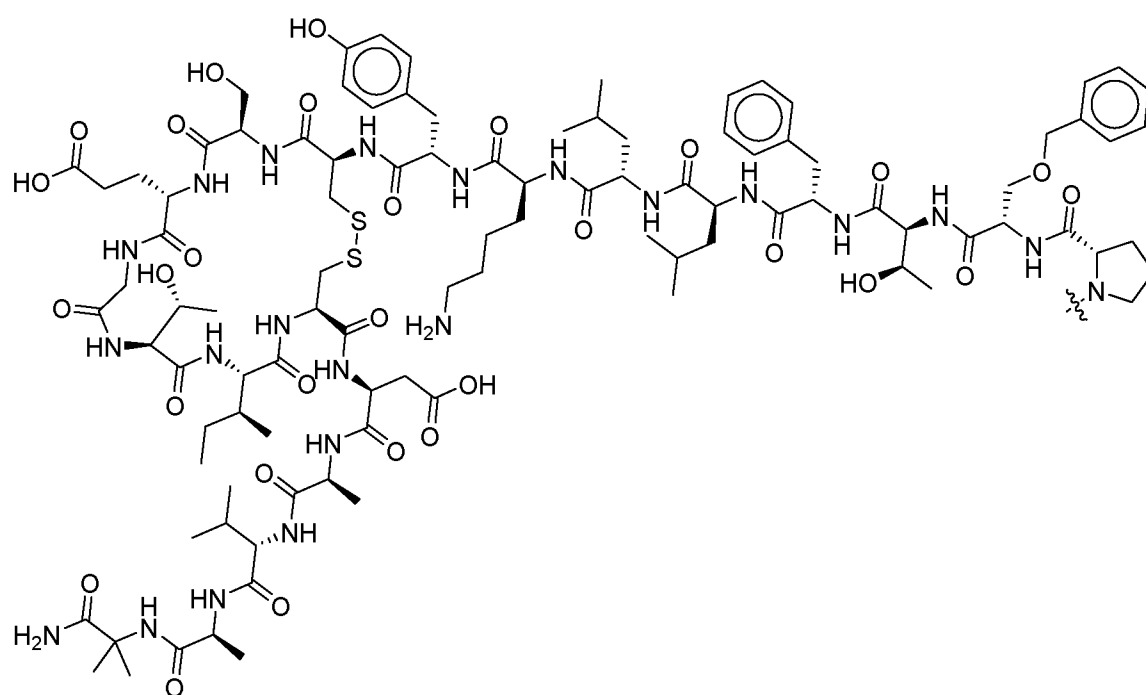


37. Агент по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что $-(\text{Хаа})_n-$ представляет собой или содержит

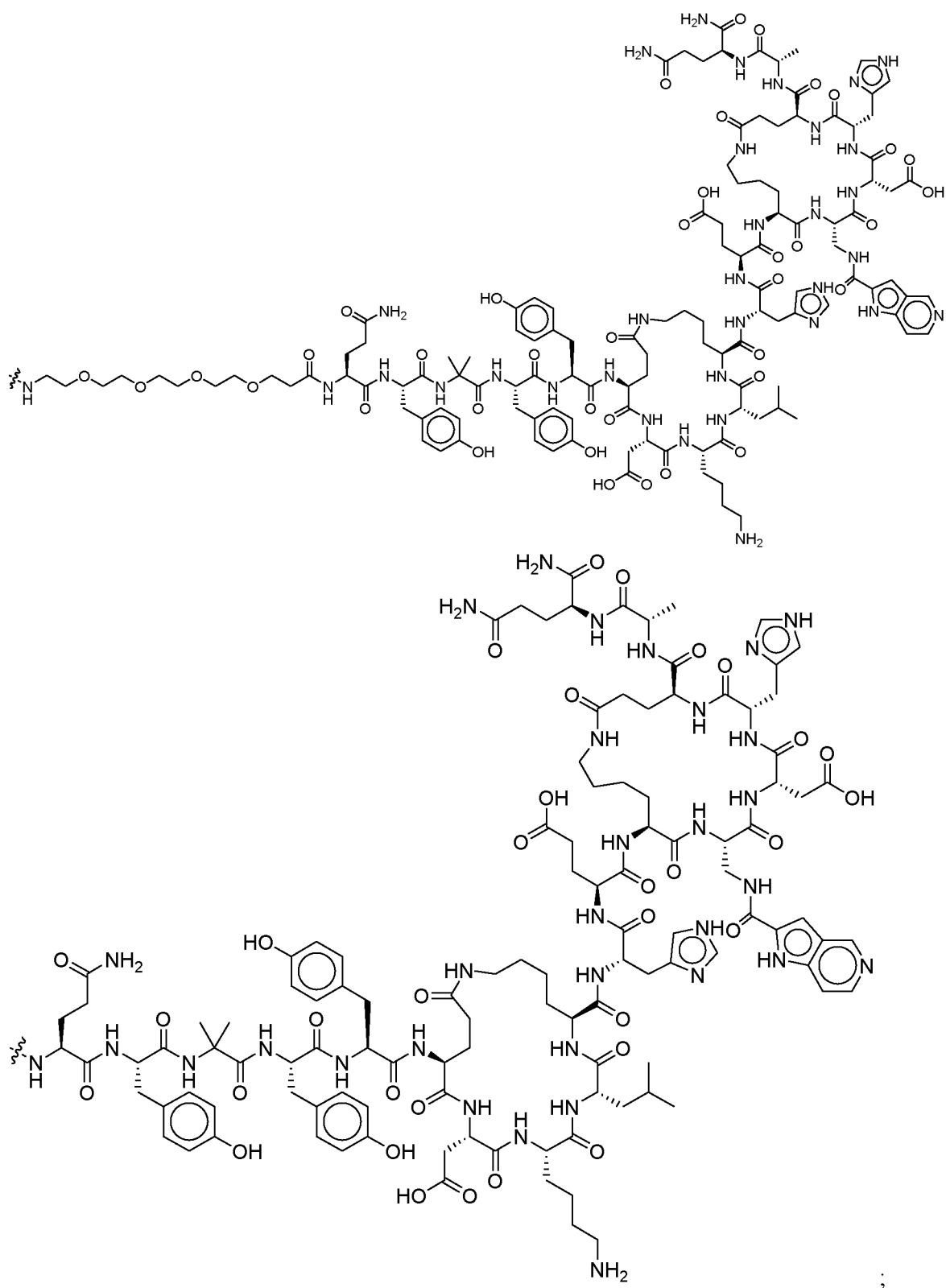


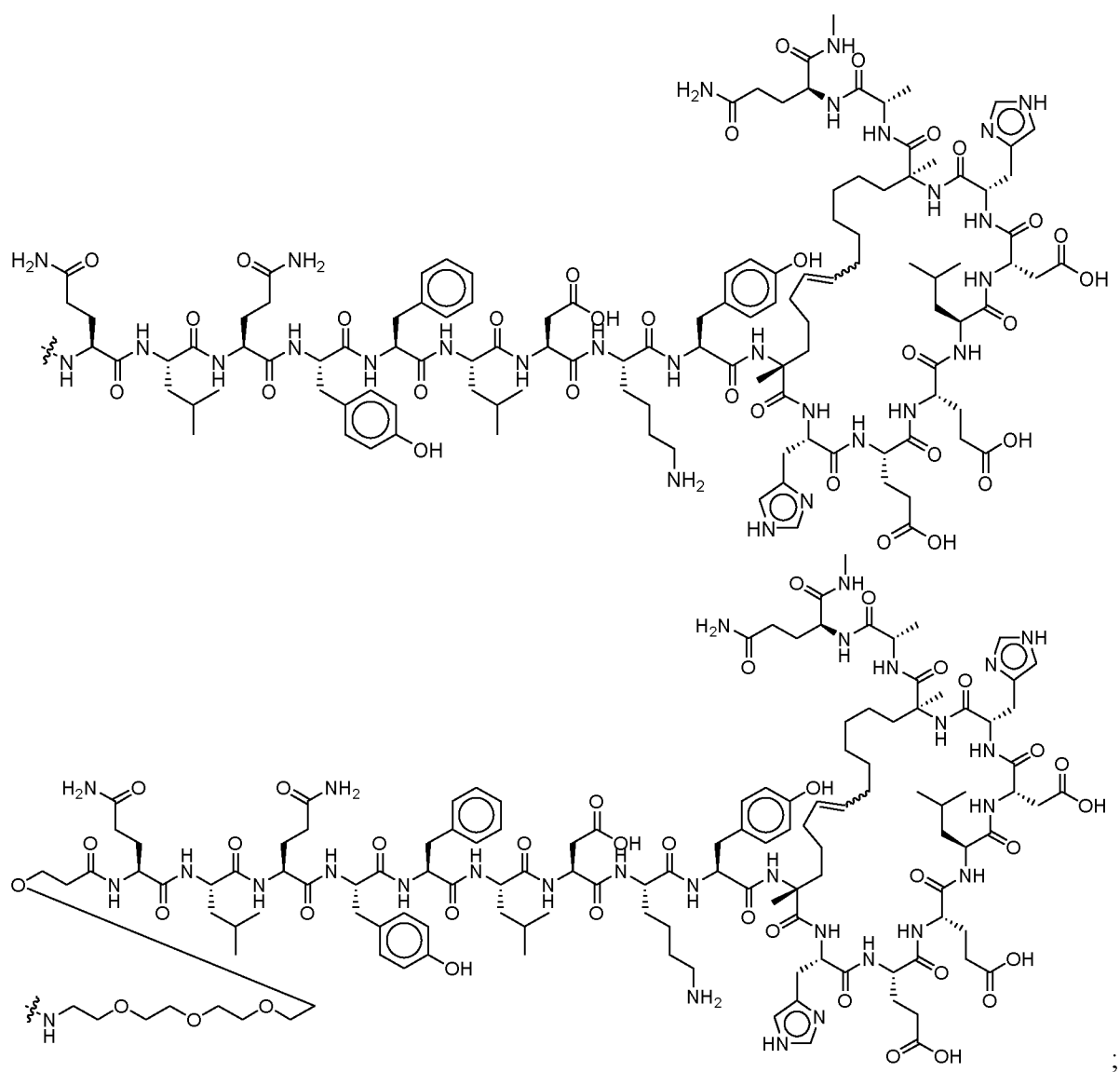


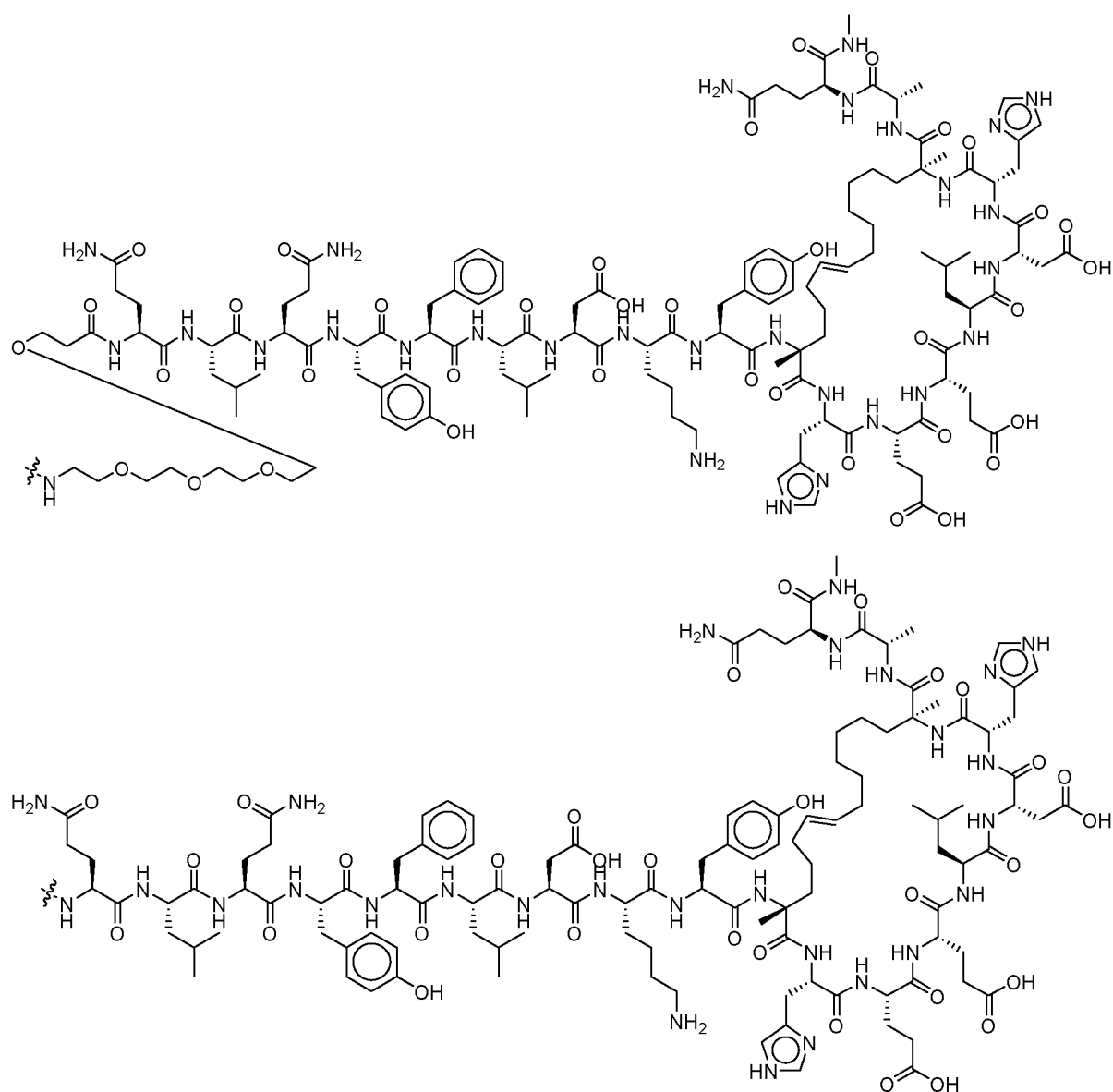
;



;







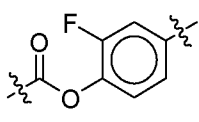
38. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $-(\text{Xaa})_n-$ представляет собой или содержит последовательность, основанную на DISGINASVVNIQKEIDRLNEVAKNLNESLIDLQEL, или ее фрагмент.

39. Агент по любому из предшествующих пунктов, содержащий линкер.

40. Агент по п. 39, отличающийся тем, что линкер содержит один или более $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, и m равен 7-12.

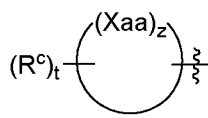
41. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что линкер содержит реактивную группу, где при контакте с антителом реактивная группа реагирует с группой антитела и конъюгирует фрагмент, связывающий мишень, или фрагмент, содержащий $-(\text{Xaa})_y-$, с антителом, необязательно через линкер.

42. Агент по п. 41, отличающийся тем, что реактивная группа представляет собой или

содержит , где $-\text{C}(\text{O})-$ соединен с фрагментом, связывающим мишень, или фрагментом, содержащим $-(\text{Xaa})_y-$, необязательно через линкер, и другой конец соединен с фрагментом, связывающим антитело.

43. Агент по любому из предшествующих пунктов, содержащий один и только один фрагмент, связывающий антитело.

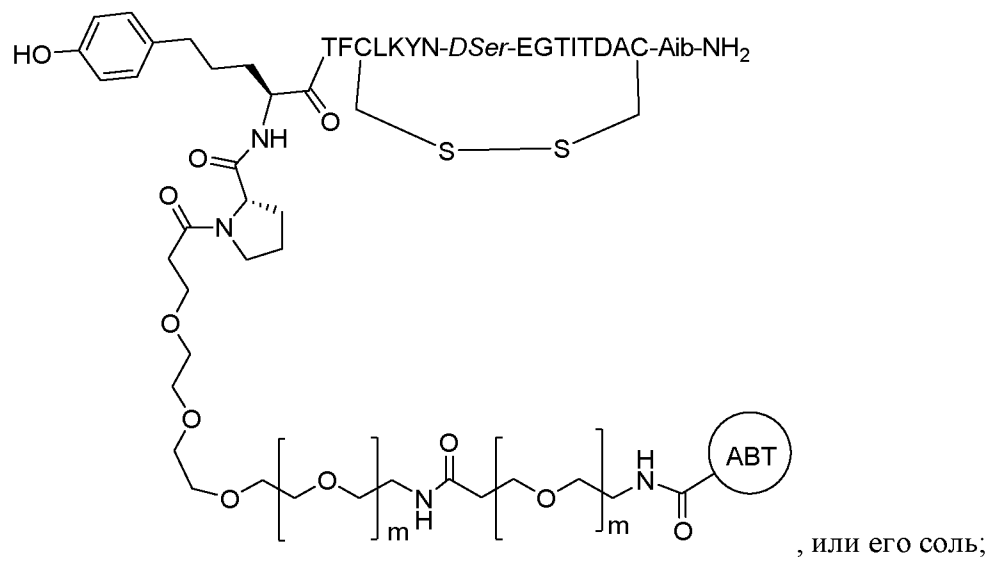
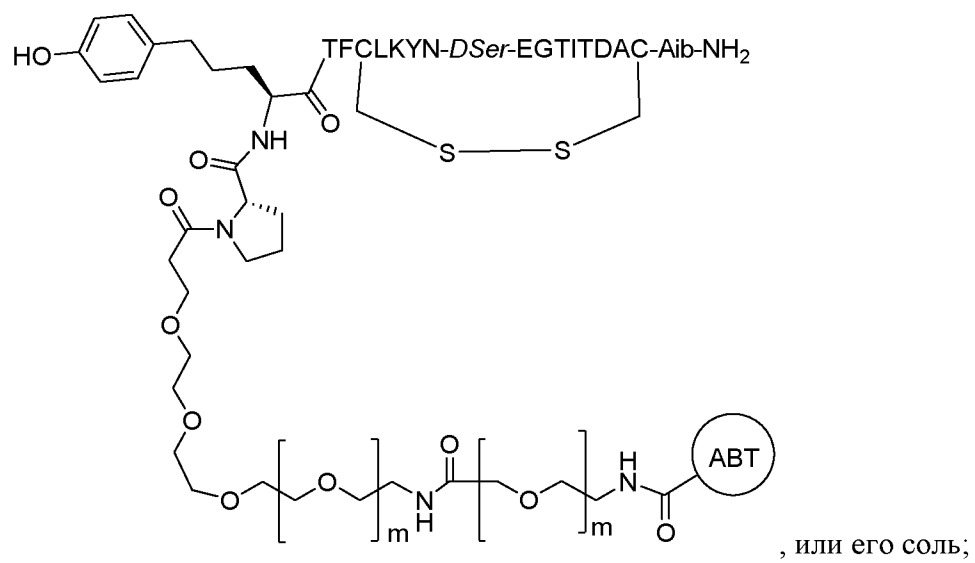
44. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что фрагмент,

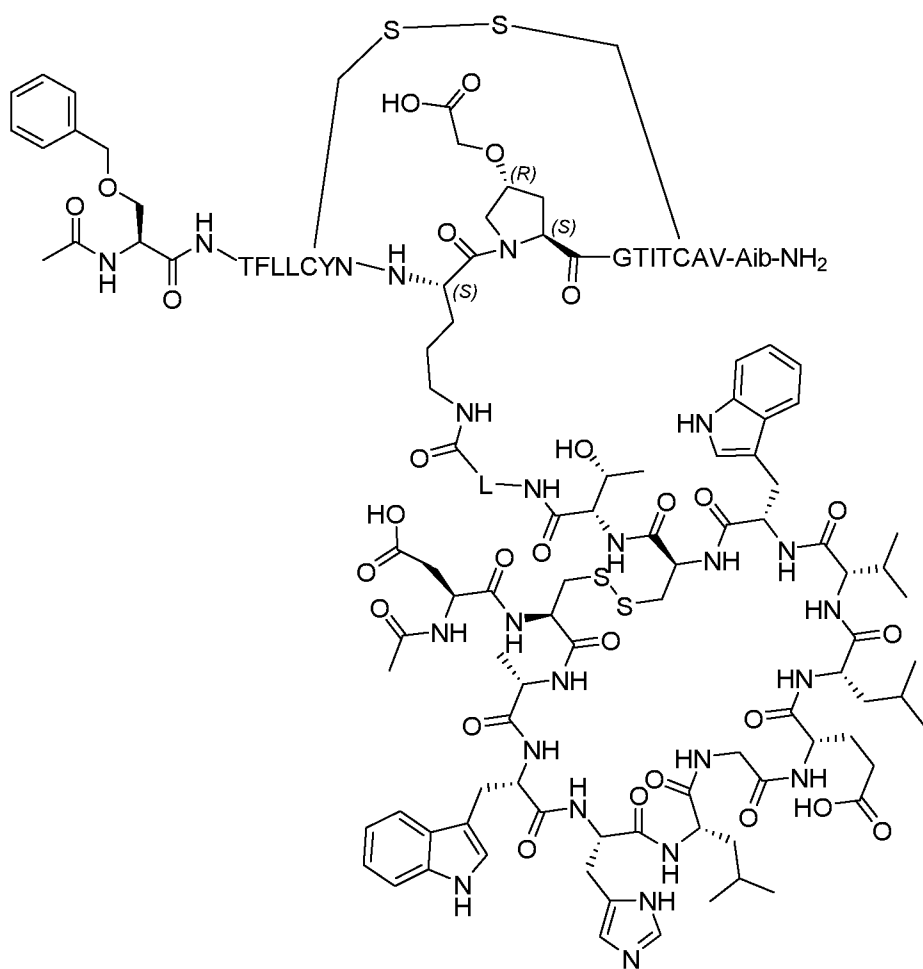
связывающий антитело, имеет структуру $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$ или , или его солевая форма.

45. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что фрагмент, связывающий антитело, содержит или имеет структуру, выбранную из A-1 - A-50, или его солевую форму.

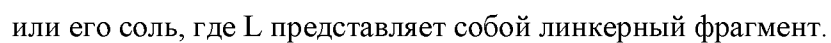
46. Агент по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что фрагмент, связывающий антитело, содержит или имеет структуру DCAWHLGELVWCT или его солевую форму, где два остатка C связаны посредством $-\text{S}-\text{S}-$.

47. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



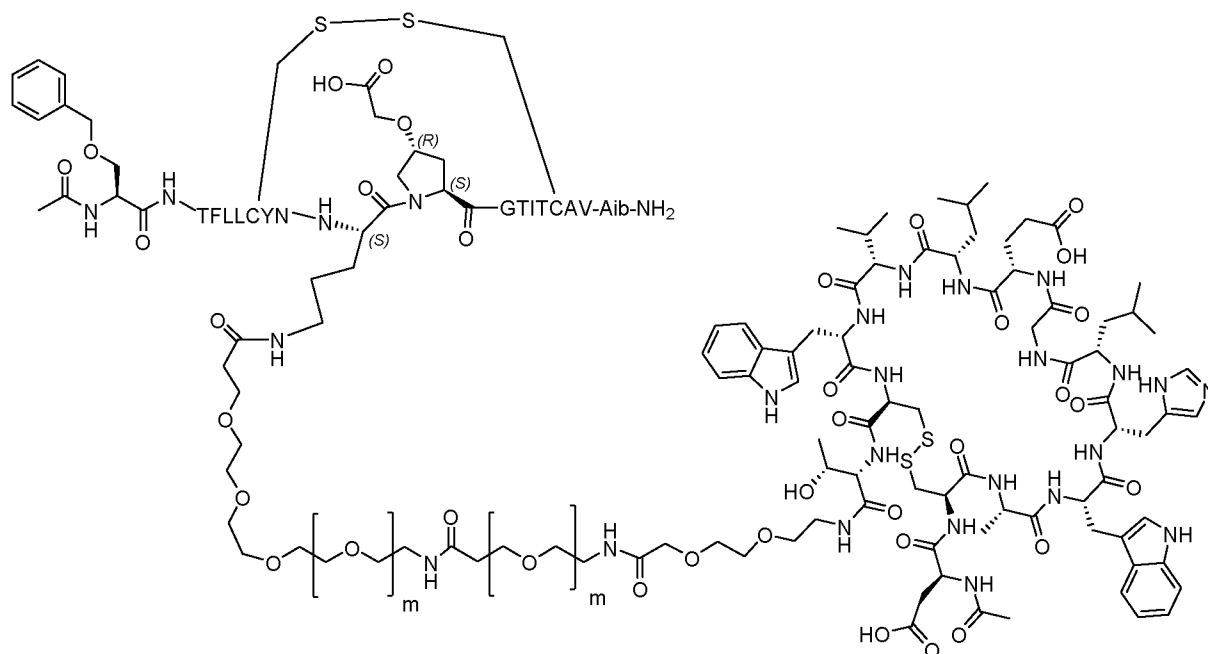


или его соль, где L представляет собой линкерный фрагмент; или

[illegible]

или его соль;

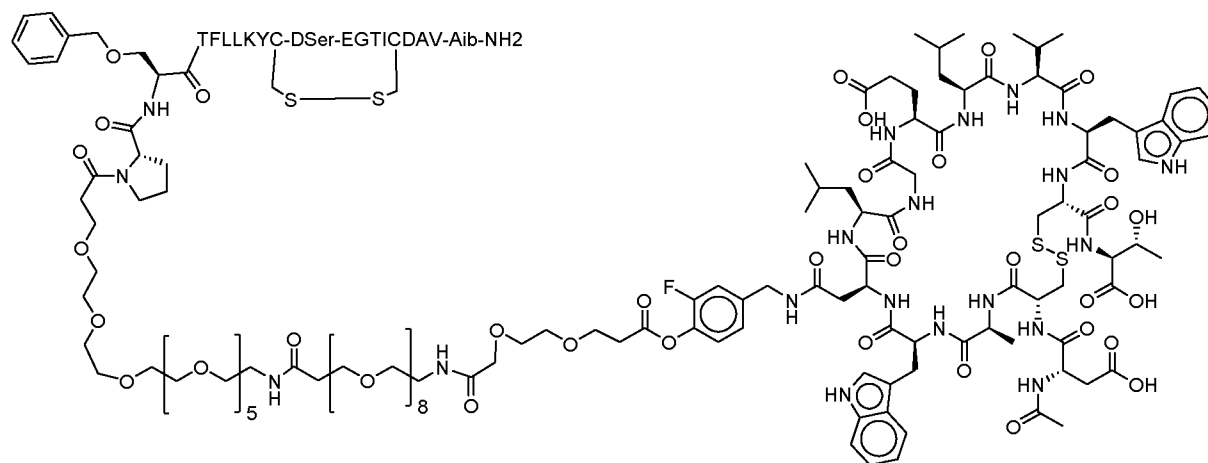
49. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-2)

или его соль.

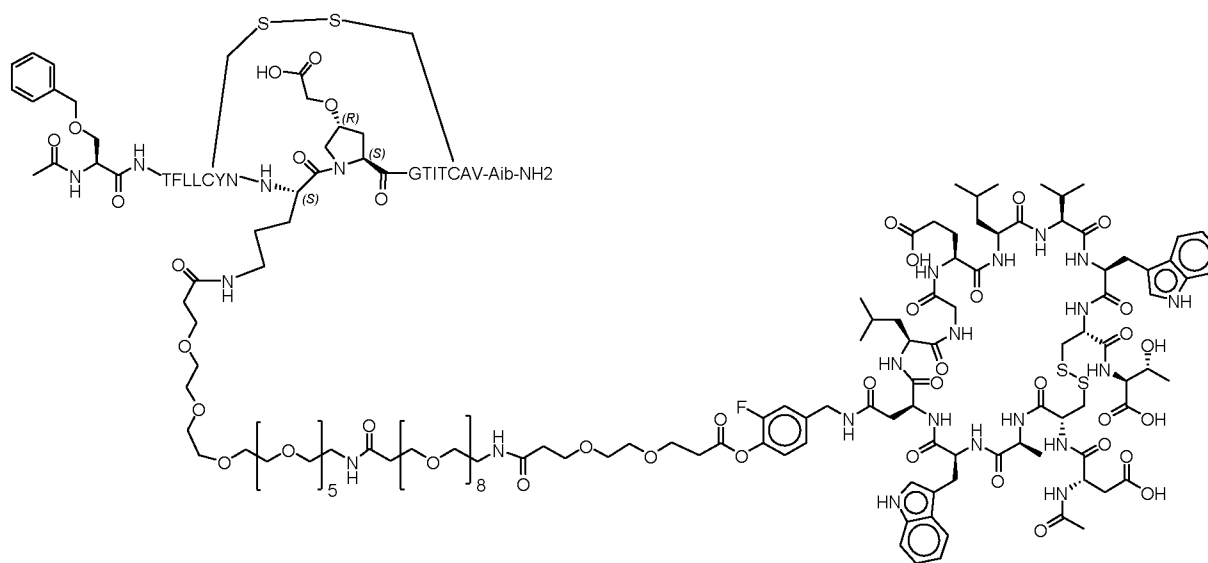
50. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-3)

или его соль.

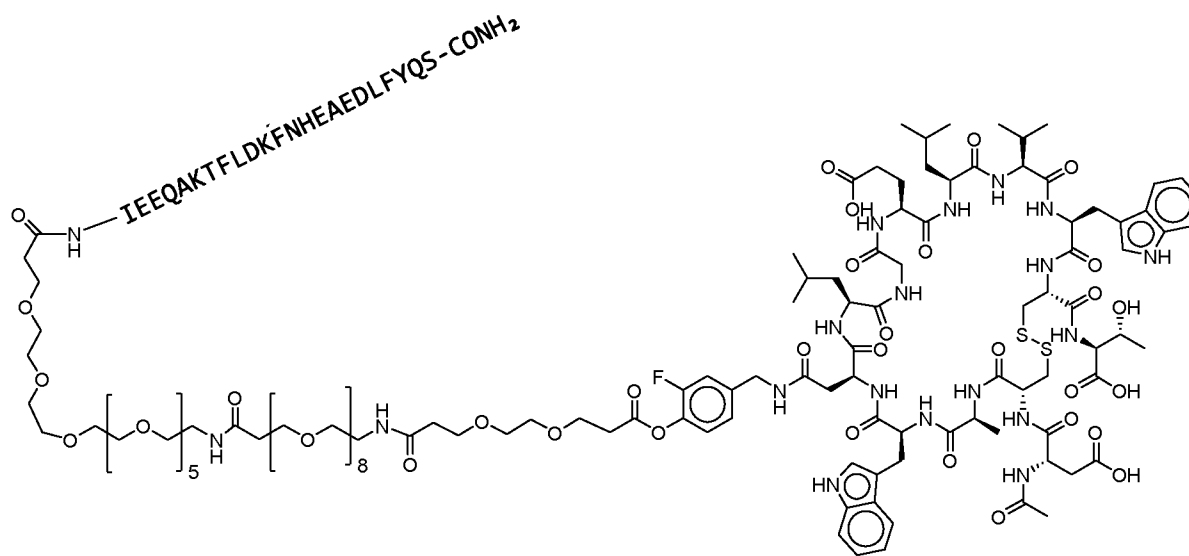
51. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-4)

или его соль.

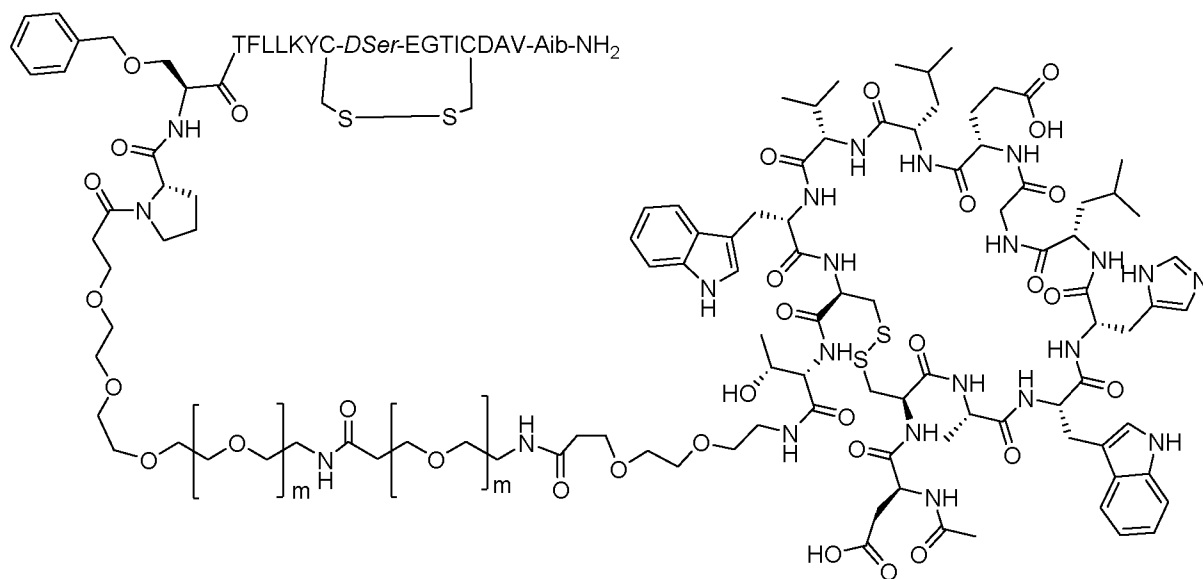
52. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-5)

или его соль.

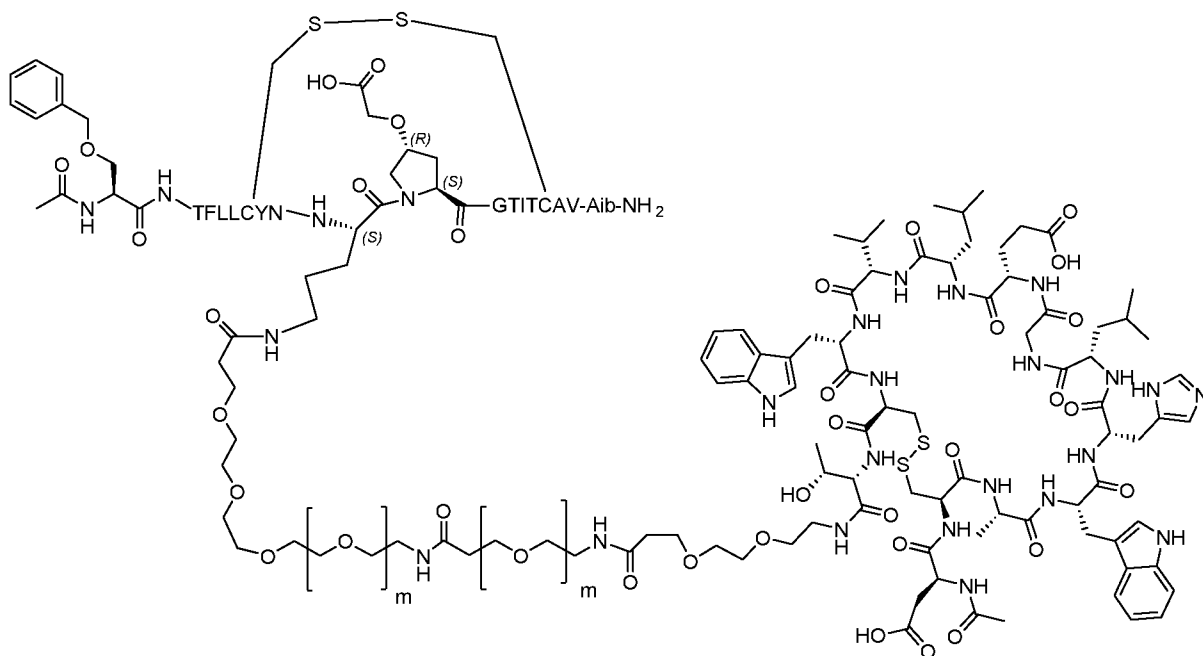
53. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-9)

или его соль.

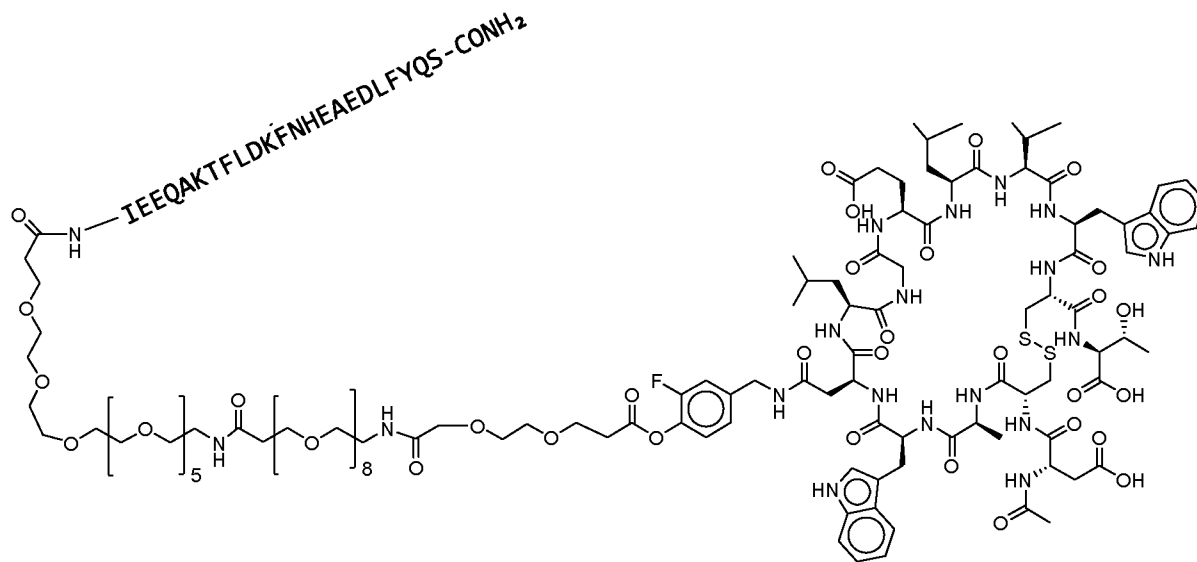
54. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-10)

или его соль.

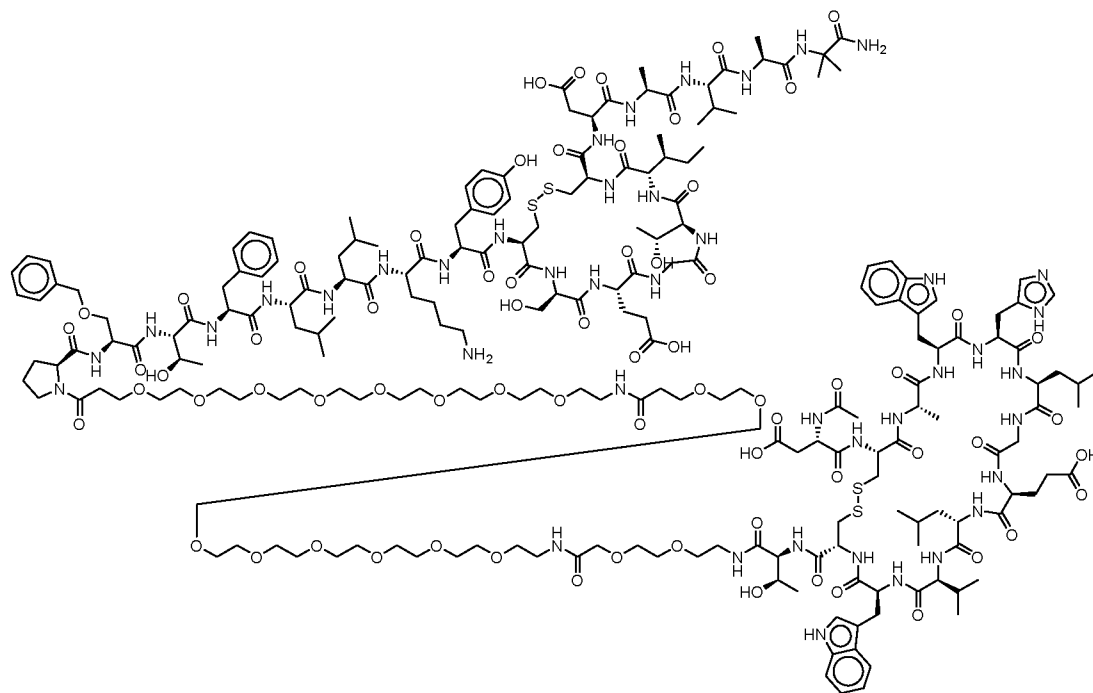
57. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-13)

или его соль.

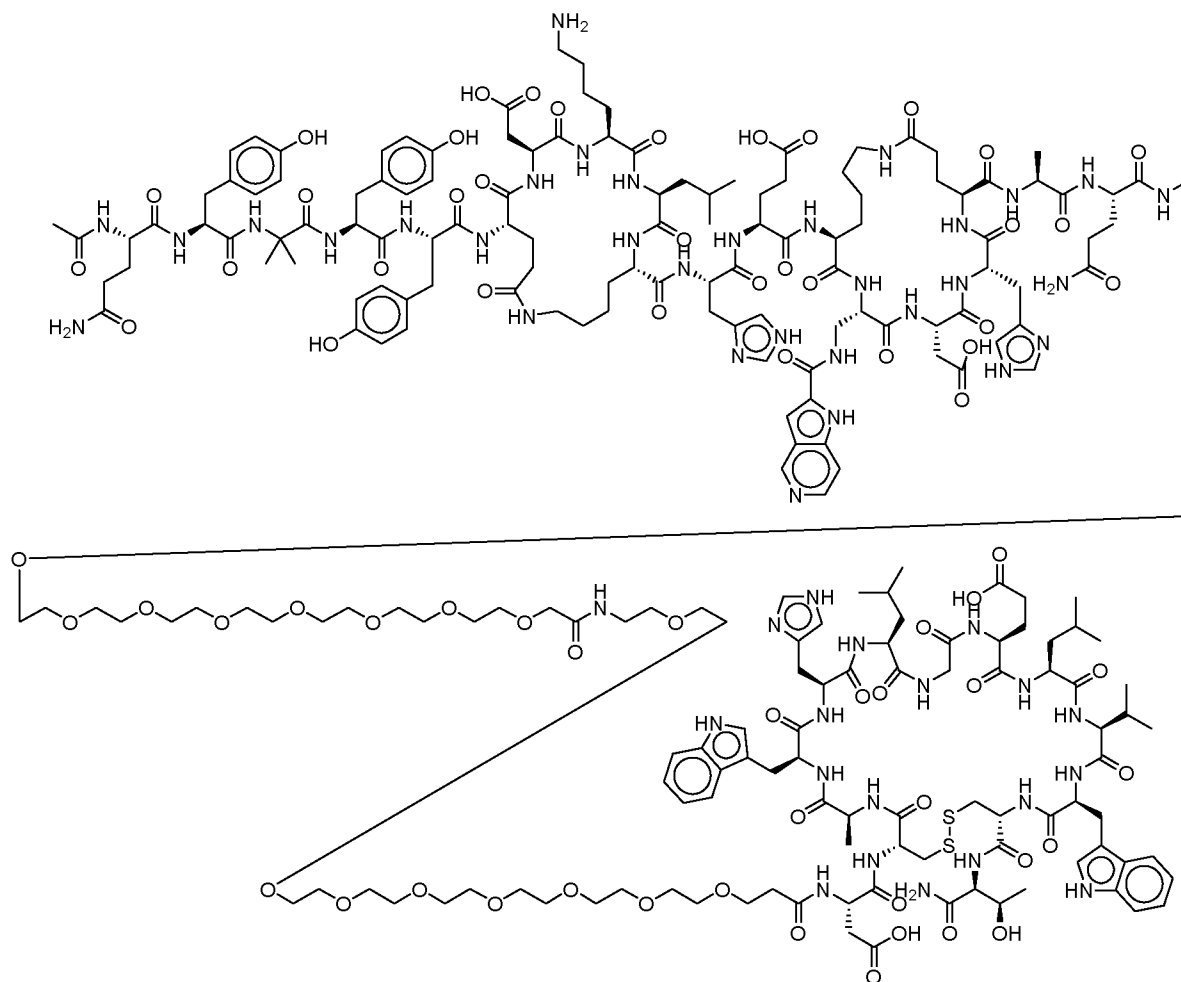
58. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-17)

или его соль.

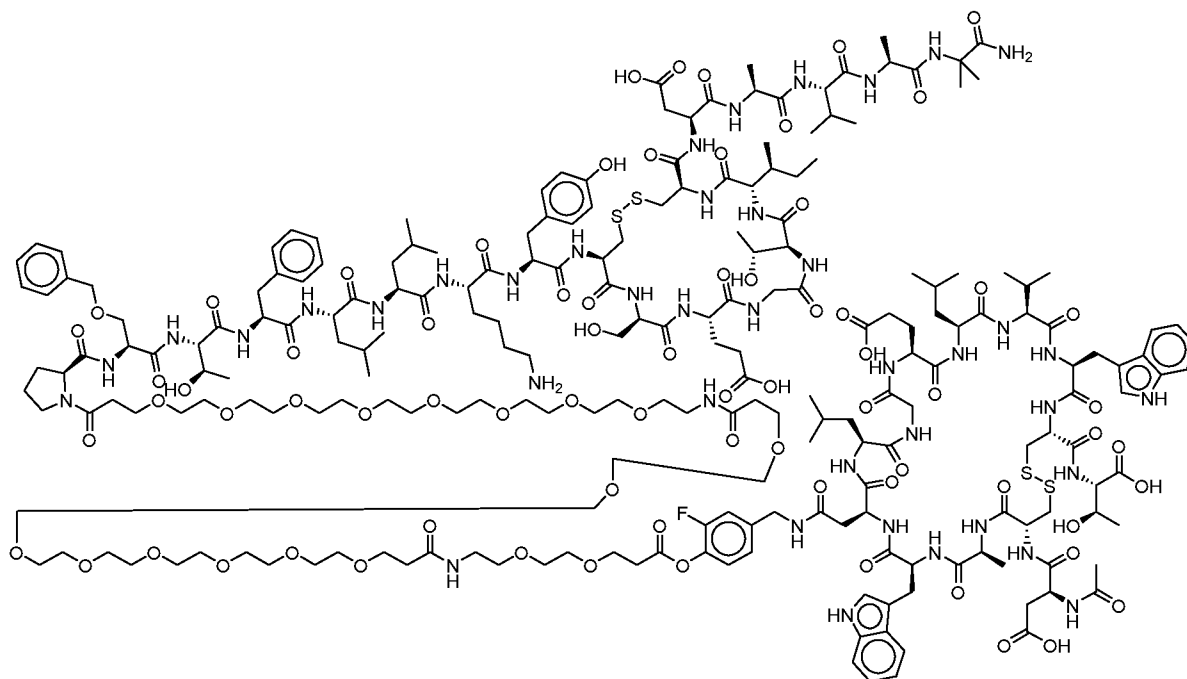
59. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-18)

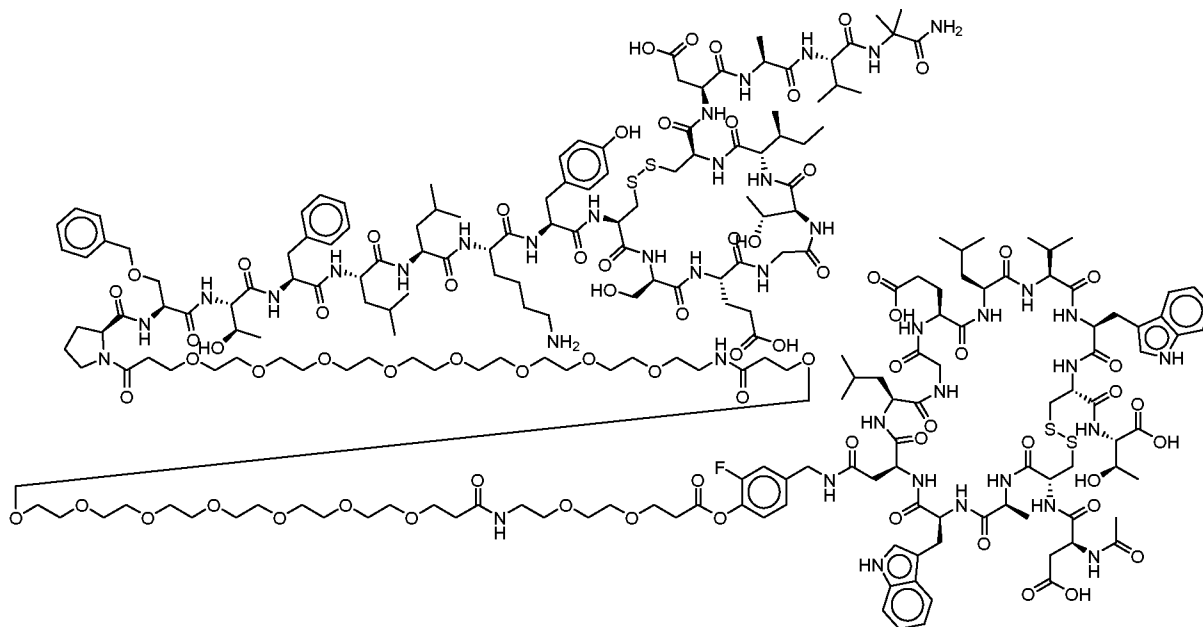
или его соль.

Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



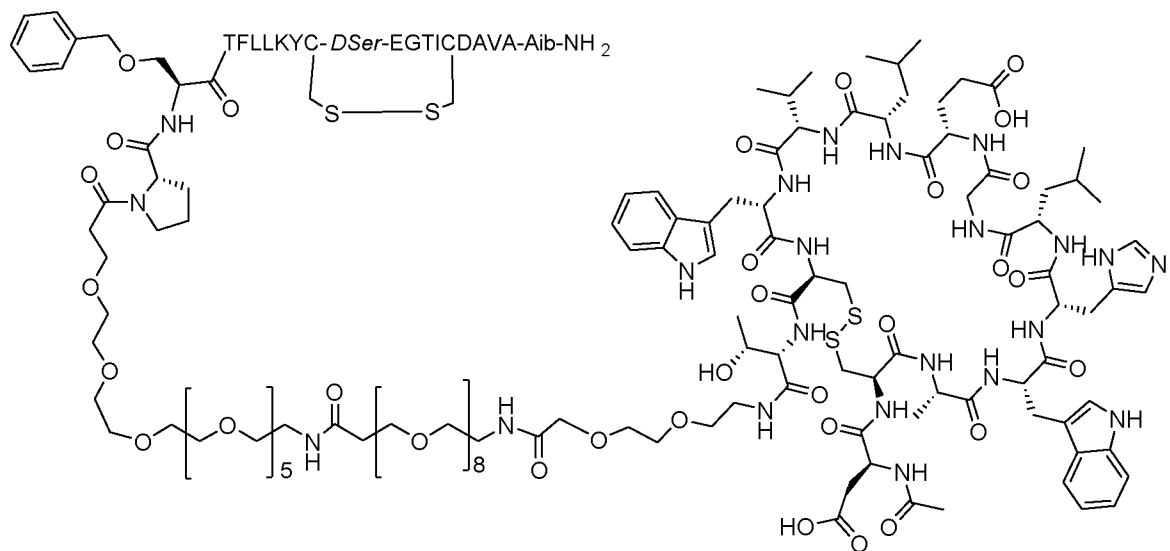
или его соль.

Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



или его соль.

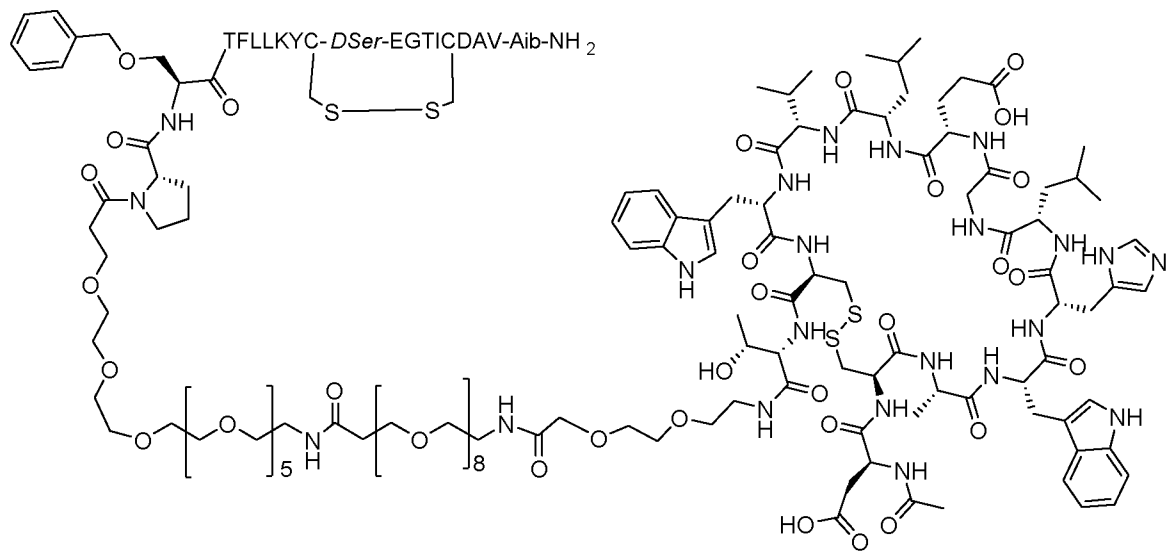
62. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-23)

или его соль.

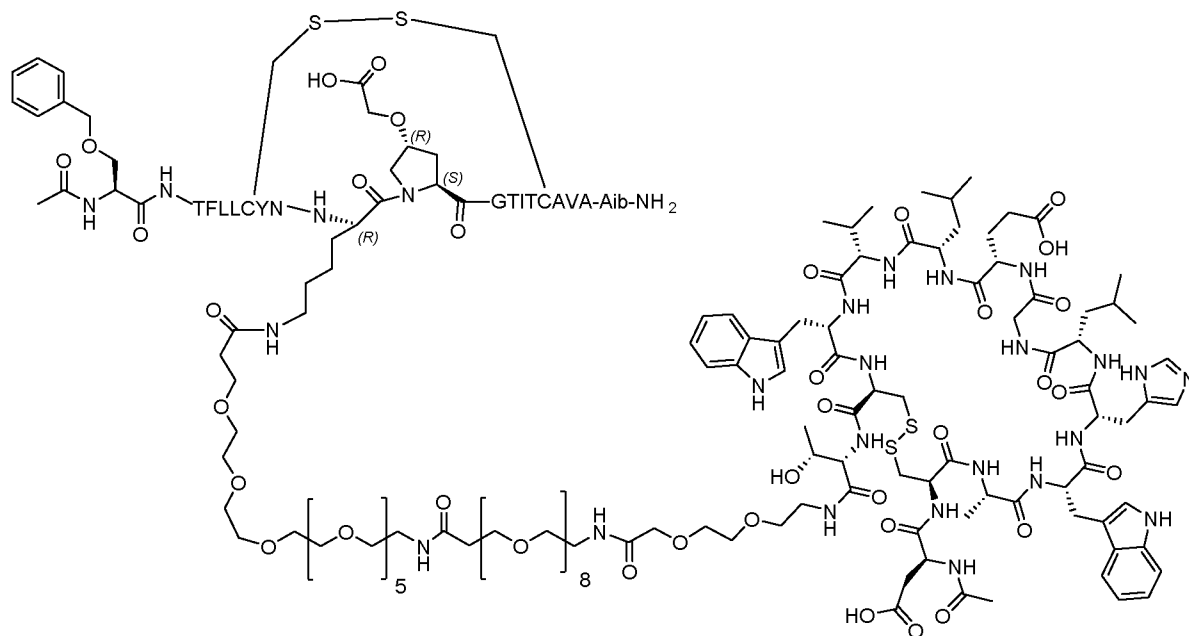
63. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-24)

или его соль.

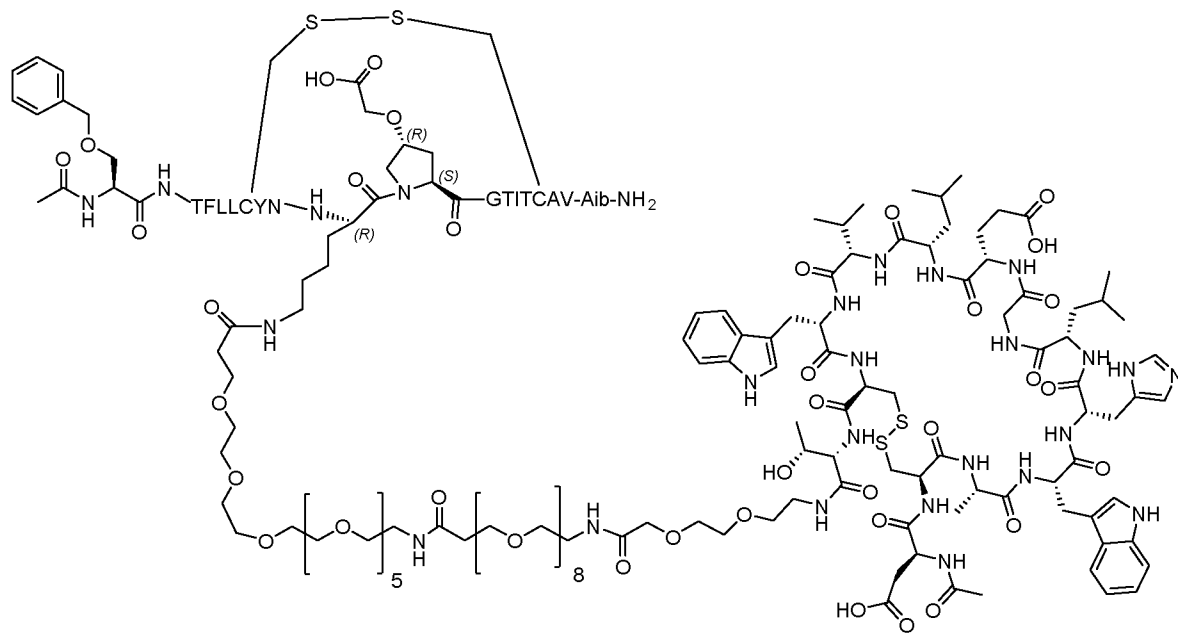
64. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-25)

или его соль.

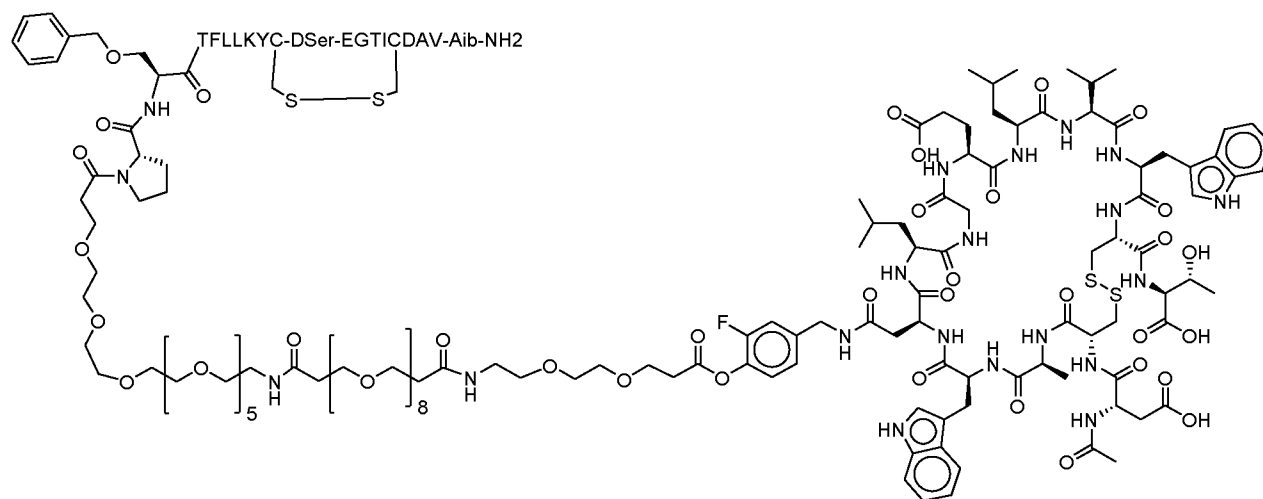
65. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-26)

или его соль.

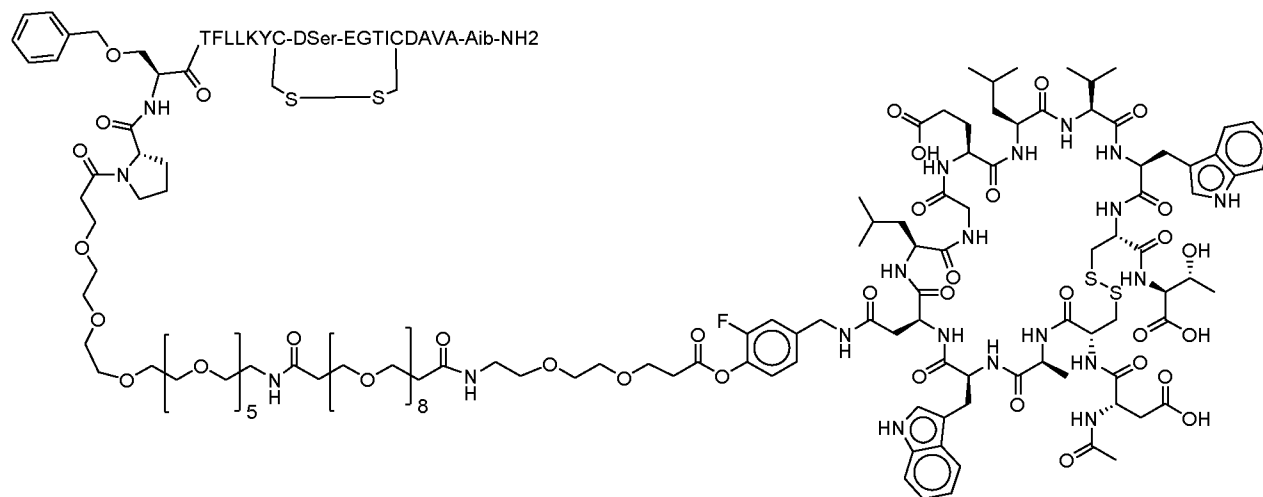
66. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-27)

или его соль.

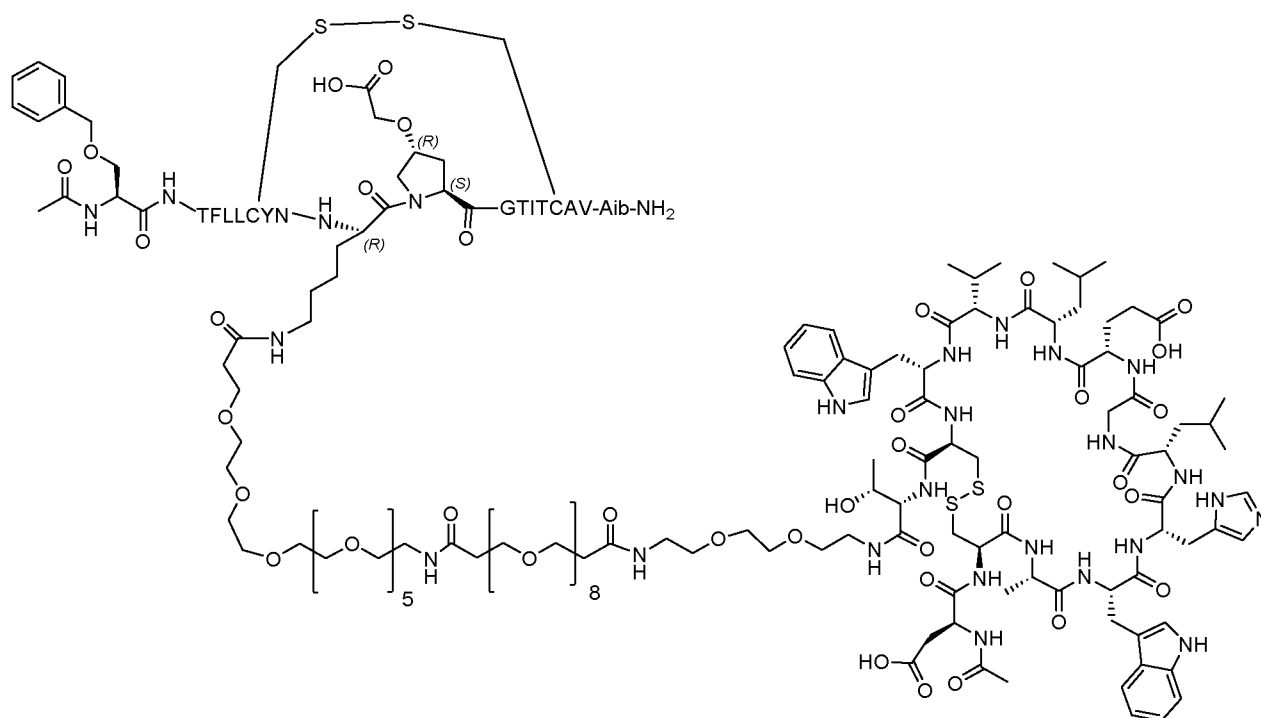
67. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-28)

или его соль.

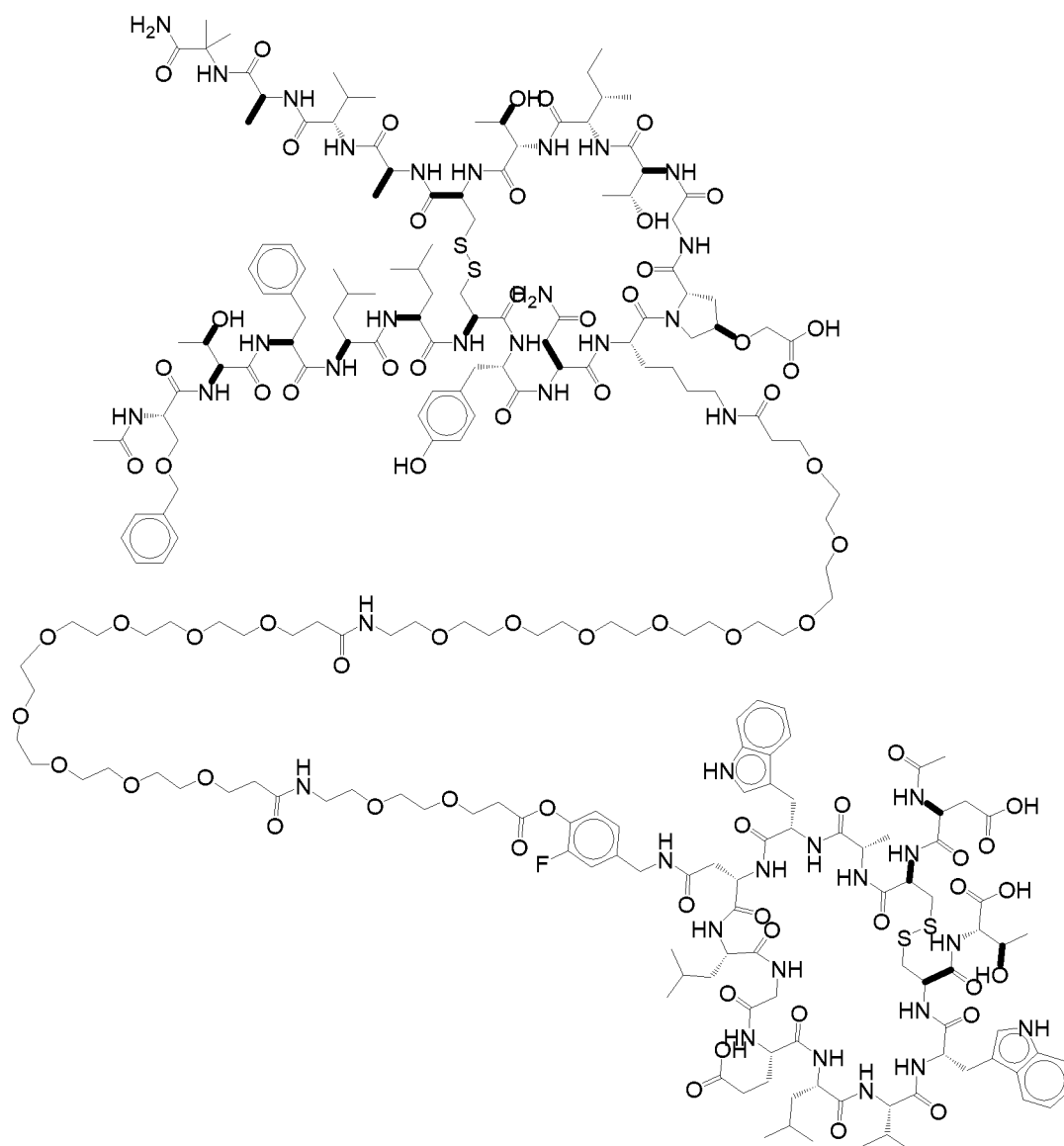
68. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-29)

или его соль.

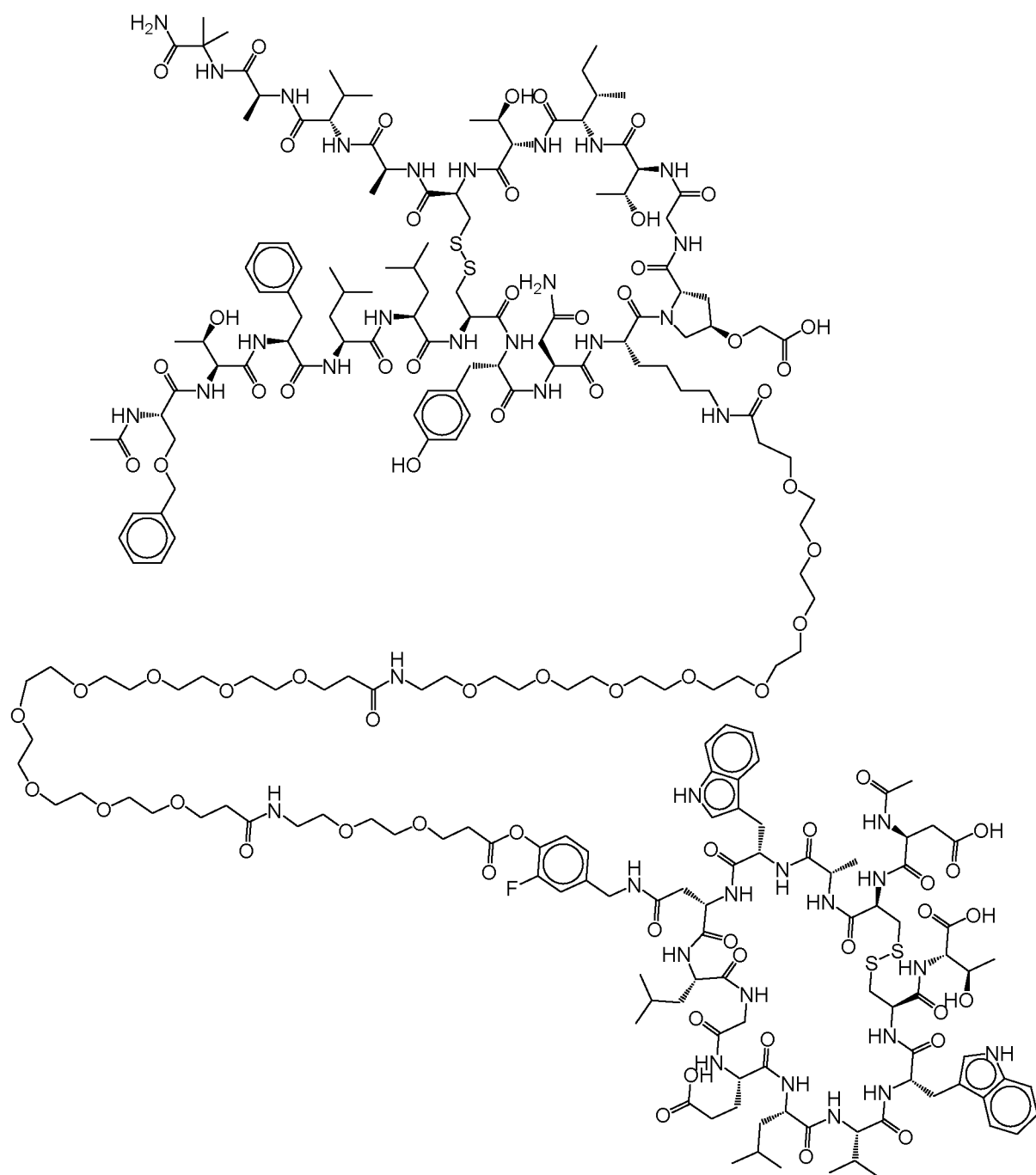
69. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-30)

или его соль.

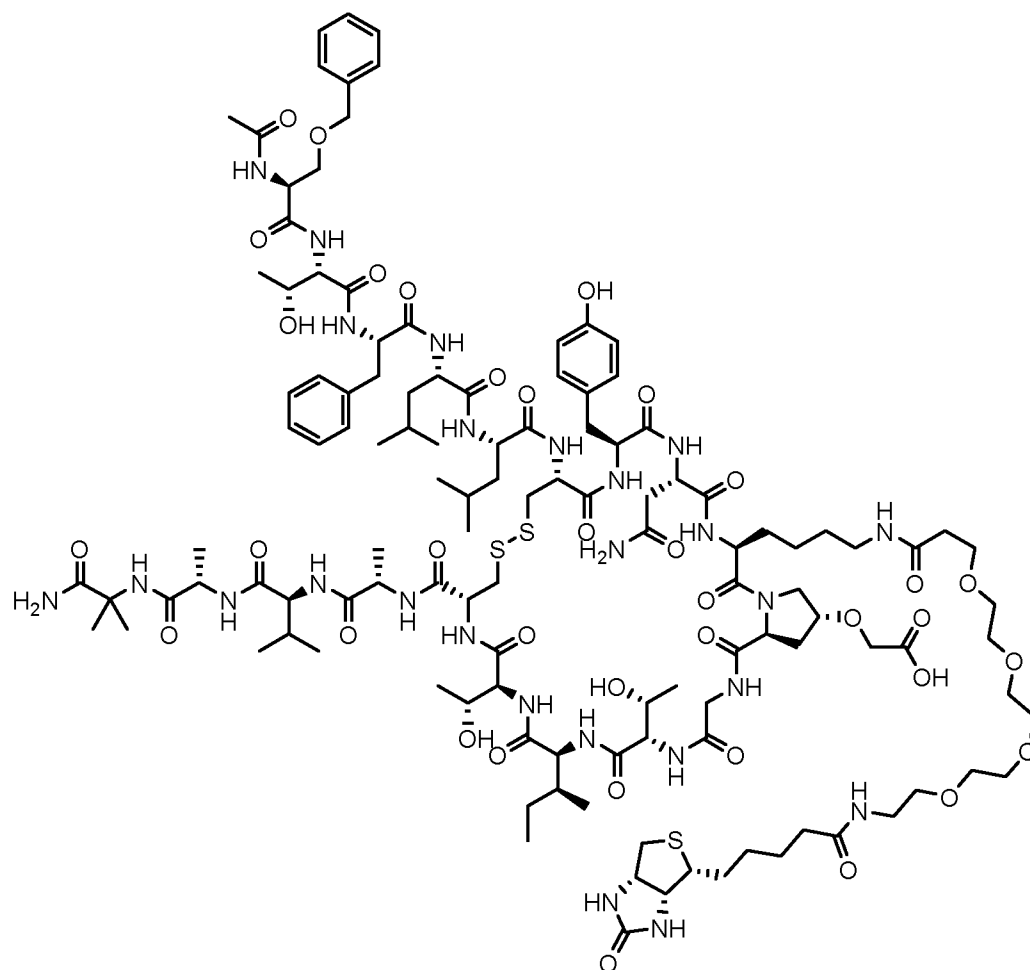
70. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-31)

или его соль.

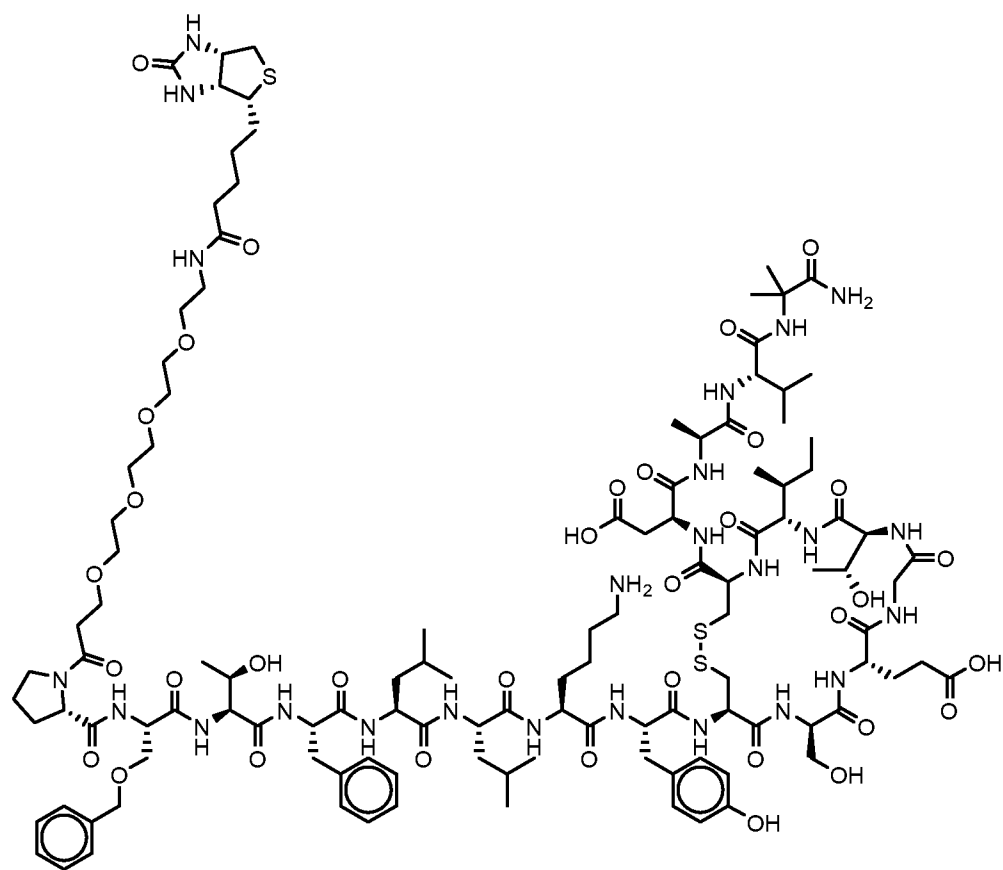
71. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-32)

или его соль.

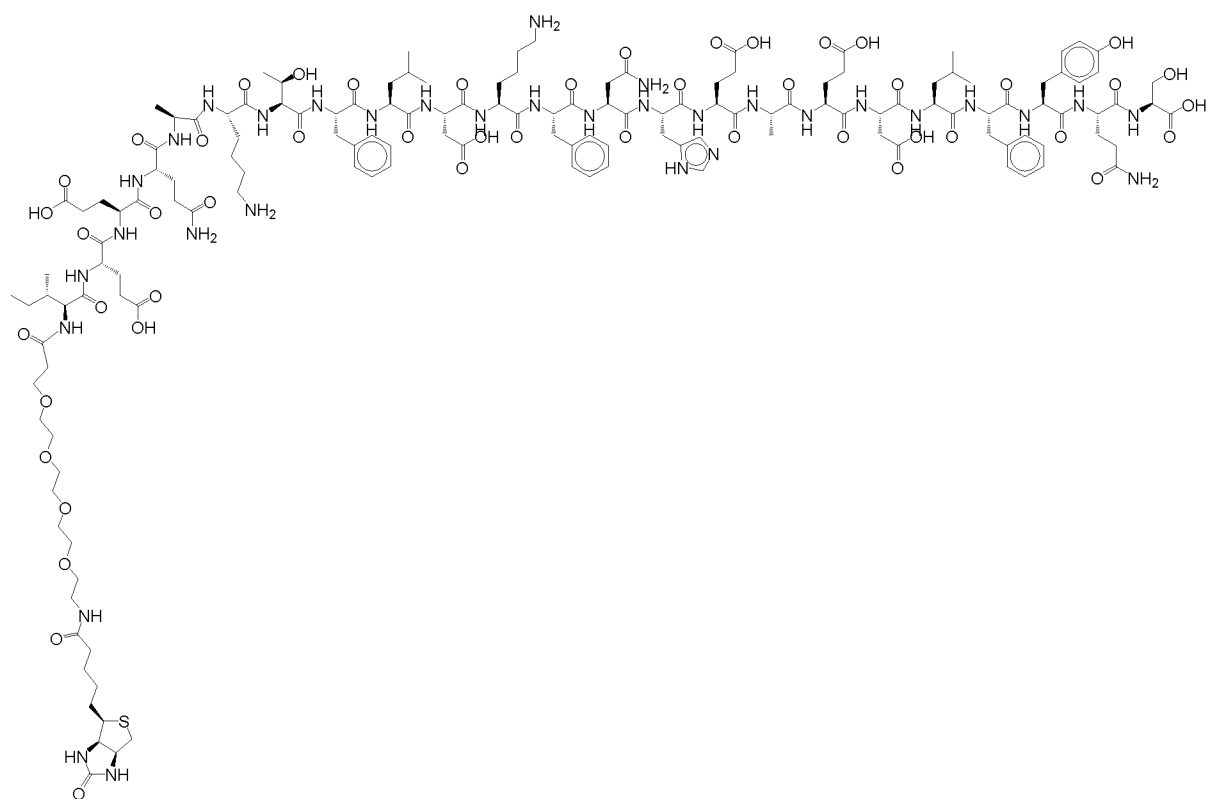
72. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру



(I-33)

или его соль.

73. Агент по п. 1 или 2, отличающийся тем, что агент имеет структуру

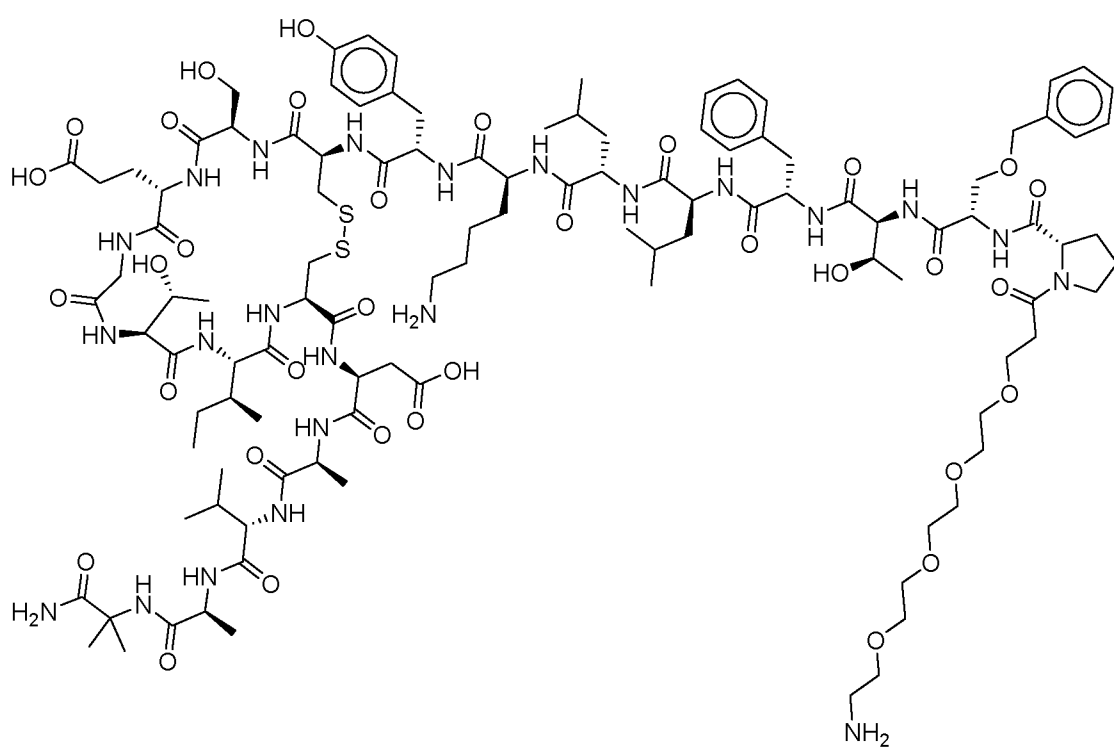
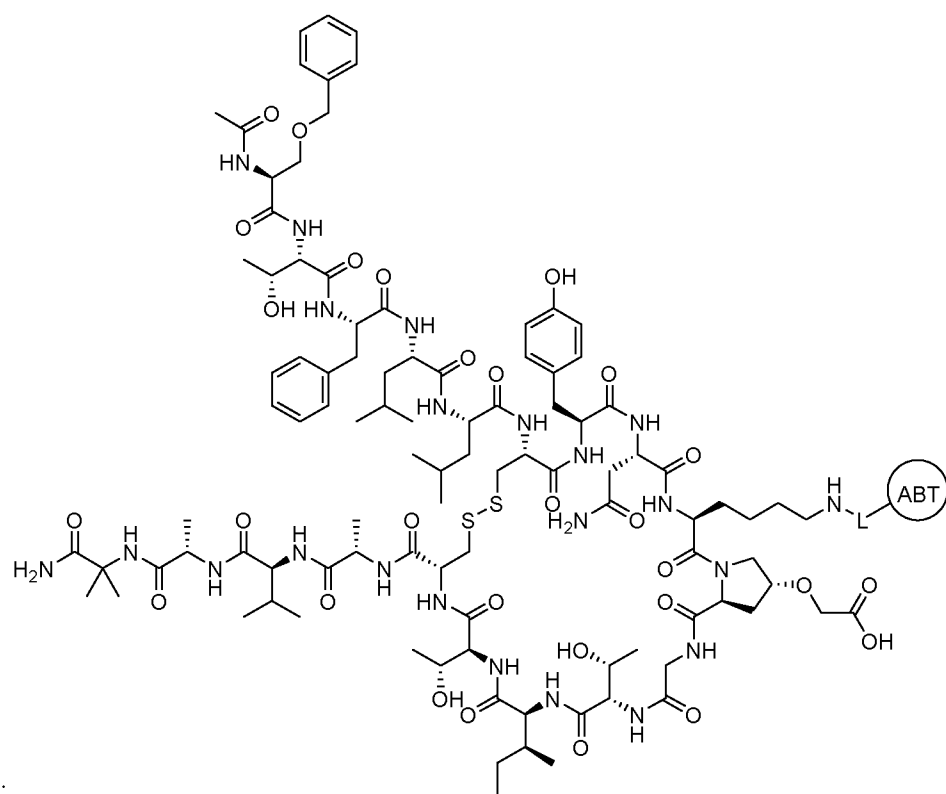


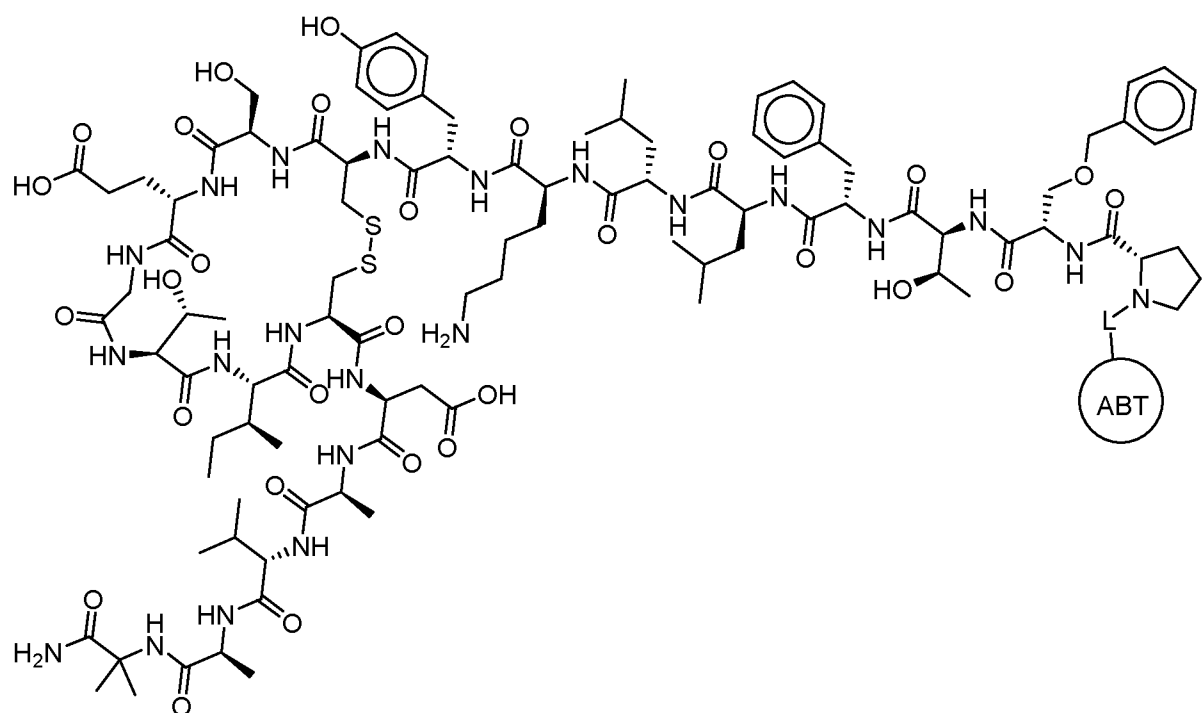
(I-34)

или его соль.

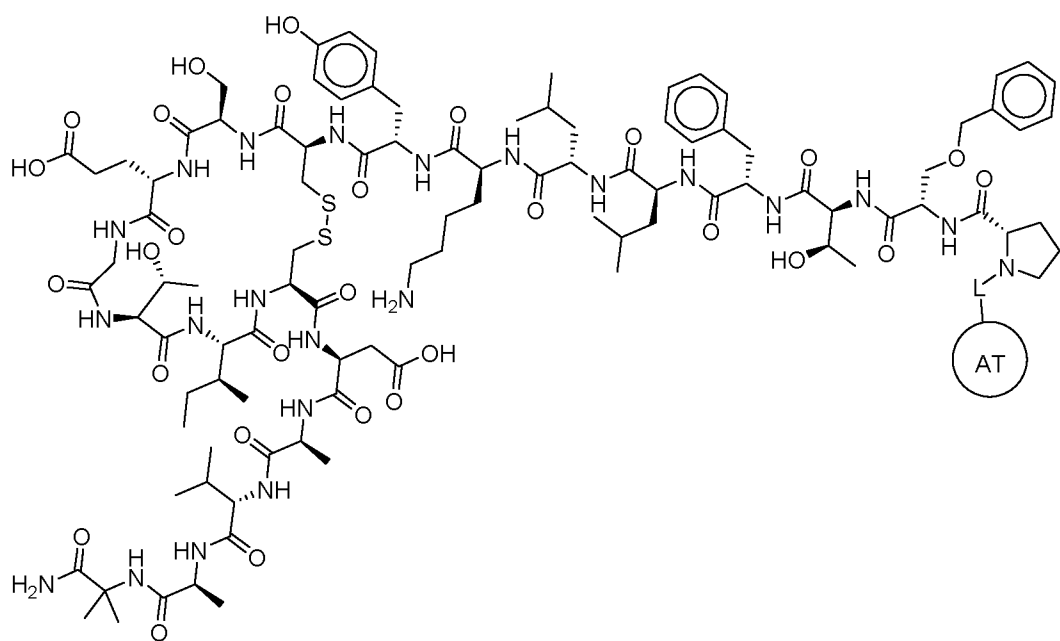
74. Агент, отличающийся тем, что агент представляет собой любой из следующих агентов или его соль, в следующем списке агентов L представляет собой линкер, АВТ представляет собой фрагмент, связывающий антитело, и АТ представляет собой фрагмент антитела,



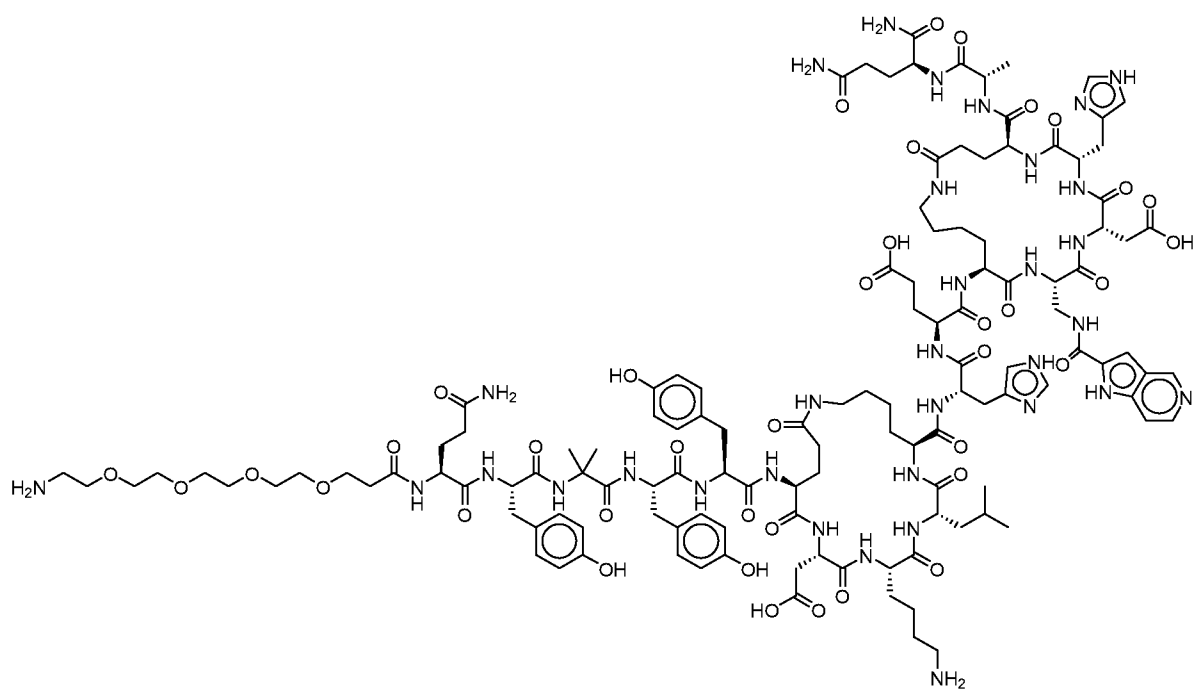




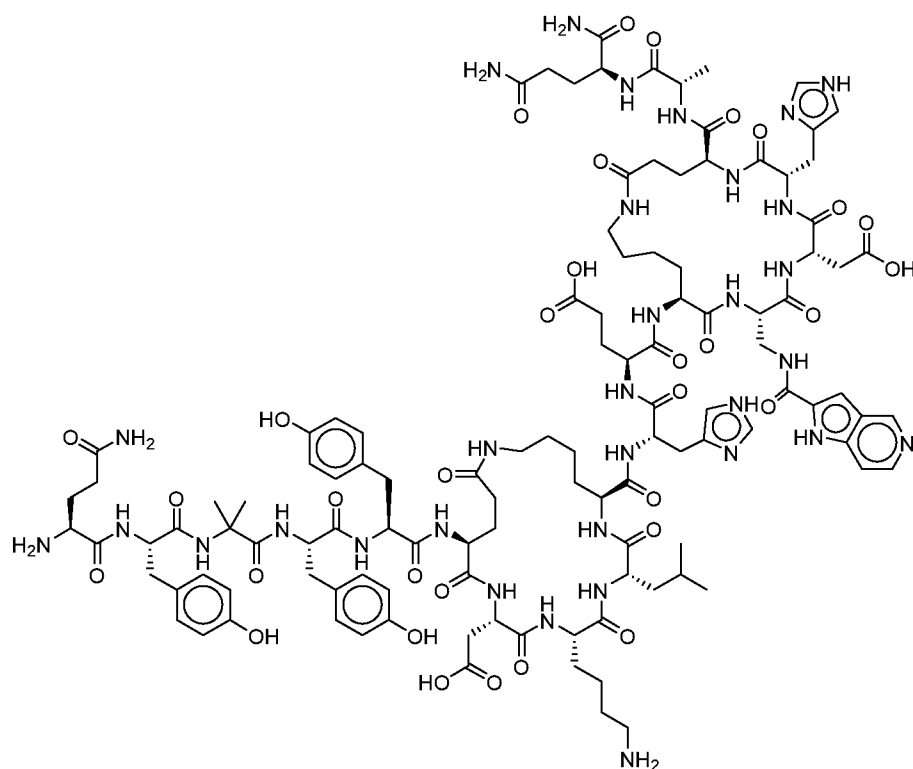
;



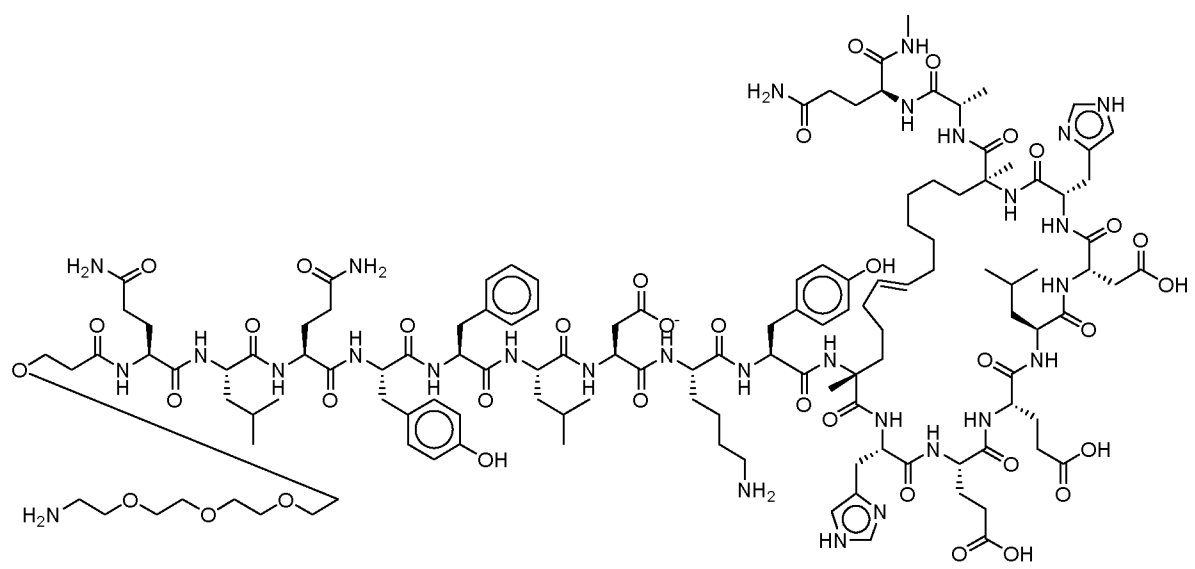
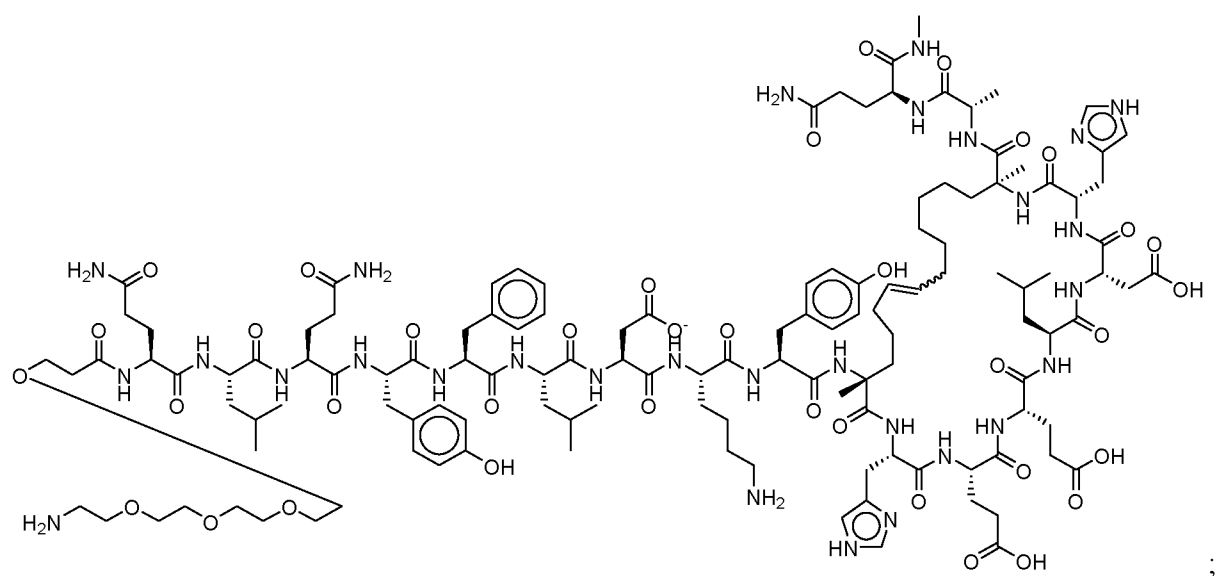
;

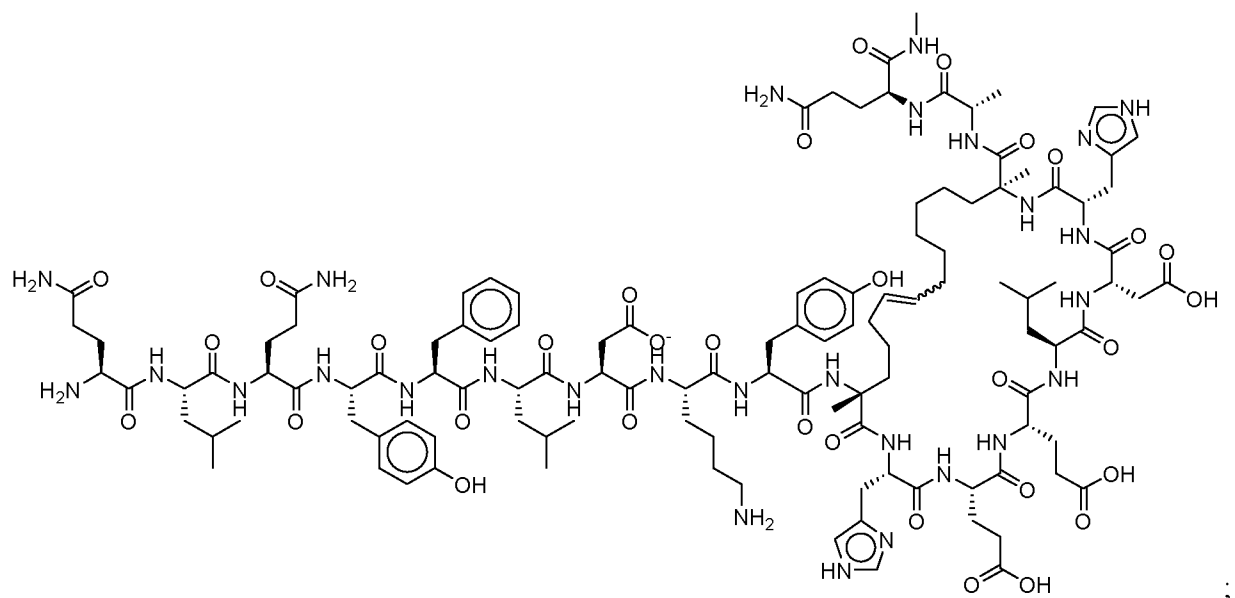
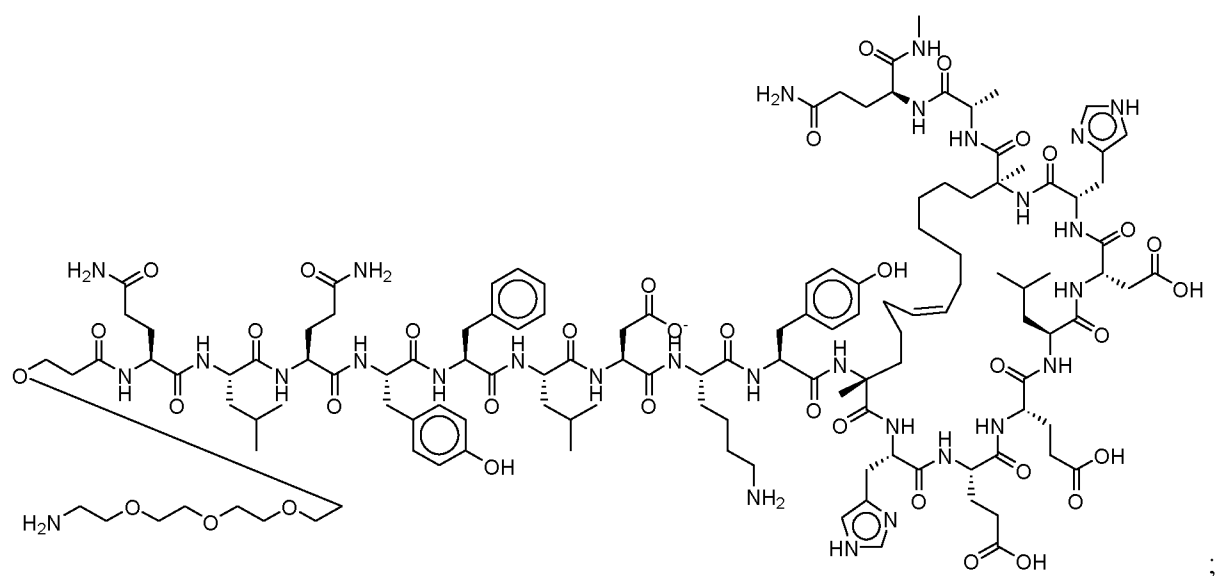


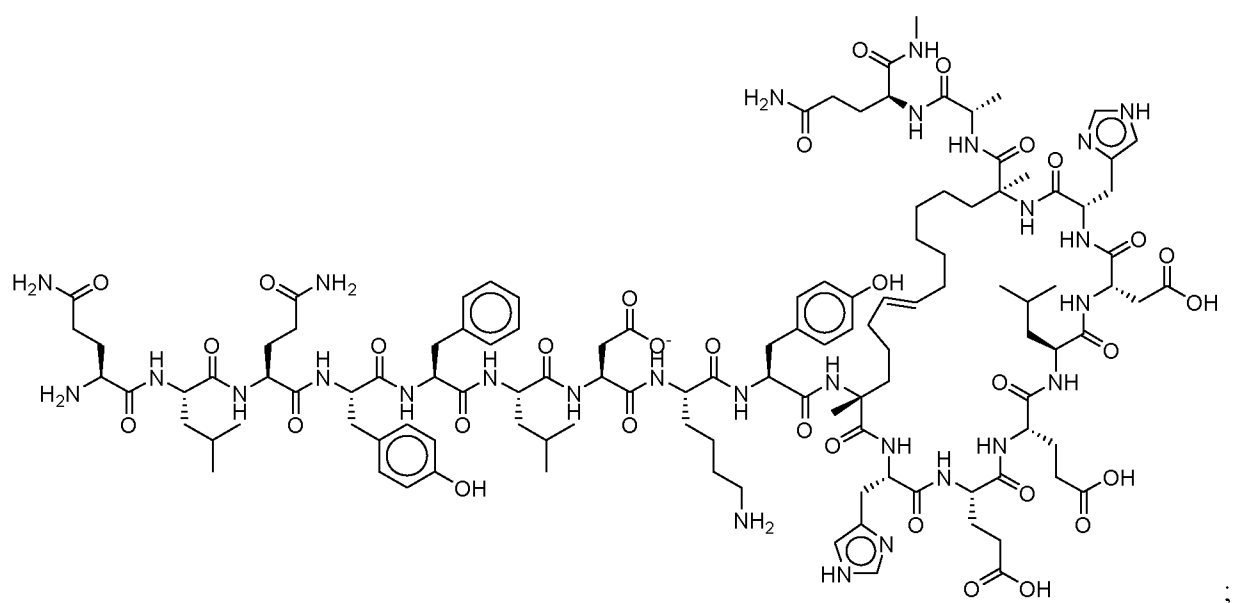
;



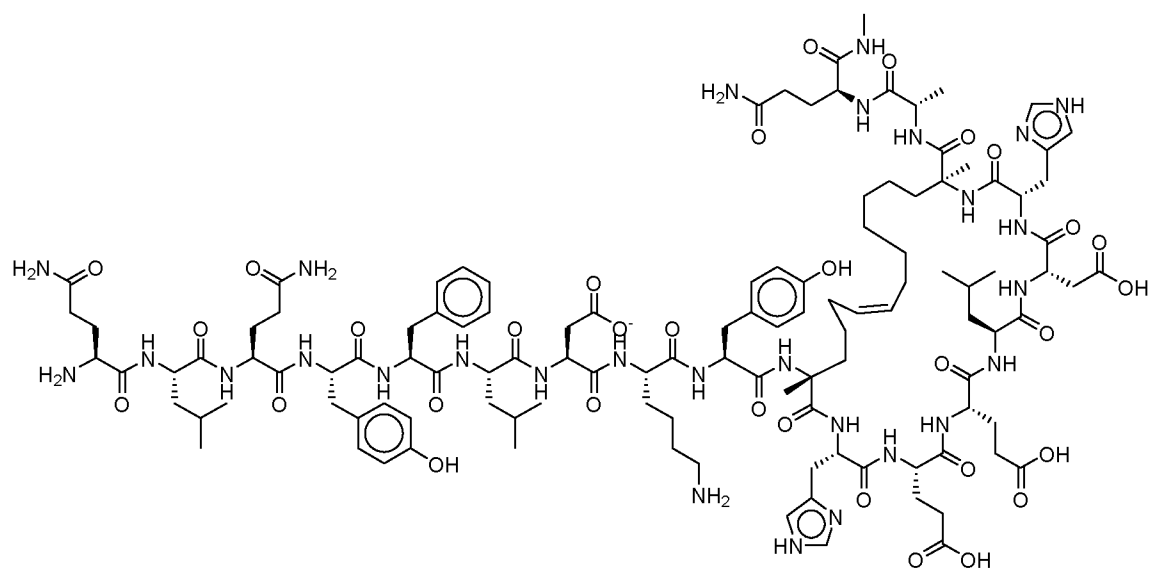


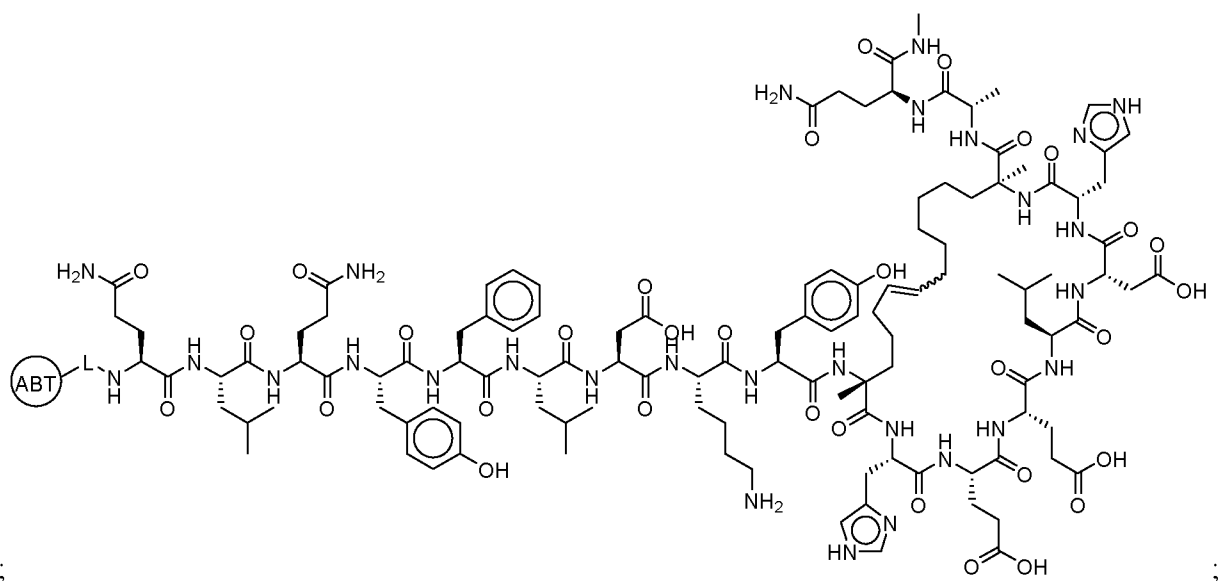






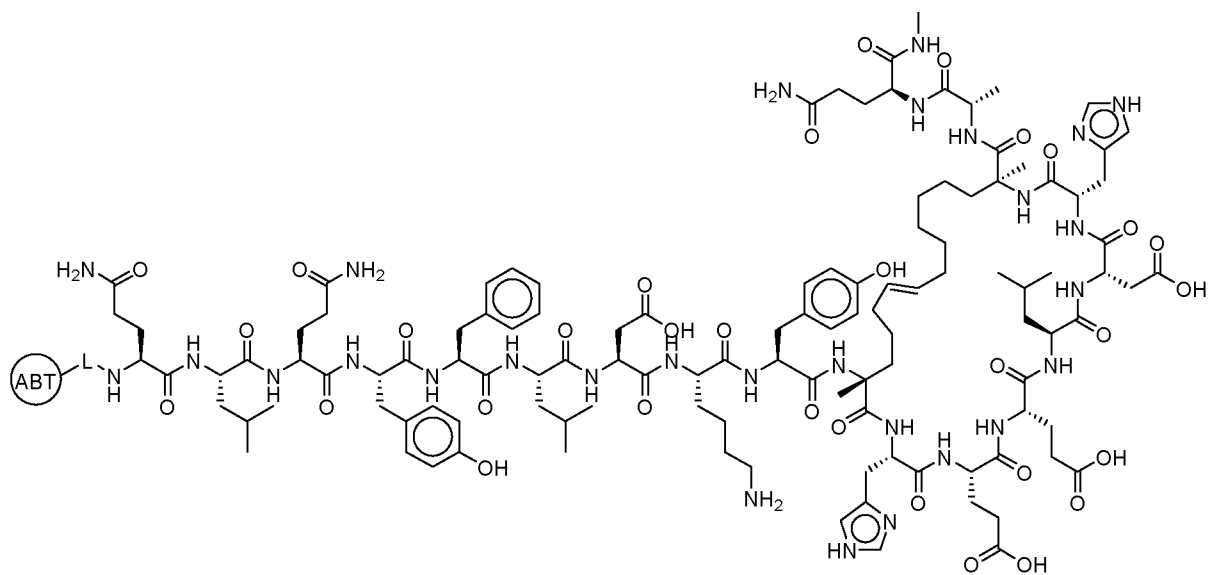
;



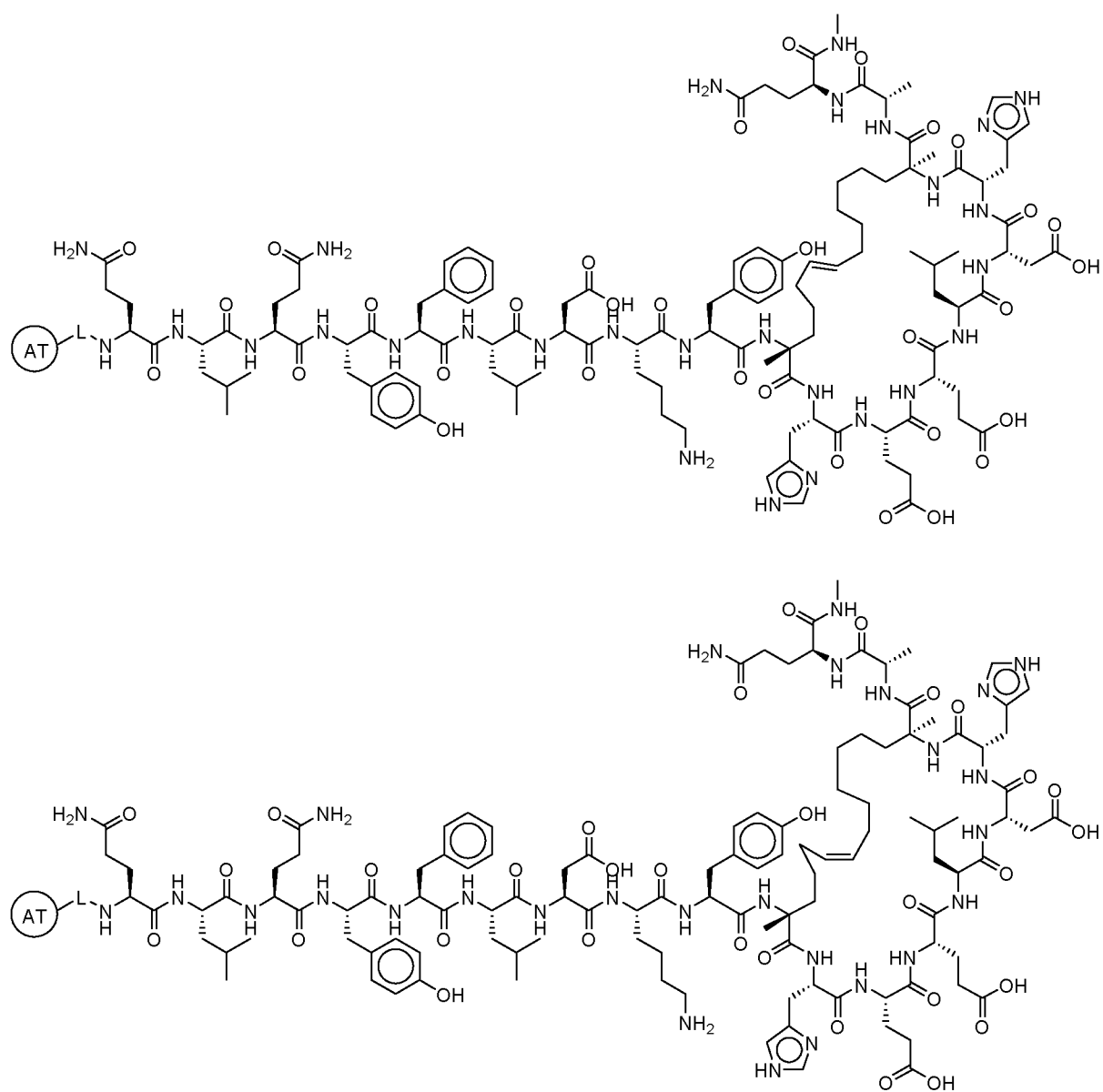


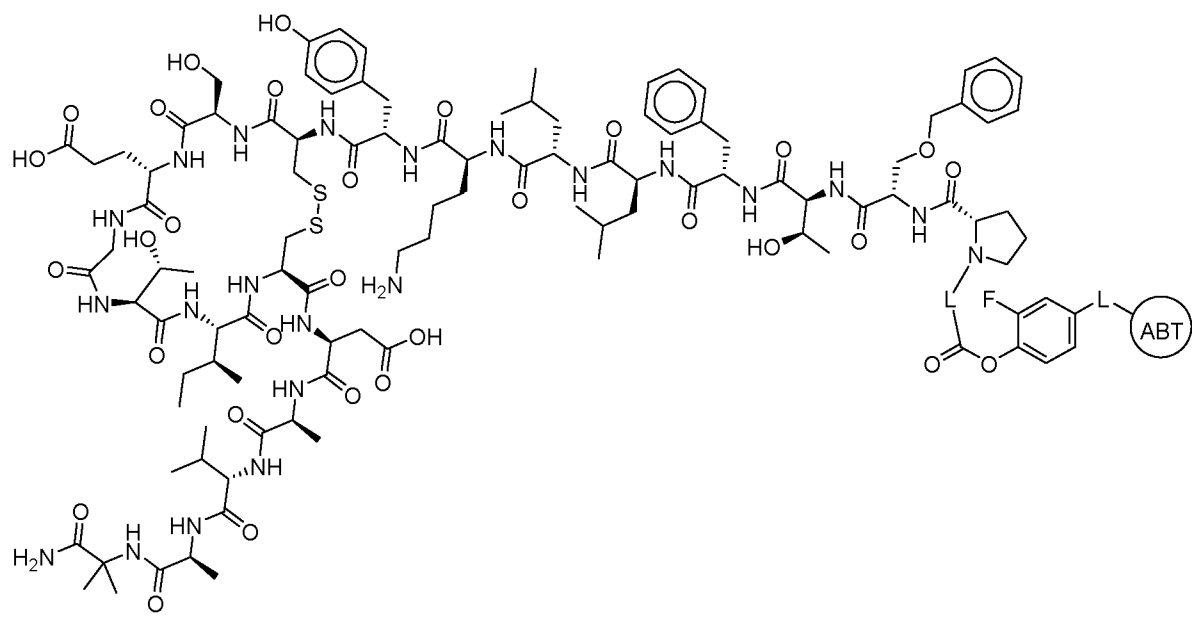
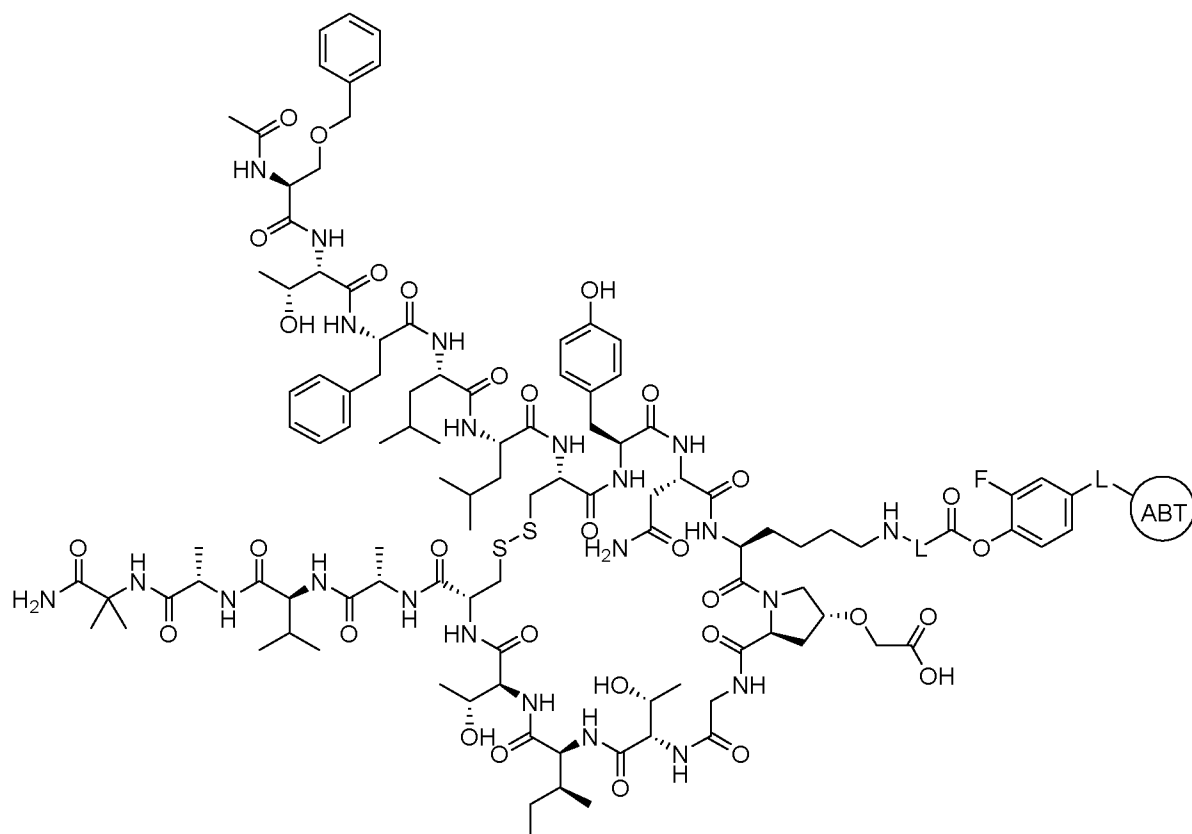
;

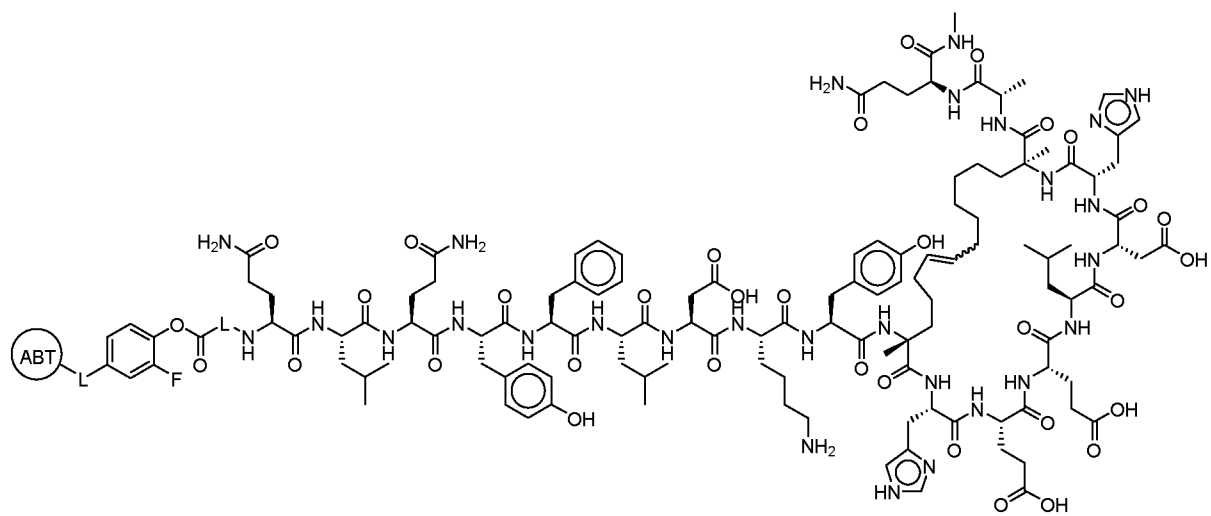
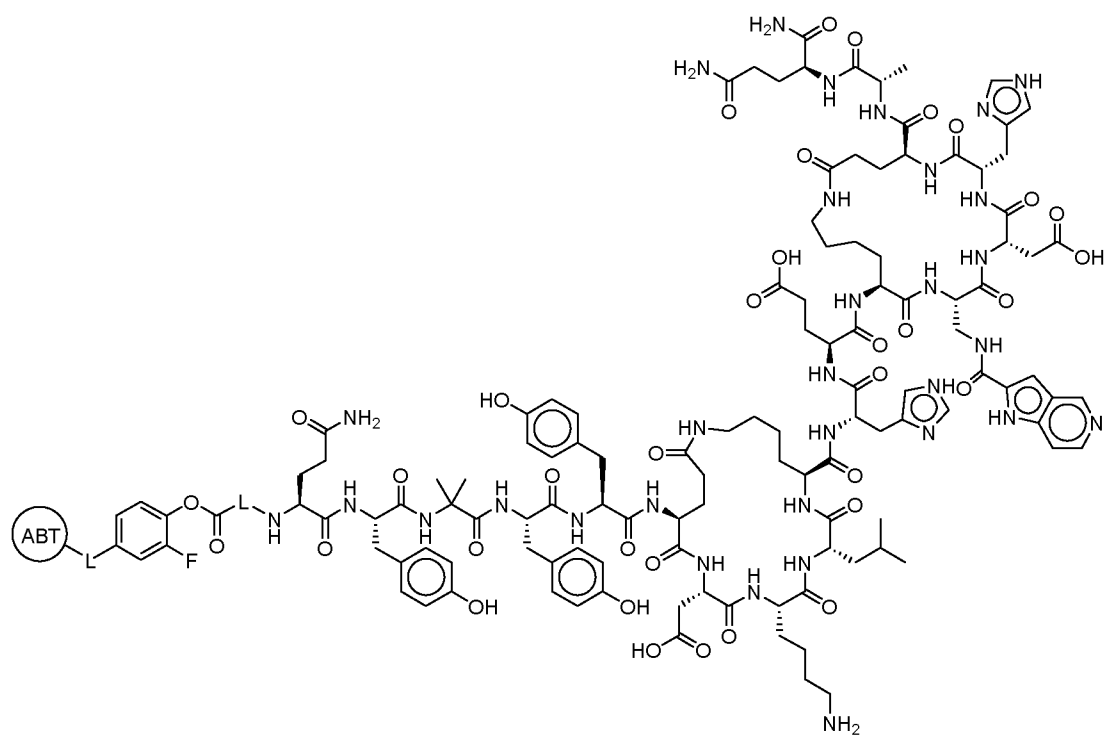
;



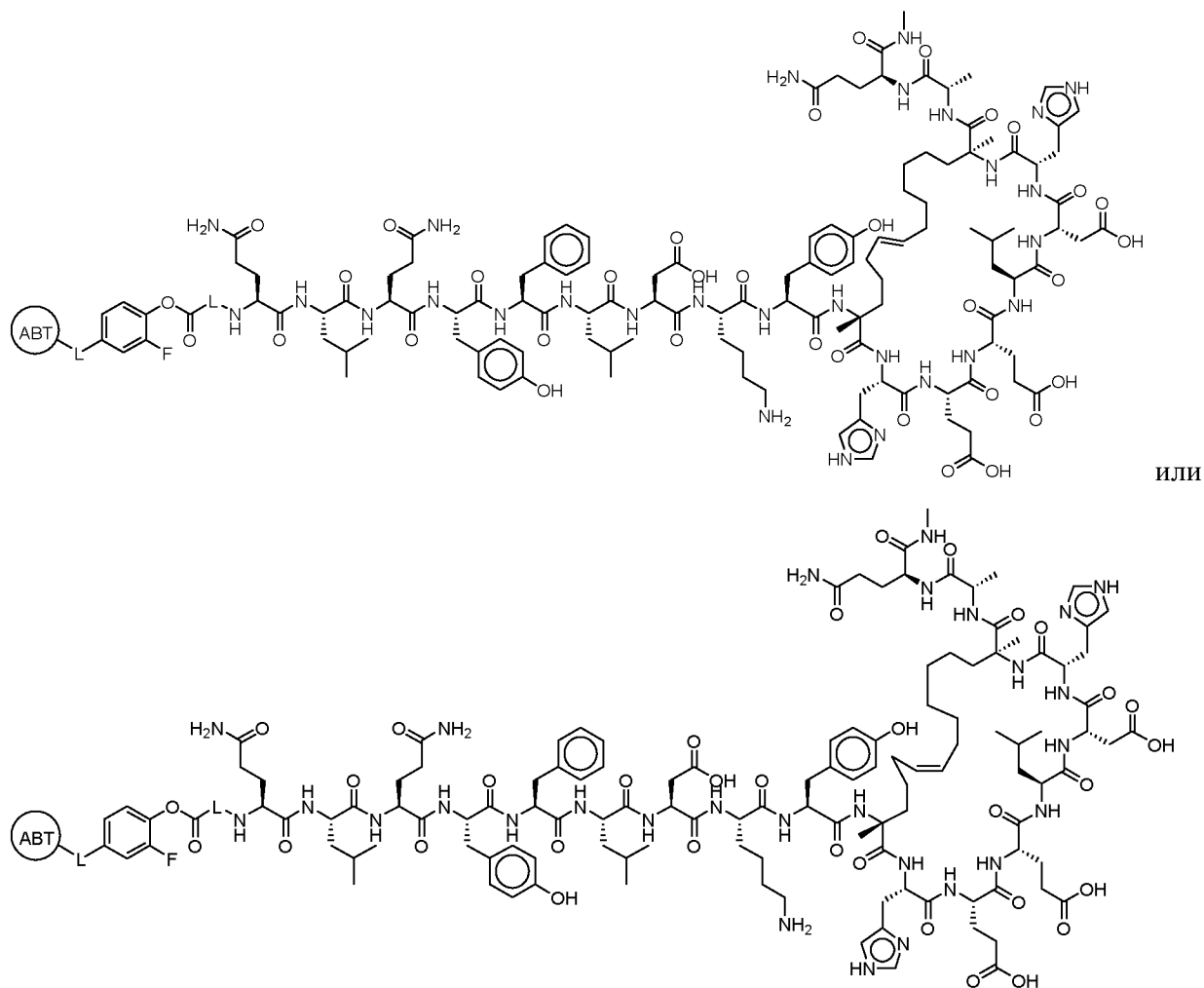








75. Агент, отличающийся тем, что агент представляет собой



76. Агент по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что агент содержит фрагмент антитела, который представляет собой или содержит IgG или его фрагмент.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая агент по предшествующим пунктам или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию по предшествующим пунктам, и фармацевтически приемлемый носитель.

78. Способ получения агента по любому из предшествующих пунктов, содержащего фрагмент антитела, включающий приведение в контакт агента по любому из пунктов 41-42 или 48-73 или его соли с антителом, где антитело содержит IgG.

79. Способ лечения состояния, расстройства или заболевания, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, включающий введение субъекту, страдающему этим заболеванием, эффективного количества агента или композиции по любому из пп. 1-75.

80. Способ индуцирования, ускорения, стимулирования, усиления, запуска или создания иммунного ответа против SARS-CoV-2, включающий введение инфицированному таким образом субъекту эффективного количества агента или композиции по любому из пп. 1-52.

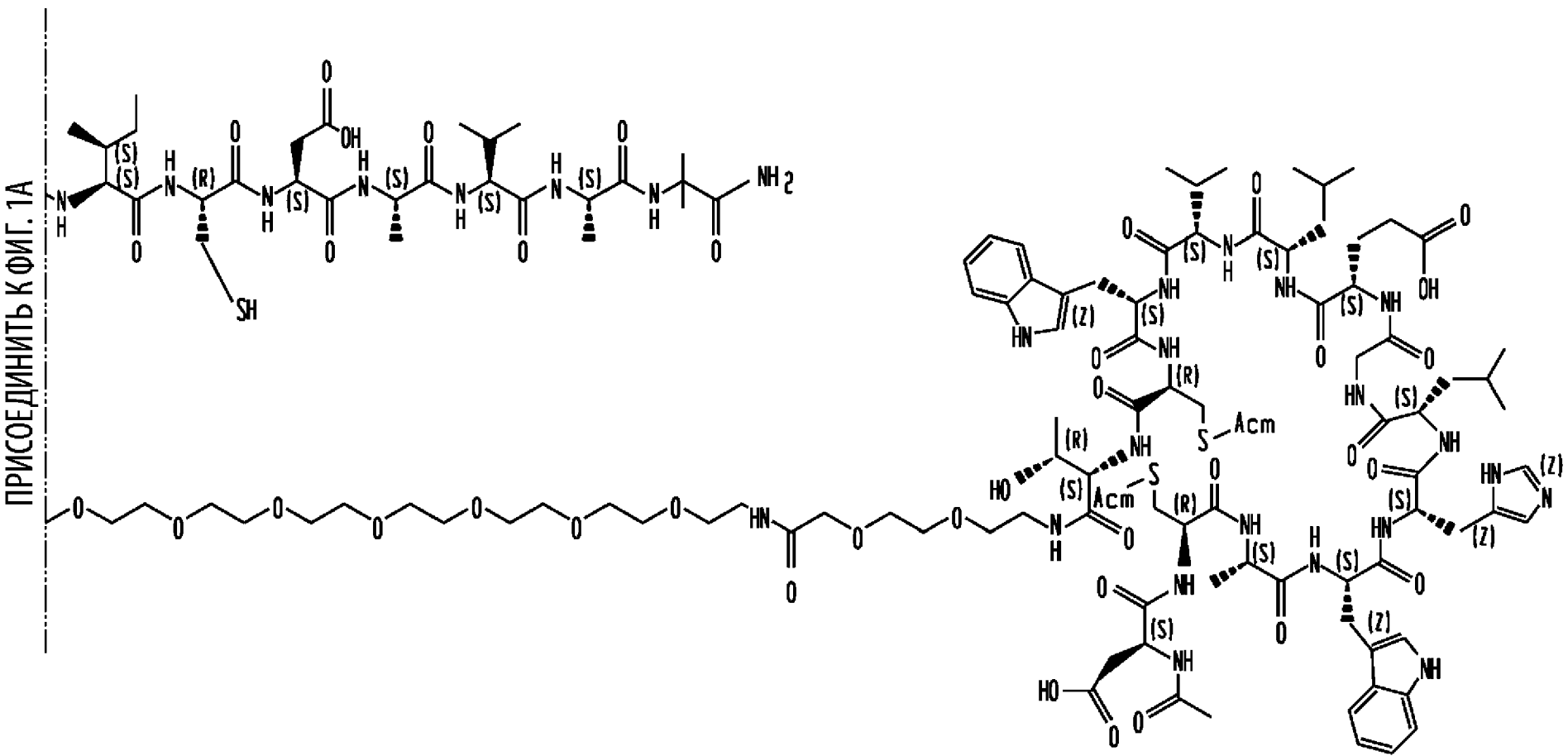
81. Способ по пункту 79, отличающийся тем, что эффективное количество представляет собой количество, достаточное для того, чтобы

- (i) индуцировать или генерировать ADCC или ADCP против SARS-CoV-2;
- (ii) индуцировать или генерировать длительный иммунитет против SARS-CoV-2; или
- (iii) обеспечивать Т- и/или В-клетки памяти против SARS-CoV-2 у субъекта.

82. Способ по любому из пп. 79-80, включающий введение популяции иммунных клеток.

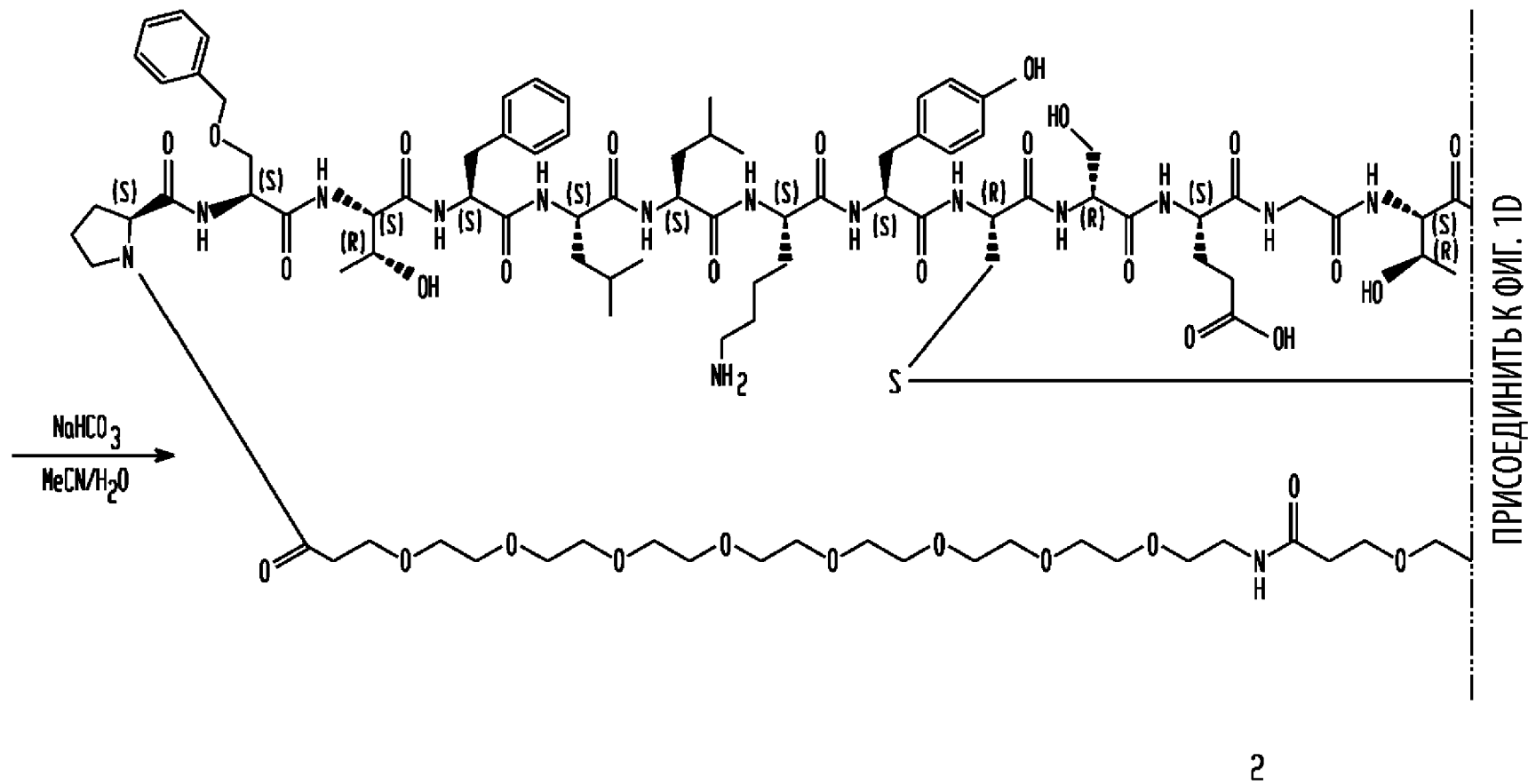
83. Способ по п. 82, отличающийся тем, что популяция иммунных клеток содержит НК-клетки, выбранные из аллогенных НК-клеток, НК-клеток, полученных из периферической крови, НК-клеток MG4101, СВ-НК НК-клеток и НК-клеток, полученных из пуповинной крови.

ПРИСОЕДИНИТЬ К ФИГ. 1А



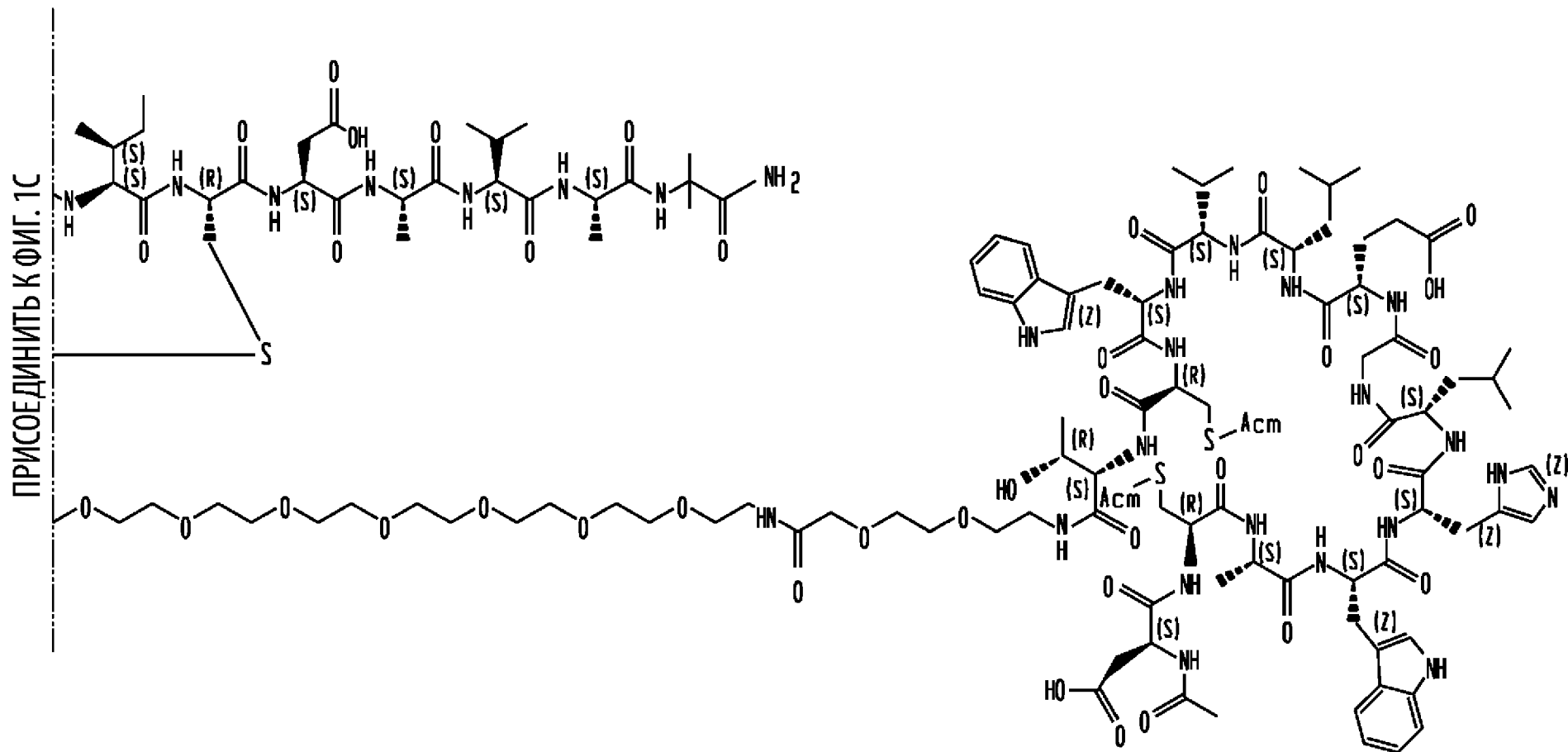
Фиг. 1В

Фиг. 1С

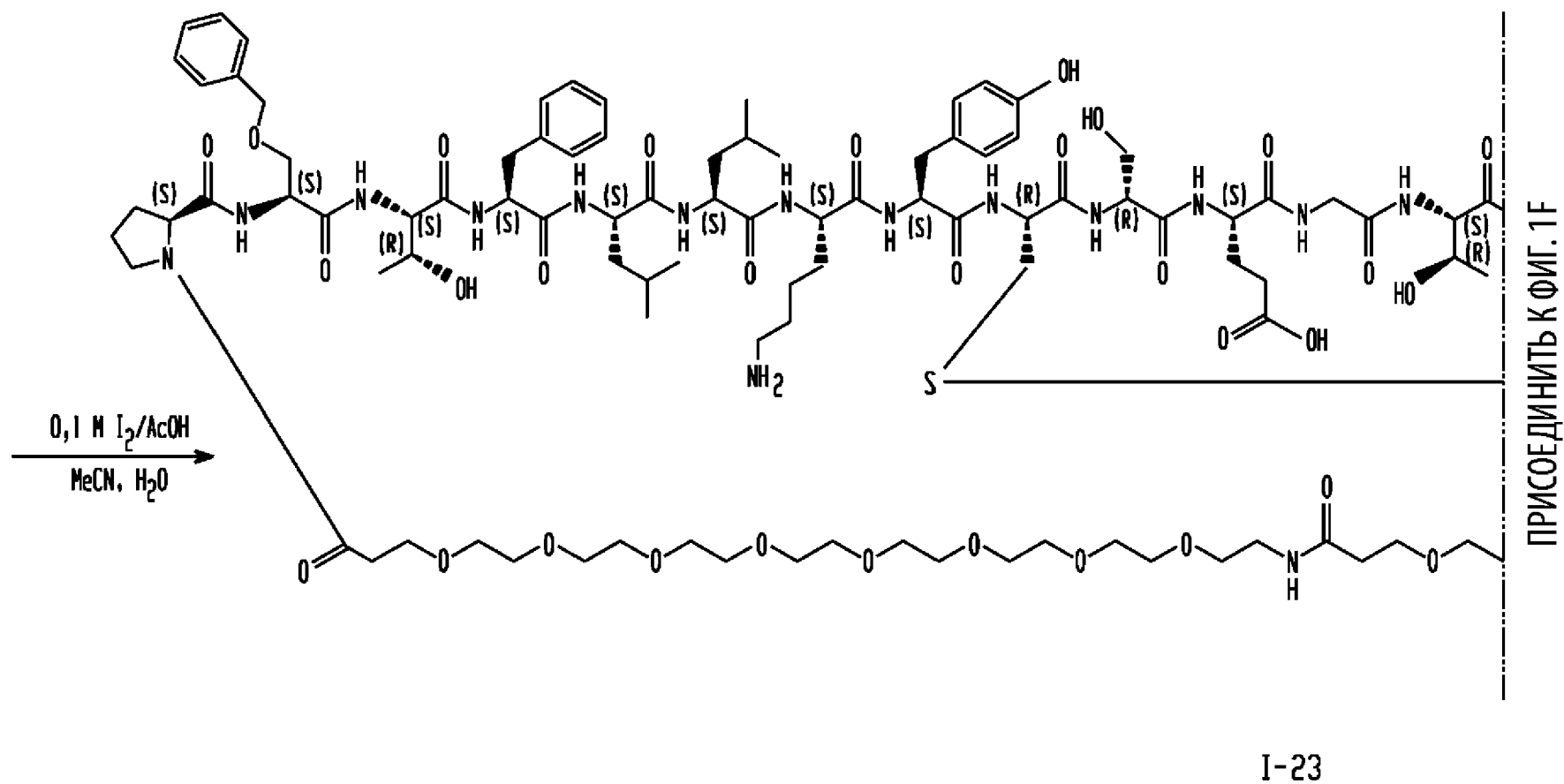


4/24

Фиг. 1D

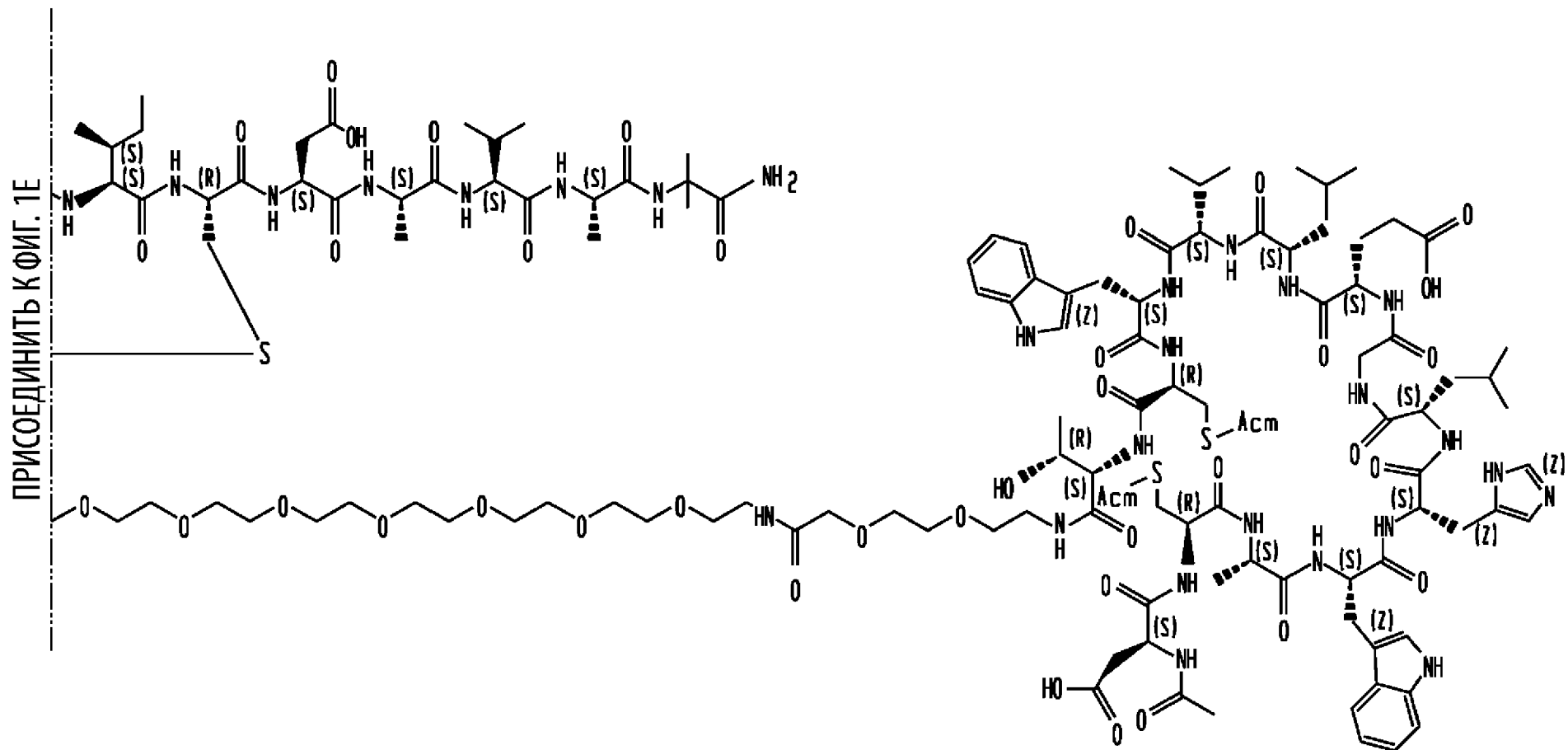


Фиг. 1Е

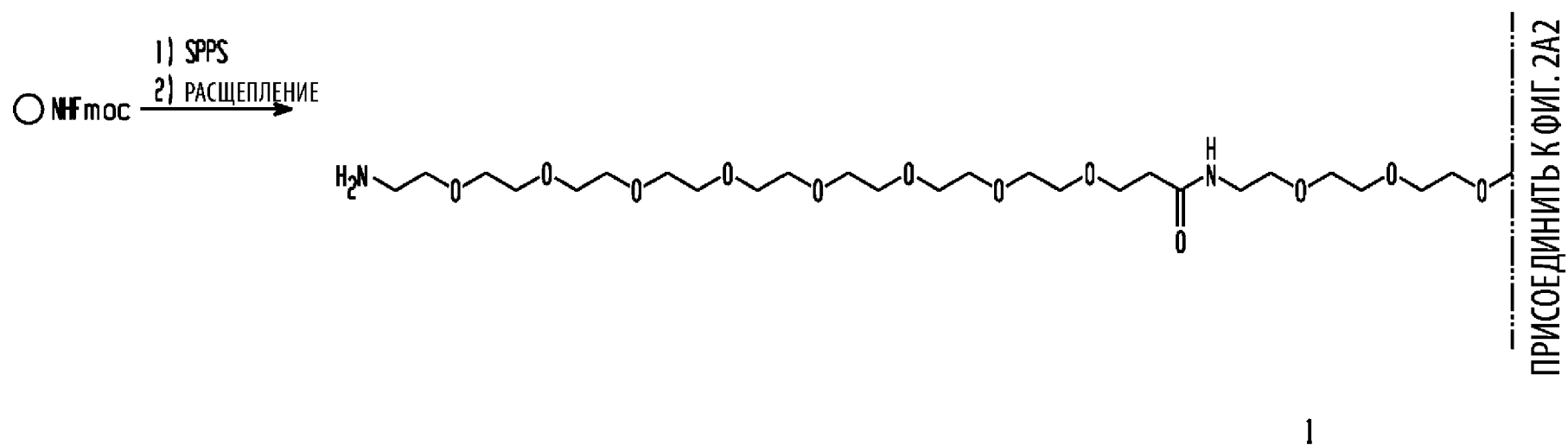


I-23

Фиг. 1F

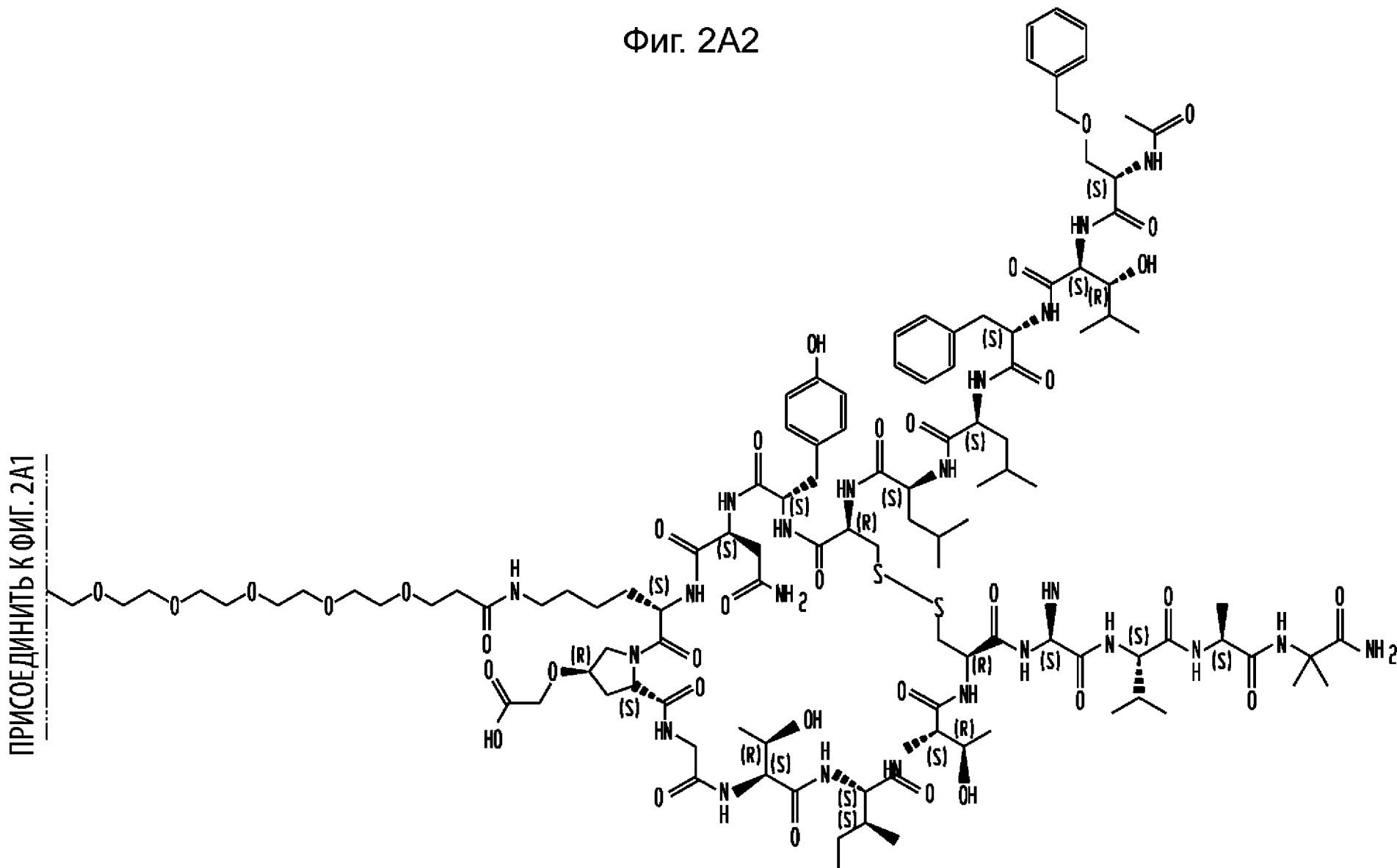


Фиг. 2А1

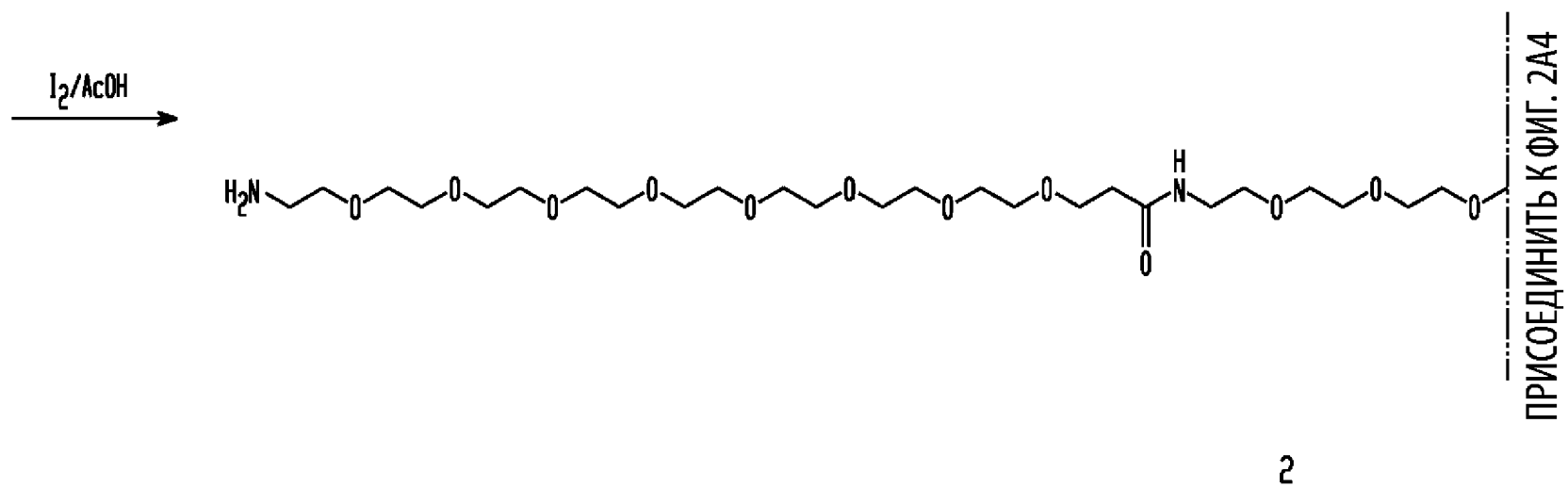


1

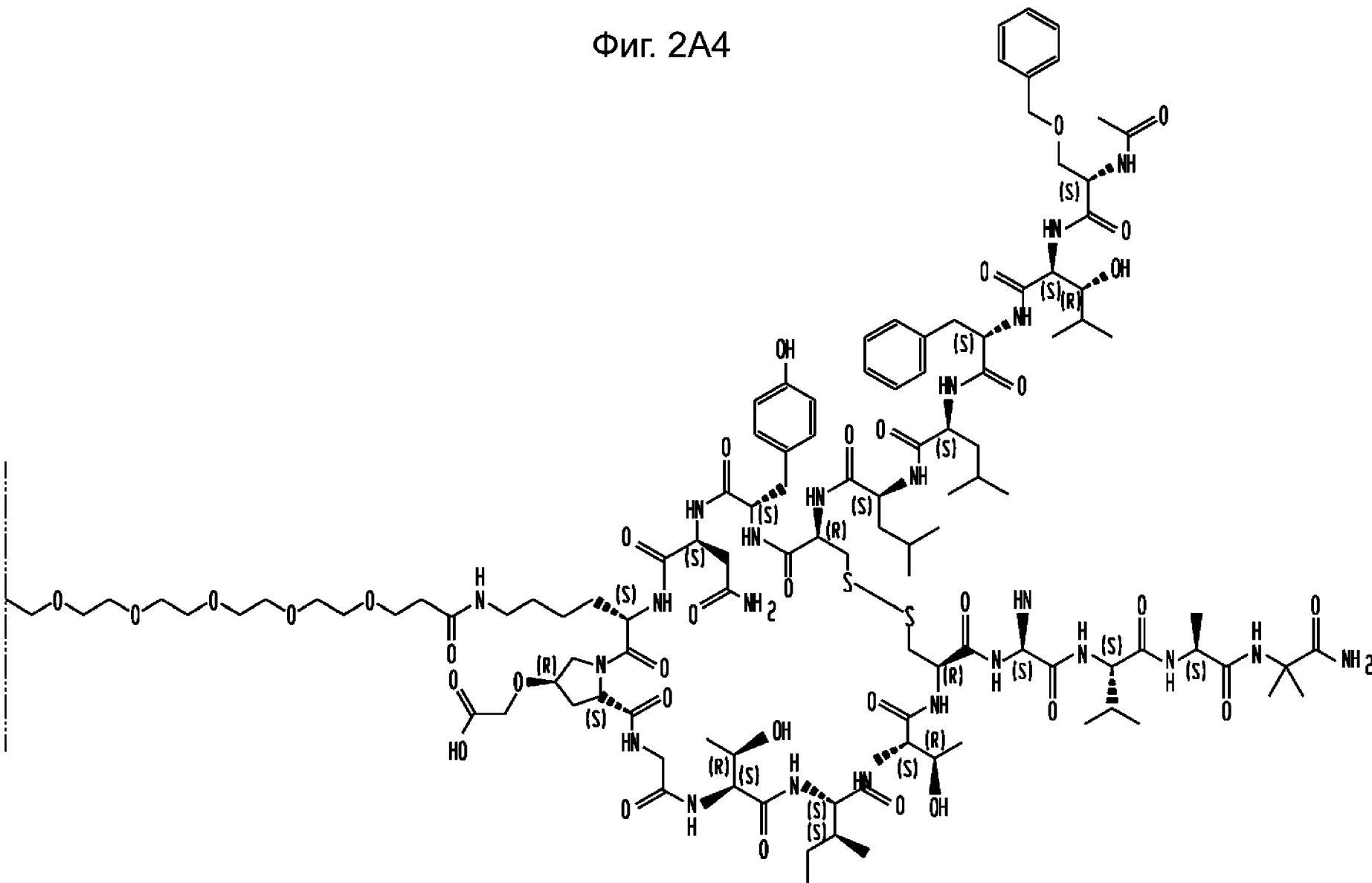
Фиг. 2A2



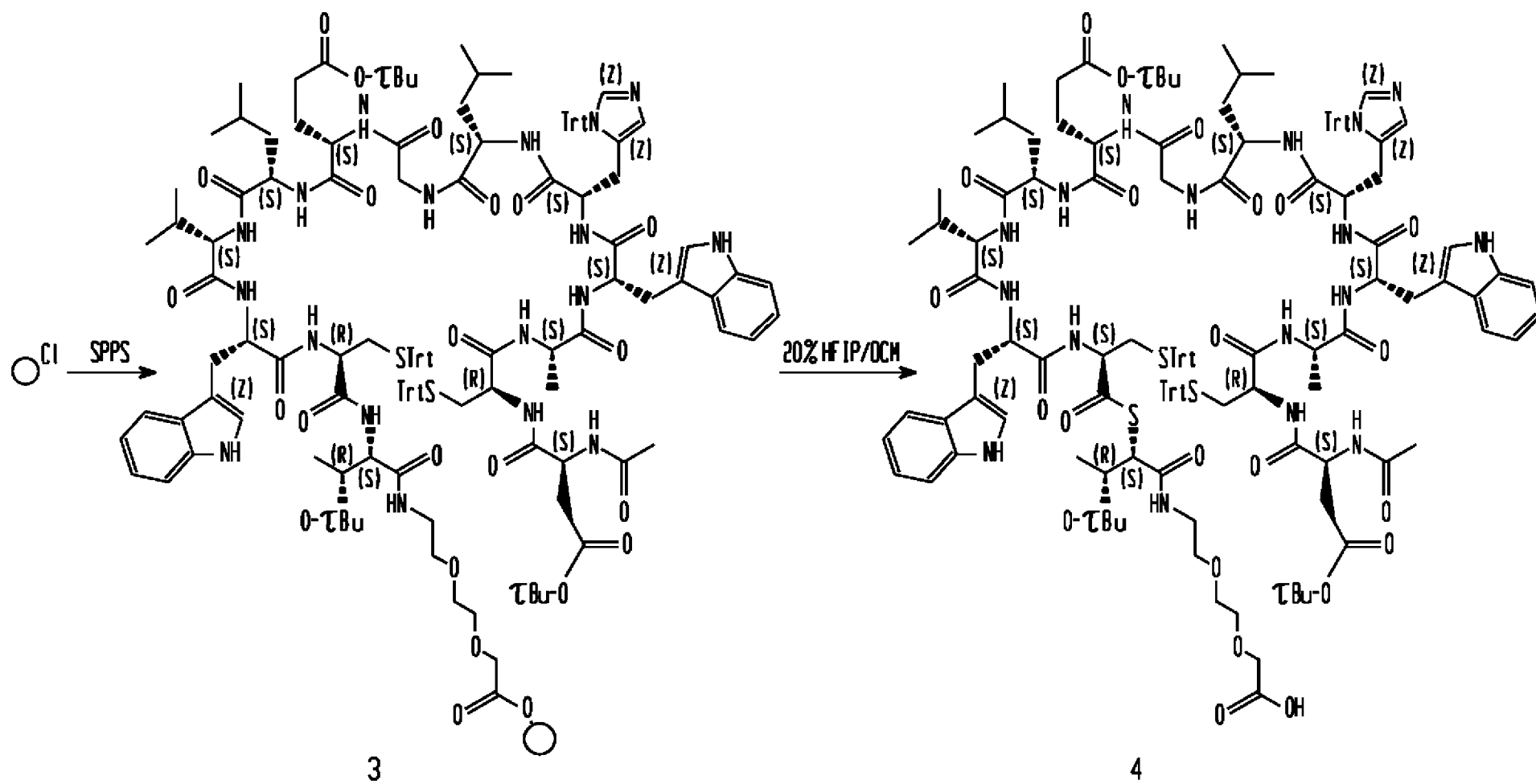
Фиг. 2А3



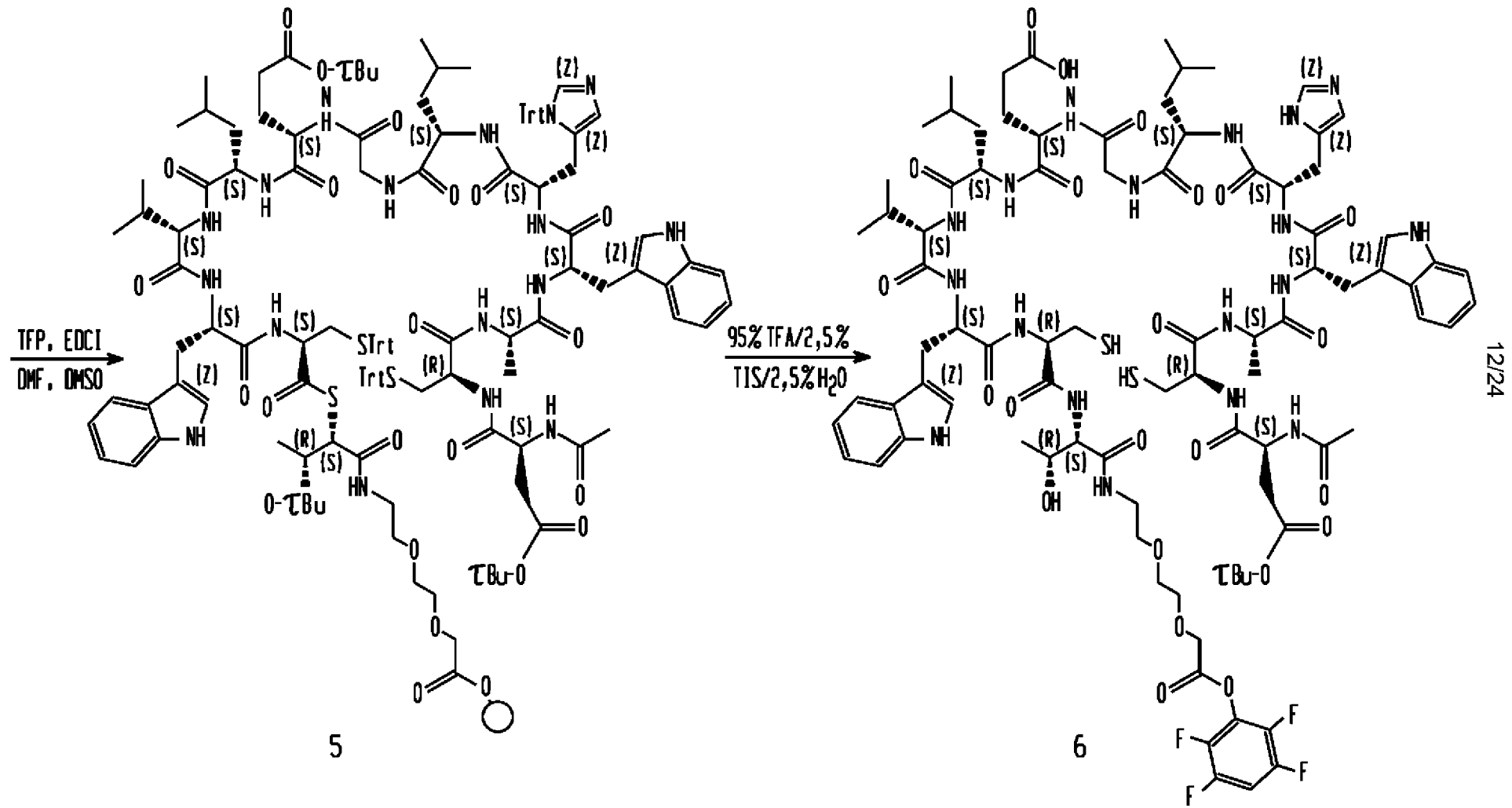
Фиг. 2А4



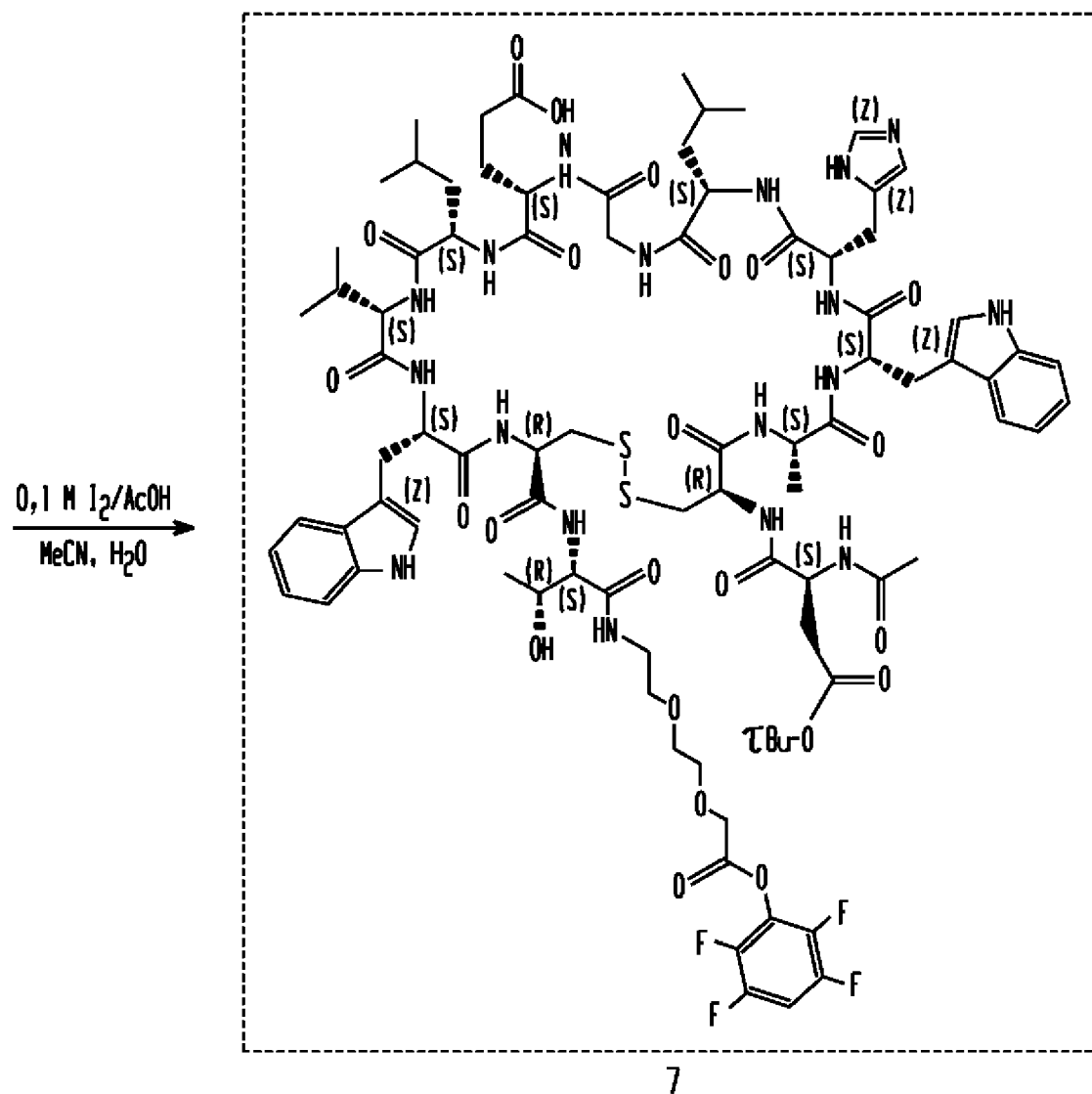
Фиг. 2В1



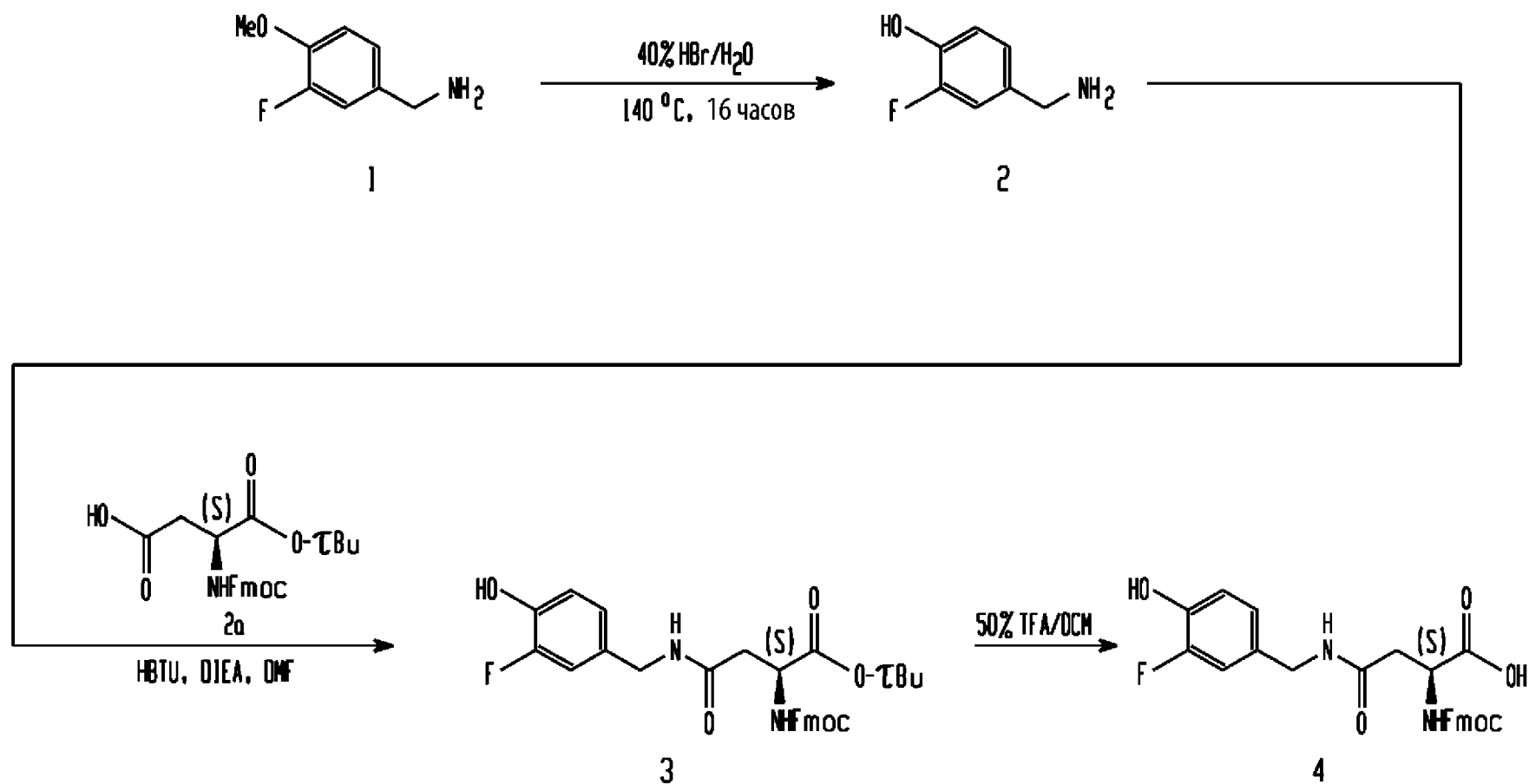
Фиг. 2В2



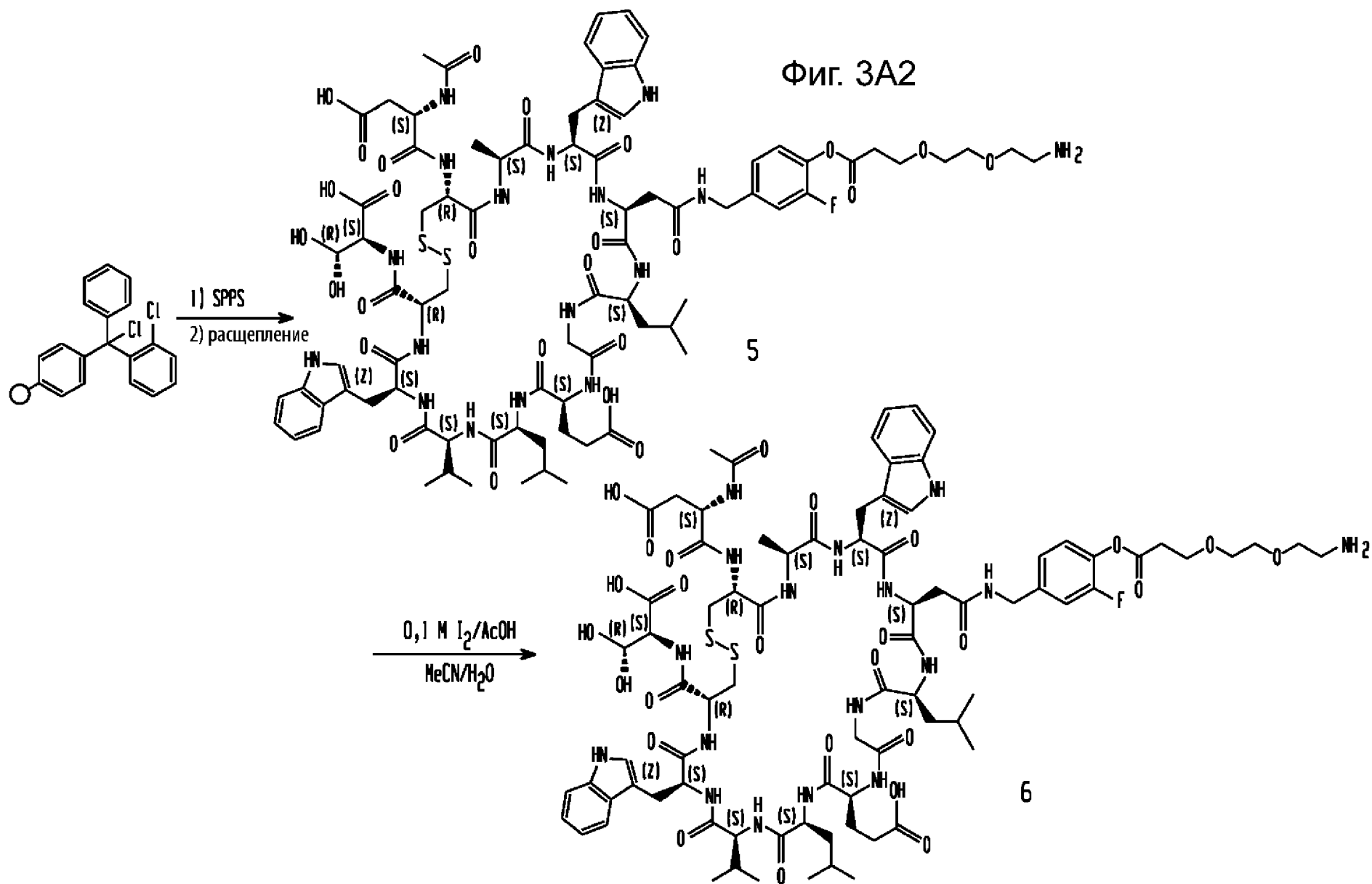
Фиг. 2В3



Фиг. 3А1

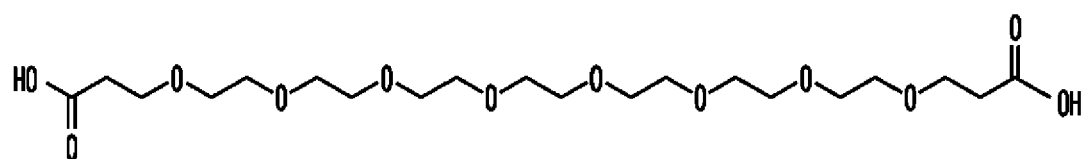


Фиг. 3A2

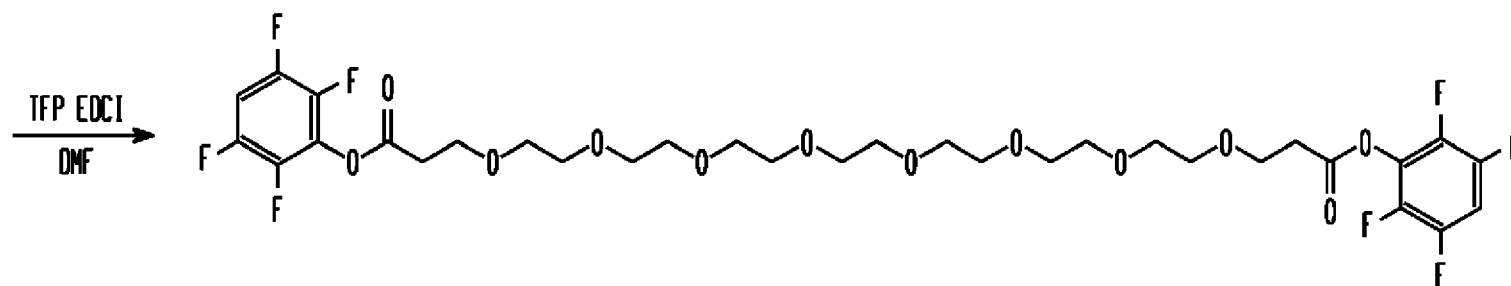


16/24

Фиг. 3В

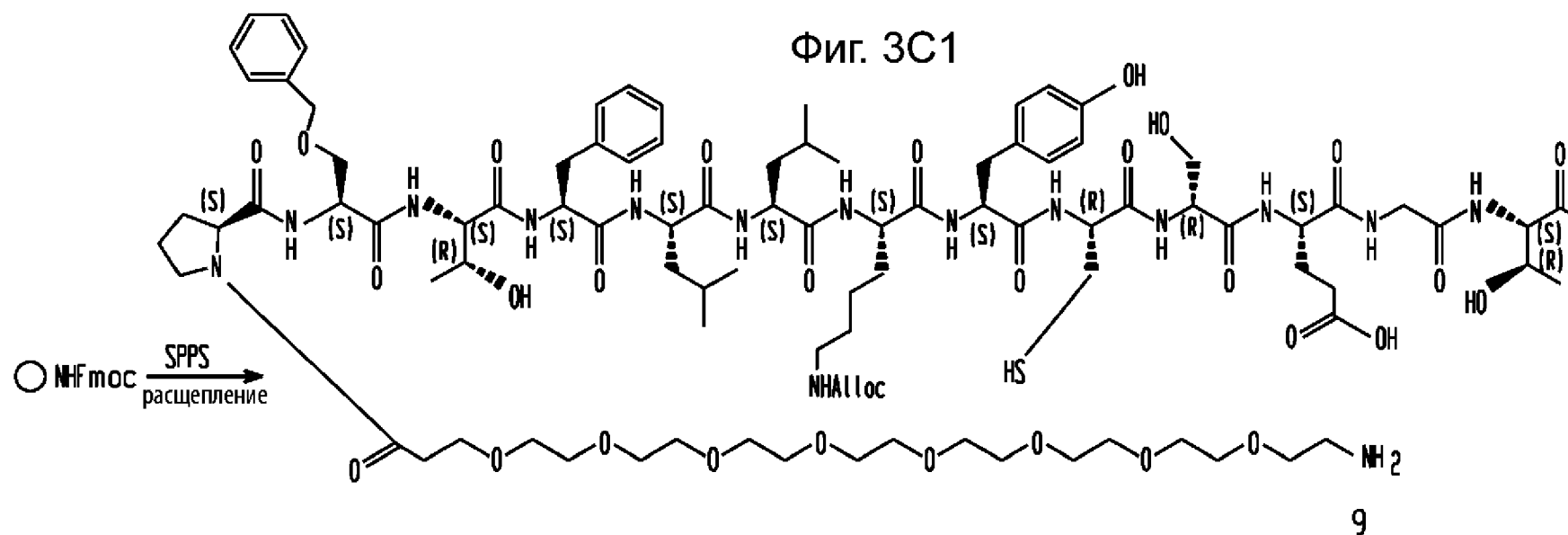


7

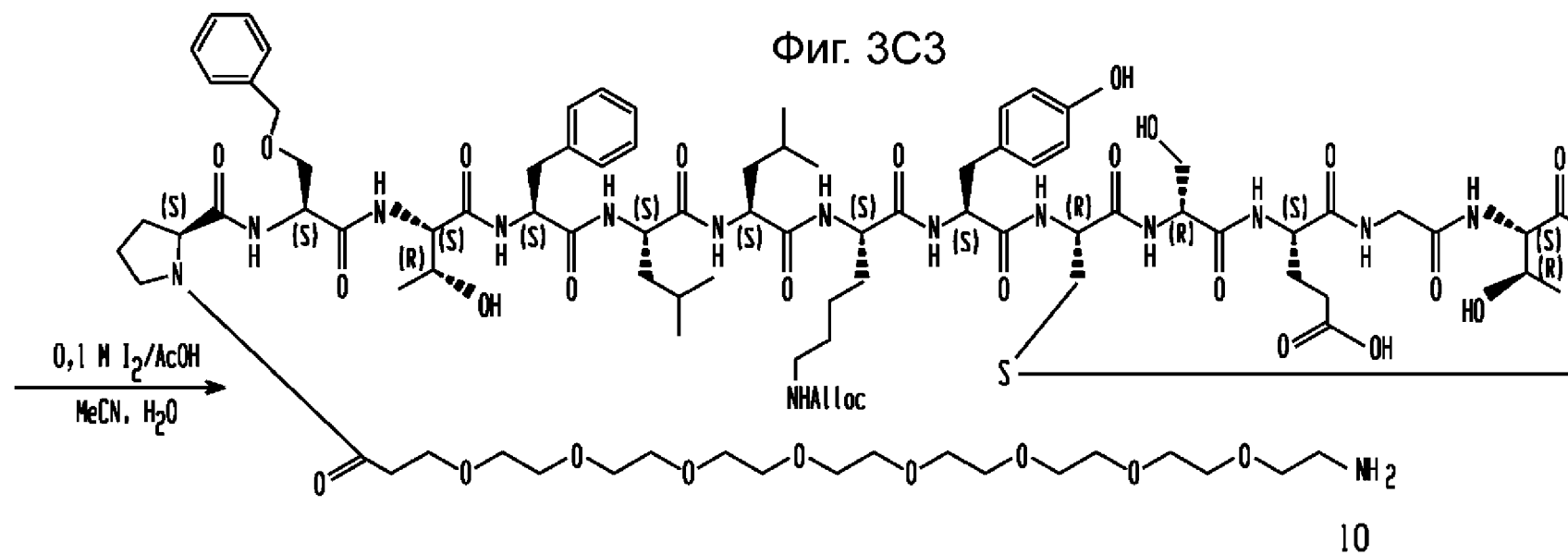


8

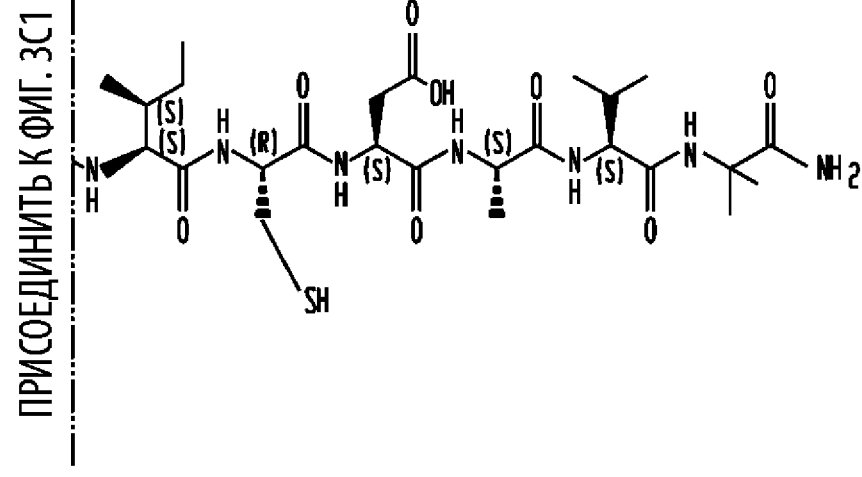
Фиг. 3С1



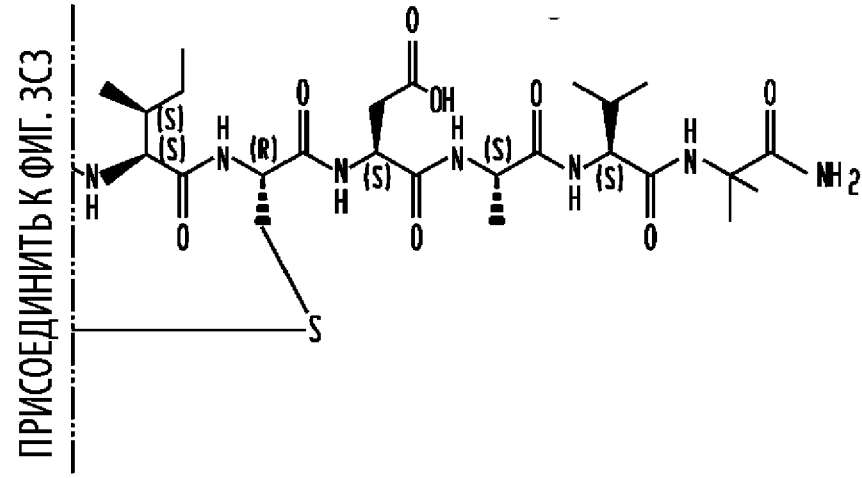
Фиг. 3С3



Фиг. 3С2

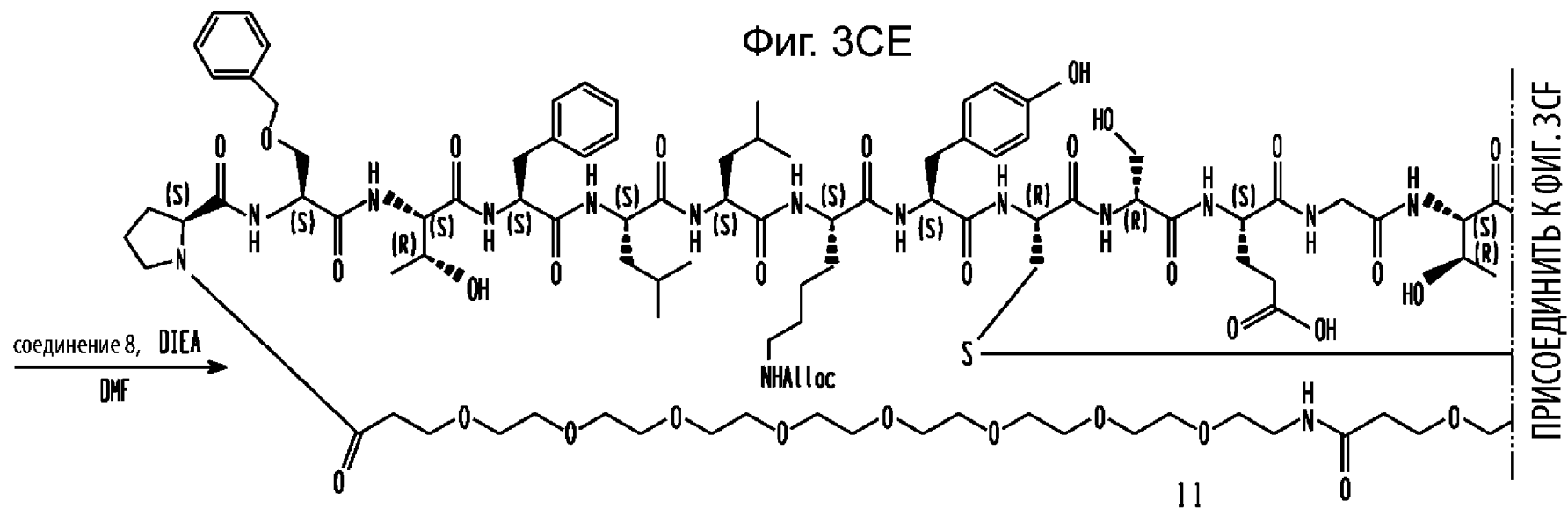


Фиг. 3С4

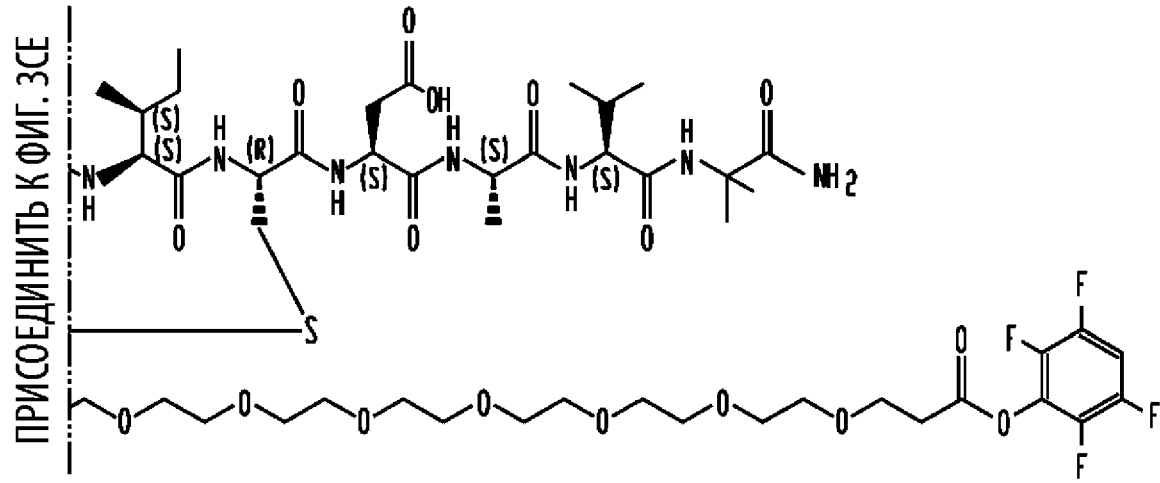


19/24

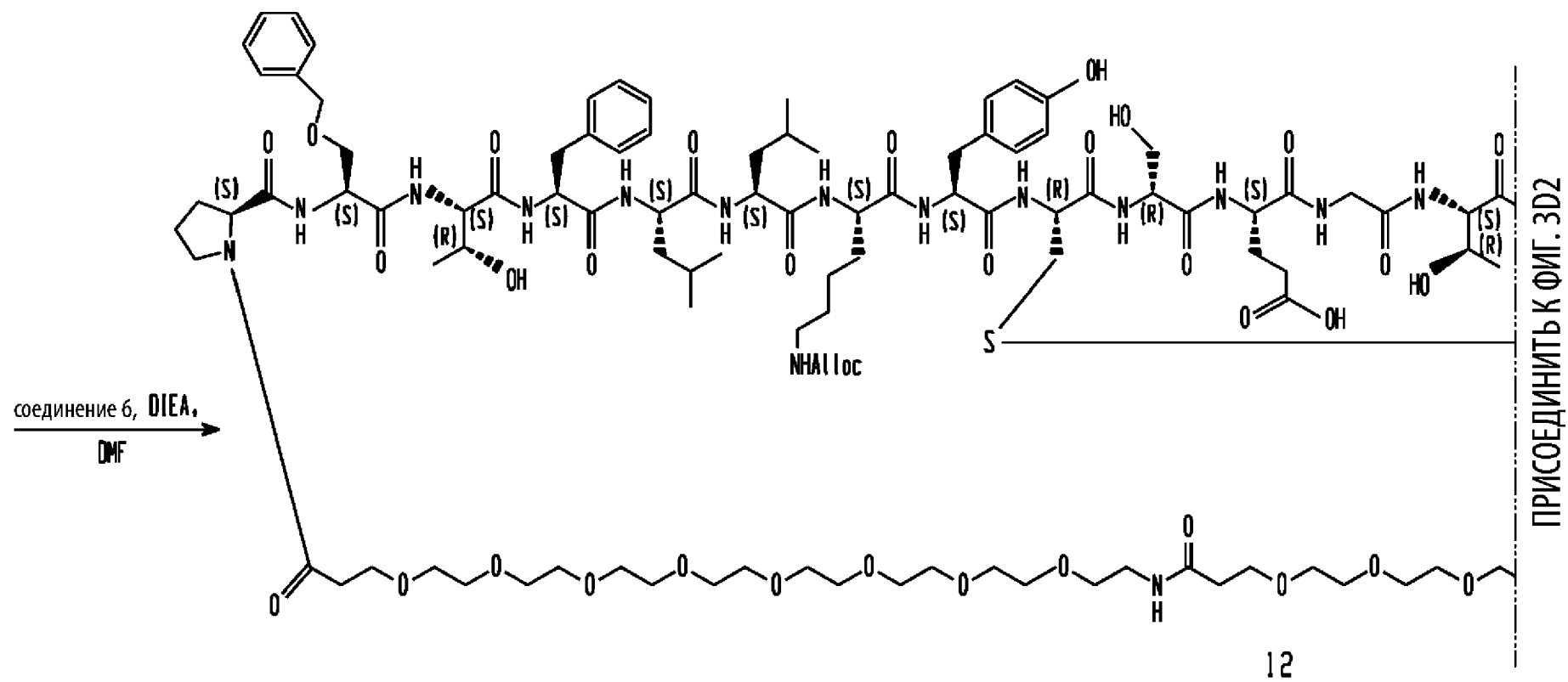
Фиг. 3СЕ



Фиг. 3CF

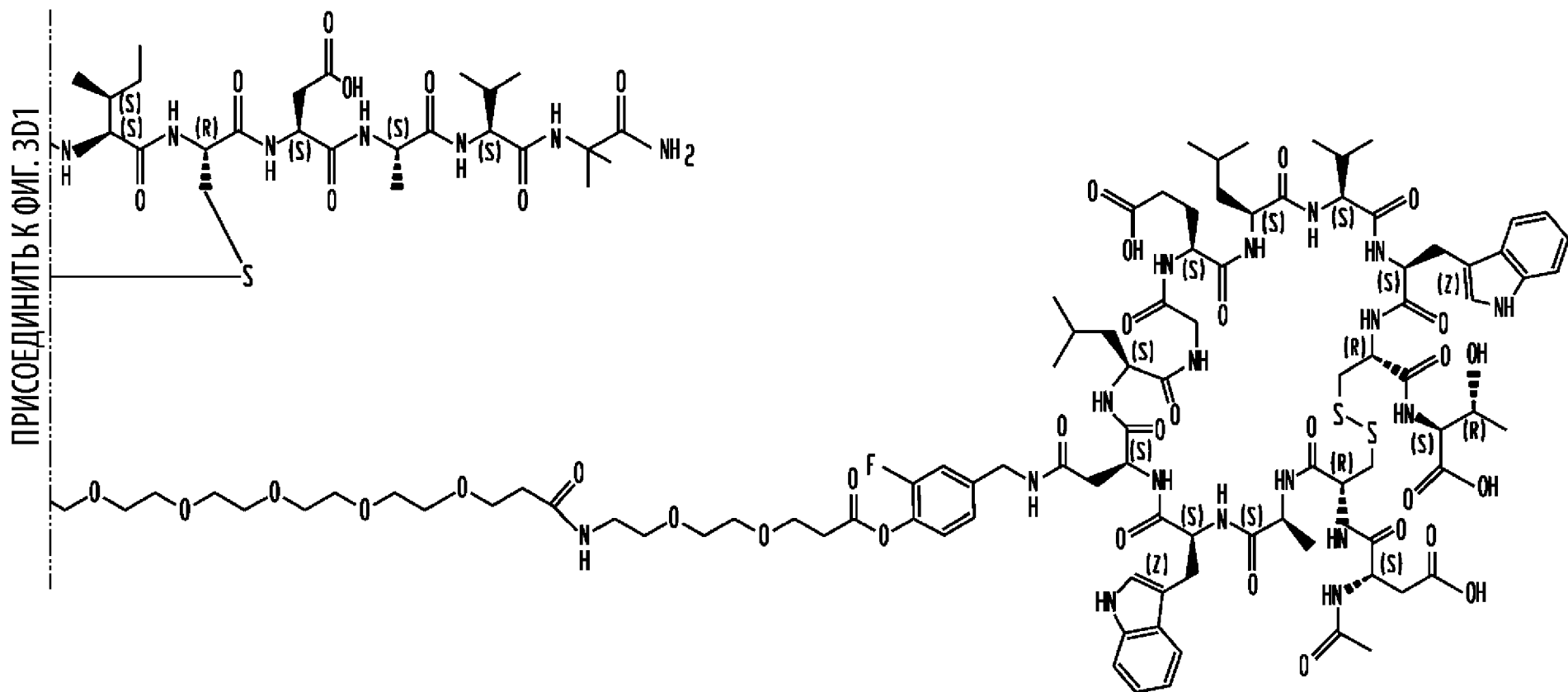


Фиг. 3D1



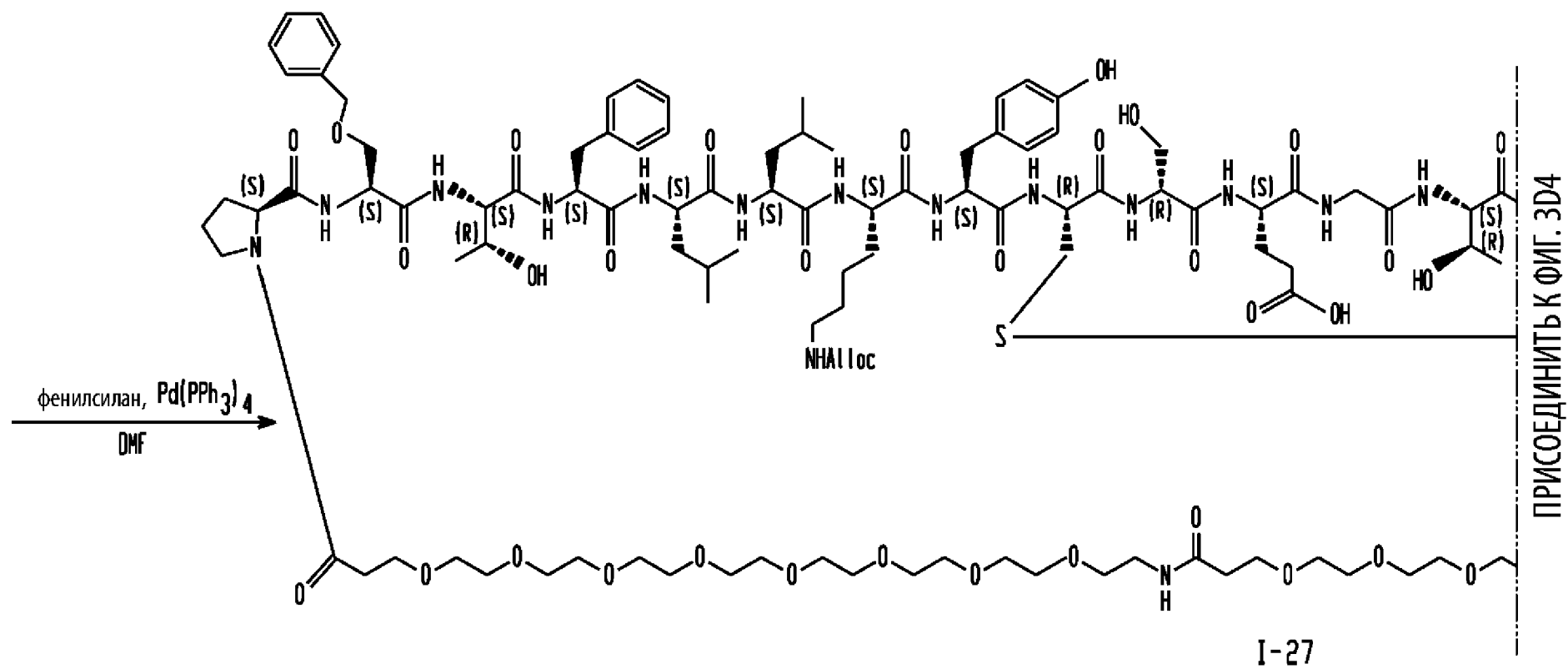
22/24

Фиг. 3D2



23/24

Фиг. 3D3



Фиг. 3D4

