

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392543** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.10.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.10

(54) **БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕСТРУКТОРЫ ГАЛАКТОЗО-ЗАВИСИМЫХ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ**

(31) **63/159,383**

(32) **2021.03.10**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/019658**

(87) **WO 2022/192478 2022.09.15**

(71) Заявитель:
**БАЙОХЭЙВЕН ТЕРАПЬЮТИКС
ЛТД. (US)**

(72) Изобретатель:

**Дубовчик Джин М., Шпигель Дэвид,
Колдуэлл Риис М. (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Агент, содержащий фрагмент гликан-специфического антитела IgG, связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта, и, необязательно, линкерный фрагмент, соединяющий фрагмент гликан-специфического антитела IgG и связывающий клеточный рецептор фрагмент.

A1

202392543

202392543

A1

БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕСТРУКТОРЫ ГАЛАКТОЗО-ЗАВИСИМЫХ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/159383, поданной 10 марта 2021 г., и всем преимуществам, проистекающим из нее согласно 35 U.S.C. § 119, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[1] Настоящее изобретение относится к бифункциональным молекулам, которые содержат связывающий циркулирующие белки фрагмент, связанный посредством линкерной группы со связывающим клеточный рецептор фрагментом. В частности, настоящее изобретение относится к бифункциональным молекулам, содержащим связывающий циркулирующие белки фрагмент, который связывается с галактозо-дефицитными иммуноглобулинами.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[2] IgA-нефропатия (IgAN) представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием циркулирующих нефритогенных иммунных комплексов, состоящих из галактозо-дефицитного IgA1 (Gd-IgA1) и гликан-специфического антитела IgG. Эти иммунные комплексы накапливаются в гломерулярном мезангии и индуцируют мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, характерный для IgAN, причины поражения почек. Эту гипотезу подтверждает открытие, что в почечных иммунодепозитах пациентов с IgA-нефропатией IgG обогащен Gd-IgA1-специфическими антителами. Кроме того, было обнаружено, что сывороточные уровни Gd-IgA1 (аутоантиген) и соответствующих аутоантител коррелируют с тяжестью и прогрессированием IgAN. Suzuki et al. "Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity" *J. Clin. Invest.* **2009**, 119(6), 1668-1677 (Appendix A), которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

[3] Недавнее исследование предоставило *in vivo* свидетельства нефритогенной роли аутоантител IgG в IgAN. Это исследование показало, что иммунных комплексы,

образованные из человеческого аутоантитела IgG и Gd-IgA1, внутривенно вводимых мышам, приводили к гломерулярному повреждению. Гистопатологические изменения в поврежденных тканях были характерными для IgAN. Поисковое профилирование почечного транскриптома показало, что эти иммунные комплексы изменяли генную экспрессию нескольких путей, что согласуется с изменениями, наблюдаемые в почечных биопсиях пациентов с IgAN. Moldoveanu et al. “Experimental evidence of pathogenic role of IgG autoantibodies in IgG nephropathy” *J. Autoimmun.* **2021**, 118, 102593 (Приложение В), которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

[4] IgAN является наиболее распространенной формой первичного гломерулонефрита в мире, для которой на данный момент не существует лечения. Таким образом, остается потребность в новых лекарственных средствах, способных лечить или замедлять прогрессирование этого заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[5] Настоящее изобретение относится к бифункциональным молекулам, способным связывать и разрушать галактозо-дефицитные иммуноглобулины.

[6] В одном варианте осуществления предложен агент, содержащий:

фрагмент гликан-специфического антитела IgG,

связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта, и

необязательно, линкерный фрагмент, соединяющий фрагмент гликан-специфического антитела IgG и связывающий клеточный рецептор фрагмент.

[7] В другом варианте осуществления предложен способ удаления галактозо-дефицитного IgA1 у нуждающегося в этом пациента или субъекта путем введения млекопитающему агента.

[8] В другом варианте осуществления предложен способ лечения болезненного состояния и/или патологического состояния, которое связано с повышенной регуляцией галактозо-дефицитного IgA1, у нуждающегося в этом пациента или субъекта путем введения млекопитающему эффективного количества агента.

[9] В другом варианте осуществления предложена композиция, содержащая агент и по меньшей мере один дополнительный агент, содержащий фрагмент, способный связываться с антителом, которое образует фрагмент антитела первого соединения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[10] Следующее подробное описание приведено, чтобы помочь специалистам в данной области техники при практической реализации настоящего изобретения. Типовые варианты осуществления будут подробно описаны далее. Однако эти варианты осуществления являются исключительно иллюстративными, и настоящее изобретение ограничено не ими, а определено объемом прилагаемой формулы изобретения. Специалисты в данной области техники могут осуществлять модификации и вариации в описанных в данном документе вариантах осуществления, не отступая от сущности или объема настоящего изобретения.

[11] Соответственно, варианты осуществления описаны ниже со ссылкой на структуры и схемы исключительно для того, чтобы пояснить аспекты настоящего описания. В контексте данного документа термин «и/или» включает любые и все комбинации одного или более связанных перечисленных элементов. Термин «или» означает «и/или». Такие выражения, как «по меньшей мере один», когда они предшествуют перечню элементов, модифицируют весь перечень элементов, но не модифицируют отдельные элементы в перечне.

[12] Следует понимать, что когда указано, что элемент находится «на» другом элементе, он может находиться в непосредственном контакте с другим элементом или между ними могут присутствовать промежуточные элементы. В противоположность этому, когда указано, что элемент находится «непосредственно на» другом элементе, между ними не присутствуют никакие промежуточные элементы.

[13] Следует понимать, что хотя термины первый, второй, третий и т. д. можно использовать в данном документе для описания различных элементов, компонентов, участков, слоев и/или разделов, эти элементы, компоненты, участки, слои и/или разделы не ограничиваются этими терминами. Эти термины используют только для того, чтобы отличить один элемент, компонент, участок, слой или раздел от другого элемента, компонента, участка, слоя или раздела. Таким образом, первый элемент, компонент, участок, слой или раздел, обсуждаемые ниже, можно называть вторым элементом, компонентом, участком, слоем или разделом, не отступая от принципов представленных вариантов осуществления.

[14] Следует понимать, что термины «содержит» и/или «содержащий» или «включает» и/или «включающий», используемые в описании, указывают на присутствие указанных признаков, участков, целых чисел, этапов, действий, элементов и/или компонентов, но не исключают наличия дополнительных одного или более других признаков, участков, целых чисел, этапов, действий, элементов, компонентов и/или групп.

[15] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевает ограничения. Дополнительно следует понимать, что термины, такие как определенные в обычно используемых словарях, следует интерпретировать как имеющие значения, согласующиеся с их значениями в контексте соответствующей области техники и настоящего изобретения, и не следует интерпретировать в идеализированном или поверхностном формальном смысле, если в данном документе явно не указано иное.

[16] В контексте данной заявки, если только иное явно не указано в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, приведенное ниже. Дополнительные определения приведены в тексте заявки. В случаях, когда термин явным образом не определен в данном документе, этот термин имеет значение, известное специалисту в данной области техники в случае применения этого термина в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

[17] Форма единственного числа относится к одному или более чем одному (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам, если из контекста явно не следует иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Дополнительные аспекты будут приведены частично в нижеследующем описании и частично станут очевидными из описания.

[18] В одном варианте осуществления предложен агент, содержащий:

связывающий антитело фрагмент,

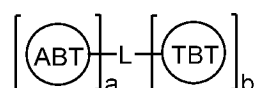
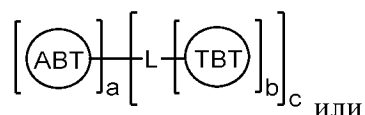
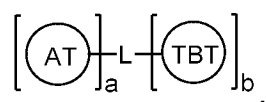
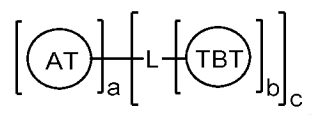
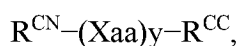
связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта, и

необязательно, линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент.

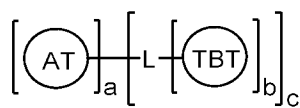
[19] Связывающий антитело фрагмент может представлять собой фрагмент гликан-специфического антитела IgG. Фрагмент гликан-специфического антитела IgG может быть сконструирован для связывания с галактозо-дефицитным IgA1 (Gd-IgA1). В одном варианте осуществления фрагмент гликан-специфического антитела IgG может представлять собой фрагмент рекомбинантного антитела IgG (rIgG). В другом варианте осуществления фрагмент гликан-специфического антитела IgG может быть выделен из сыворотки пациента с IgA-нефропатией.

[20] Заявленные в данном документе бифункциональные соединения селективно связываются с галактозо-дефицитным IgA1 в циркуляции и образуют белковый комплекс, который затем связывает клеточный рецептор и подвергается эндоцитозу и разрушению. Благодаря этому механизму галактозо-дефицитный IgA1 элиминируется из циркуляции гепатоцитами, макрофагами или клетками другого типа, приводя, таким образом, к снижению уровня галактозо-дефицитного IgA1 с потенциальным ослаблением симптомов IgAN. В определенных случаях галактозо-дефицитный IgA1 может элиминироваться, приводя к существенному уменьшению симптомов или даже к излечению или устранению IgAN.

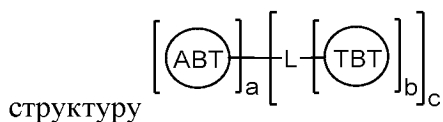
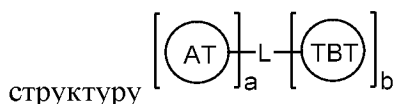
[21] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены агенты, имеющие структуру:



или их соль. В некоторых вариантах осуществления агент имеет структуру



или ее соли. В некоторых вариантах осуществления агент имеет



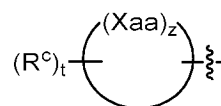
имеет структуру $\left[\text{ABT} \right]_a \text{---L---} \left[\text{TBT} \right]_b$ или ее соли. В некоторых вариантах осуществления

каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент независимо имеет структуру $-(R^{CN}-(Xaa)_y-R^{CC})$ или ее солевой формы. В вышеуказанных структурах a, b и c могут независимо представлять собой целое число, равное 1 или больше.

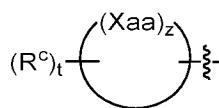
[22] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой универсальный связывающий антитело фрагмент.

[23] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент содержит один или более аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит пептидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой связывающий антитело фрагмент содержит один или более природных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления такой связывающий антитело фрагмент содержит один или более неприродных аминокислотных остатков.

[24] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой циклический пептидный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит

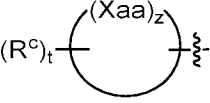


или ее солевую форму. В некоторых вариантах осуществления связывающий

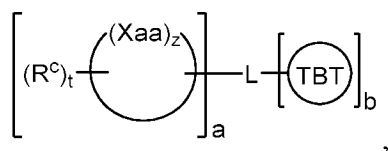


антитело фрагмент представляет собой или ее солевую форму. В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий антитело фрагмент в агенте независимо

представляет собой или содержит  или ее солевую форму. В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий антитело фрагмент в агенте независимо

представляет собой  или ее солевую форму. В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий антитело фрагмент в агенте получен из одного и того же связывающего антитело фрагмента или его солевой формы.

[25] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I-a**:



I-a

или его соль, где:

каждый Хаа независимо представляет собой остаток аминокислоты или аминокислотный аналог;

t равно 0–50;

z равно 1–50;

L представляет собой линкерный фрагмент;

TBT представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент;

каждый R^c независимо представляет собой –L^a–R’;

каждое из a и b независимо равно 1–200;

каждый L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C₁–C₂₀ алифатического или C₁–C₂₀ алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены –C(R’)₂–, –Cu–, –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 –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;

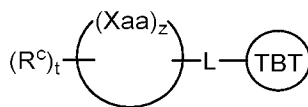
каждый R независимо представляет собой –H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатического, C₁₋₃₀ гетероалифатического фрагмента, имеющего 1–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильного, C₆₋₃₀ арилалифатического, C₆₋₃₀ арилгетероалифатического фрагмента, имеющего 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 вместе образуют ковалентную связь или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо вместе с этим атомом образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, 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 вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к промежуточным атомам, 0–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[26] В некоторых вариантах осуществления a равно 1. В некоторых вариантах осуществления b равно 3. В некоторых вариантах осуществления a равно 1 и b равно 3, и при



этом соединение формулы I-a имеет структуру

[27] В некоторых вариантах осуществления каждый остаток, например, Xaa, независимо представляет собой остаток аминокислоты или аминокислотный аналог, при этом аминокислота или аминокислотный аналог имеет структуру $H-L^{a1}-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-L^{a2}-H$ или ее соли. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет структуру $NH(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COOH$ или ее соли. В некоторых вариантах осуществления

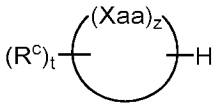
аминокислотный аналог имеет структуру $H-L^{a1}-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-L^{a2}-H$ или ее соли. В некоторых вариантах осуществления в таком аминокислотном аналоге первый $-L^{a1}-$ (связанный с $-H$ в формуле) не представляет собой $-N(R^{a1})-$ (например, представляет собой необязательно замещенный двухвалентный C_{1-6} алифатический фрагмент). В некоторых вариантах осуществления в $H-L^{a1}-L^{a1}-$, $-L^{a1}-L^{a1}-$ связывается с $-H$ посредством атома, который не является азотом. В некоторых вариантах осуществления в $-L^{a2}-L^{a2}-H$, $-L^{a2}-L^{a2}-$ не связан с $-H$ посредством $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления каждый остаток, например каждый Хаа в формуле I-a, независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы A-I.

[28] В некоторых вариантах осуществления каждый Хаа независимо имеет структуру $-L^{a1}-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-L^{a2}-$. В некоторых вариантах осуществления каждый Хаа независимо имеет структуру $-L^{aX1}-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-L^{aX2}-$, где L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-NH-$, необязательно замещенный $-CH_2-$, $-N(R^{a1})-$ или $-S-$, L^{aX2} представляет собой необязательно замещенный $-NH-$, необязательно замещенный $-CH_2-$, $-N(R^{a1})-$ или $-S-$, а каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-NH-$ или $-N(R^{a1})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{aX1} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$ или $-S-$. В некоторых вариантах осуществления L^{aX2} представляет собой необязательно замещенный $-NH-$, необязательно замещенный $-CH_2-$, $-N(R^{a1})-$ или $-S-$. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный $-CH_2-$ представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный $-CH_2-$ не представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{aX2} представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления каждый Хаа независимо имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$.

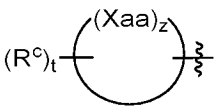
[29] Во многих вариантах осуществления два или более остатков, например два или более остатков Хаа, связаны вместе с образованием одной или более циклических структур. Остатки могут быть связаны, необязательно посредством линкера (например, L^T), в любых подходящих положениях. Например, связь между двумя остатками может соединять каждый остаток независимо в его N-конце, C-конце, точке на остоле или точке боковой цепи и т. д. В некоторых вариантах осуществления две или более боковых цепей остатков, например в соединения формулы I-a, (например, R^{a2} или R^{a3} одного аминокислотного остатка с R^{a2} или

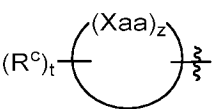
R^{a3} другого аминокислотного остатка) необязательно образуют вместе мостик, например, в некоторых вариантах осуществления два остатка цистеина образуют мостик $-S-S-$, что обычно наблюдается в природных белках. В некоторых вариантах осуществления образованный мостик имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a , описанный в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления каждый конец L^b независимо соединен с остовным атомом циклического пептида (например, кольцевым атомом кольца, образуемого $-(Xaa)_z-$ в формуле I-a). В некоторых вариантах осуществления L^b содержит группу R (например, когда метиленовое звено L^b замещено $-C(R)_2-$ или $-N(R)-$), при этом группа R вместе с группой R, присоединенной к остовному атому (например, R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} и т. д., если это R), и их промежуточными атомами образует кольцо. В некоторых вариантах осуществления L^b соединен с кольцом, например, кольцом, образованным $-(Xaa)_z-$ в формуле I-a, посредством боковой цепи аминокислотного остатка (например, Xaa в формуле I-a). В некоторых вариантах осуществления такая боковая цепь содержит аминокгруппу или карбоксильную группу. В некоторых вариантах осуществления L^T представляет собой L^b , описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связь, например L^b или L^T , соединяет боковую цепь с N-концом или C-концом остатка. В некоторых вариантах осуществления связь соединяет боковую цепь с аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах осуществления связь соединяет боковую цепь с альфа-аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах осуществления, как проиллюстрировано в данном документе, связь, например L^b или L^T , представляет собой $-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-CH_2-$ связан с боковой цепью, например связан с $-S-$ остатка цистеина, а $-C(O)-$ связан с аминокгруппой, например альфа-аминокгруппой остатка. В некоторых вариантах осуществления 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-атомом остатка. В некоторых вариантах осуществления $-NH-$ принадлежит альфа-аминокгруппе остатка, например N-концевого остатка.

[30] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

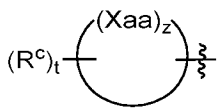
связывающий антитело фрагмент ( связывается с антителом). В некоторых

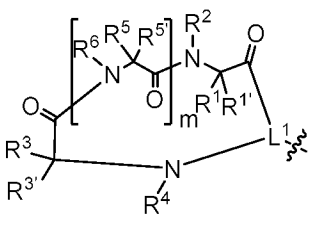
вариантах осуществления  представляет собой универсальный связывающий

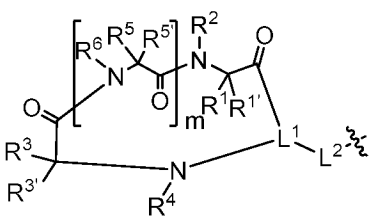
антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления  представляет собой универсальный связывающий антитело фрагмент, который может связываться с антителами, имеющими разные Fab-области. В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой универсальный связывающий антитело фрагмент, который может связываться с Fc-областью. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело

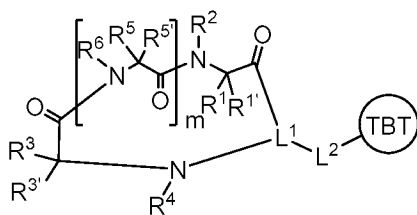
фрагмент, имеющий структуру , может связываться с Fc-областью, связанной с Fc-рецептором. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,

например связывающего антитело фрагмента, имеющего структуру , имеет

структуру . В некоторых вариантах осуществления

имеет структуру .

[31] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 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, а 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 вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^3 и $R^{3'}$ необязательно вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

группа R^5 и группа $R^{5'}$, присоединенные к одному атому углерода, необязательно вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

две группы R^5 необязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют C_{1-10} необязательно замещенную двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, при этом 1–3 метиленовых звена 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 или серы;

каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-3} алифатический фрагмент;

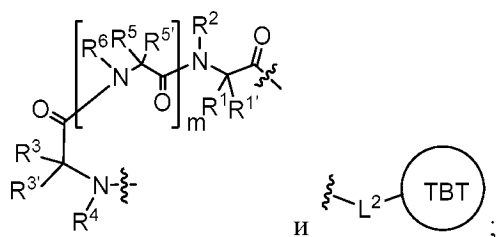
каждый из R^2 , R^4 и R^6 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алифатический фрагмент; или

R^2 и R^1 необязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^4 и R^3 необязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

группа R^6 и ее смежная группа R^5 необязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

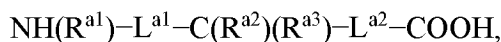
L^1 представляет собой трехвалентный линкерный фрагмент, который соединяет



L^2 представляет собой ковалентную связь или C_{1-30} необязательно замещенную двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, при этом 1–10 метиленовых звена цепи независимо и необязательно замещены $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-(CH_2OCH_2)_n-$, $-(OCH_2CH_2)_n-$ или $-Cu^1-$, где каждый $-Cu^1-$ независимо представляет собой 5–6-членный гетероариленил с 1–4 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода или серы;

ТВТ представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент; и
каждое из m и n независимо равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет структуру формулы А-I:



А-I

или ее соли, где:

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

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

каждый L^{a} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $\text{-C}(\text{R}')_2\text{-}$, $\text{-C}_y\text{-}$, -O- , -S- , -S-S- , $\text{-N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{-}$, $\text{-C}(\text{S})\text{-}$, $\text{-C}(\text{NR}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $\text{-S}(\text{O})\text{-}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{S-}$ или $\text{-C}(\text{O})\text{O-}$;

каждый $\text{-C}_y\text{-}$ 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 -R , $\text{-C}(\text{O})\text{R}$, $\text{-CO}_2\text{R}$ или $\text{-SO}_2\text{R}$;

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатического, C_{1-30} гетероалифатического фрагмента, имеющего 1–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатического, C_{6-30} арилгетероалифатического фрагмента, имеющего 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 вместе образуют ковалентную связь или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо вместе с этим

атомом образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, 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 вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к промежуточным атомам, 0–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[32] В некоторых вариантах осуществления остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COO-$ или полученной из нее соли.

[33] В некоторых вариантах осуществления аминокислотный аналог представляет собой соединение, в котором аминогруппа и/или карбоксильная группа независимо замещены необязательно замещенным алифатическим или гетероалифатическим фрагментом. Как будет очевидно для специалистов в данной области техники, многие аминокислотные аналоги, которые имитируют структуры, свойства и/или функции аминокислот, описаны в данной области техники и могут использоваться в соответствии с настоящим изобретением, например, в различных фрагментах. В некоторых вариантах осуществления одна или более пептидных групп необязательно и независимо замещены непептидными группами. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный фрагмент в полипептиде или пептиде замещен фрагментом аминокислотного аналога.

Агенты MATE

[34] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен агент, содержащий:

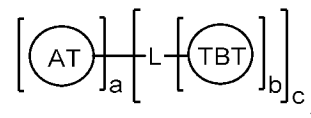
фрагмент антитела,
связывающий клеточный рецептор фрагмент и
необязательно, линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и
связывающий клеточный рецептор фрагмент.

[35] Такой агент может называться агентом MATE или MATE. Агенты MATE описаны, например, в международной заявке № PCT/US2020/061127, поданной 18 ноября 2020 г., и предварительной заявке США № 63/146584, поданной 6 февраля 2021 г., содержание каждой из которых в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки. В некоторых

вариантах осуществления агент содержит фрагмент антитела, связывающий клеточный рецептор фрагмент и линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент.

[36] Связывающий антитело фрагмент может представлять собой фрагмент гликан-специфического антитела IgG. Фрагмент гликан-специфического антитела IgG может быть сконструирован для связывания с галактозо-дефицитным IgA1 (Gd-IgA1). В одном варианте осуществления фрагмент гликан-специфического антитела IgG может представлять собой фрагмент рекомбинантного антитела IgG (rIgG). В другом варианте осуществления фрагмент гликан-специфического антитела IgG может быть выделен из сыворотки пациента с IgA-нефропатией.

[37] В некоторых вариантах осуществления агент имеет структуру формулы **М-I**:



М-I

или ее фармацевтически приемлемой соли, где:

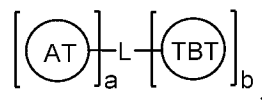
каждое из a, b и c независимо равно 1–200;

каждый АТ независимо представляет собой фрагмент антитела;

L представляет собой линкерный фрагмент; и

каждый ТВТ независимо представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления агент имеет структуру формулы **М-II**:



М-II

или ее фармацевтически приемлемой соли, где:

каждое из a и b независимо равно 1–200;

каждый АТ независимо представляет собой фрагмент антитела;

L представляет собой линкерный фрагмент; и

каждый ТВТ независимо представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления агент содержит один и не более одного фрагмента антитела. В некоторых вариантах осуществления один или не более чем один

фрагмент антитела связан с линкерным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления а равно 1. В некоторых вариантах осуществления агент содержит два или более фрагментов антитела. В некоторых вариантах осуществления два или более фрагментов антитела связаны с одним линкерным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления а равно 2 или более. В некоторых вариантах осуществления один и не более чем один связывающий клеточный рецептор фрагмент связан с линкерным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления b равно 1. В некоторых вариантах осуществления два или более связывающих клеточный рецептор фрагментов связаны с одним линкерным фрагментом. В некоторых вариантах осуществления b равно 2 или более. В некоторых вариантах осуществления агент содержит один и не более одного связывающего клеточный рецептор фрагмента. В некоторых вариантах осуществления с равно 1. В некоторых вариантах осуществления b равно 1 и с равно 1. В некоторых вариантах осуществления а равно 1, b равно 1 и с равно 1. В некоторых вариантах осуществления агент содержит два или более связывающих мишень фрагментов. В некоторых вариантах осуществления b равно 2 или более и с равно 1. В некоторых вариантах осуществления b равно 2 или более и с равно 2 или более. В некоторых вариантах осуществления b равно 1 или и с равно 2 или более.

[38] В некоторых вариантах осуществления с равно 1–20, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–15. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–10. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–9. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–8. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–7. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–6. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–5. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления с равно 1–2. В некоторых вариантах осуществления с равно 1. В некоторых вариантах осуществления с равно 2. В некоторых вариантах осуществления с равно 3. В некоторых вариантах осуществления с равно 4. В некоторых вариантах осуществления с равно 5. В некоторых вариантах осуществления с равно 6. В некоторых вариантах осуществления с равно 7. В некоторых вариантах осуществления с равно 8. В некоторых вариантах осуществления с равно 9.

[39] В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент в агенте является одинаковым. В некоторых вариантах осуществления каждый линкерный фрагмент, соединяющий связывающий клеточный рецептор фрагмент с

антителом, является одинаковым. В некоторых вариантах осуществления ТВТ в агенте являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления $-L-(ТВТ)_b$ являются одинаковыми.

[40] В некоторых вариантах осуществления b равно 1. В некоторых вариантах осуществления c равно 1. В некоторых вариантах осуществления c равно двум или более. В некоторых вариантах осуществления c равно 2. Для специалистов в данной области техники очевидно, что для конъюгации фрагментов антитела со связывающими мишень фрагментами можно использовать различные технологии (например, определенные технологии, используемые для получения конъюгатов антитело – лекарственный препарат) в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с фрагментами антитела посредством групп определенного типа и/или аминокислотных остатков. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с остатками лизина, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с остатками цистеина, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с остатками неприродной аминокислоты, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены технологии для селективного связывания связывающих мишень фрагментов с определенными конкретными аминокислотными остатками, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии позволяют селективно соединять связывающие мишень фрагменты с определенными типами аминокислотных остатков, например остатками лизина, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии позволяют селективно соединять связывающие мишень фрагменты с конкретными сайтами фрагментов антитела, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии позволяют селективно соединять связывающие мишень фрагменты с определенными типами аминокислотных остатков в конкретных сайтах, необязательно посредством линкерных фрагментов. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующими им аминокислотными остатками, необязательно посредством линкерных фрагментов. Например,

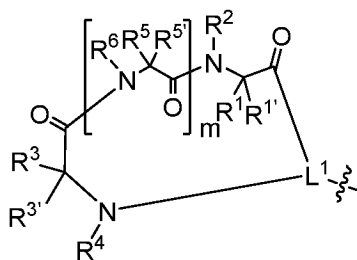
в некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующими им аминокислотными остатками, необязательно посредством линкерных фрагментов. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты соединены с K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующими им аминокислотными остатками, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент соединен с конкретным аминокислотным остатком или сайтом, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент независимо соединен с конкретным аминокислотным остатком или сайтом, необязательно посредством линкера. Как очевидно для специалистов в данной области техники, агент на основе антитела может содержать более одного конкретного сайта (например, по одному на каждой из более чем одной цепи (например, одной или каждой тяжелой цепи)). В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела содержит две тяжелые цепи, и при этом каждый из одного или обоих аминокислотных остатков или соответствующих им аминокислотных остатков независимо соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления соединен один и не более одного. В некоторых вариантах осуществления с равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединены оба. В некоторых вариантах осуществления с равно 2. В некоторых вариантах осуществления оба связывающих мишень фрагмента и/или оба линкерных фрагмента (при наличии) являются одинаковыми.

Связывающие антитело фрагменты

[41] Различные связывающие антитело фрагменты, включая универсальные связывающие антитело фрагменты, можно использовать в соответствии с настоящим изобретением. Некоторые связывающие антитело фрагменты и технологии для идентификации и/или оценки связывающих антитело фрагментов описаны в WO2019/023501 и WO2019/136442, каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Для специалистов в данной области техники очевидно, что дополнительные известные в данной области техники технологии могут подходить для идентификации и/или оценки связывающих антитело фрагментов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело

фрагмент содержит один или более аминокислотных остатков, каждый из которых независимо является природным или не природным.

[42] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), имеет структуру



или образованной из нее соли, где:

каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 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, а 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 вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^3 и R^3' необязательно вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

группа R^5 и группа R^5' , присоединенные к одному атому углерода, необязательно вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное

необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или две группы R^5 обязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют C_{1-10} обязательно замещенную двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную углеводородную цепь, при этом 1–3 метиленовых звена цепи независимо и обязательно 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 или серы;

каждый из R^1 , R^3 и R^5 независимо представляет собой водород или обязательно замещенный C_{1-3} алифатический фрагмент;

каждый из R^2 , R^4 и R^6 независимо представляет собой водород или обязательно замещенный C_{1-4} алифатический фрагмент; или

R^2 и R^1 обязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное обязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^4 и R^3 обязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное обязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; или

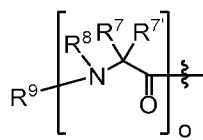
группа R^6 и ее смежная группа R^5 обязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное обязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

L^1 представляет собой трехвалентный линкерный фрагмент; и

каждое из m и n независимо равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20.

[43] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой необязательно замещенную трехвалентную группу, выбранную из C_1 - C_{20} алифатического или C_1 - C_{20} алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C(R^7)_2-$, $-C\gamma-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R^7)-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR^7)-$, $-C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)N(R^7)-$, $-N(R^7)C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^7)-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$. В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой $-(CH_2CH_2O)_{2-4}-$ или $-(CH_2CH_2O)_2-$.

[44] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), имеет структуру



или образованной из нее соли, где:

каждый из R^7 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатического, 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, а 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 атому углерода, необязательно вместе со своим промежуточным атомом углерода образуют 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое карбоциклическое кольцо или 3–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

каждый из R^7 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-3} алифатический фрагмент;

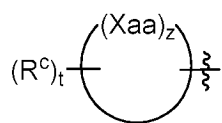
каждый из R^8 независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-4} алифатический фрагмент, или:

группа R^8 и ее смежная группа R^7 необязательно вместе со своими промежуточными атомами образуют 4–8-членное необязательно замещенное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, имеющее 1–2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; и

R^9 представляет собой водород, необязательно замещенный C_{1-3} алифатический фрагмент или $-C(O)-$.

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

[46] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), представляет собой или содержит циклический пептидный фрагмент, например фрагмент, имеющий структуру



или образованной из нее соли, где:

каждый Xaa независимо представляет собой остаток аминокислоты или аминокислотный аналог;

t равно 0–50;

z равно 1–50;

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

каждый L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_{20} алифатического или C_1-C_{20} алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых

звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C(R')_2-$, $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$;

каждый $-Cu-$ 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 $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$ или $-SO_2R$;

каждый R независимо представляет собой $-H$ или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-30} алифатического, C_{1-30} гетероалифатического фрагмента, имеющего 1–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатического, C_{6-30} арилгетероалифатического фрагмента, имеющего 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 вместе образуют ковалентную связь или:

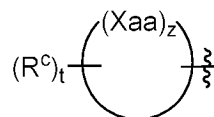
две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо вместе с этим атомом образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому, 0–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к промежуточным атомам, 0–10 гетероатомов.

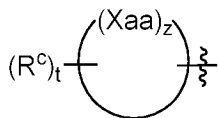
[47] В некоторых вариантах осуществления гетероатом независимо выбран из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

[48] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)_z-$ или образованную из нее соль, где каждая

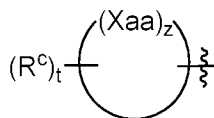
переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)_z-$ или образованную из нее соль, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)_z-$ или образованную из нее соль, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий



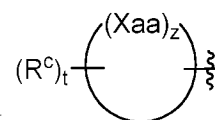
антитело фрагмент представляет собой или содержит или образованную из нее соль, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой или



содержит или образованную из нее соль, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело



фрагмент, представляет собой или содержит или образованную из нее соль, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный



связывающий антитело фрагмент, представляет собой $R^c-(Xaa)_z-$ или образованную из них соль, и представляет собой или содержит пептидное звено. В некоторых вариантах осуществления $-(Xaa)_z-$ представляет собой или содержит пептидное звено. В некоторых вариантах осуществления аминокислотные остатки могут образовывать мостики, например соединения, образуемые боковыми цепями, необязательно посредством линкерных фрагментов (например, L); например, как во многих полипептидах, остатки цистеина могут образовывать дисульфидные мостики. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит аминокислотный остаток (например, при физиологическом pH около 7,4, «положительно заряженный аминокислотный остаток, Xaa^P »), например остаток

аминокислоты формулы **A-I**, который имеет положительно заряженную боковую цепь. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит R. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Хаа представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит APAR. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит RAPA. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит аминокислотный остаток, например остаток аминокислоты формул **A-I**, который имеет боковую цепь, содержащую ароматическую группу («ароматический аминокислотный остаток», Хаа^A). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит W. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток и ароматический аминокислотный остаток. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^AХааХаа^PХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^PХаа^PХааХаа^A. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^PХаа^AХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит два или более Хаа^PХаа^AХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^PХаа^AХаа^PХааХаа^PХаа^AХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^PХаа^PХаа^AХаа^AХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит Хаа^PХаа^PХаа^PХаа^A. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит два или более Хаа^AХаа^AХаа^P. В некоторых вариантах осуществления пептидный остаток содержит один или более остатков пролина. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит HWRGWA. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит WGRR. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит RRGW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит NKFRGKYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит NRFRGKYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит NARKFYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит NARKFYKG. В

некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит HWRGWV. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит KHFRNKD. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит положительно заряженный аминокислотный остаток, ароматический аминокислотный остаток и аминокислотный остаток, например остаток аминокислоты формулы **A-I**, который имеет отрицательно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH около 7,4, «отрицательно заряженный аминокислотный остаток, Хаа^N). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит RHRFNKD. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой RHRFNKD. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит TY. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой TY. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит TYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой TYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит RTY. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой RTY. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит RTYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой RTYK. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из PAM. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит WHL. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой WHL. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит WXL, где X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий -COOH, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит WDL. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой WDL. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит ELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой ELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит GELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой GELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из AWHLGELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит AWHLGELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой

или содержит последовательность, выбранную из AWDLGELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит AWDLGELVW. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит AWXLGELVW, где X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-COOH$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DCAWHLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит DCAWHLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DCAWXLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-COOH$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит DCAWXLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-COOH$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления X содержит $-COOH$, или его соль или активированную форму в своей боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из DCAWDLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит DCAWDLGELVWCT, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из Fc-III. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет

собой или содержит Fc-III. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWXLGELVW}$, где X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-\text{COOH}$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWXLGELVW}$, где X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-\text{COOH}$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWDLGELVW}$. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWDLGELVW}$. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWHLGELVW}$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PAWHLGELVW}$ (например, FcBP-1), где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcBP-1. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PDCAWXLGELVWCT}$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-\text{COOH}$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит ${}^{\text{D}}\text{P}^{\text{L}}\text{PDCAWXLGELVWCT}$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-\text{COOH}$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из

$D^L P^L PDCAWHLGELVWCT$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит $D^L P^L PDCAWHLGELVWCT$ (например, FcBP-2), где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из $D^L P^L PDCAWDLGELVWCT$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит $D^L P^L PDCAWDLGELVWCT$, где два остатка цистеина могут образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcBP-2. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из CDCAWXLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-COOH$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит CDCAWXLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках, а X представляет собой аминокислотный остаток, описанный в данном документе, например, подходящий для соединения с другим фрагментом (например, аминокислотный остаток, содержащий $-COOH$, или его соль или активированная форма, такая как D, E и т. д.). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из CDCAWHLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит CDCAWHLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых

вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из CDCAWDLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит CDCAWDLGELVWCTC, где первый и последний остатки цистеина и два цистеина в середине последовательности, каждый, могут независимо образовывать дисульфидную связь, встречающуюся в природных белках. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из Fc-III-4c. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит последовательность, выбранную из FcRM. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено представляет собой или содержит циклическое пептидное звено. В некоторых вариантах осуществления циклическое пептидное звено содержит амидную группу, образованную аминокислотной боковой цепи и С-концевой группой $-COOH$. Для специалистов в данной области техники очевидно, что в различных вариантах осуществления, когда пептидное звено соединено с другим фрагментом, аминокислотный остаток пептидного звена может быть соединен в различных положениях, например, в его остове, боковой цепи и т. д. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток модифицирован для соединения. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток замещен другим подходящим остатком для соединения с сохранением при этом одного или более свойств и/или видов активности пептидного звена (например, связывания с антителом, как описано в данном документе). Например, в некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток замещен аминокислотным остатком с боковой цепью, содержащей $-COOH$, или ее солью или активированной формой (например, боковой цепью, представляющей собой $-CH_2-COOH$ или ее соль или активированную форму). Как проиллюстрировано в данном документе, в различных последовательностях Н может быть замещен D (например, в различных пептидных звеньях, содержащих WHL). В некоторых вариантах осуществления пептидное звено соединено с другим фрагментом посредством $-COOH$, или ее соли или активированной формы, например, посредством образования, например, $-CON(R')$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления $-COOH$ находится в боковой цепи аминокислотного остатка. В некоторых вариантах осуществления в описанной в данном документе

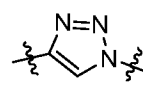
последовательности (например, DCAWHLGELVWCT), 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно замещены другим аминокислотным остатком, 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно удалены и/или 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно вставлены. В некоторых вариантах осуществления пептидный фрагмент соединен с остатком молекулы через свой N-конец. В некоторых вариантах осуществления он соединен с остатком молекулы через свой C-конец. В некоторых вариантах осуществления он соединен с остатком молекулы через боковую цепь аминокислотного остатка (например, различных остатков X, как описано в настоящем изобретении). В некоторых вариантах осуществления два остатка цистеина могут независимо и необязательно образовывать дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления общее число замещений, делеций и вставок составляет не более 10 (например, 0 или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). В некоторых вариантах осуществления общее число равно 0. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 1. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 3. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 4. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 5. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 6. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 7. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 8. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 9. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 10. В некоторых вариантах осуществления отсутствуют вставки. В некоторых вариантах осуществления отсутствуют делеции.

[49] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент содержит или имеет структуру DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где два остатка C связаны –S–S–. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент содержит или имеет структуру DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где N-конец кэпирован R–C(O)–. В некоторых вариантах осуществления, где R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент соединен с остатком молекулы через свой C-конец.

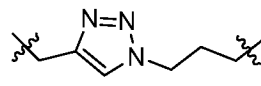
[50] В некоторых вариантах осуществления $-(X_{aa})_z-$ представляет собой или содержит $[X^1]_{p1}[X^2]_{p2}-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-[X^{13}]_{p13}-[X^{14}]_{p14}[X^{15}]_{p15}[X^{16}]_{p16}$, где каждый из $X^1, X^2,$

$X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$ и X^{13} независимо представляет собой аминокислотный остаток, например аминокислоты формулы **A-I**, а каждое из p_1, p_2, p_3, p_4, p_5 и p_6 независимо равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления 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 осуществления 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 осуществления 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 неприродный аминокислотный остаток, как описано в настоящем изобретении.

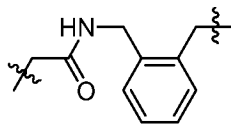
[51] В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит функциональную группу в аминокислотном остатке, которая может реагировать с функциональной группой другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит аминокислотный остаток с боковой цепью, которая содержит функциональную группу, которая может реагировать с другой функциональной группой боковой цепи другого аминокислотного остатка с образованием связи (например, смотрите фрагменты, описанные в таблице A-1, таблице 1 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления функциональная группа одного аминокислотного остатка соединена с функциональной группой другого аминокислотного остатка с образованием связи (или мостика). Связи соединены с атомами остова пептидных звеньев и не содержат атомы остова. В некоторых вариантах осуществления пептидное звено содержит связь, образованную двумя боковыми цепями несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления связь соединена с двумя атомами остова двух несоседних аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления оба атома остова, соединенные со связью, представляют собой атомы углерода. В некоторых вариантах осуществления связь имеет структуру L^b , где L^b представляет собой L^a , описанный в настоящем изобретении, где L^a не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-Su-$. В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-Su-$, где $-Su-$ представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ представляет собой

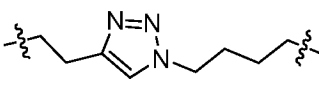


вариантах осуществления L^a представляет собой



осуществления такой L^a может быть образован группой $-N_3$ боковой цепи одного аминокислотного остатка и $-≡-$ боковой цепи другого аминокислотного остатка. В некоторых вариантах осуществления связь образована посредством соединения двух тиольных групп, например, двух остатков цистеина. В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-S-S-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления связь образована посредством соединения аминогруппы (например, $-NH_2$ в боковой цепи остатка лизина) и карбоксильной группы (например, $-COOH$ в боковой цепи остатка аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты). В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-C(O)-N(R')$. В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-C(O)-NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-CH_2CONH-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L^a содержит $-C(O)-N(R')$, где R' представляет собой R и вместе с группой R на пептидном остове образует кольцо (например, в А-34). В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-(CH_2)_2-N(R')-CO-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ представляет собой необязательно замещенный фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-Su-$ представляет собой необязательно замещенный 1,2-фенилен.

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

вариантах осуществления L^a представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой необязательно замещенный двухвалентный C_{2-20} алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой необязательно замещенный $-(CH_2)_9-CH=CH-(CH_2)_9-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_3-$.

[52] В некоторых вариантах осуществления два аминокислотных остатка, соединенных со 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 (за исключением двух аминокислотных остатков, соединенных со связью). В некоторых вариантах осуществления число равно 1. В некоторых вариантах осуществления число равно 2. В некоторых вариантах осуществления число равно 3. В некоторых вариантах осуществления число равно 4. В некоторых вариантах осуществления число равно 5. В некоторых вариантах осуществления число равно 6. В некоторых вариантах осуществления число равно 7. В некоторых вариантах осуществления

число равно 8. В некоторых вариантах осуществления число равно 9. В некоторых вариантах осуществления число равно 10. В некоторых вариантах осуществления число равно 11. В некоторых вариантах осуществления число равно 12. В некоторых вариантах осуществления число равно 13. В некоторых вариантах осуществления число равно 14. В некоторых вариантах осуществления число равно 15.

[53] В некоторых вариантах осуществления каждое из p1, p2, p13, p14, p15 и p16 равно 0. В некоторых вариантах осуществления $-(Xaa)_z-$ 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;

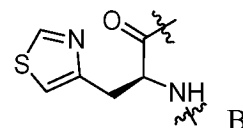
X^6 представляет собой Xaa^A или Xaa^P ;

X^9 представляет собой Xaa^N ; и

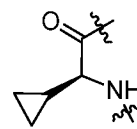
X^{12} представляет собой Xaa^A или Xaa^P .

[54] В некоторых вариантах осуществления 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 настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Xaa^A или Xaa^P . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой аминокислотный остаток, чья боковая цепь содержит необязательно замещенное насыщенное, частично насыщенное или ароматическое

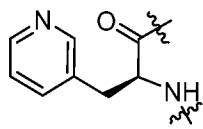
кольцо. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой



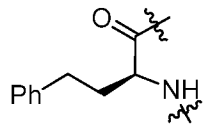
в некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой



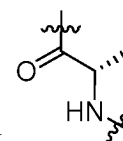
В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой His. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления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



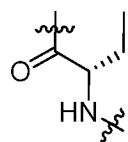
. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой



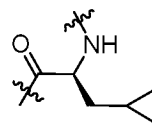
. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^7 , X^{10} и X^{11} независимо представляет собой аминокислотный остаток с гидрофобной боковой цепью («гидрофобный аминокислотный остаток», X_{aa}^H). В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет



собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой Met. В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой X_{aa}^H . В некоторых



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

[55] В некоторых вариантах осуществления $-(X_{aa})_z-$ 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;

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

L^b представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_{20} алифатического или C_1-C_{20} алифатического фрагмента, имеющего 1–5

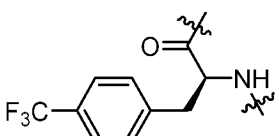
гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$, где L^b связан с атомом остова одного аминокислотного остатка и атомом остова другого аминокислотного остатка и не содержит атомов остова;

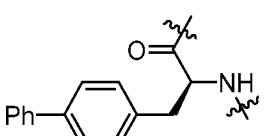
X^6 представляет собой Xaa^A или Xaa^P ;

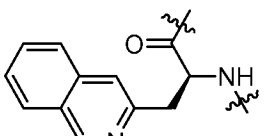
X^9 представляет собой Xaa^N ; и

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

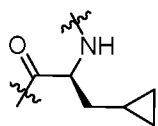
[56] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления два несоседних аминокислотных остатка соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления X^5 и X^{10} соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствует одна связь L^b . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой His. В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления X^{12}

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^{12}

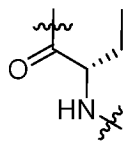
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^{12}

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

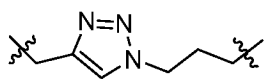
осуществления X^7 представляет собой



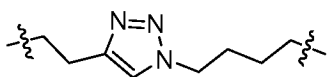
X^{11} представляет собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой



В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Gly. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой Lys. В некоторых вариантах осуществления $-COOH$ из X^{12} образует амидную связь с аминогруппой боковой цепи Lys (X^3), а другая аминогруппа Lys (X^3) соединена с линкерным фрагментом, а затем со связывающим антитело фрагментом. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой



В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой



В некоторых вариантах осуществления L^b соединяет два альфа-атома углерода двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления как X^5 , так и X^{10} представляют собой Cys, а две группы $-SH$ их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$).

[57] В некоторых вариантах осуществления $-(X_{aa})_z-$ 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 представляет собой аминокислотный остаток;

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

L^b представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1-C_{20} алифатического или C_1-C_{20} алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$, где L^b связан с атомом остова одного аминокислотного остатка и атомом остова другого аминокислотного остатка и не содержит атомов остова;

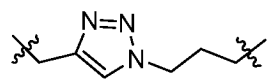
X^4 представляет собой X_{aa}^A ;

X^5 представляет собой X_{aa}^A или X_{aa}^P ;

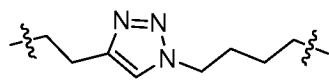
X^8 представляет собой X_{aa}^N ; и

X^{11} представляет собой X_{aa}^A .

[58] В некоторых вариантах осуществления 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 представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления два несоседних аминокислотных остатка соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствует одна связь L^b . В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^{12} соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой

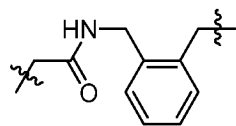


. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой

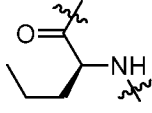
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления R' вместе с группой R на атоме остова, так что $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ является связанным, образуют кольцо, например, как в A-34. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является моноциклическим. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой

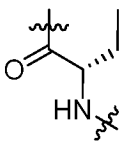


. В некоторых вариантах осуществления L^b соединяет два альфа-атома

углерода двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой X_{aa}^A . В некоторых вариантах осуществления X^4 представляет собой Tug. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой X_{aa}^A . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой X_{aa}^P . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой His. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Glu. X^{11} представляет собой Tug. В некоторых вариантах осуществления как X^2 , так и X^{12} представляют собой Cys, а две группы $-\text{SH}$ 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 осуществления каждый из X^3 , X^6 , X^9 и X^{10} независимо представляет собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой X_{aa}^H . В некоторых

вариантах осуществления X^3 представляет собой Ala. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Leu. В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Leu. В некоторых вариантах осуществления

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

вариантах осуществления X^{10} представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой Gly. В некоторых вариантах осуществления p_1 равно 1. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления p_{13} равно 1. В некоторых вариантах осуществления p_{14} , p_{15} и p_{16} равны 0. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой аминокислотный остаток, содержащий полярную незаряженную боковую цепь (например при физиологическом pH, «полярный незаряженный аминокислотный остаток, Хаа^L). В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Thr. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления p_{13} равно 0. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой (*R*)- $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой (*S*)- $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

[59] В некоторых вариантах осуществления $-(\text{Xaa})_z-$ 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 представляет собой аминокислотный остаток;

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

L^b представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C_1 - C_{20} алифатического или C_1 - C_{20} алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$

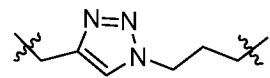
или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, где L^b связан с атомом остова одного аминокислотного остатка и атомом остова другого аминокислотного остатка и не содержит атомов остова;

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

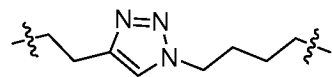
X^8 представляет собой Xaa^N ; и

X^{11} представляет собой Xaa^A .

[60] В некоторых вариантах осуществления 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 представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления два несоседних аминокислотных остатка соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствует одна связь L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствуют две или более связей L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствуют две связи L^b . В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^{12} соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления X^4 и X^9 соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления X^4 и X^{10} соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой

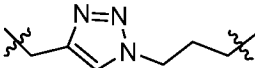


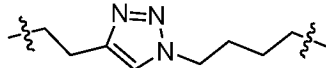
. В некоторых вариантах осуществления L^b представляет собой



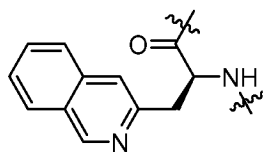
. В некоторых вариантах осуществления как X^2 , так и X^{12}

представляют собой Cys, а две группы $-\text{SH}$ 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 осуществления как X^4 , так и X^{10} представляют собой Cys, а две группы $-\text{SH}$ 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 осуществления X^4 и X^9

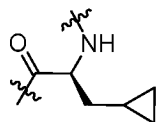
соединены L^b , где L^b представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления X^4 и X^9 соединены L^b , где L^b представляет собой . В

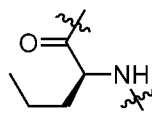
некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Xaa^A . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Xaa^P . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой His. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой Trp. В некоторых вариантах осуществления X^{11}



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^{12} соединены L^b , где L^b представляет собой $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^b соединяет два альфа-атома углерода двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления каждый из X^3 , X^6 и X^9 независимо представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой Ala. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Leu. В некоторых вариантах осуществления X^6



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления X^9 представляет собой Leu. В некоторых



вариантах осуществления X^9 представляет собой . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой Gly. В некоторых вариантах осуществления p_1 равно 1. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Xaa^N . В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления p_{13} равно 1. В некоторых вариантах осуществления p_{14} , p_{15} и p_{16} равны 0. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Xaa^L . В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Thr. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Val.

[61] В некоторых вариантах осуществления $-(\text{Xaa})_z-$ представляет собой или содержит $-\text{X}^2\text{X}^3\text{X}^4\text{X}^5\text{X}^6\text{X}^7\text{X}^8\text{X}^9\text{X}^{10}\text{X}^{11}\text{X}^{12}\text{X}^{13}\text{X}^{14}\text{X}^{15}\text{X}^{16}-$, 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 представляет собой аминокислотный остаток;

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

L^b представляет собой необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического фрагмента, имеющего 1–5

гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C(R')_2-$, $-Cu-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ или $-C(O)O-$, где L^b связан с атомом остова одного аминокислотного остатка и атомом остова другого аминокислотного остатка и не содержит атомов остова;

X^3 представляет собой X_{aa}^N ;

X^6 представляет собой X_{aa}^A ;

X^7 представляет собой X_{aa}^A или X_{aa}^P ;

X^9 представляет собой X_{aa}^N ; и

X^{13} представляет собой X_{aa}^A .

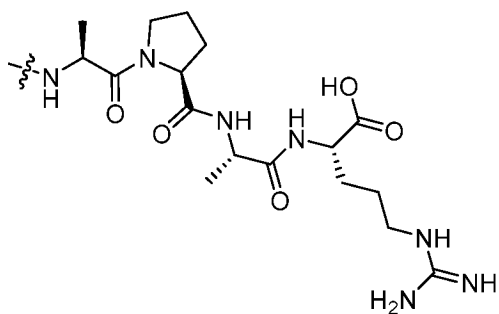
[62] В некоторых вариантах осуществления каждый из X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} и X^{12} независимо представляет собой аминокислотный остаток аминокислоты формулы **A-I**, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления два несоседних аминокислотных остатка соединены L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствует одна связь L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствуют две или более связей L^b . В некоторых вариантах осуществления присутствуют две связи L^b . В некоторых вариантах осуществления X^2 соединены с X^{16} посредством L^b . В некоторых вариантах осуществления X^4 соединены с X^{14} посредством L^b . В некоторых вариантах осуществления X^2 и X^{16} оба представляют собой Cys, а две группы $-SH$ их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$). В некоторых вариантах осуществления как X^4 , так и X^{14} представляют собой Cys, а две группы $-SH$ их боковых цепей образуют $-S-S-$ (L^b представляет собой $-CH_2-S-S-CH_2-$). В некоторых вариантах осуществления L^b соединяет два альфа-атома углерода двух разных аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^5 представляет собой Ala. В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой X_{aa}^A . В некоторых вариантах осуществления X^6 представляет собой Tug. В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой X_{aa}^A . В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой X_{aa}^P . В некоторых вариантах осуществления X^7 представляет собой His. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой X_{aa}^H . В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Ala. В некоторых вариантах

осуществления X^9 представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^{10} представляет собой Glu. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах осуществления X^{11} представляет собой Leu. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой Хаа^H. В некоторых вариантах осуществления X^{12} представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах осуществления X^{13} представляет собой Tug. В некоторых вариантах осуществления X^{15} представляет собой Хаа^L. В некоторых вариантах осуществления X^{15} представляет собой Thr. В некоторых вариантах осуществления X^{15} представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления r_1 равно 1. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Хаа^N. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Asp. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой Glu.

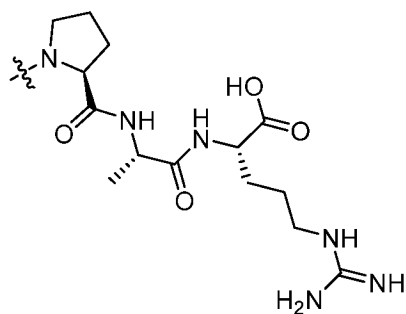
[63] Как очевидно для специалистов в данной области техники, аминокислотный остаток может быть замещен другим аминокислотным остатком, имеющих сходные свойства, например, один Хаа^H (например, Val, Leu и т. д.) может быть замещен другим Хаа^H (например, Leu, Ile, Ala и т. д.), один Хаа^A может быть замещен другим Хаа^A, один Хаа^P может быть замещен другим Хаа^P, один Хаа^N может быть замещен другим Хаа^N, один Хаа^L может быть замещен другим Хаа^L и т. д.

[64] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный фрагмент из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный фрагмент из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит необязательно замещенный фрагмент из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент выбран из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент выбран из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело фрагмент, выбран из таблицы А-1. В некоторых вариантах осуществления С-конец и/или N-конец необязательно кэпированы (например, в случае С-конца, путем преобразования $-\text{COOH}$ в $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, такой как $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; в случае N-конца — путем добавления $\text{R}'\text{C}(\text{O})-$, такого как $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, к аминокгруппе).

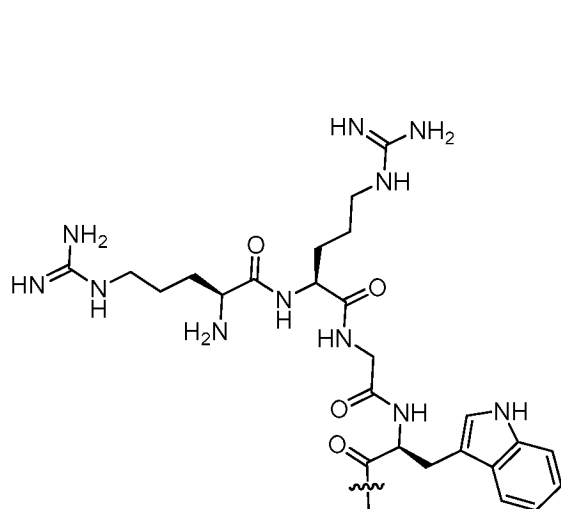
[65] Таблица А-1. Типовые связывающие антитело фрагменты.



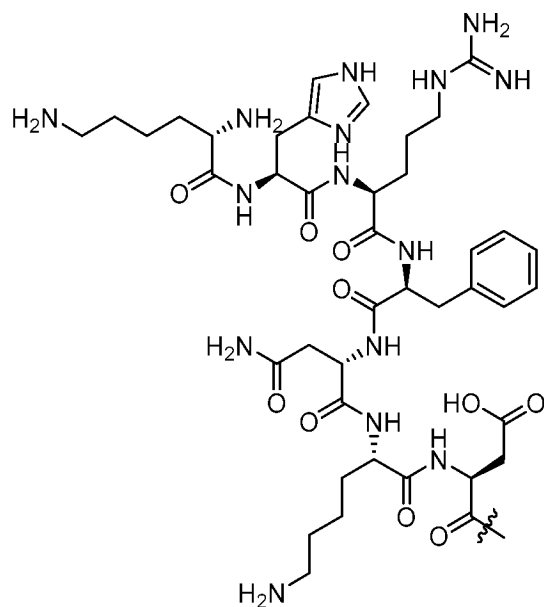
A-1



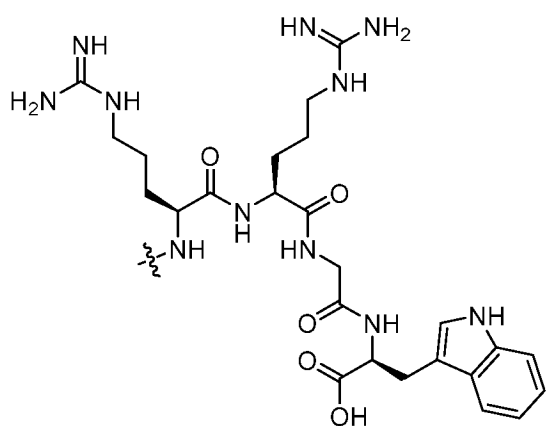
A-2



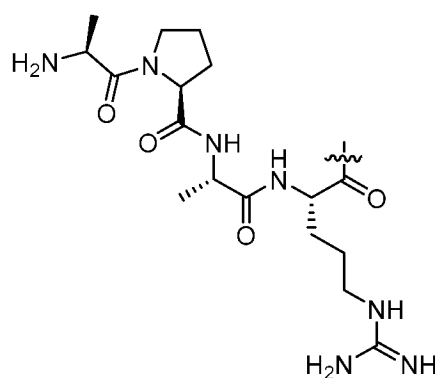
A-3



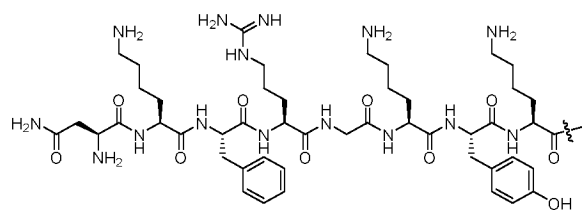
A-4



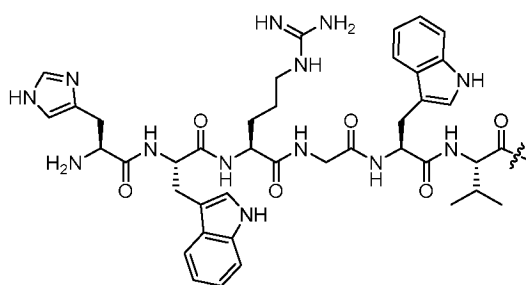
A-5



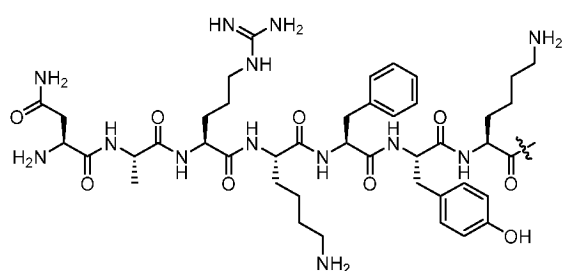
A-6



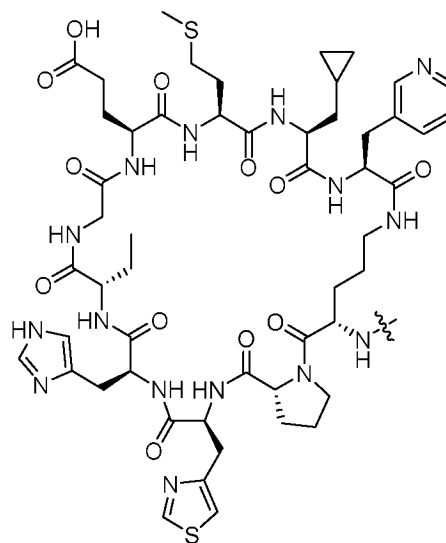
A-7



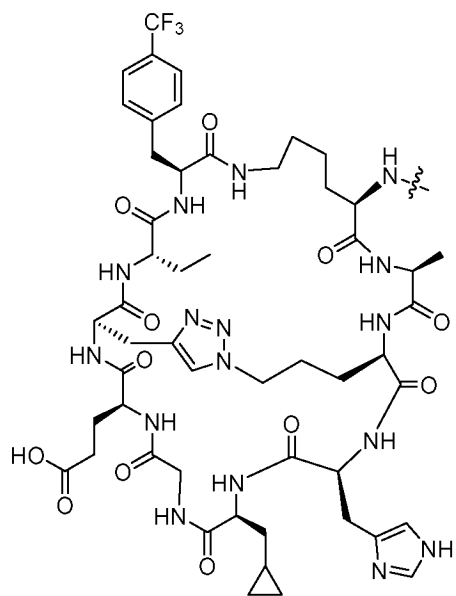
A-8



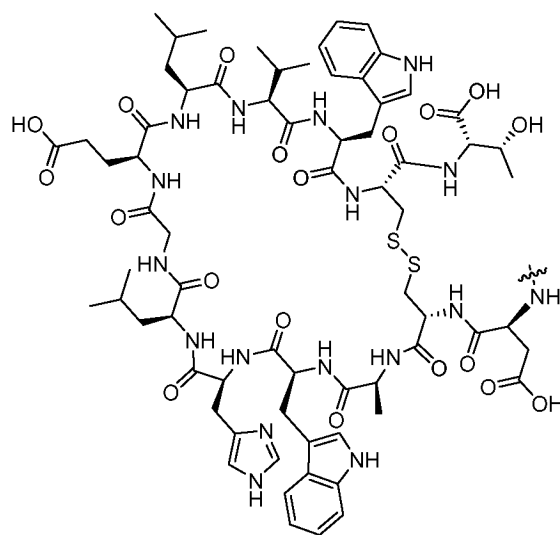
A-9



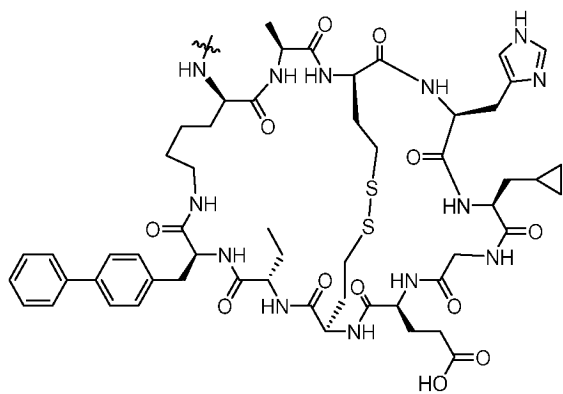
A-10



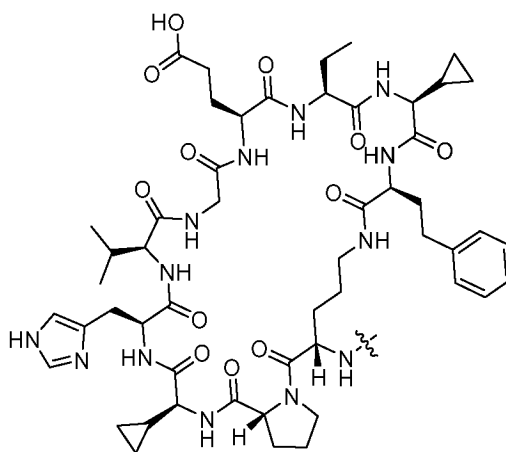
A-11



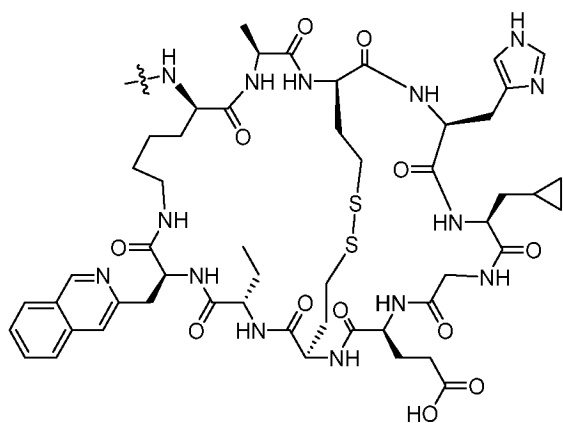
A-12



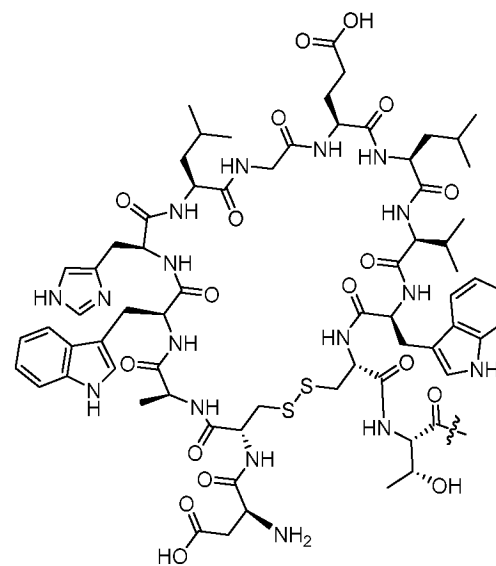
A-13



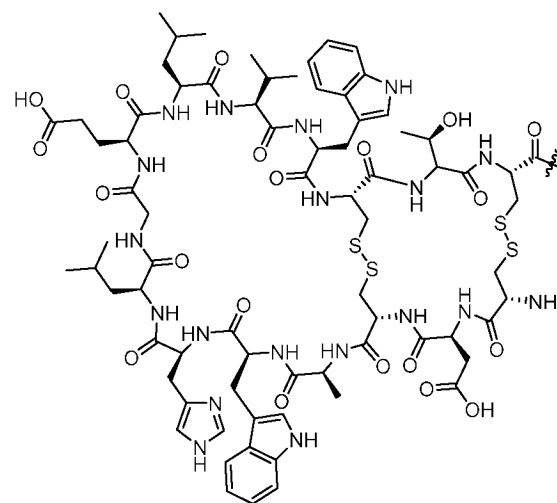
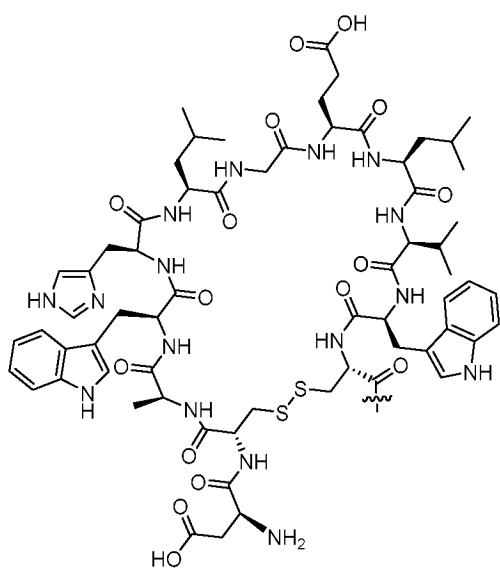
A-14



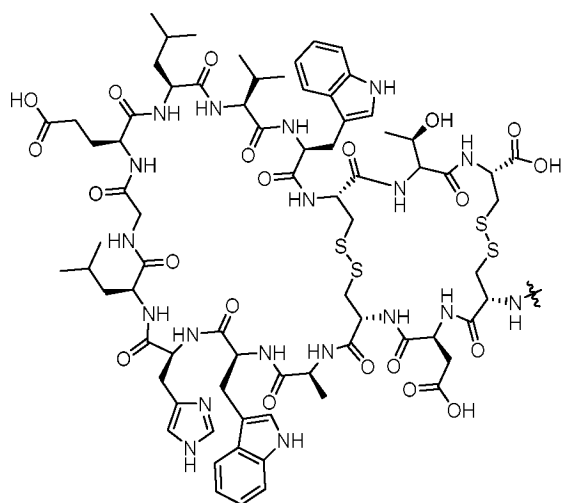
A-15



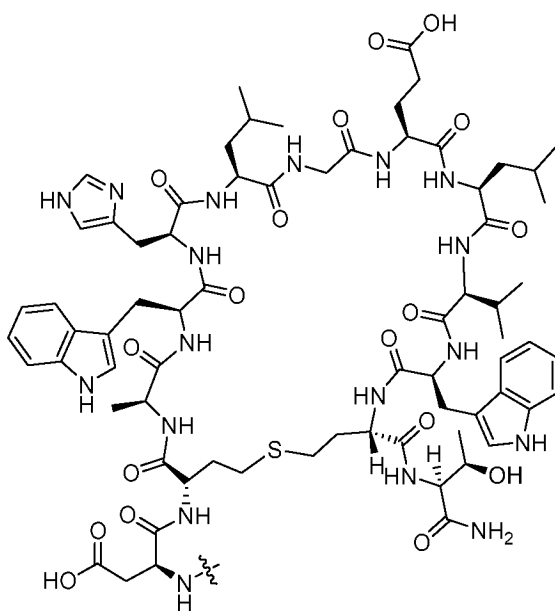
A-16



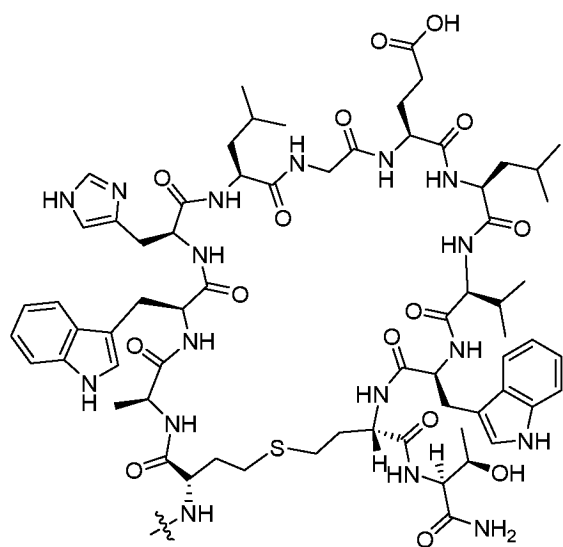
A-17



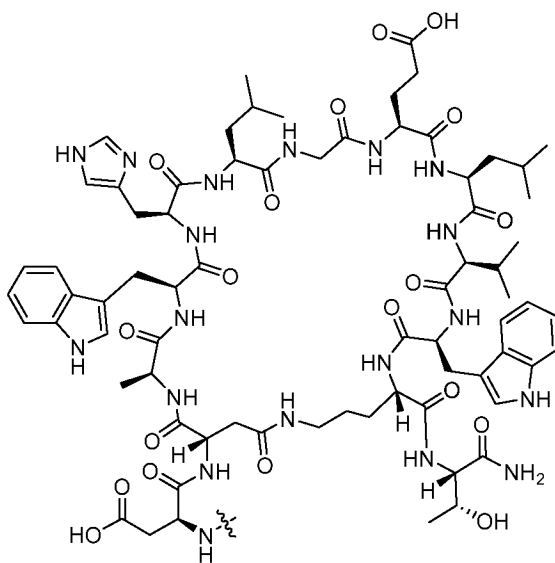
A-18



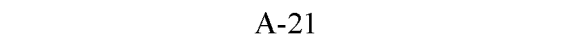
A-19



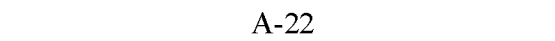
A-20

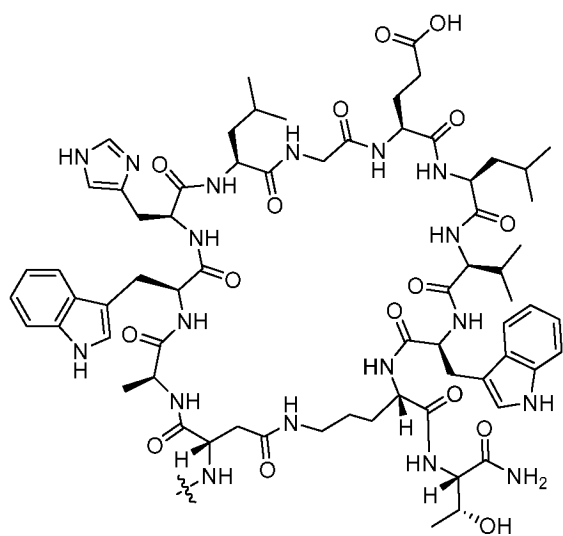


A-21

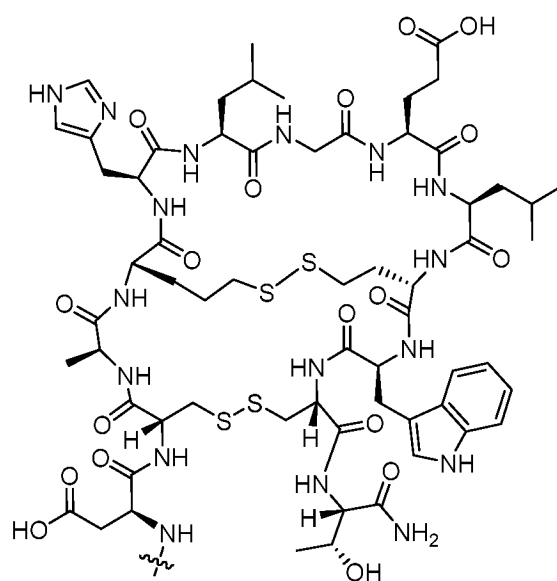


A-22

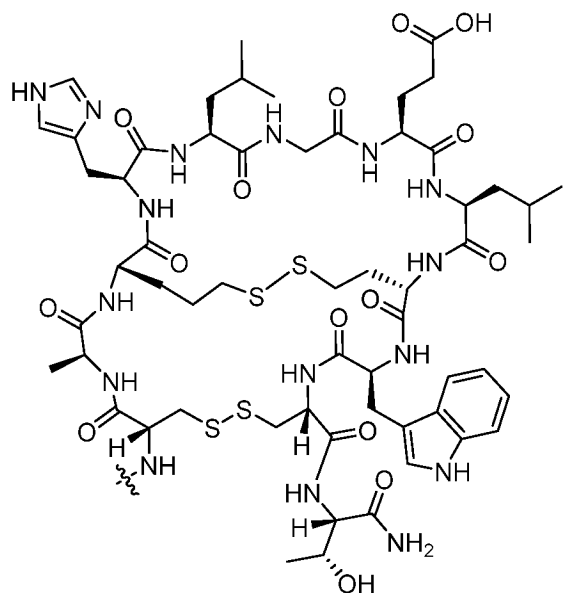




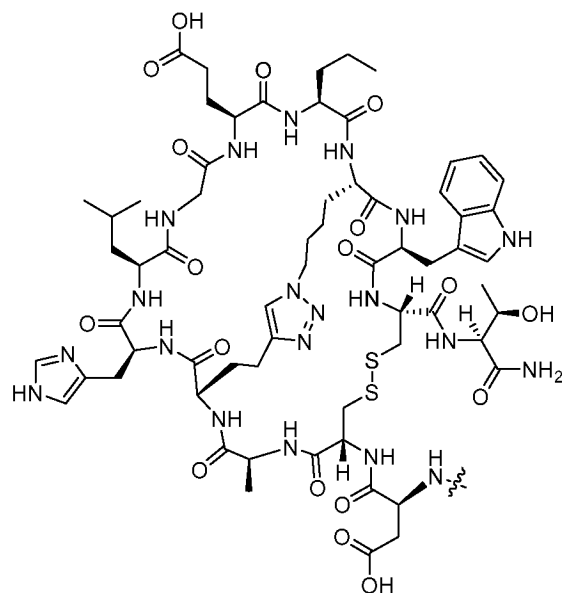
A-23



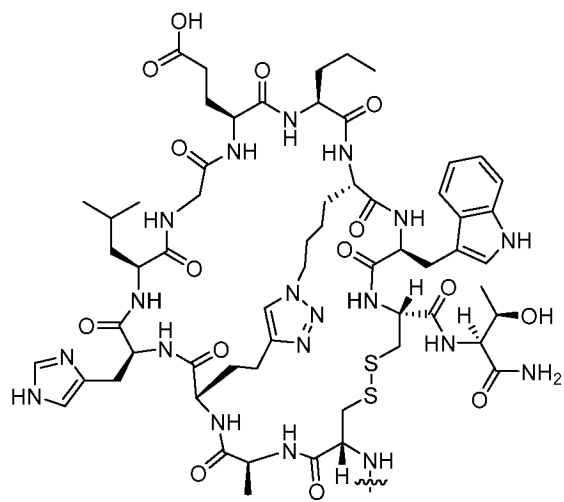
A-24



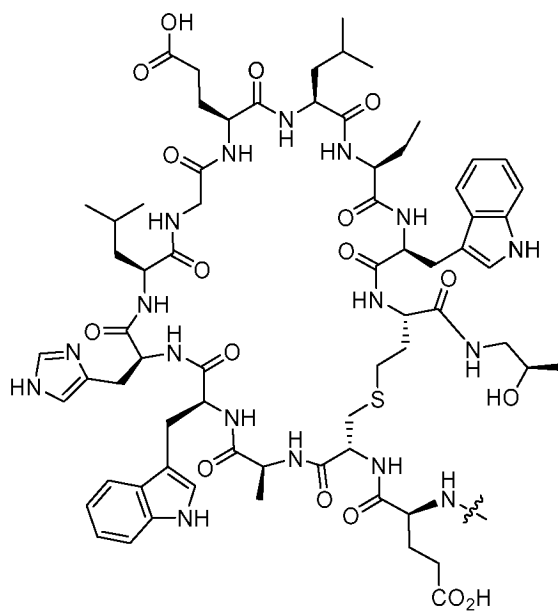
A-25



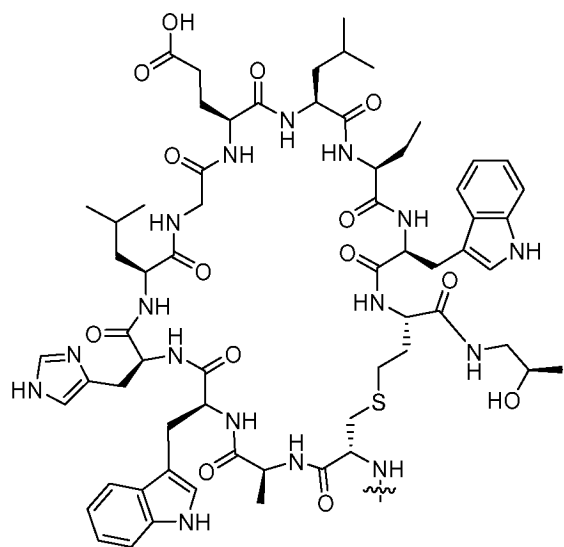
A-26



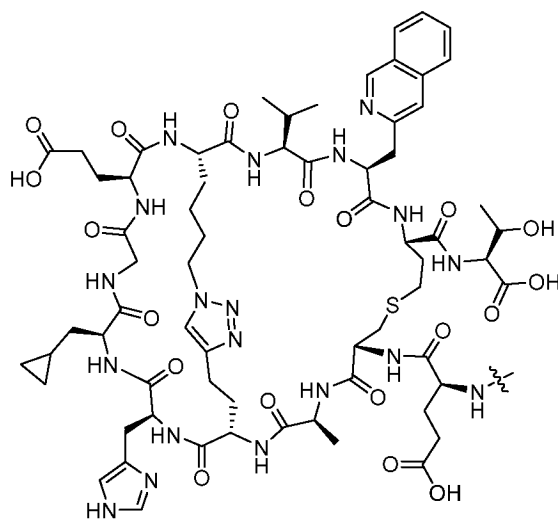
A-27



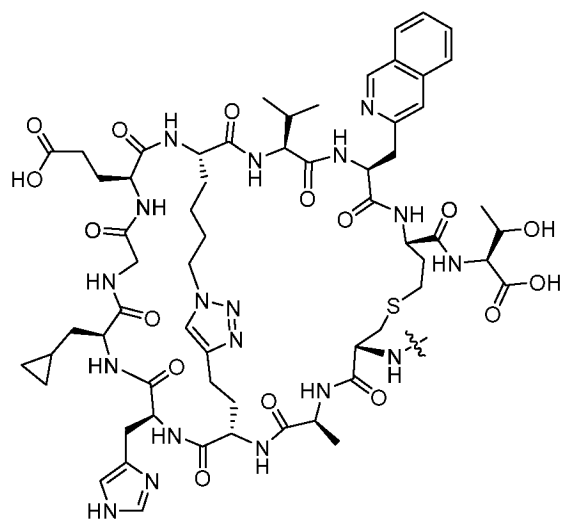
A-28



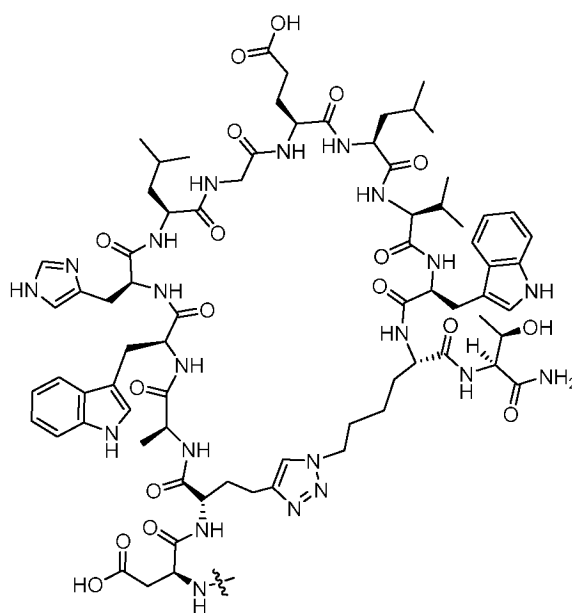
A-29



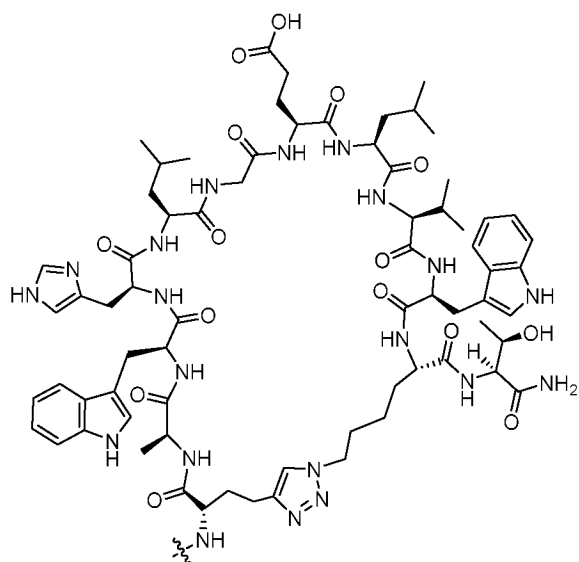
A-30



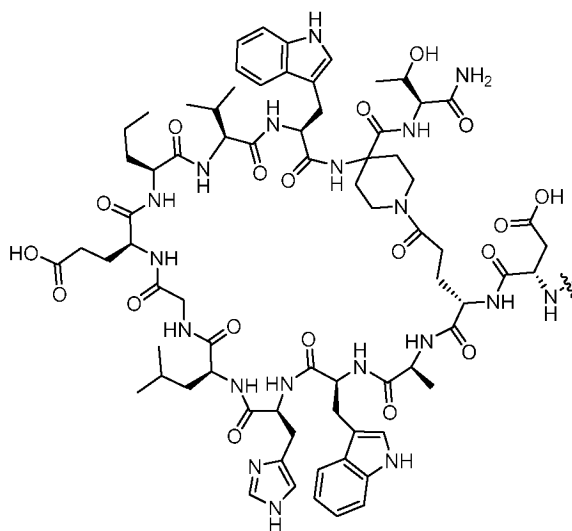
A-31



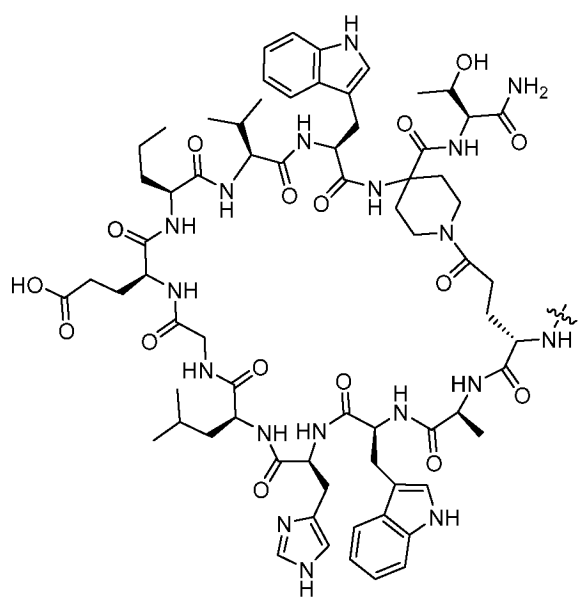
A-32



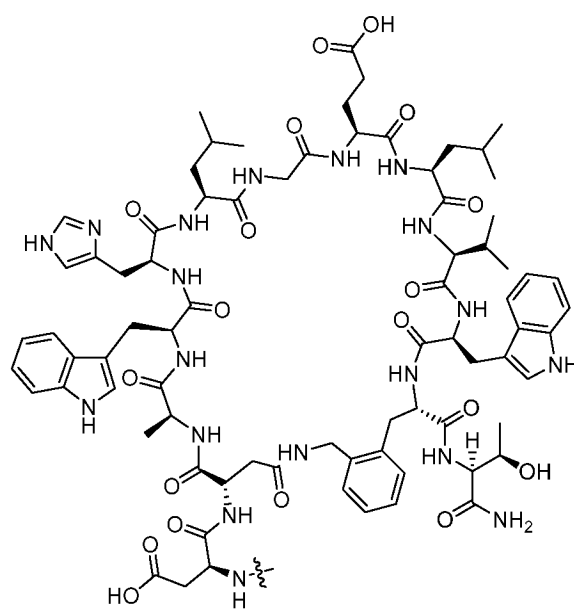
A-33



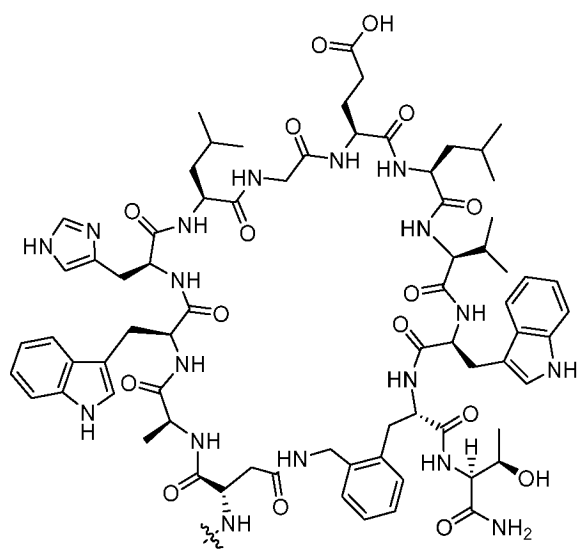
A-34



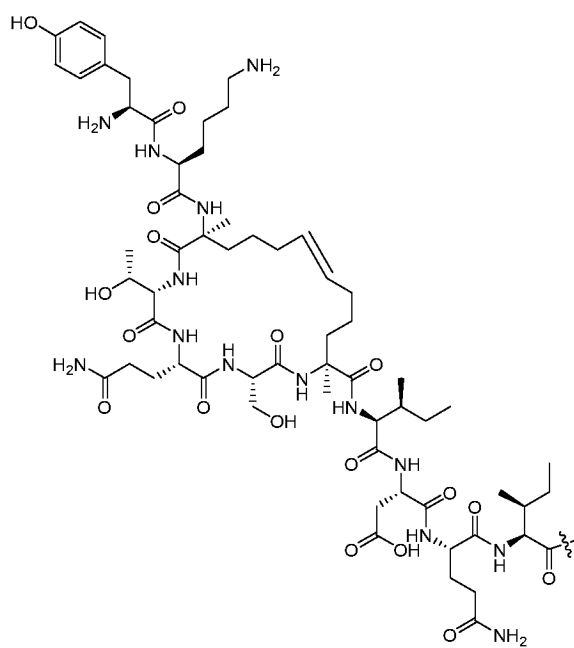
A-35



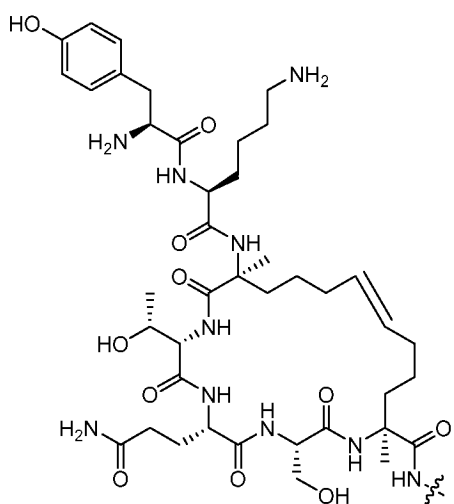
A-36



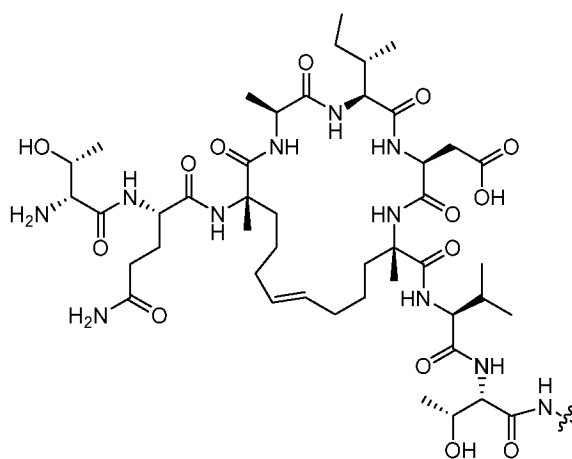
A-37



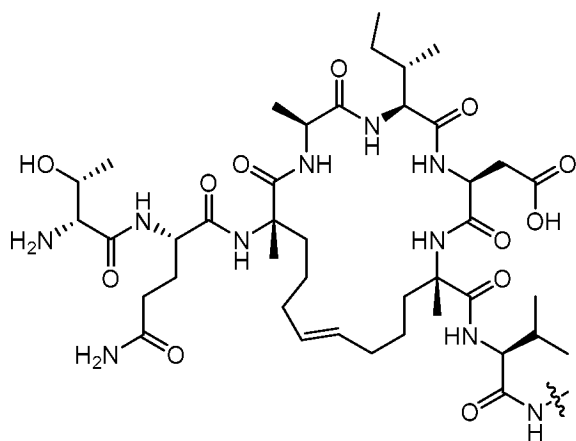
A-38



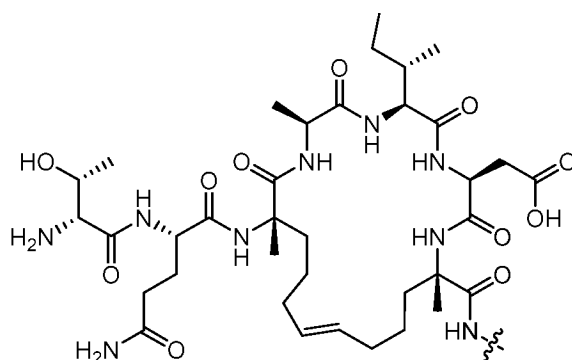
A-39



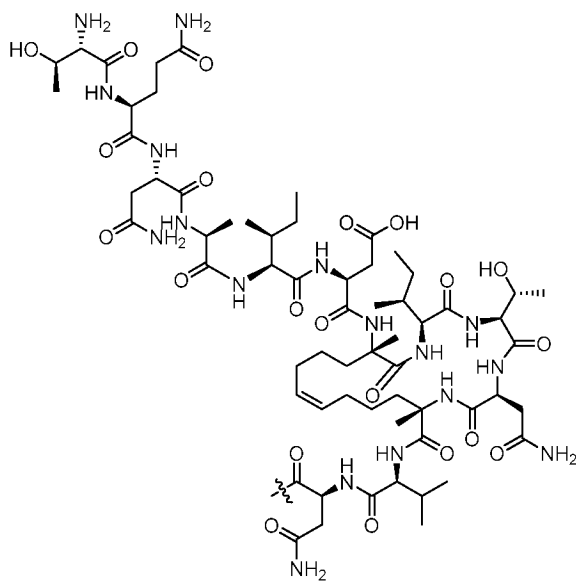
A-40



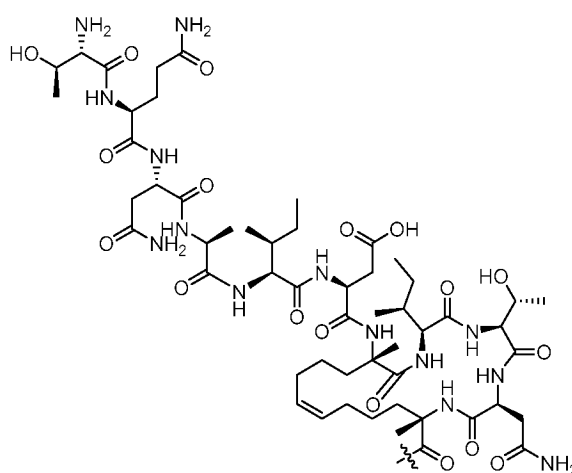
A-41



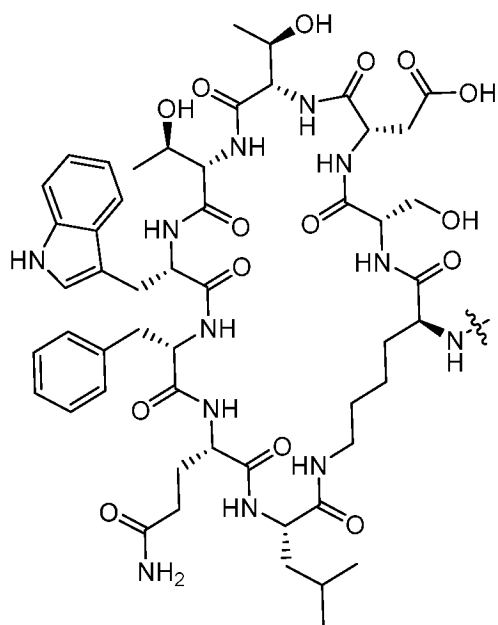
A-42



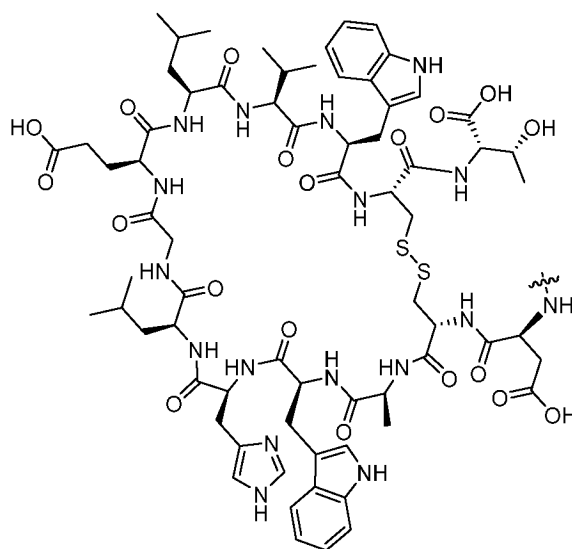
A-43



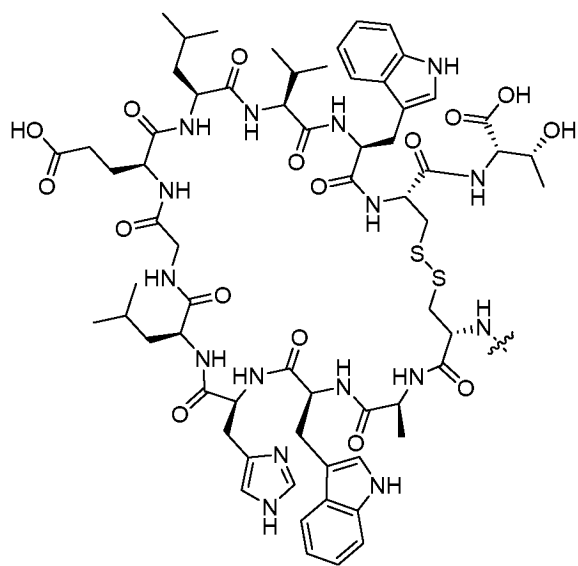
A-44



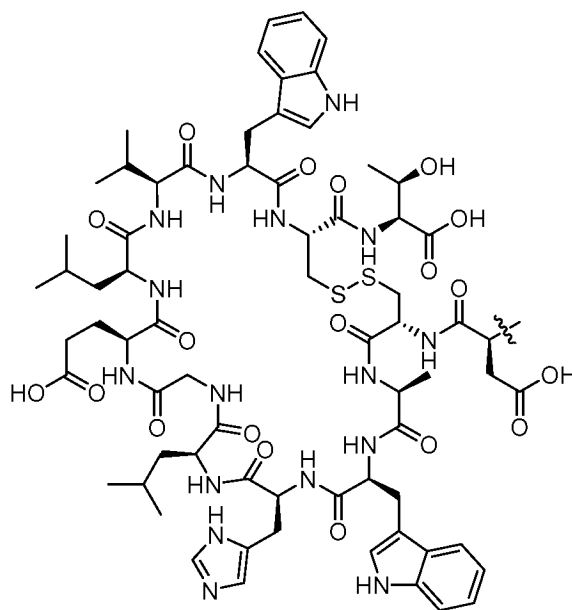
A-45



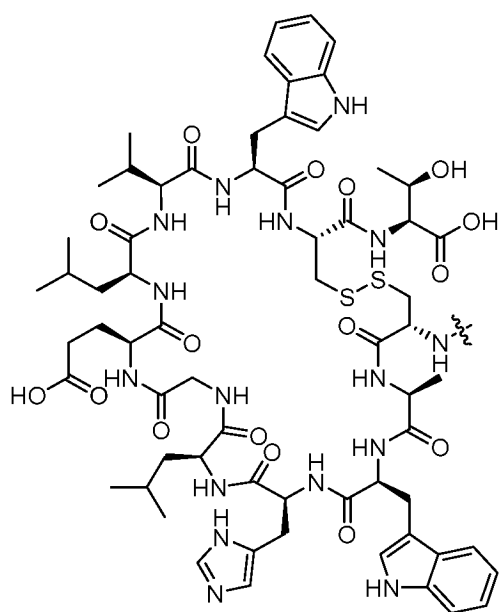
A-46



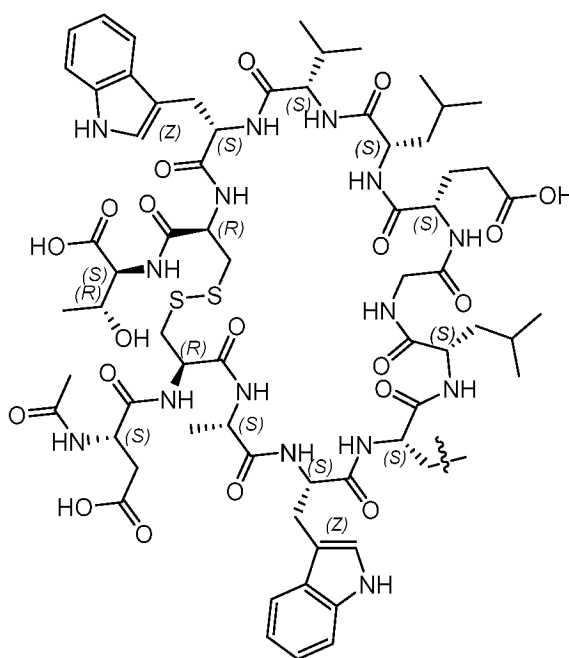
A-47



A-48



A-49



A-50

[66] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой связывающий антитело фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой связывающий антитело фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-COOH$ и/или аминогруппы аминокислотных остатков, например, на С-конце или N-конце, необязательно кэпированы. Например, в некоторых вариантах осуществления, группа $-COOH$ (например, С-конец $-COOH$) является амидированной (например, преобразованной в $-CON(R')$, например, $-C(O)NHR$ (например, $-C(O)NH_2$)), а в некоторых вариантах осуществления аминогруппа, например $-NH_2$ (например, N-концевой $-NH_2$) кэпирована R' - или $R'C(O)-$ (например, в некоторых вариантах осуществления, путем преобразования $-NH_2$ в $-NHR'$ (например, $-NHC(O)R$, (например, $-NHC(O)CH_3$)).

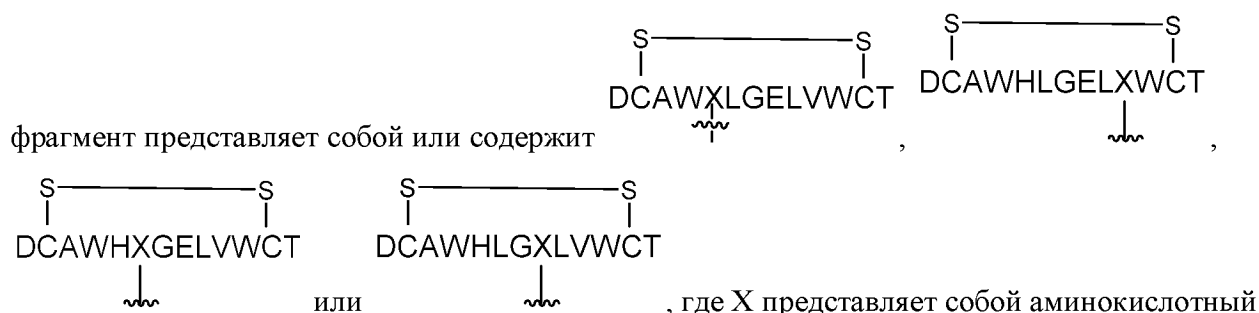
[67] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный A-1. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный A-2. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный A-3. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный A-4. В некоторых вариантах осуществления

вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой А-46. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой А-47. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой А-48. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой А-49. В некоторых вариантах осуществления такой связывающий антитело фрагмент представляет собой связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления такой связывающий антитело фрагмент представляет собой универсальный связывающий антитело фрагмент.

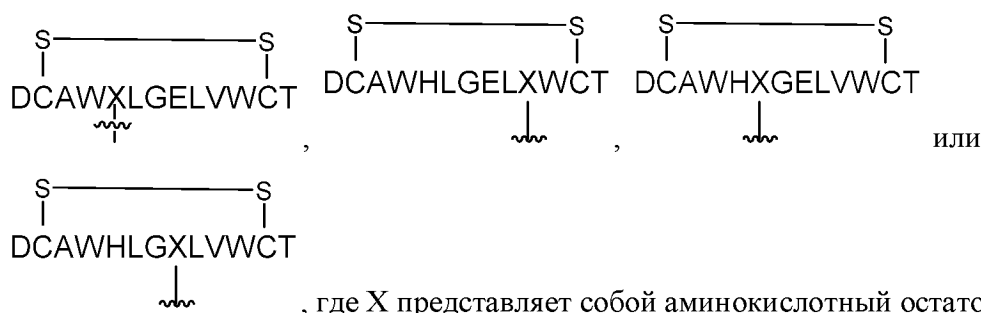
[69] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), содержит пептидное звено и соединен с линкерным фрагментом через С-конец пептидного звена. В некоторых вариантах осуществления он соединен с линкерным фрагментом через N-конец пептидного звена. В некоторых вариантах осуществления он соединен с линкером через группу боковой цепи пептидного звена. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело фрагмент, содержит пептидное звено и соединен со связывающим антитело фрагментом, необязательно посредством линкерного фрагмента, через С-конец пептидного звена. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), содержит пептидное звено и соединен со связывающим антитело фрагментом, необязательно посредством линкерного фрагмента, через N-конец пептидного звена. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент (например, универсальный связывающий антитело фрагмент)), содержит пептидное звено и соединен со связывающим антитело фрагментом, необязательно посредством линкерного фрагмента, через боковую цепь пептидного звена.

[70] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит (DCAWHLGELVWCT), где 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно замещены другим аминокислотным остатком, 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно удалены и/или 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5)

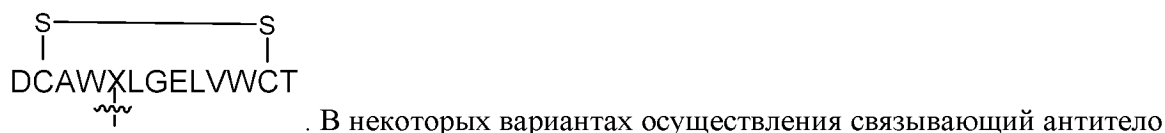
аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно вставлены. В некоторых вариантах осуществления он соединен с остатком молекулы через свой N-конец. В некоторых вариантах осуществления он соединен с остатком молекулы через свой C-конец. В некоторых вариантах осуществления он соединен с остатком молекулы через боковую цепь аминокислотного остатка (например, различных остатков X, как описано в настоящем изобретении). В некоторых вариантах осуществления два остатка цистеина образуют дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело



остаток, связанный с остатком соединения или агента, и где 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно замещены другим аминокислотным остатком, 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно удалены и/или 1–5 (например, 1, 2, 3, 4 или 5) аминокислотных остатков могут быть независимо и необязательно вставлены. В некоторых вариантах осуществления общее число замещений, делеций и вставок составляет не более 10 (например, 0 или не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10). В некоторых вариантах осуществления общее число равно 0. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 1. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 3. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 4. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 5. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 6. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 7. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 8. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 9. В некоторых вариантах осуществления общее число равно не более чем 10. В некоторых вариантах осуществления отсутствуют вставки. В некоторых вариантах осуществления отсутствуют делеции. В некоторых вариантах осуществления отсутствуют замены. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



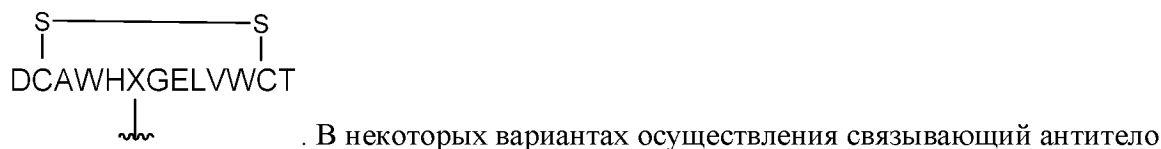
где X представляет собой аминокислотный остаток, связанный с остатком соединения или агента. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}(-)-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}(-\text{L}^{\text{LG1}}-)-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}(-\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}-)-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}(-\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}-)-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}(-\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}-\text{L}^{\text{LG4}}-)-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



фрагмент представляет собой или содержит

$$\begin{array}{c}
 \text{S} \text{---} \text{S} \\
 | \quad | \\
 \text{DCAWHLGELXWCT} \\
 \uparrow \\
 \text{---}
 \end{array}.$$

В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



фрагмент представляет собой или содержит

$$\begin{array}{c}
 \text{S} \text{---} \text{S} \\
 | \quad | \\
 \text{DCAWHLGXLVWCT} \\
 \uparrow \\
 \text{---}
 \end{array}.$$

В некоторых вариантах

осуществления X представляет собой остаток

Oc1ccc(NC(=O)CC[C@@H](N)C(=O)O)cc1

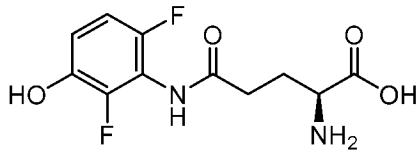
В некоторых

вариантах осуществления X представляет собой остаток

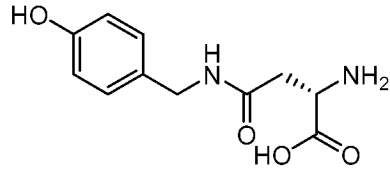
Oc1cc(F)c(NC(=O)CC[C@@H](N)C(=O)O)cc1

В

некоторых вариантах осуществления X представляет собой остаток

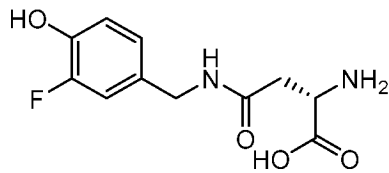


. В некоторых вариантах осуществления X представляет



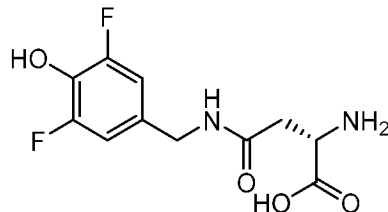
собой остаток

. В некоторых вариантах осуществления X



представляет собой остаток

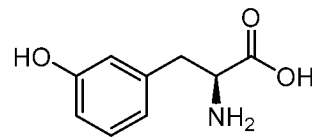
. В некоторых вариантах



осуществления X представляет собой остаток

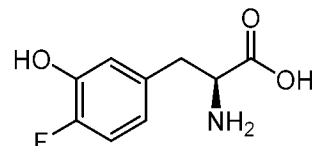
. В некоторых

вариантах осуществления X представляет собой остаток



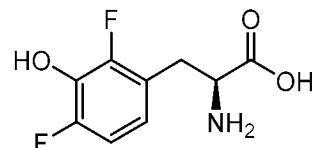
. В некоторых

вариантах осуществления X представляет собой остаток



. В некоторых

вариантах осуществления X представляет собой остаток



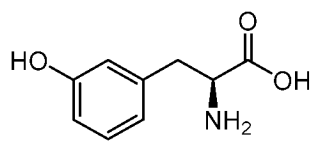
. В

некоторых вариантах осуществления X представляет собой K. В некоторых вариантах

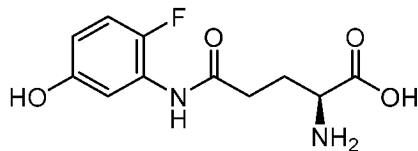
осуществления X представляет собой D. В некоторых вариантах осуществления X

представляет собой остаток Dab. В некоторых вариантах осуществления X представляет

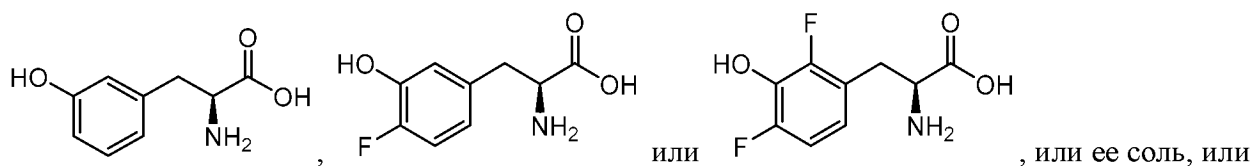
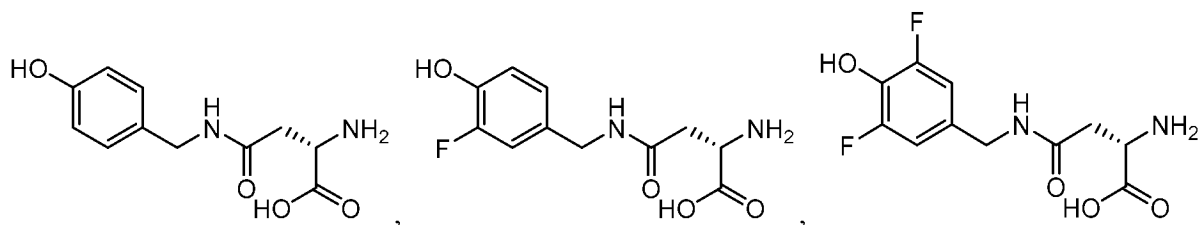
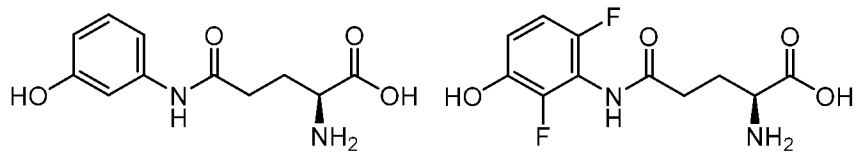
собой E. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой остаток



. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении



предложена аминокислота, имеющая структуру

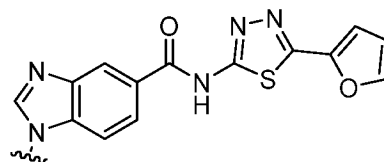


или ее соль, или ее сложный эфир, или ее активированный сложный эфир, или ее стереоизомер, или сложный эфир или активированный сложный эфир стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

[71] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например универсальный связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит низкомолекулярное соединения с молекулярной массой, например, менее 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1500, 1000 и т. д. Подходящие такие такие связывающие антитело фрагменты включают низкомолекулярные Fc-связывающие фрагменты, например, описанные в US 9745339, US 201/30131321 и т. д. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент имеет такую структуру, что его соответствующее соединение представляет собой соединение, описанное в US 9745339 или US 2013/0131321, соединения из которых независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой соединение,

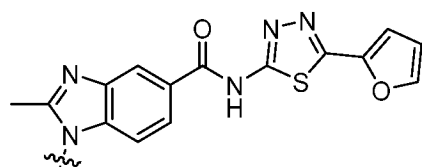
описанное в US 9745339 или US 2013/0131321, соединения из которых независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[72] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент



представляет собой или содержит необязательно замещенный

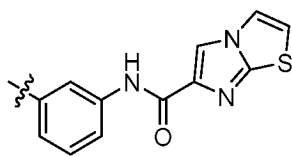
В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой



или содержит

. В некоторых вариантах осуществления

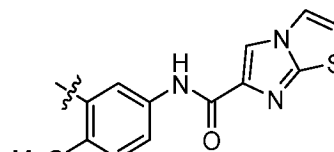
связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно



замещенный

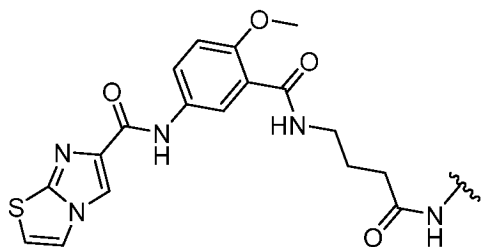
. В некоторых вариантах осуществления связывающий

антитело фрагмент представляет собой или содержит



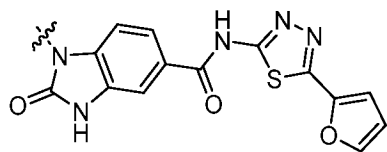
. В некоторых

вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит

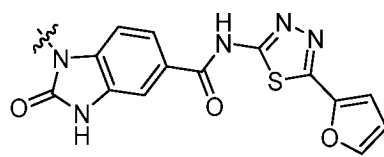


. В некоторых вариантах осуществления связывающий

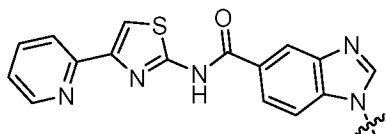
антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный



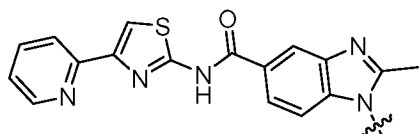
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело



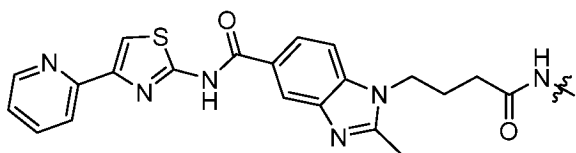
фрагмент представляет собой или содержит . В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



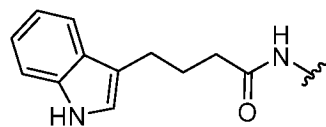
необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит

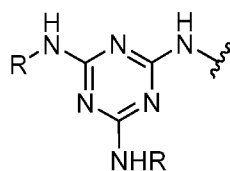


. В некоторых вариантах осуществления

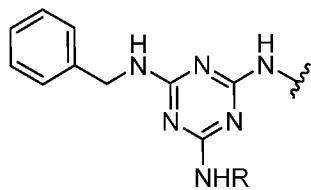


связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит

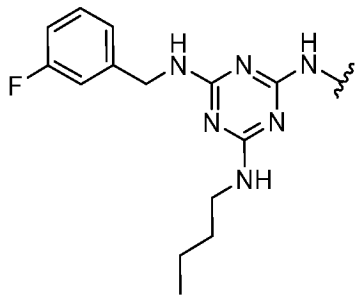
В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой



или содержит необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



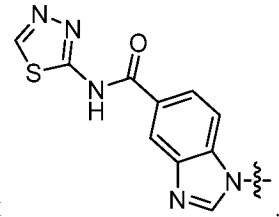
необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



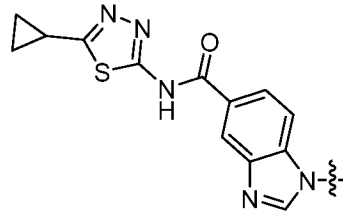
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело

фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный

В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой

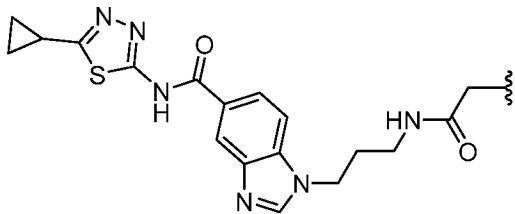


или содержит



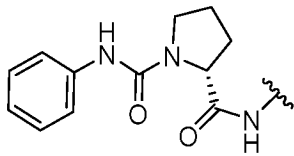
. В некоторых вариантах осуществления

связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит



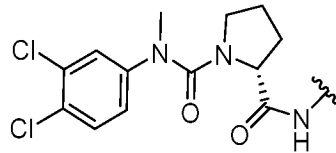
. В некоторых вариантах осуществления связывающий

антитело фрагмент представляет собой или содержит необязательно замещенный



. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело

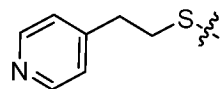
фрагмент представляет собой или содержит



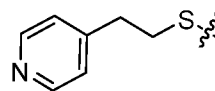
. В некоторых

вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит

необязательно замещенный

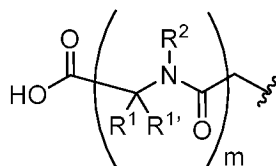


. В некоторых вариантах осуществления

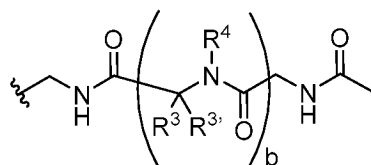


связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит . В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

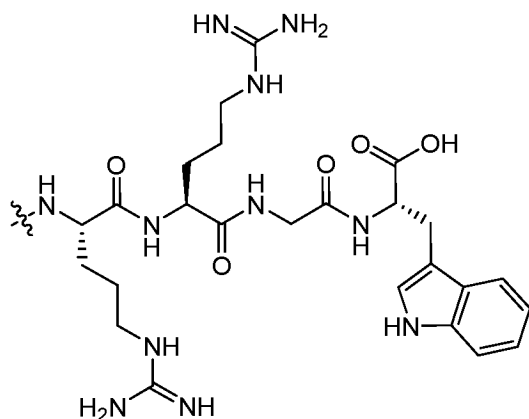
[73] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент



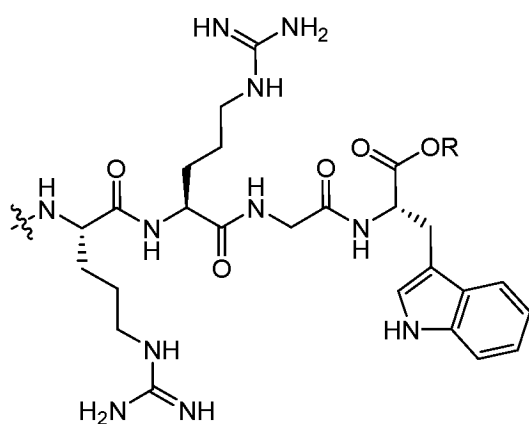
представляет собой или содержит , где каждая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления m равно от 4 до 13. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент



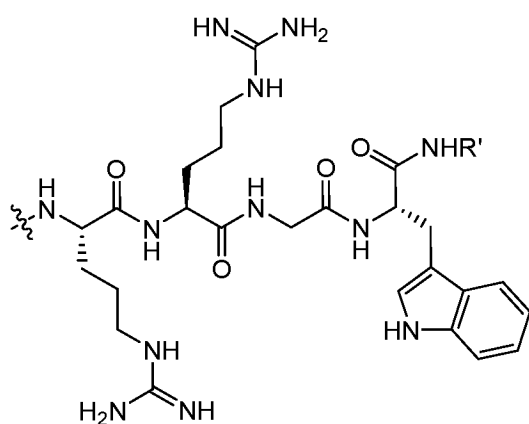
представляет собой или содержит , где b равно 1–20, а каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления b равно 4–13. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



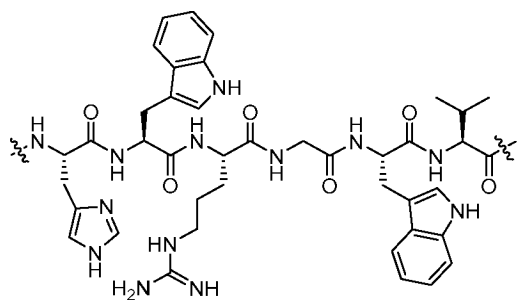
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



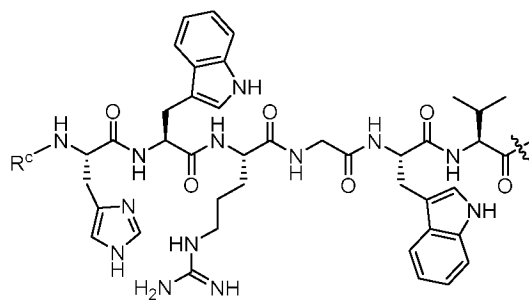
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например R^c-(Xaa)_z⁻, представляет собой или содержит



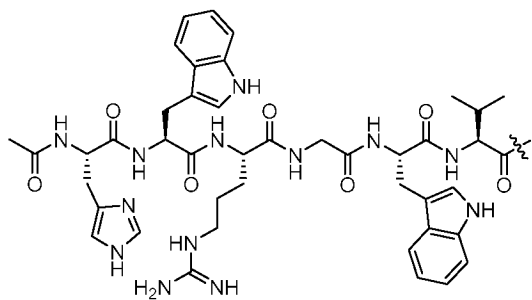
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например R^c-(Xaa)_z⁻, представляет собой или содержит



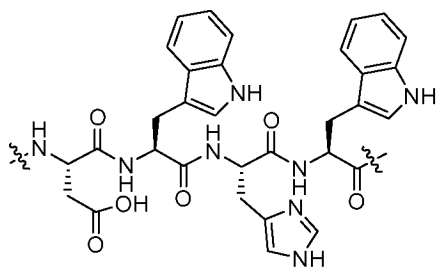
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например R^c-(Xaa)_z⁻, представляет собой или содержит



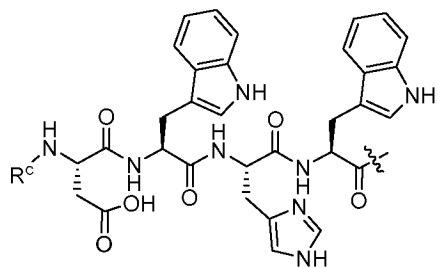
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например R^c-(Xaa)_z⁻, представляет собой или содержит



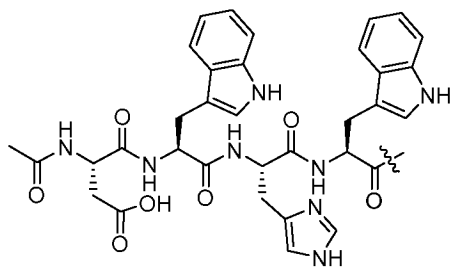
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



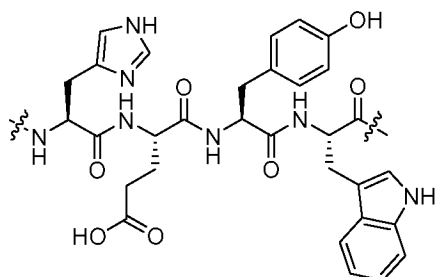
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



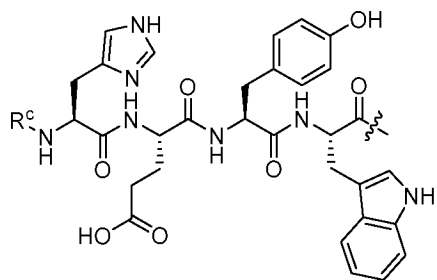
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



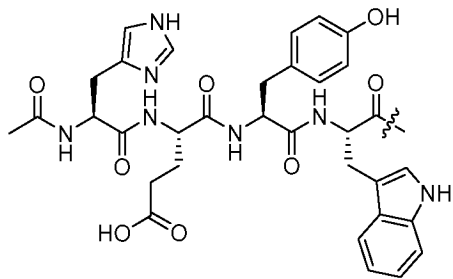
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



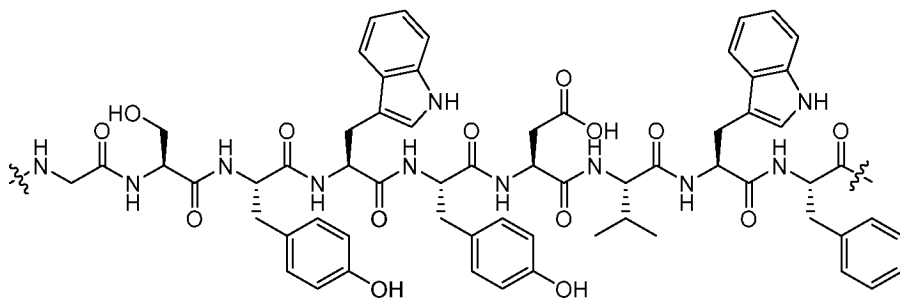
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит



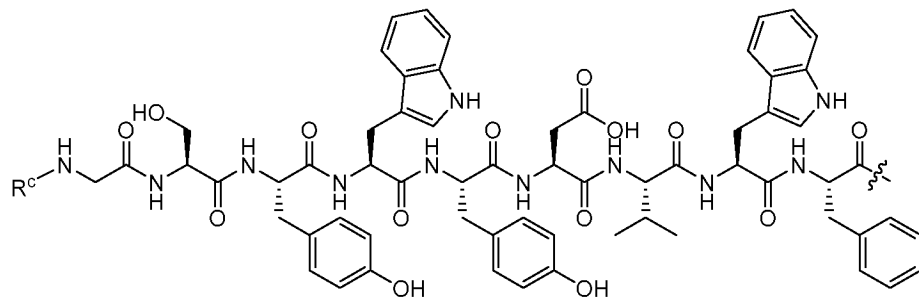
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z^-$, представляет собой или содержит



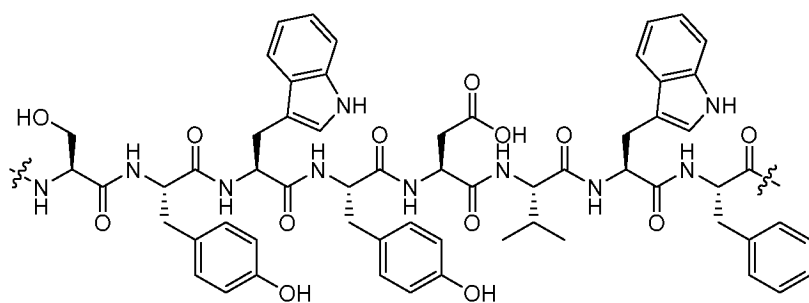
. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z^-$, представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z^-$, представляет собой

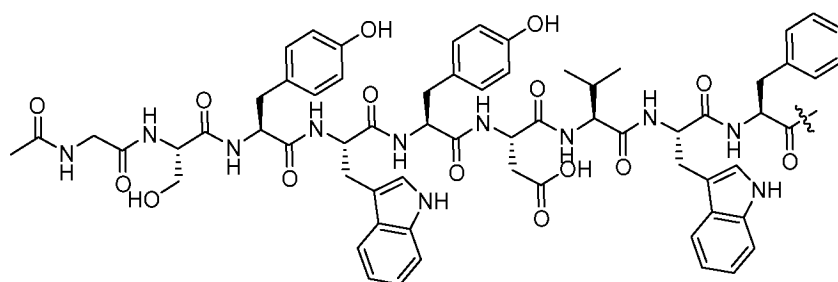


или содержит . В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z^-$, представляет собой или содержит



. В некоторых вариантах

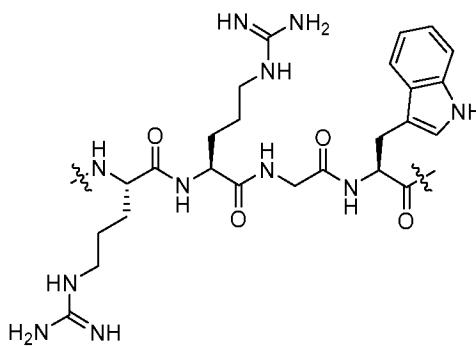
осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой



или содержит

. В некоторых

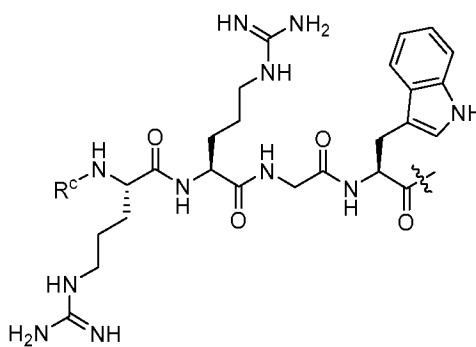
вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$,



представляет собой или содержит

. В некоторых

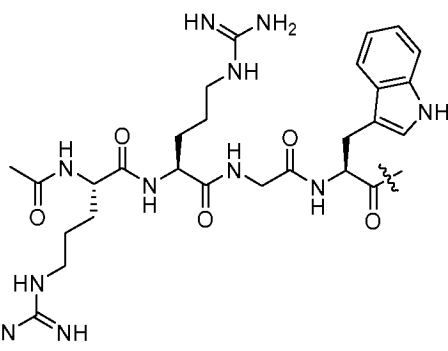
вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$,



представляет собой или содержит

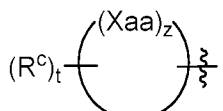
. В некоторых

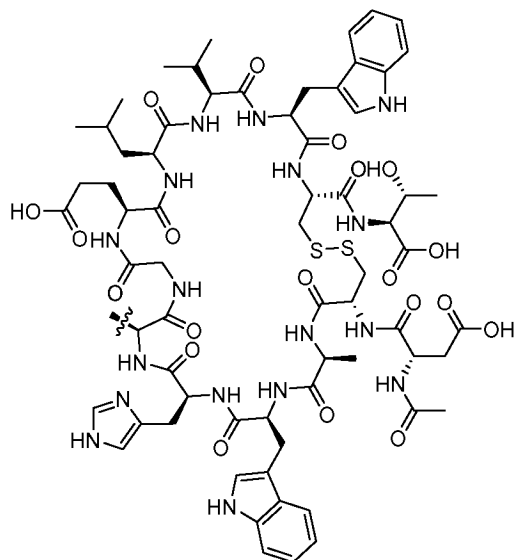
вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$,



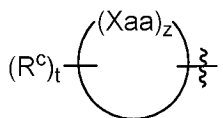
представляет собой или содержит $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{NH}-$ связан с группой R^c . В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

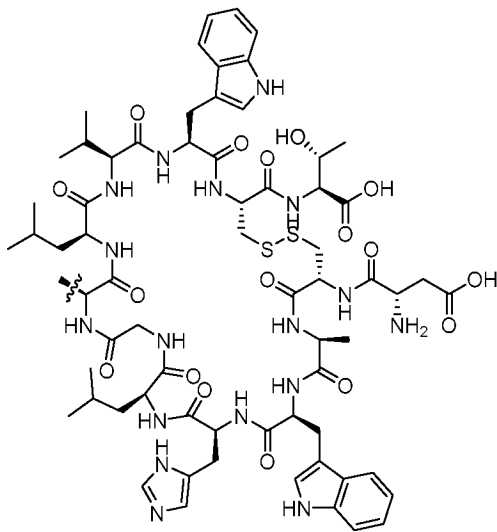
[74] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,

например  или $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$, представляет собой или содержит



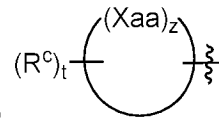
. В некоторых вариантах осуществления связывающий

антитело фрагмент, например  или $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$, представляет собой или



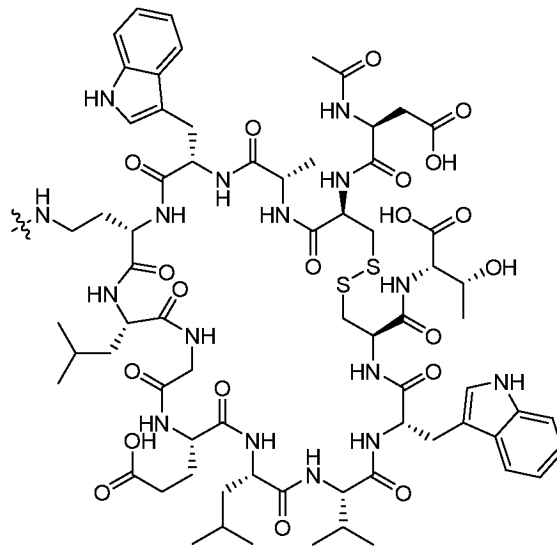
содержит

. В некоторых вариантах осуществления



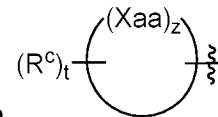
связывающий антитело фрагмент, например

или $R^c-(Xaa)_z^-$, представляет



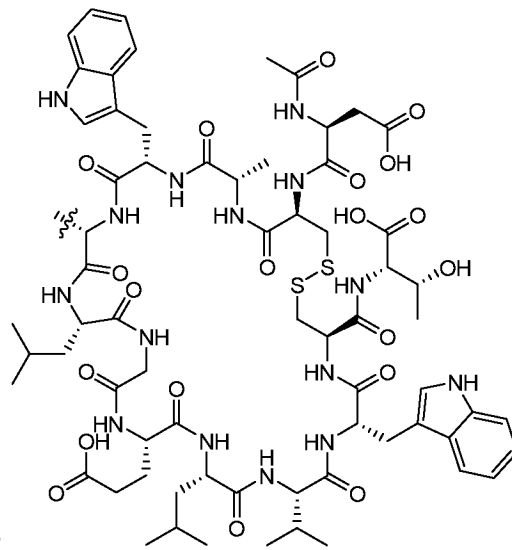
собой или содержит

. В некоторых вариантах



осуществления связывающий антитело фрагмент, например

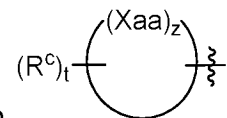
или $R^c-(Xaa)_z^-$,



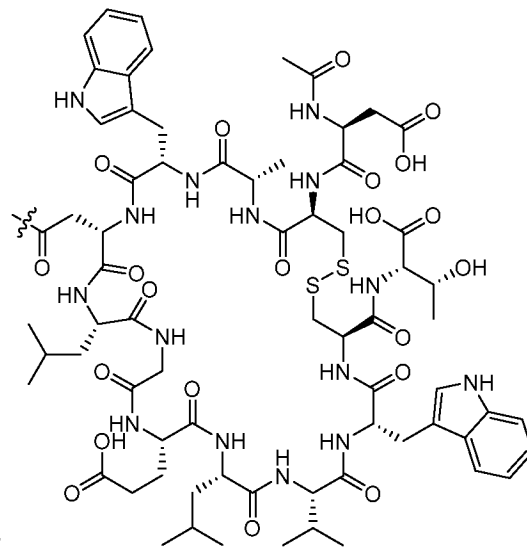
представляет собой или содержит

. В некоторых

вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например



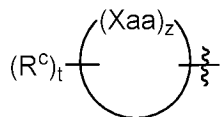
или



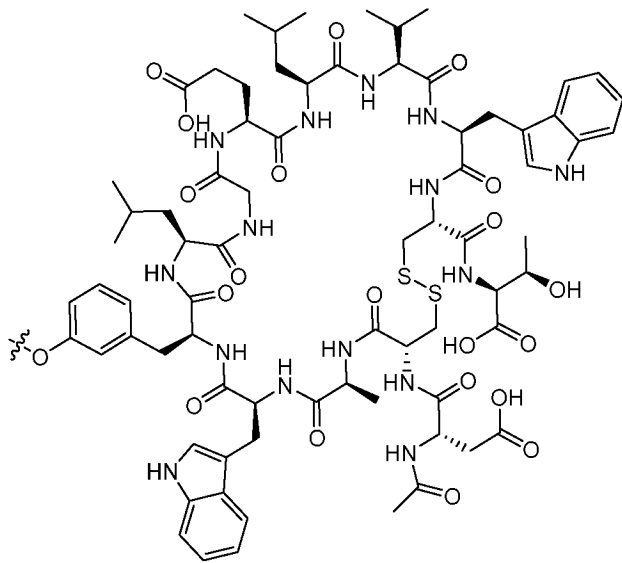
$R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит

. В

некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например

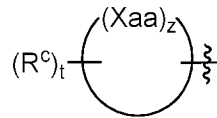


или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит

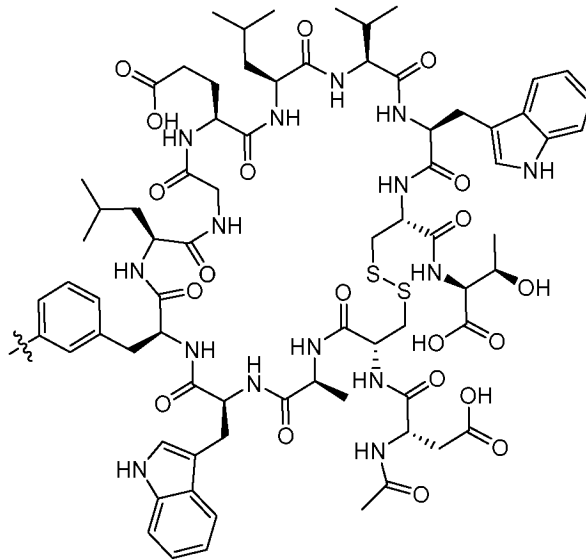


. В некоторых вариантах осуществления

связывающий антитело фрагмент, например



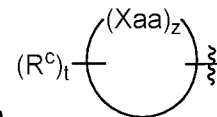
или $R^c-(Xaa)_z$, представляет



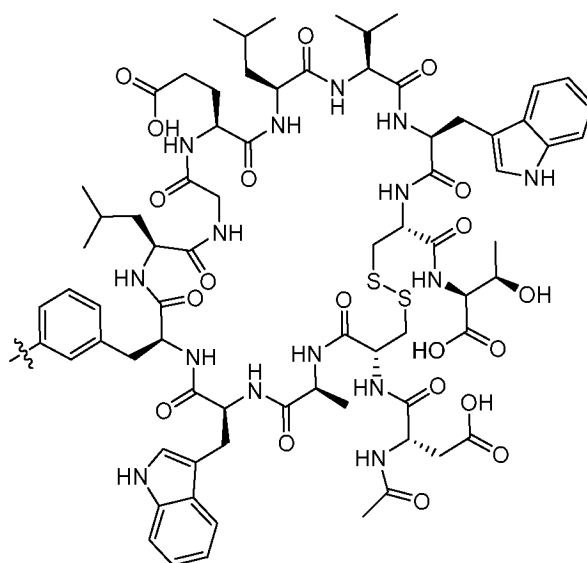
собой или содержит

. В некоторых вариантах

осуществления связывающий антитело фрагмент, например



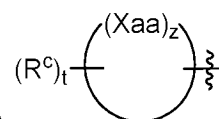
или $R^c-(Xaa)_z$,



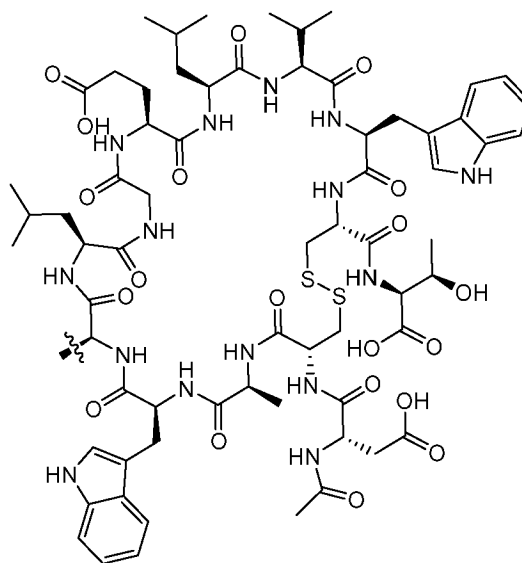
представляет собой или содержит

. В некоторых

вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например



или



$R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит

. В

некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

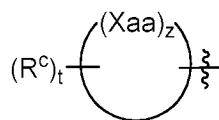
[75] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит пептидный фрагмент Z33. В

некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например

$R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит

$-FNMQQRRFYEALHDPNLNEEQRNAKIKSIRDD-NH_2$ или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например $R^c-(Xaa)_z-$,

представляет собой или содержит FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNAKIKSIRDDC или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,



например или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит фрагмент

пептида, такой как FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNAKIKSIRDDC,
RGNCAYHRGQLVWCTYH, RGNCAYHKGQLVWCTYH, RGNCAYHRGQLVWCTYH,
RGNCAWHRGKLVWCTYH, RGNCWHRGELVWCTYH, RGNCWHRGQLVWCTYH,
RGNCYHHLGELVWCTYH, RGNCYHHLGQLVWCTYH, DCKWHLGELVWCT,
DCKYHLGELVWCT, DCKWHRGELVWCT, DCKWHLGQLVWCT, DCKYHRGELVWCT,
DCKYHLGQLVWCT, DCKWHRGQLVWCT, DCKYHRGQLVWCT,
FNKQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC, RGNCAWHLGQLVWCKYH,
RGNCAWHLGELVWCKYH, RGNCAYHLGQLVWCTKH, RGNCAYHLGQLVWCTYK,
RGNCAYHRGQLVWCTKH, KNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQKRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEAKHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRKARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
FNKQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRKDC, Fc-III, FcBP-2, Fc-III-4C,

$\text{Ac-GPDCAYHXGELVWCTFH-NH}_2$ ($X = K$ или R) и т. д., где два остатка цистеина

могут, необязательно, образовывать дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления в описанном в данном документе пептиде два остатка цистеина образуют дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления пептид, такой как Z33, FNMQCQRRFYEALHDPNLNEEQRNAKIKSIRDDC, RGNCAYHRGQLVWCTYH, RGNCYHHRGQLVWCTYH, RGNCAYHKGQLVWCTYH, RGNCAWHRGKLVWCTYH, RGNCWHRGQLVWCTYH, RGNCWHRGELVWCTYH, RGNCYHHLGELVWCTYH,

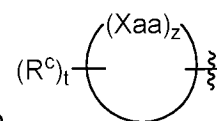
RGNCKYHLGQLVWCTYH, DCKWHLGELVWCT, DCKYHLGELVWCT,
 DCKWHRGELVWCT, DCKWHLGQLVWCT, DCKYHRGELVWCT, DCKYHLGQLVWCT,
 DCKWHRGQLVWCT, DCKYHRGQLVWCT,
 FNKQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC, RGNCAWHLGQLVWCKYH,
 RGNCAWHLGELVWCKYH, RGNCAYHLGQLVWCTKH, RGNCAYHLGQLVWCTYK,
 RGNCAYHRGQLVWCTKH, KNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQKRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYAKHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRKARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
 FNKQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRKDC, Fc-III, FcBP-2, Fc-III-4C,

$\text{Ac}-\overline{\text{GPDCAYHXGELVWCTFH}}-\text{NH}_2$ (X = К или R) и т. д., соединен через свой N-конец,

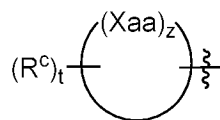
C-конец или боковую цепь (например К (например неподчеркнутых остатков К в
 RGNCAYHKGQLVWCTYH, RGNCKYHRGQLVWCTYH, RGNCAWHRGKLWCTYH,
 RGNCKWHRGELVWCTYH, RGNCKWHRGQLVWCTYH, RGNCKYHLGELVWCTYH,
 RGNCKYHLGQLVWCTYH, DCKWHLGELVWCT, DCKYHLGELVWCT,
 DCKWHRGELVWCT, DCKWHLGQLVWCT, DCKYHRGELVWCT, DCKYHLGQLVWCT,
 DCKWHRGQLVWCT, DCKYHRGQLVWCT, RGNCAWHLGQLVWCKYH,
 FNKQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC, RGNCAWHLGELVWCKYH,
 RGNCAYHLGQLVWCTKH, RGNCAYHLGQLVWCTYK, RGNCAYHRGQLVWCTKH,
KNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQKRFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYAKHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFYALHDPNLNEEQRKARIRSIRDDC,

FNMQCQRRFY \underline{E} ALHDPNLNKEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFY \underline{E} ALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC,
 FNQCQRRFY \underline{E} ALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCKRRFY \underline{E} ALHDPNLNEEQRNARIRSIRDDC,
 FNMQCQRRFY \underline{E} ALHDPNLNEEQRNARIRSIRKDC и т. д.)).

В некоторых вариантах осуществления один или более аминокислотных остатков последовательности могут быть независимо и необязательно замещены (например, 1–5), удалены (например, 1–5) и/или вставлены (например, 1–5), как описано в данном документе. В некоторых вариантах



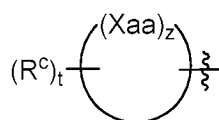
осуществления осуществления связывающий антитело фрагмент, например или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит $-CXYNXXXLVWC-$, $-XCXYNXXXLVWC-$, $-CXYNXXXLVWCX-$, $-X_{0-3}CXYNXXXLVWCX_{0-3}-$, $-XCXYNXXXLVWCXXX-XXXCXYNXXXLVWCXXX-$, где каждый X независимо представляет собой аминокислотный остаток, а два остатка C необязательно образуют дисульфидную связь. В некоторых вариантах осуществления X^8 (X после H) представляет собой Orn. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Dab. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Lys(As). В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Orn(As). В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Dab(As). В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Arg. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Nle. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Nva. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Val. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Tle. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Leu. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Ala(tBu). В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Cha. В некоторых вариантах осуществления X^8 представляет собой Phe. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело



фрагмент, например или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит DCAWHLGELVWCT. В некоторых вариантах осуществления С-конец и/или N-конец фрагмента белкового агента/пептидного агента необязательно кэпированы (например, $RC(O)-$, таким как $CH_3C(O)-$, в случае N-конца, $-N(R')_2$, таким как $-NH_2$, в случае С-конца и

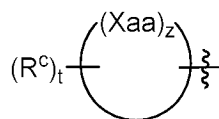
т. д.). В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, остаток можно модифицировать или замещать для соединения с другим фрагментом, например, в некоторых вариантах осуществления, Н можно замещать аминокислотным остатком, который содержит боковую цепь, которая содержит –СООН или ее соль или активированную форму (например, D).

[76] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,



например $(R^c)_t$ или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит $(X_{1-3})-C-(X_2)-N-(Xaa1)-G-(Xaa2)-L-V-W-C-(X_{1-3})$, где каждый X и Xaa независимо представляет собой аминокислотный остаток и, необязательно, это не остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления Xaa1 представляет собой R, L, I, D, E, остаток 2-аминосуBERиновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Xaa2 представляет собой L, D, E, N или Q. В некоторых вариантах осуществления Xaa1 остаток лизина, остаток цистеина, остаток аспарагиновой кислоты, остаток глутаминовой кислоты, остаток 2-аминосуBERиновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Xaa2 представляет собой остаток глутаминовой кислоты или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Xaa1 представляет собой остаток аргинина или остаток лейцина. В некоторых вариантах осуществления Xaa2 представляет собой остаток лизина, остаток глутамин или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

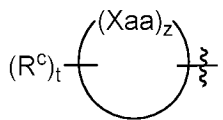
[77] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,



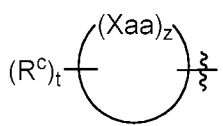
например $(R^c)_t$ или $R^c-(Xaa)_z-$, представляет собой или содержит $(X_{1-3})-C-(Xaa3)-(Xaa4)-N-(Xaa1)-G-(Xaa2)-L-V-W-C-(Xaa5)-(Xaa6)-(Xaa7)$, где каждый X и Xaa независимо представляет собой аминокислотный остаток и, необязательно, это не остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления Xaa3 представляет собой остаток аланина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Xaa4 представляет собой остаток триптофана или остаток тирозина. В некоторых вариантах осуществления Xaa1 представляет собой остаток аргинина, остаток лейцина, остаток лизина, остаток аспарагиновой кислоты,

остаток глутаминовой кислоты, остаток 2-аминосубериновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа2 представляет собой остаток лизина, остаток глутамин, остаток глутаминовой кислоты, остаток аспарагина или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа5 представляет собой остаток треонина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа6 представляет собой остаток тирозина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Хаа7 представляет собой остаток гистидина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

[78] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,

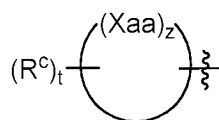
например  или R^c-(Xaa)_z-, представляет собой или содержит D-C-(Хаа3)-(Хаа4)-Н-(Хаа1)-G-(Хаа2)-L-V-W-C-(Хаа5)-(Хаа6)-(Хаа7), где каждый X и Хаа независимо представляет собой аминокислотный остаток и, необязательно, это не остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления Хаа3 представляет собой остаток аланина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа4 представляет собой остаток триптофана или остаток тирозина. В некоторых вариантах осуществления Хаа1 представляет собой остаток аргинина, остаток лейцина, остаток лизина, остаток аспарагиновой кислоты, остаток глутаминовой кислоты, остаток 2-аминосубериновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа2 представляет собой остаток лизина, остаток глутамин, остаток глутаминовой кислоты, остаток аспарагина или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа5 представляет собой остаток треонина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа6 представляет собой остаток тирозина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Хаа7 представляет собой остаток гистидина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

[79] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,

например  или R^c-(Xaa)_z-, представляет собой или содержит D-C-(Хаа3)-(Хаа4)-Н-(Хаа1)-G-(Хаа2)-L-V-W-C-T, где каждый X и Хаа независимо представляет собой

аминокислотный остаток и, необязательно, это не остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления Хаа3 представляет собой остаток аланина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа4 представляет собой остаток триптофана или остаток тирозина. В некоторых вариантах осуществления Хаа1 представляет собой остаток аргинина, остаток лейцина, остаток лизина, остаток аспарагиновой кислоты, остаток глутаминовой кислоты, остаток 2-аминосубериновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа2 представляет собой остаток лизина, остаток глутамина, остаток глутаминовой кислоты, остаток аспарагина или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

[80] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент,



например $R^c-(Xaa)_z$, представляет собой или содержит R-G-N-C-(Хаа3)-(Хаа4)-Н-(Хаа1)-G-(Хаа2)-L-V-W-C-(Хаа5)-(Хаа6)-(Хаа7), где каждый X и Хаа

независимо представляет собой аминокислотный остаток и, необязательно, это не остаток цистеина. В некоторых вариантах осуществления Хаа3 представляет собой остаток аланина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа4 представляет собой остаток триптофана или остаток тирозина. В некоторых вариантах осуществления Хаа1 представляет собой остаток аргинина, остаток лейцина, остаток лизина, остаток аспарагиновой кислоты, остаток глутаминовой кислоты, остаток 2-аминосубериновой кислоты или остаток диаминопропионовой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа2 представляет собой остаток лизина, остаток глутамина, остаток глутаминовой кислоты, остаток аспарагина или остаток аспарагиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления Хаа5 представляет собой остаток треонина или остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления Хаа6 представляет собой остаток тирозина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Хаа7 представляет собой остаток гистидина, остаток лизина или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты.

[81] В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты, например различные связывающие антитело фрагменты, описанные в данном документе, представляют собой связывающие белок фрагменты. В некоторых вариантах осуществления связывающие антитело фрагменты представляют собой связывающие антитело фрагменты. В

некоторых вариантах осуществления LG представляет собой или содержит такой связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления LG представляет собой или содержит связывающий белок фрагмент. В некоторых вариантах осуществления LG представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент.

[82] В некоторых вариантах осуществления такие связывающие антитело фрагменты, например связывающие антитело фрагменты, и применимые технологии для разработки и/или оценки таких фрагментов, описаны, например, в, Alves, *Langmuir* 2012, 28, 9640–9648; Choe et al., *Materials* 2016, 9, 994; doi:10.3390/ma9120994; Gupta et al., *Nature Biomedical Engineering*, vol. 3, 2019, 917–929; Muguruma, et al., *ACS Omega* 2019, 4, 14390–14397, doi: 10.1021/acsomega.9b01104; Yamada, et al., *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019 Apr 16;58(17):5592-5597, doi: 10.1002/anie.201814215; Kruljec, et al., *Bioconjug Chem.* 2017, 28(8): 2009-2030, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00335 (например, Fabsorbent, триазины и т. д.); Kruljec, et al., *Bioconjugate Chem.* 2018, 29, 8, 2763-2775, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00395; WO2012017021A2 и т. д., связывающие фрагменты (например связывающие антитело фрагменты) которых в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[83] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий белок фрагмент (например, связывающий антитело фрагмент), представляет собой аффинное вещество, описанное в AU 2018259856 или WO 2018199337, аффинные вещества которых включены в данный документ посредством ссылки.

[84] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит агент на основе адаптерного белка, например, как описано в Hui, et al., *Bioconjugate Chem.* 2015, 26, 1456–1460, doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00275. В некоторых вариантах осуществления при применении в соответствии с настоящим изобретением для адаптерных белков не нужны реактивные остатки (например, ВРА) для обеспечения одного или более, или всех преимуществ.

[85] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит фрагмент триазина, например, описанный в US 2009/0286693. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение представляет собой соединение, описанное в US 2009/0286693, соединения которых независимо включены в данный документ

посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой АВТ. В некоторых вариантах осуществления АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой соединение, описанное в US 2009/0286693, соединения которых независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[86] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит фрагмент триазина, 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 осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение представляет собой соединение, описанное в Teng, соединения которой независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой соединение, описанное в Teng, соединения которой независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[87] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой фрагмент триазина, например, описанный в Uttamchandani, et al., Microarrays of Tagged Combinatorial Triazine Libraries in the Discovery of Small-Molecule Ligands of Human IgG, *J Comb Chem.* 2004 Nov-Dec;6(6):862-8 («Uttamchandani»). В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, имеет такую структуру, что его соответствующее соединение представляет собой соединение, описанное в Uttamchandani, соединения которой независимо включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой соединение, описанное в Uttamchandani, соединения которой независимо включены в

данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с антителом. В некоторых вариантах осуществления такое соединение может связываться с Fc-областью антитела.

[88] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка A. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка G. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка L. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка Z. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка LG. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка LA. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент связывается с одним или более сайтами связывания белка AG. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент описан в Choe, W., Durgannavar, T. A., & Chung, S. J. (2016). Fc-binding ligands of immunoglobulin G: An overview of high affinity proteins and peptides. *Materials*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/ma9120994>.

[89] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, может связываться с нуклеотид-связывающим сайтом. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой низкомолекулярный фрагмент, который может связываться с нуклеотид-связывающим сайтом. В некоторых вариантах осуществления малая молекула представляет собой триптамин. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, АВТ имеет такую структуру, что Н-АВТ представляет собой триптамин. Некоторые применимые 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.

[90] Многие технологии доступны для идентификации, и/или оценки, и/или характеристики связывающих антитело фрагментов, включая связывающие белки фрагменты (например, связывающие антитело фрагменты, такие как универсальные связывающие антитело фрагменты), и/или их применения в предложенных технологиях, например, как

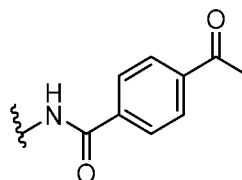
описано в WO/2019/023501, технологии которой включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой фрагмент (например, низкомолекулярный фрагмент, пептидный фрагмент, фрагмент нуклеиновой кислоты и т. д.), который может селективно связываться с IgG и при применении в предложенных технологиях может обеспечивать и/или стимулировать АЗКЦ и/или АЗКФ. В некоторых вариантах осуществления для идентификации связывающих антитело фрагментов можно использовать технологии пептидного дисплея (например, фагового дисплея, неклеточного дисплея и т. д.). В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой фрагмент (например, низкомолекулярный фрагмент, пептидный фрагмент, фрагмент нуклеиновой кислоты и т. д.), который может связываться с IgG и, необязательно, может конкурировать с известными связывающими антитело фрагментами, например, протеином А, протеином G, протеином L и т. д.

[91] Как очевидно для специалистов в данной области техники, описанные в настоящем изобретении связывающие антитело фрагменты можно нацеливать на антитела с различными свойствами и видами активности (например, антитела, распознающие разные антигены, имеющие необязательные модификации и т. д.). В некоторых вариантах осуществления такие антитела включают антитела, вводимые субъекту, например, в терапевтических целях. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе связывающие антитело фрагменты могут связывать антитела к разным антигенам и применимы для конъюгации представляющих интерес фрагментов с различными антителами.

[92] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, представляет собой или содержит фрагмент агента медитопа. В некоторых вариантах осуществления агент медитопа описано, например, в US 2019/0111149.

[93] В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, может связываться с IgG человека. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, может связываться с IgG кролика. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG1. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG2. В некоторых вариантах осуществления

связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG3. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG4. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG1, IgG2 и/или IgG4. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент, например, связывающий антитело фрагмент, связывается с IgG1, IgG2 и IgG4.



[94] В некоторых вариантах осуществления используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления CH_3- используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $\text{CH}_3\text{C(O)}-$ используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $\text{CH}_3\text{C(O)NH}-$ используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $\text{CH}_3\text{C(O)NHCH}_2-$ используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления CH_3CH_2- используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента. В некоторых вариантах осуществления $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ используют в референтной технологии в качестве не связывающего антитело фрагмента.

[95] В некоторых вариантах осуществления связывающие антитело фрагменты (например, связывающие антитело фрагменты) связываются с мишенями (например, агентами на основе антител для связывающих антитело фрагментов) с Kd около 1 мМ – 1 пМ или менее. В некоторых вариантах осуществления а Kd составляет около 1 мМ, 0,5 мМ, 0,2 мМ, 0,1 мМ, 0,05 мМ, 0,02 мМ, 0,01 мМ, 0,005 мМ, 0,002 мМ, 0,001 мМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 20 нМ, 10 нМ, 5 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 0,5 нМ, 0,2 нМ, 0,1 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 1 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 0,5 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 0,1 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 0,05 мМ или менее. В некоторых вариантах

осуществления Kd составляет около 0,01 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 0,005 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 0,001 мМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 500 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 200 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 100 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 50 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 20 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 10 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 5 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 2 нМ или менее. В некоторых вариантах осуществления Kd составляет около 1 нМ или менее. Например, в некоторых вариантах осуществления, связывающие антитело фрагменты связываются с агентами на основе антитела IgG с Kd, описанной в данном документе.

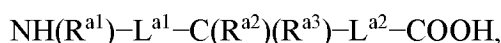
[96] Как очевидно для специалистов в данной области техники, антитела с различными свойствами и видами активности (например, антитела, распознающие разные антигены, имеющие необязательные модификации и т. д.) могут рекрутироваться описанными в настоящем изобретении связывающими антитело фрагментами. В некоторых вариантах осуществления такие антитела включают антитела, вводимые субъекту, например, в терапевтических целях. В некоторых вариантах осуществления антитела, рекрутируемые связывающими антитело фрагментами, включают антитела к разным антигенам. В некоторых вариантах осуществления антитела, рекрутируемые связывающими антитело фрагментами, включают антитела, чьи антигены не присутствуют на поверхности или клеточной мембране клеток-мишеней. В некоторых вариантах осуществления антитела, рекрутируемые связывающими антитело фрагментами, включают антитела, которые не нацелены на антигены, присутствующие на поверхности или клеточной мембране мишеней. В некоторых вариантах осуществления антигены на поверхности клеток-мишеней могут влиять на структуру, конформацию и/или одно или более свойств и/или один или более видов активности рекрутируемых антител, которые связывают такие антигены. В некоторых вариантах осуществления, как очевидно для специалистов в данной области техники, предложенные технологии включают универсальные связывающие антитело фрагменты, которые рекрутируют антитела с различной специфичностью, и 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 %.

80 %, 85 %, 90 %, 95 % или 99 % рекрутируемых антител направлены на один и тот же антиген, белок, липид, углевод и т. д. Помимо прочего, одним из преимуществ настоящего изобретения является то, что в предложенных технологиях, включающих универсальные связывающие антитело фрагменты, можно использовать разные пулы антител, такие как присутствуют в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления универсальные связывающие антитело фрагменты по настоящему изобретению (например, в ARM) приводят в контакт 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 % из множества антител направлены на один и тот же антиген, белок, липид, углевод и т. д. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела представляют собой антитела в IVIG. В некоторых вариантах осуществления IVIG можно вводить до, одновременно или после агента или композиции. Помимо прочего, могут рекрутироваться антитела на основе различных типов иммуноглобулиновых структур. В некоторых вариантах осуществления рекрутируются один или более подклассов IgG. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела включают IgG1. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела включают IgG2. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела включают IgG3. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела включают IgG4. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела представляют собой или включают IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела представляют собой или включают IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела представляют собой или включают IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Рекрутируемые антитела могут взаимодействовать с различными типами рецепторов, например, экспрессируемыми различными типами иммунных клеток. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут эффективно взаимодействовать с различными типами Fc-рецепторов и обеспечивать необходимую иммунную активность. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут рекрутировать иммунные клетки. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIIA. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIIA на макрофагах. В некоторых вариантах осуществления макрофаги рекрутируются для обеспечения активности АЗКЦ и/или АЗКФ в отношении вируса, например вируса SARS-CoV-2, и/или инфицированных ним

клеток. В некоторых вариантах осуществления НК-клетки рекрутируются для обеспечения иммунной активности. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIA. В некоторых вариантах осуществления рекрутируемые антитела могут эффективно взаимодействовать с hFcγRIIA на дендритных клетках. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антитела в агентах по настоящему изобретению имеют одно или более свойств, структур и/или видов активности рекрутируемых антител, описанных в данном документе.

Аминокислоты

[97] В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения и агенты могут содержать один или более аминокислотных фрагментов, например, в связывающих антитело фрагментах, линкерных фрагментах и т. д. Аминокислотные фрагменты могут быть получены из природных аминокислот или не природных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления аминокислота имеет структуру формулы **A-I**:



A-I

или его соль, где:

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

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

каждый L^{a} независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического или $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $\text{-C}(\text{R}')_2\text{-}$, -Cu- , -O- , -S- , -S-S- , $\text{-N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{-}$, $\text{-C}(\text{S})\text{-}$, $\text{-C}(\text{NR}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O-}$, $\text{-S}(\text{O})\text{-}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{-}$, $\text{-S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')\text{-}$, $\text{-C}(\text{O})\text{S-}$ или $\text{-C}(\text{O})\text{O-}$;

каждый -Cu- 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 –R, –C(O)R, –CO₂R или –SO₂R;

каждый R независимо представляет собой –H или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₃₀ алифатического, C₁₋₃₀ гетероалифатического фрагмента, имеющего 1–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния, C₆₋₃₀ арильного, C₆₋₃₀ арилалифатического, C₆₋₃₀ арилгетероалифатического фрагмента, имеющего 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 вместе образуют ковалентную связь или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо вместе с этим атомом образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, 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 вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к промежуточным атомам, 0–10 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота, серы, фосфора и кремния.

В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток, например аминокислота, имеющей структуру формулы **A-I**, имеет структуру –N(R^{a1})–L^{a1}–C(R^{a2})(R^{a3})–L^{a2}–CO–. В некоторых вариантах осуществления каждый аминокислотный остаток в пептиде независимо имеет структуру –N(R^{a1})–L^{a1}–C(R^{a2})(R^{a3})–L^{a2}–CO–.

[98] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено производное аминокислоты формулы **A-I** или его соль. В некоторых вариантах осуществления производное представляет собой сложный эфир. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы NH(R^{a1})–L^{a1}–C(R^{a2})(R^{a3})–L^{a2}–COOR^{CT} или его соль, где R^{CT} представляет собой R', а каждая другая переменная независимо является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{CT} представляет собой R. В некоторых вариантах осуществления

R^{CT} представляет собой необязательно замещенный алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R^{CT} представляет собой трет-бутил.

[99] В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-COOH$. В некоторых вариантах осуществления L^{a2} представляет собой $-CH_2SCH_2-$.

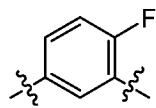
[100] В некоторых вариантах осуществления L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-CO-$. В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой $-CH_2CH_2S-$. В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой $-CH_2CH_2S-$, где CH_2 связан с $NH(R^{a1})$.

[101] В некоторых вариантах осуществления L^{a1} представляет собой ковалентную связь и L^{a2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH(R^{a1})-CH(R^{a2})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH(R^{a1})-CH(R^{a3})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH_2-CH(R^{a2})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A-I имеет структуру $NH_2-CH(R^{a3})-COOH$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-C(R^{a2})(R^{a3})-CO-$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-CH(R^{a2})-CO-$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-N(R^{a1})-CH(R^{a3})-CO-$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-NH-CH(R^{a2})-CO-$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток имеет структуру $-NH-CH(R^{a3})-CO-$.

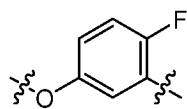
[102] В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} двухвалентный алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкилен. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^a

представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

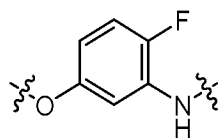
[103] В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой двухвалентный необязательно замещенный C_{1-20} алифатический фрагмент, в котором одно или более метиленовых звеньев независимо замещены $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}_u-$ и/или $-\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой двухвалентный необязательно замещенный C_{1-20} алифатический фрагмент, в котором одно или более метиленовых звеньев независимо замещены $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}_u-$ и/или $-\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой двухвалентный необязательно замещенный C_{1-20} алифатический фрагмент, в котором два или более метиленовых звеньев независимо замещены $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$ и $-\text{C}_u-$ в дополнение к другим необязательным замещениям. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ необязательно замещен электроноакцепторной группой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ замещен одним или более $-\text{F}$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенный 1,3-фенилен. В некоторых вариантах осуществления $-\text{C}_u-$ представляет собой необязательно замещенный 1,4-фенилен. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит



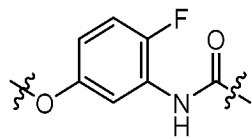
. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит



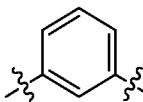
. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит

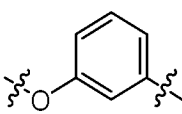


. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит

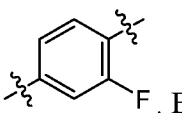


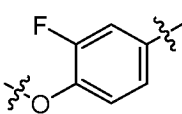
. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

содержит . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

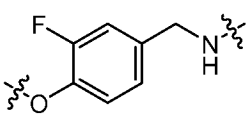
содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

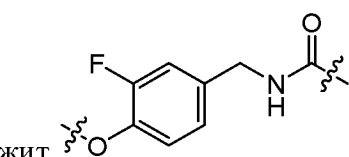
содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

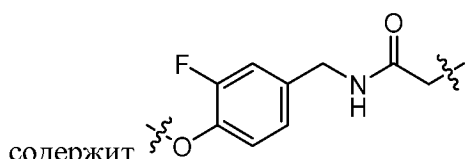
содержит  F . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

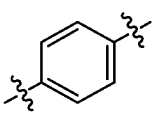
содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

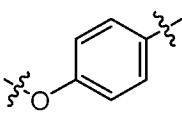
содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или

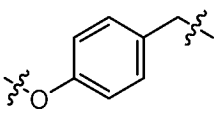
содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой

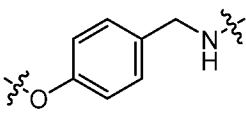
или содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a представляет

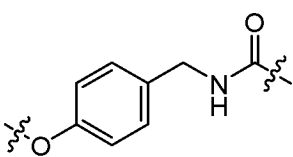
собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a

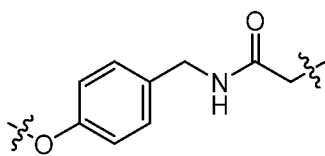
представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a

представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a

представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления L^a

представляет собой или содержит  . В некоторых вариантах осуществления

L^a представляет собой или содержит . В некоторых вариантах

осуществления L^a представляет собой или содержит .

[104] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой R . В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой R , где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой R , где R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой R , где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой R , где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{a1} , R^{a2} и R^{a3} независимо представляет собой R , где R является таким, как описано в настоящем изобретении.

[105] В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой защитную группу. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой $-Fmoc$. В некоторых вариантах осуществления R^{a1} представляет собой $-Dde$.

[106] В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{a1} , R^{a2} и R^{a3} независимо представляет собой $-L^a-R'$.

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

[108] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатического фрагмента, 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 осуществления 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 осуществления R^{a2} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

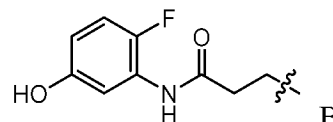
[109] В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{3-30} циклоалифатического фрагмента, 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 осуществления 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 осуществления R^{a3} представляет собой боковую цепь аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления R^{a3} представляет собой боковую цепь стандартной аминокислоты.

[110] В некоторых вариантах осуществления один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой $-H$. В некоторых вариантах осуществления один из R^{a2} и R^{a3} представляет собой $-L^a-R$, где L^a является таким, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^a не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L^a независимо и необязательно замещены, как описано в данном документе, например, $-C(O)-$, $-N(R')-$, $-O-$, $-C(O)-N(R')-$ и/или $-C(=O)-$ и т. д. В некоторых

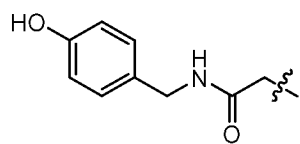
вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит $-C(O)-$, $-N(R')$ и $-Cu-$. В некоторых вариантах осуществления L^a представляет собой или содержит $-C(O)N(R')$ и $-Cu-$. В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, $-Cu-$ замещен, и при этом один или более заместителей независимо представляют собой электроноакцепторную группу.

[111] В некоторых вариантах осуществления аминокислотная боковая цепь представляет собой R^{a2} или R^{a3} . В некоторых вариантах осуществления аминокислотная боковая цепь представляет собой или содержит $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная боковая цепь представляет собой или содержит $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная боковая цепь представляет собой или содержит $-L^{LG3}-L^{LG4}-H$. В некоторых вариантах осуществления аминокислотная боковая цепь представляет собой или содержит $-L^{LG4}-H$. В некоторых

вариантах осуществления такая боковая цепь представляет собой

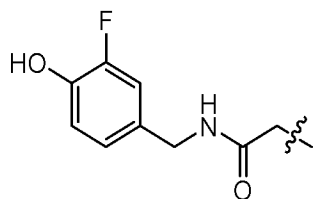


В некоторых вариантах осуществления такая боковая цепь представляет собой



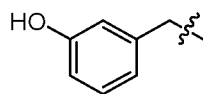
. В некоторых вариантах осуществления такая боковая цепь

представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления такая

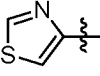
боковая цепь представляет собой

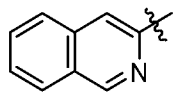


[112] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой n -пентил.

[113] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную C₃₋₃₀ циклоалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклопропил.

[114] В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенную ароматическую группу, и при этом аминокислотный остаток аминокислоты формулы A-I представляет собой Хаа^A. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} или R^{a3} представляет собой -CH₂-R, где R представляет собой необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 4-трифторметилфенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 4-фенилфенил. В некоторых вариантах осуществления 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 осуществления R представляет собой необязательно замещенный 5-14-членный гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В некоторых вариантах

осуществления R представляет собой . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой необязательно замещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 1-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 2-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 3-пиридинил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой



[115] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой -COOH. В некоторых вариантах осуществления соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы A-I представляет собой Хаа^N.

[116] В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой -NH₂. В некоторых вариантах осуществления соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы A-I представляет собой Хаа^P.

[117] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} или R^{a3} представляет собой R, где R представляет собой C_{1-20} алифатический фрагмент, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединение аминокислотного остатка аминокислоты формулы **A-I** представляет собой Xaa^H . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой n-пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой n-бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой n-пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой циклопропил.

[118] В некоторых вариантах осуществления два или более из R^{a1} , R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное кольцо, как описано в настоящем изобретении.

[119] В некоторых вариантах осуществления R^{a1} и один из R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3–6-членное кольцо, не имеющее дополнительного кольцевого гетероатома, отличного от атома азота, с которым связан R^{a1} . В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой 5-членное кольцо, как в пролине.

[120] В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3–6-членное кольцо, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3–6-членное кольцо, имеющее один или более кольцевых атомов азота. В некоторых вариантах осуществления R^{a2} и R^{a3} представляют собой R и вместе образуют необязательно замещенное 3–6-членное кольцо, имеющее один и не более одного кольцевого гетероатома, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах осуществления кольцо представляет собой насыщенное кольцо.

[121] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой природную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой неприродную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой альфа-аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой бета-аминокислоту. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы **A-I** представляет собой природную аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы **A-I** представляет собой неприродную аминокислоту.

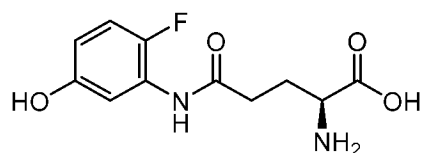
[122] В некоторых вариантах осуществления аминокислота содержит гидрофобную боковую цепь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L, M, F, Y или W. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L, M или F. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I, L или M. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой A, V, I или L. В некоторых вариантах осуществления гидрофобная боковая цепь представляет собой R, где R представляет собой C₁₋₁₀ алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C₁₋₁₀ алкил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бутил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой пентил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой n-пентил. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (*S*)-NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (*R*)-NH₂CH(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)COOH. В некоторых вариантах осуществления гидрофобная боковая цепь представляет собой -CH₂R, где R представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой фенил, замещенный одной или более углеводородными группами. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 4-фенилфенил. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (*S*)-NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH. В некоторых вариантах осуществления аминокислота с гидрофобной боковой цепью представляет собой (*R*)-NH₂CH(CH₂-4-фенилфенил)COOH.

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

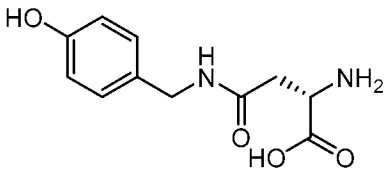
[124] В некоторых вариантах осуществления аминокислота содержит отрицательно заряженную боковую цепь (например, при физиологическом pH), как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такая аминокислота содержит $-\text{COOH}$ в боковой цепи. В некоторых вариантах осуществления такая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

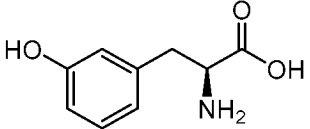
[125] В некоторых вариантах осуществления аминокислота содержит боковую цепь, содержащую ароматическую группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления такая аминокислота представляет собой Phe, Tyr, Trp или His. В некоторых вариантах осуществления такая аминокислота представляет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

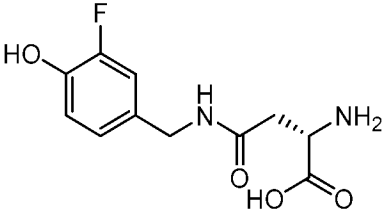
[126] В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой

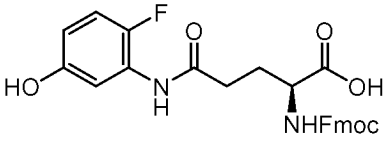


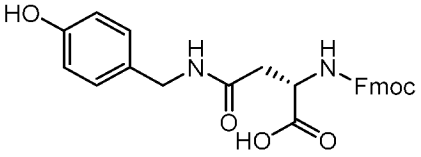
или ее соль. В некоторых вариантах осуществления

аминокислота представляет собой  или ее соль. В некоторых

вариантах осуществления аминокислота представляет собой  или ее соль. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой

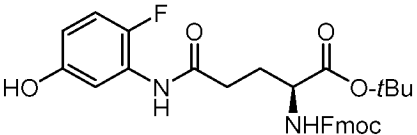
 или ее соль. В некоторых вариантах осуществления

аминокислота представляет собой  или ее соль. В некоторых

вариантах осуществления аминокислота представляет собой  или ее соль. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой

 или ее соль. В некоторых вариантах осуществления аминокислота

представляет собой  или ее соль. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение представляет собой

 . В некоторых вариантах осуществления в настоящем

изобретении предложены полипептидные агенты, содержащие один или более аминокислотных остатков, описанных в настоящем изобретении.

Общие способы получения различных агентов

[127] Агенты по настоящему изобретению можно в общем случае получать или выделять с помощью синтетических и/или полусинтетических способов или рекомбинантных способов в соответствии с настоящим изобретением. Некоторые технологии описаны в примерах. В некоторых вариантах осуществления полипептидные агенты, например пептидные агенты связывающего клеточный рецептор фрагмента, можно получать, используя биологические экспрессионные системы. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты получают синтетически. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты получают, используя некоторые технологии, описанные в WO2019/023501, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

[128] Различные технологии, например, для получения конъюгатов антител – лекарственный препарат, можно использовать при получении агентов МАТЕ. Во многих таких технологиях конъюгация не является селективной в отношении сайтов аминокислотных остатков, а композиции продуктов обычно содержат различные типы агентов, которые могут отличаться друг от друга по числу конъюгированных связывающих мишень фрагментов и/или сайтов конъюгации. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены технологии, которые можно использовать для селективной конъюгации связывающих мишень фрагментов в сайтах конкретных аминокислотных остатков.

[129] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ, включающий:

приведение в контакт первого агента, содержащего связывающий клеточный рецептор фрагмент, связанный с первой реактивной группой, необязательно посредством первого линкера, со вторым агентом, содержащим фрагмент антитела, связанный со второй реактивной группой, необязательно посредством второго линкера, при этом первая реактивная группа вступает в реакцию со второй реактивной группой, и

образование продукта-агента, содержащего связывающий клеточный рецептор фрагмент и связывающий антитело фрагмент, необязательно посредством линкера.

[130] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ, включающий:

приведение в контакт первой композиции, содержащей множество первых агентов, каждый из которых независимо содержит связывающий клеточный рецептор фрагмент, связанный с первой реактивной группой, необязательно посредством первого линкерного фрагмента, со второй композицией, содержащей множество вторых агентов, каждый из которых независимо содержит фрагмент антитела, необязательно связанный со второй реактивной группой, необязательно посредством второго линкерного фрагмента,

при этом образуется композиция продукта, содержащая множеством продуктов-агентов, каждый из которых независимо содержит связывающий клеточный рецептор фрагмент и связывающий антитело фрагмент, необязательно посредством линкера.

[131] В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой композицию, содержащую первый агент, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вторые агенты независимо содержат вторые реактивные группы. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция представляет собой композицию, содержащую множество агентов, как описано в данном документе, при этом каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент независимо представляет собой реактивную группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция представляет собой композицию антител, при этом антитела в композиции химически не модифицированы. В некоторых вариантах осуществления вторая композиция представляет собой препарат IVIG. В некоторых вариантах осуществления композиция продукта представляет собой композицию, содержащую множество агентов, как описано в данном документе, при этом каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент независимо представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент, как описано в данном документе.

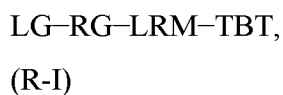
[132] В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент в продукте-агенте представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент в первом агенте. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела в продукте-агенте представляет собой фрагмент антитела во втором агенте. В некоторых вариантах осуществления второй агент представляет собой агент на основе антитела, например, моноклональное антитело, антитело в поликлональном антителе, антитело в препарате IVIG и т. д. В некоторых вариантах осуществления вторая реактивная группа представляет собой

функциональную группу аминокислотного остатка, например, $-NH_2$ в Lys, $-SH$ в Cys и т. д. В некоторых вариантах осуществления вторая реактивная группа представляет собой $-NH_2$ остатка Lys, например, остатка, выбранного из соответствующих аминокислотных остатков K246 и K248 тяжелой цепи IgG1, соответствующих аминокислотных остатков K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков K239 и K241 тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены селективные реакции в конкретных аминокислотных остатках фрагментов антител.

[133] В некоторых вариантах осуществления вторая реактивная группа вставлена в фрагмент антитела, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления вторая реактивная группа вставлена в фрагмент антитела посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления вторая реактивная группа селективно связана с определенными положениями фрагмента антитела, например, определенными положениями, выбранными из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих аминокислотных остатков, K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков и K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены селективные реакции в конкретных аминокислотных остатках фрагментов антител.

[134] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены агенты, каждый из которых независимо содержит связывающий антитело фрагмент, который связывается с агентом на основе антитела, реактивную группу, связывающий клеточный рецептор фрагмент и, необязательно, один или более линкерных фрагментов, связывающих каждые группы/фрагменты. В некоторых вариантах осуществления такие агенты применимы в качестве реакционных партнеров (например, первых агентов) для конъюгации представляющих интерес фрагментов, например связывающих мишень фрагментов, реактивных групп (например, вторых реактивных групп), с агентами, содержащими фрагменты антител (например, вторые агенты). В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены агенты для конъюгации представляющих интерес фрагментов с фрагментами антител в различных агентах или агентах на основе антител (например, агентах на основе моноклональных антител, агентах на основе поликлональных антител, агентах на основе антител препаратов IVIG и т. д.). В некоторых вариантах осуществления каждый из предложенных агентов содержит связывающий клеточный

рецептор фрагмент, реактивную группу, связывающий антитело фрагмент и, необязательно, один или более линкерных фрагментов (линкеров), связывающих такие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент является частью уходящей группы, которая высвобождается после контакта такого агента (например, первого агента) с фрагментом антитела (например, второго агента) и реакции реактивной группы такого агента (например, первой реактивной группы первого агента) с реактивной группой фрагмента антитела (например, второй реактивной группой второго агента, такой как $-NH_2$ остатка Lys белка антитела). В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии могут, помимо прочего, обеспечить улучшенную эффективность конъюгации, высокую селективность и/или меньшее количество этапов (в некоторых случаях, один этап) для конъюгации продуктов-агентов. В некоторых вариантах осуществления предложенный агент, например первый агент, представляет собой соединение формулы R-I или его соль:



или его соль, где:

LG представляет собой группу, содержащую связывающий антитело фрагмент;

RG представляет собой реактивную группу;

LRM представляет собой линкер; и

TBT представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент.

[135] В некоторых вариантах осуществления LG представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент, как описано в данном документе, и линкер, который связывает связывающий антитело фрагмент и RG.

[136] В контексте настоящего изобретения фрагмент в общем случае относится к части молекулы, например, в сложном эфире $RCOOR'$ спиртовым фрагментом является $RO-$. В некоторых вариантах осуществления фрагмент агента (например, целевого агента, пептидного агента, агента на основе антитела и т. д.) сохраняет один или более или все необходимые структурные признаки, свойства, функции и/или виды активности соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент может связываться с мишенью, необязательно сравнимым образом с соответствующим ему связывающим мишень агентом; в некоторых вариантах осуществления фрагмент целевого агента сохраняет один или более необходимых структурных признаков, свойств, функций и/или свойств по сравнению с соответствующим ему целевым агентом; в

некоторых вариантах осуществления фрагмент агента на основе антитела сохраняет один или более необходимых структурных признаков, свойств, функций и/или свойств (например, 3-мерную структуру, антигенную специфичность, антигенсвязывающую способность и/или иммунологические функции и т. д.) по сравнению с соответствующим ему агентом на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления фрагмент агента, например, фрагмент целевого агента, фрагмент пептидного агента, фрагмент агента на основе антитела и т. д. является одновалентным (в случае одновалентного фрагмента), двухвалентным (в случае двухвалентного фрагмента) или поливалентным (в случае поливалентного фрагмента) радикалом агента, например, целевого агента (в случае фрагмента целевого агента), пептидного агента (в случае фрагмента пептидного агента), агента на основе антитела (в случае фрагмента агента на основе антитела) и т. д. В некоторых вариантах осуществления одновалентный радикал образуется при удалении одновалентной части (например, водорода, галогена, другой одновалентной группы, такой как алкил, арил и т. д.) из соединения/агента. В некоторых вариантах осуществления двухвалентный или поливалентный радикал образуется при удалении одной или более одновалентных (например, водорода, галогена, одновалентных групп, таких как алкил, арил и т. д.), двухвалентных и/или поливалентных частей из соединения/агента. В некоторых вариантах осуществления радикалы образуются при удалении атомов водорода. В некоторых вариантах осуществления фрагмент является одновалентным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления фрагмент является поливалентным.

[137] В некоторых вариантах осуществления LG представляет собой или содержит $R^{LG}-L^{LG}-$, где R^{LG} представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент, а L^{LG} представляет собой линкерный фрагмент, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления LG представляет собой АВТ- $L^{LG}-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-L^{LG2}-$, где каждый из L^{LG1} и L^{LG2} независимо представляет собой линкерный фрагмент, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-$, где каждый из L^{LG1} , L^{LG2} и L^{LG3} независимо представляет собой линкерный фрагмент, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-$, где каждый из L^{LG1} , L^{LG2} , L^{LG3} и L^{LG4} независимо представляет собой линкерный фрагмент, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} связан с R^{LG} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} связан со

связывающим клеточный рецептор фрагментом. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-$, а реактивная группа содержит L^{LG2} , L^{LG3} и L^{LG4} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-L^{LG2}-$, а реактивная группа содержит L^{LG3} и L^{LG4} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-$, а реактивная группа содержит L^{LG4} . В некоторых вариантах осуществления каждый из L^{LG1} , L^{LG2} , L^{LG3} и L^{LG4} независимо представляет собой L, как описано в данном документе.

[138] В некоторых вариантах осуществления связывающие антитело фрагменты, LG и т. д. высвобождаются после реакций, например после того, как первые агенты (например, где MOI представляют собой связывающие мишень фрагменты) вступают в реакцию со вторыми агентами (например, которые представляют собой агенты на основе антител, содержащие реактивные аминокислотные остатки, такие как аминогруппы, в качестве вторых реактивных групп, и/или вторые агенты, содержащие вторые реактивные группы, внесенные а агенты на основе антител), или после того, как первые агенты (например, где MOI представляют собой реактивные группы, такие как вторые реактивные группы) вступают в реакцию со вторыми агентами, которые представляют собой агенты на основе антител. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент высвобождается после реакции. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается после реакции. В некоторых вариантах осуществления уходящая группа высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $LG-H$, или его соли. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $LG-H$, или его соли. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $LG-H$, или его соли. В некоторых вариантах осуществления высвобождаемое соединение имеет структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$ или ее соли. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где R^{LG} представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где LG представляет собой $R^{LG}-L^{LG}$, а L^{LG} представляет собой $-L^{LG1}-$, $-L^{LG1}-L^{LG2}-$, $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-$ или $-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-$. В

некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где LG представляет собой $R^{LG}-L^{LG1}-$. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где LG представляет собой $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}$. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где LG представляет собой $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}$. В некоторых вариантах осуществления LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-H$, или его соли, где LG представляет собой $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}$.

[139] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C_{1-100} группу, содержащую один или более алифатических фрагментов, арильных фрагментов, гетероалифатических фрагментов, каждый из которых независимо имеет 1–20 гетероатомов, гетероароматических фрагментов, каждый из которых независимо имеет 1–20 гетероатомов, или любые комбинации любого одного или более таких фрагментов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C_{1-6} алкиленом, C_{1-6} алкениленом, двухвалентной C_{1-6} гетероалифатической группой, имеющей 1–5 гетероатомов, $-C\equiv C-$, $-C_y-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, аминокислотным остатком или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$, где n равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C_{1-100} алифатическую или гетероалифатическую группу, имеющую 1–20 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-C\equiv C-$, $-C_y-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$ или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$, где n равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную

линейную или разветвленную C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₁₀, C₁₅, C₂₀, C₂₅, C₃₀, C₄₀, C₅₀, C₆₀, C₁₋₂, C₁₋₅, C₁₋₁₀, C₁₋₁₅, C₁₋₂₀, C₁₋₃₀, C₁₋₄₀, C₁₋₅₀, C₁₋₆₀, C₁₋₇₀, C₁₋₈₀ или C₁₋₉₀ алифатическую или гетероалифатическую группу, имеющую 1–10 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, аминокислотными остатками или $-\text{[}(-\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2-\text{)}_n\text{]}-$, где n равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₁₀, C₁₅, C₂₀, C₂₅, C₃₀, C₄₀, C₅₀, C₆₀, C₁₋₂, C₁₋₅, C₁₋₁₀, C₁₋₁₅, C₁₋₂₀, C₁₋₃₀, C₁₋₄₀, C₁₋₅₀, C₁₋₆₀, C₁₋₇₀, C₁₋₈₀ или C₁₋₉₀ алифатическую или гетероалифатическую группу, имеющую 1–10 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, аминокислотными остатками или $-\text{[}(-\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2-\text{)}_n\text{]}-$, где n равно 1–10. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₁₀, C₁₅, C₂₀, C₂₅, C₃₀, C₄₀, C₅₀, C₆₀, C₁₋₂, C₁₋₅, C₁₋₁₀, C₁₋₁₅, C₁₋₂₀, C₁₋₃₀, C₁₋₄₀, C₁₋₅₀, C₁₋₆₀, C₁₋₇₀, C₁₋₈₀ или C₁₋₉₀ алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, аминокислотными остатками или $-\text{[}(-\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2-\text{)}_n\text{]}-$, где n равно 1–10. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную

линейную или разветвленную C₁₋₁₀ алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены -O-, -N(R')-, -C(O)-, -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')-, -Cy- или -[(-O-C(R')₂-C(R')₂-)_n]-, где n равно 1-10. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁₋₁₀ алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены -O-, -N(R')-, -C(O)-, -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')- или -[(-O-C(R')₂-C(R')₂-)_n]-, где n равно 1-10. В некоторых вариантах осуществления L не содержит -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит -C(O)-N(R')-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит -S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит -S-Cy-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит одно или более или любое из -C(O)O-, -C(O)-N(R')-, -S- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит одно или более или любое из -C(O)O-, -C(O)-N(R')-, -S-Cy- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит одно или более или любое из -C(O)O-, -S- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит одно или более или любое из -C(O)O-, -S-Cy- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит ни одно из -C(O)O-, -S- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит ни одно из -C(O)O-, -S-Cy- и -S-S-. В некоторых вариантах осуществления L не содержит ни одно из -C(O)O- и -S-S-.

[140] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L не представляет собой ковалентную связь.

[141] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой или содержит -(CH₂CH₂O)_n-. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой или содержит -(CH₂)_n-O-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_n-, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый -CH₂- независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой -(CH₂)_n-O-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_n-, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый -CH₂- независимо необязательно замещен. В некоторых

вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе, а каждый $-CH_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе.

[142] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_2-C(O)-NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_3NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2)_3NH-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-C(O)-(CH_2)_3NH-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-C(O)-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-NH-C(O)-(CH_2)_3-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-NHC(O)-(CH_2)_3NH-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-CH_2-$ связан со связывающим антитело фрагментом.

[143] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(O)NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-C(O)NH-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления $-CH_2CH_2-$ связан со связывающим антитело фрагментом.

[144] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_n-CH_2-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_2-CH_2-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_4-CH_2-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-(CH_2CH_2O)_8-CH_2-CH_2-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-C(O)-$ связан со связывающим антитело фрагментом.

вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{NH}-[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})]_5-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{NH}-$ связан со связывающим антитело фрагментом.

[148] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{CH}_2-$ связан со связывающим антитело фрагментом.

[149] В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой $-\text{CH}_2(\text{CO})\text{NHCH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ связан со связывающим антитело фрагментом в $-\text{CH}_2-$.

[150] В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$, где $-(\text{CH}_2)_n-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})-$, где $-(\text{CH}_2)_n-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, где $-(\text{CH}_2)_n-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, где $-(\text{CH}_2)_n-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления n равно 1–10, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления $-(\text{CH}_2)_n-$ замещен. В некоторых вариантах осуществления $-(\text{CH}_2)_n-$ незамещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH})-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$. В некоторых вариантах

осуществления $-C(O)-$ связан с L^{LG3} . В некоторых вариантах осуществления $-N(R')$ -, $-NH-$ или обязательно замещенное звено $-CH_2-$ (необязательно замещенного $-(CH_2)_n-$) связаны с L^{LG3} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-OC(O)NH-$, $-C(O)-NHCH_2-$, $-C(O)-NHCH_2CH_2-$, $-C(O)O-CH_2-$ или $-NH-C(O)O-CH_2-$.

[151] В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-N(R')$ -. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-N(R)$ -. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-NH-$.

[152] В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой обязательно замещенный двухвалентный C_{1-6} алифатический фрагмент. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-CH_2NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-CH_2NH-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой $-CH_2NH-C(O)-CH_2-$.

[153] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой или содержит обязательно замещенное арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой или содержит обязательно замещенное фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой фенильное кольцо, замещенное одной или более электроноакцепторными группами. Как очевидно для специалистов в данной области техники, различные электроноакцепторные группы известны в данной области техники и применимы в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа представляет собой $-F$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-Br$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-I$. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа содержит двойную связь $X=Y$, где X связан с группой, для которой электроноакцепторная группа является заместителем, и по меньшей мере один из X и Y представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления каждый из X и Y независимо представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой O . В некоторых

вариантах осуществления Y представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой P. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X=Y представляет собой C=O. В некоторых вариантах осуществления X=Y представляет собой N=O. В некоторых вариантах осуществления X=Y представляет собой S=O. В некоторых вариантах осуществления X=Y представляет собой P=O. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа представляет собой $-C(O)-L-R'$. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа представляет собой $-C(O)-R'$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-S(O)-L-R'$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-S(O)-R'$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-S(O)_2-L-R'$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-S(O)_2-O-R'$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-S(O)_2-N(R')$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-P(O)(-L-R')$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-P(O)(R')$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-P(O)(OR')$. В некоторых вариантах осуществления она представляет собой $-P(O)[N(R')_2]$.

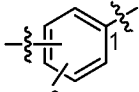
[154] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой $-L^{LG3a}-L^{LG3b}-$, где L^{LG3a} представляет собой ковалентную связь или $-C(O)O-CH_2-$, где $-CH_2-$ необязательно замещен, а L^{LG3b} представляет собой необязательно замещенное арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3a} связан с L^{LG2} , и L^{LG3b} связан с L^{LG4} .

[155] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3a} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3a} представляет собой $-C(O)O-CH_2-$, где $-CH_2-$ необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3a} представляет собой $-C(O)O-CH_2-$, где $-CH_2-$ замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3a} представляет собой $-C(O)O-CH_2-$, где $-CH_2-$ незамещен.

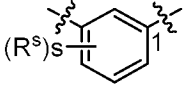
[156] В некоторых вариантах осуществления первая группа, связывающий антитело фрагмент и/или LG высвобождается как часть соединения, имеющего структуру $R^{LG}-L^{LG1}-L^{LG2}-H$, или его соли.

[157] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой необязательно замещенное фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере

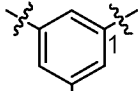
один заместитель представляет собой электроноакцепторную группу, как описано в данном документе.

[158] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  $(R^s)^s$, где s равно 0–4, каждый R^s независимо представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}-\text{R}'$ или $-\text{P}(\text{O})(-\text{L}-\text{R}')_2$. В некоторых вариантах осуществления C1

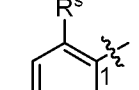
связан с L^{LG4} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой

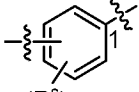
В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  $(R^s)^s$. В некоторых

вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  R^s . В некоторых вариантах

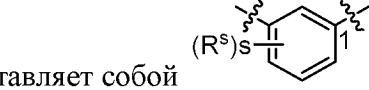
осуществления L^{LG3} представляет собой  R^s . В некоторых вариантах осуществления

L^{LG3} представляет собой  R^s . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3}

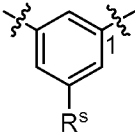
представляет собой  R^s .

[159] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  $(R^s)^s$, где s равно 0–4, каждый R^s независимо представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}-\text{R}'$ или $-\text{P}(\text{O})(-\text{L}-\text{R}')_2$. В некоторых вариантах осуществления C1

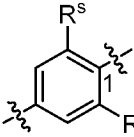
связан с L^{LG4} . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой

В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  $(R^s)^s$. В некоторых

вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b}

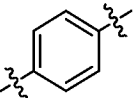
представляет собой  .

[160] В некоторых вариантах осуществления s равно 0. В некоторых вариантах осуществления s равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления s равно 1. В некоторых вариантах осуществления s равно 2. В некоторых вариантах осуществления s равно 3. В некоторых вариантах осуществления s равно 4.

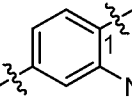
[161] В некоторых вариантах осуществления s равно 1–4, а по меньшей мере один R^S представляет собой электроноакцепторную группу, например электроноакцепторную группу, описанную выше. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^S представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R^S представляет собой $-\text{F}$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^S независимо представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^S представляет собой $-\text{NO}_2$. В некоторых вариантах осуществления каждый R^S представляет собой $-\text{F}$.

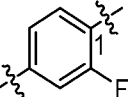
[162] В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа или R^S находится в C2. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа или R^S находится в C3. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа или R^S находится в C4. В некоторых вариантах осуществления электроноакцепторная группа или R^S находится в C2 и C5.

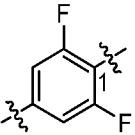
[163] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  . В

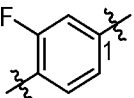
некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  . В некоторых

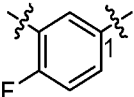
вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления L^{LG3} представляет собой  . В некоторых вариантах

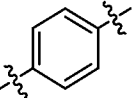
осуществления L^{LG3} представляет собой  F . В некоторых вариантах осуществления

L^{LG3} представляет собой  F . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3}

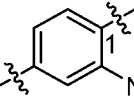
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет

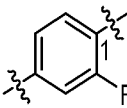
собой  F .

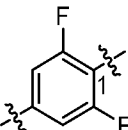
[164] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В

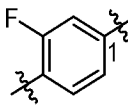
некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых

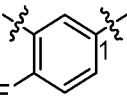
вариантах осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых вариантах

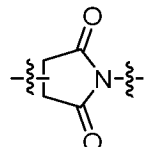
осуществления L^{LG3b} представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления L^{LG3b} представляет собой  F. В некоторых вариантах осуществления

L^{LG3b} представляет собой  F. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b}

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} представляет

собой  F.

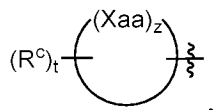
[165] В некоторых вариантах осуществления L^{LG3b} необязательно замещен  . В некоторых вариантах осуществления атом азота связан с L^{LG4} , который представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления атом азота связан с L^{LG4} , который представляет собой $-O-$, а $-L^{RG1}-L^{RG2}-$ представляет собой $-C(O)-$.

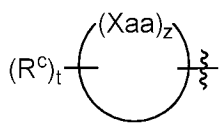
[166] В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$ представляет собой $-O-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$ представляет собой $-S-C(O)-$.

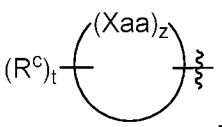
[167] В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-N(R')$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-NH-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-N(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-N(R')$, а L^{LG3} представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-S-$.

[168] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит связывающий белок фрагмент. В

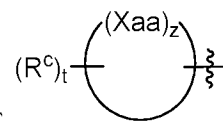
некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой связывающий белок фрагмент. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой связывающий антитело фрагмент.

[169] В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой , $R^c-(Xaa)z^-$, фрагмент нуклеиновой кислоты или фрагмент малой молекулы. В некоторых

вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)z^-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит фрагмент малой молекулы. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит пептидный агент. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит агент на основе нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления R^{LG} представляет собой или содержит аптамерный агент. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело

фрагмент представляет собой или содержит , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент

представляет собой или содержит , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой

или содержит , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)z^-$, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий белок фрагмент представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)z^-$, как описано в

данном документе. В некоторых вариантах осуществления связывающий антитело фрагмент представляет собой или содержит $R^c-(Xaa)_z-$, как описано в данном документе.

[170] В некоторых вариантах осуществления связывающие мишени фрагменты можно конъюгировать с фрагментами на основе антител, необязательно посредством линкерных фрагментов, используя технологии, описанные в US 2020/0190165, в соответствии с настоящим изобретением.

[171] В некоторых вариантах осуществления, где приведены конкретные защитная группа («PG»), уходящая группа («LG») или условие преобразования, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что также подходят и предусмотрены другие защитные группы, уходящие группы и условия преобразования. 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, которые в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[172] В некоторых вариантах осуществления уходящие группы включают, но не ограничиваются этим, галогены (например, фтор, хлор, бром, йод), сульфонаты (например, мезилат, тозилат, бензолсульфонат, брозилат, нозилат, трифлат), диазоний и т. п.

[173] В некоторых вариантах осуществления кислород-защитные группы включают, например, карбонил-защитные группы, гидроксил-защитные группы и т. д. Гидроксил-защитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Примеры подходящих гидроксил-защитных групп включают, но не ограничиваются этим, сложные эфиры, аллил-эфиры, эфиры, силил-эфиры, алкил-эфиры, арилалкил-эфиры и алкоксиалкил-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-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилмил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких силил-эфиров

включают триметилсилил-, триэтилсилил-, трет-бутилдиметилсилил-, трет-бутилдифенилсилил-, триизопропилсилил- и другие триалкилсилил-эфиры. Алкил-эфиры включают метил-, бензил-, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил-, тритил-, трет-бутил-, аллил- и аллилоксикарбонил-эфиры или их производные. Алкоксиалкил-эфиры включают ацетали, такие как метоксиметил-, метилтиометил-, (2-метоксиэтокси)метил-, бензилоксиметил-, бета-(триметилсилил)этоксиметил- и тетрагидропиранил-эфиры. Примеры арилалкил-эфиров включают бензил, п-метоксибензил (МРМ), 3,4-диметоксибензил, О-нитробензил, п-нитробензил, п-галогенбензил, 2,6-дихлорбензил, п-цианобензил и 2- и 4-пиколил.

[174] Амино-защитные группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, подробно описанные в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Подходящие амино-защитные группы включают, но не ограничиваются этим, аралкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т. п. Примеры таких групп включают трет-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксокарбонил (CBZ), аллил, фталимид, бензил (Bn), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т. д.

[175] Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что предложенные агенты могут содержать один или более стереоцентров и могут присутствовать в виде рацемической или диастереомерной смеси. Для специалиста в данной области техники также будет очевидно, что существует много способов, известных в данной области техники, для разделения изомеров для получения стереобогащенных или стереочистых изомеров соединений, включая, но не ограничиваясь этим, ВЭЖХ, хиральную ВЭЖХ, фракционную кристаллизацию диастереомерных солей, кинетическое ферментативное разрешение (например, грибковыми, бактериальными или животными липазами или эстеразами) и образование ковалентных диастереомерных производных с использованием энантиобогащенного реагента.

[176] Для специалиста в данной области техники будет очевидно, что различные функциональные группы, присутствующие в соединения по настоящему изобретению, такие как алифатические группы, спирты, карбоновые кислоты, сложные эфиры, амиды, альдегиды,

галогены и нитрилы, можно взаимопревращать способами, хорошо известными в данной области техники, включая, но не ограничиваясь этим, восстановление, окисление, эстерификацию, 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, которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки. Для таких взаимопревращений могут быть необходимы один или более из вышеуказанных способов, при этом некоторые способы синтеза соединений по настоящему изобретению описаны ниже в примерах.

[177] Как очевидно для специалистов в данной области техники, реакционных партнеров в общем случае приводят в контакт друг с другом в условиях и в течение времени, достаточных для получения необходимых результатов, например, образования продуктов-агентов и их композиций в необходимой степени. Многие условия реакций/времена реакций можно оценивать и использовать, если они подходят для необходимых целей в соответствии с настоящим изобретением; некоторые такие условия, времена реакций, оценки и т. д. описаны в примерах.

[178] В некоторых вариантах осуществления образуемый агент, например, продукт-агент МАТЕ, имеет структуру формулы М-I или М-II или их соли. В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент в продукте-агенте (например, агенте МАТЕ) является таким же, что и связывающий клеточный рецептор фрагмент реакционного партнера (например, первого агента, содержащего связывающий клеточный рецептор фрагмент), используемого для получения продукта-агента. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела в продукте-агенте (например, агенте МАТЕ) является таким же, что и фрагмент антитела реакционного партнера (например, второго агента, содержащего фрагмент антитела), используемого для получения продукта-агента.

[179] В некоторых вариантах осуществления линкерные фрагменты (или их часть), связанные со связывающими мишень фрагментами и/или фрагментами антител, можно переносить из реакционных партнеров (например, L^{RM} формулы R-I или его соли). В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент в агенте-продукте (который может называться L^{PM} ; например L в формуле М-I или М-II) представляет собой или содержит линкерный фрагмент из реакционного партнера (например, между реактивной группой и связывающим клеточный рецептор фрагментом, например L^{RM}). В некоторых вариантах

осуществления L^{PM} представляет собой или содержит L^{RM} . В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой $-L^{RM}-L^{RG2}-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой $-C(O)-$ и связан с $-NH-$ фрагмента целевого агента, например, $-NH-$ в боковой цепи остатка лизина белкового фрагмента, который в некоторых вариантах осуществления представляет собой фрагмент антитела.

[180] Реакционные партнеры, например, соединения формулы R-I или их соли, как правило, не содержат фрагментов, которые могут вступать в реакцию с реактивными группами в условиях, в которых реактивные группы вступают в реакцию с целевыми агентами. В некоторых вариантах осуществления, в случае если некоторые фрагменты реакционных партнеров могут вступать в реакцию с реактивными группами в условиях, в которых реактивные группы вступают в реакцию с целевыми агентами, реакции между такими фрагментами и реактивными группами являются значительно замедленными и/или менее эффективными по сравнению с реакциями между реактивными группами и целевыми агентами. В некоторых вариантах осуществления реакции между такими фрагментами и реактивными группами значительно не снижают (например, снижают не более чем на около 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % и т. д.) эффективность, выход, скорость и/или преобразование и т. д. реакций между реактивными группами и целевыми агентами. В некоторых вариантах осуществления реактивные группы (например, сложноэфирные группы, активированные производные карбоновых кислот и т. д.) вступают в реакцию с аминогруппами (например, группами $-NH_2$) целевых агентов (например, белковых агентов, таких как агенты на основе антитела). В некоторых вариантах осуществления реакционные партнеры, например соединения формулы R-I или их соли, не содержат аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы R-I или их соли (или их части, такие как R^{LG} , L^{LG} , L^{LG1} , L^{LG2} , L^{LG3} , L^{LG4} , L^{RG1} , L^{RG2} , L^{RM} и/или MOI) не содержат аминогруппы. В некоторых вариантах осуществления они не содержат первичные аминогруппы ($-NH_2$). В некоторых вариантах осуществления они не содержат $-CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления они не содержат $-CH_2CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления они не содержат $-CH_2CH_2CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления они не содержат $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. В некоторых вариантах осуществления аминогруппы, например первичные аминогруппы, являются кэпированными (например, путем внесения

ацильных групп (например, R–C(O)– (например, ацетил)) для образования амидных групп) для предотвращения или снижения нежелательных реакций.

[181] В некоторых вариантах осуществления реакции проводят в буферных системах. В некоторых вариантах осуществления буферные системы по настоящему изобретению сохраняют структуру и/или функции целевых агентов, связывающего клеточный рецептор фрагмента и т. д. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой фосфатный буфер. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой буфер ФСБ. В некоторых вариантах осуществления буфер представляет собой боратный буфер. В некоторых вариантах осуществления буферы по настоящему изобретению обеспечивают и, необязательно, поддерживают определенное значение или диапазон pH. Например, в некоторых вариантах осуществления применимый pH составляет около 7–9, например, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 9,0 и т. д. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 7,4. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 7,5. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 7,8. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 8,0. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 8,2. В некоторых вариантах осуществления pH составляет 8,3.

[182] Предложенные технологии могут обеспечить различные преимущества. Помимо прочего, в некоторых вариантах осуществления соединение связывающего клеточный рецептор фрагмента реакционного партнера (например, соединения, содержащего реактивную группу, расположенную между связывающим антитело фрагментом и связывающим клеточный рецептор фрагментом (например, соединение формулы R-I или его соль)) с агентом, содержащим фрагмент антитела (например, вторым агентом, таким как агент на основе антитела), и высвобождение связывающего антитело фрагмента предложенного реакционного партнера можно обеспечить в одной реакции и/или одном реакционном сосуде. Таким образом, во многих вариантах осуществления для удаления связывающих антитело фрагментов не проводят отдельных реакций/этапов. Как очевидно для специалистов в данной области техники, за счет осуществления соединения связывающего клеточный рецептор фрагмента и высвобождения связывающего антитело фрагмента за одну реакцию/операцию предложенные технологии позволяют избежать проведения отдельных этапов для удаления связывающего антитело фрагмента и могут улучшить общую эффективность (например, за счет упрощения операций, повышения общего выхода и т. д.), снизить стоимость производства, улучшить чистоту продукта (например, за счет избежания

воздействия условий для удаления связывающего антитело фрагмента, которые, как правило, включают одно или более из восстановления, окисления, гидролиза (например, сложноэфирных групп) и т. д. и могут повреждать фрагменты целевого агента (например, в случае фрагментов белковых агентов, белковых аминокислотных остатков, общих структур и/или посттрансляционных модификаций (например, гликаны антител). В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии, помимо прочего, могут обеспечить улучшенную эффективность (например, в терминах скорости реакций и/или процента преобразования), повышенный выход, повышенную чистоту/гомогенность и/или повышенную селективность, в частности, по сравнению с референтными технологиями, в которых используют реакционный партнер, не содержащий связывающих антитело фрагментов, без внесения этапа(ов) для удаления связывающего антитело фрагмента (например, связывающий антитело фрагмент удаляют на том же этапе, на котором осуществляют конъюгацию связывающего клеточный рецептор фрагмента).

[183] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы, которые, помимо прочего, характеризуются низкими уровнями повреждения фрагментов антител по сравнению со способами, включающими этапы, которые проводят для удаления связывающего антитело фрагмента, но не для конъюгации по существу представляющих интерес фрагментов (например, связывающих мишень фрагментов). В некоторых вариантах осуществления предложенные композиции продукта-агента имеют высокую гомогенность (например, в отношении числа связывающих клеточный рецептор фрагментов на фрагмент антитела и/или позиций аминокислотных остатков в фрагментах антител, конъюгированных с представляющими интерес фрагментами) по сравнению с референтными композициями продукта (например, получаемыми с помощью технологий без применения связывающих антитело фрагментов или с применением большего числа этапов для удаления связывающего антитело фрагмента (например, без применения реакционных партнеров, описанных в данном документе, которые содержат реактивную группу, расположенную между связывающим антитело фрагментом и связывающим клеточный рецептор фрагментом).

[184] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен продукт-агент, содержащий фрагмент антитела, связывающий клеточный рецептор фрагмент и, необязательно, линкерный фрагмент, который связывает связывающий антитело фрагмент

и связывающий клеточный рецептор фрагмент. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены композиции таких агентов.

[185] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая множество агентов, при этом каждый агент независимо содержит: фрагмент антитела, связывающий клеточный рецептор фрагмент и необязательно, линкерный фрагмент, который связывает связывающий антитело фрагмент и связывающий клеточный рецептор фрагмент.

[186] В некоторых вариантах осуществления продукты-агенты представляют собой агенты МАТЕ. В некоторых вариантах осуществления фрагмент агента на основе антитела содержит Fc-область IgG. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом посредством аминокислотной группы, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления соединение обеспечено через остаток лизина, при этом аминокислотная группа боковой цепи соединена со связывающим клеточный рецептор фрагментом, необязательно посредством линкера (например, с образованием $-NH-C(O)-$ как части амидной группы, карбаматной группы и т. д.).

[187] В некоторых вариантах осуществления выбранные положения фрагментов антител используют для конъюгации. Например, в некоторых вариантах осуществления K246 или K248 агента на основе антитела (нумерация EU или соответствующие остатки) являются участками конъюгации. В некоторых вариантах осуществления положением конъюгации является K246 тяжелой цепи (если не указано иное, участки в данном документе включают соответствующие остатки, например, в модифицированной последовательности (например, более длинные, более короткие, перестроенные и т. д. последовательности)). В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K248 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K288 или K290 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K288 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K290 тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K317. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG1 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG2 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления

фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG4 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит совокупность агентов МАТЕ, при этом фрагменты антител совокупности агентов МАТЕ независимо представляют собой фрагмент антитела IgG1, IgG2 или IgG4 или его фрагмента.

[188] В некоторых вариантах осуществления тяжелые цепи антитела селективно конъюгированы/помечены по сравнению с легкими цепями.

[189] Помимо прочего, настоящее изобретение может обеспечивать контролируемые соотношения связывающего клеточный рецептор фрагмента (например, связывающего клеточный рецептор фрагмента) и фрагмента антитела (например, когда связывающий клеточный рецептор фрагмент представляет собой пептидный связывающий клеточный рецептор фрагмент, соотношение пептидного связывающего клеточный рецептор фрагмента и антитела (PAR)). В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,1–10, 0,5–6, и т. д., например около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, или от 0,9 до около 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10 и т. д.). В некоторых вариантах осуществления это соотношение представляющих интерес фрагментов, конъюгированных с фрагментом антитела, и фрагментов антитела, конъюгированных с представляющими интерес фрагментами (например, когда соотношение понимается в контексте соотношения агента). В некоторых вариантах осуществления это соотношение представляющих интерес фрагментов, конъюгированных с фрагментами антител, и всех антител в композиции (например, когда соотношение понимается в контексте соотношения композиции). В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,1–6. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,5–2,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,5–2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1–2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,5–2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,5–2 для антител IgG1, IgG2 и/или IgG4 или их фрагментов. В некоторых вариантах осуществления в случае композиции, например связывающих мишень фрагментов, конъюгированных с IVIG, соотношение составляет около 1,5–2,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,2. В некоторых вариантах осуществления соотношение

составляет около 0,3. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,4. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,6. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,7. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,8. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 0,9. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,3. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,4. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,6. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,7. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,8. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,9. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2,1. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2,2. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2,3. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2,4. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 2,5. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,8 в случае композиции, в которой фрагменты антител множества агентов представляют собой фрагменты препарата IVIG. В некоторых вариантах осуществления соотношение связывающих мишень фрагментов и фрагментов антител составляет около 1,5–2, при этом фрагменты антител множества агентов представляют собой фрагменты IgG1. В некоторых вариантах осуществления соотношение связывающих мишень фрагментов и фрагментов антител составляет около 1,5–2, при этом фрагменты антител множества агентов представляют собой фрагменты IgG2. В некоторых вариантах осуществления соотношение связывающих мишень фрагментов и фрагментов антител составляет около 1,5–2, при этом фрагменты антител множества агентов представляют собой фрагменты IgG4. В некоторых вариантах осуществления соотношение составляет около 1,9–2.

[190] В некоторых вариантах осуществления в предложенных агентах (например, агентах формулы М-I или М-II или их соли) практически все сайты конъюгации фрагментов

антител имеют одинаковые модификации (например, все имеют одинаковые представляющие интерес фрагменты, необязательно соединенные посредством одинаковых линкерных фрагментов). В некоторых вариантах осуществления никакие из сайтов конъюгации не имеют разные модификации (например, разные представляющие интерес фрагменты, и/или никакие из представляющих интерес фрагментов, и/или разные линкерные фрагменты).

[191] В некоторых вариантах осуществления около 10 %–100 % всех или практически все из представляющих интерес фрагментов, например, связывающих мишень фрагментов, конъюгированных с фрагментами антител конкретного типа антител (например, IgG1) или их фрагментов, конъюгированы с одним или более конкретными сайтами, как правило, одним или двумя конкретными сайтами (например, K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующими аминокислотными остатками). В некоторых вариантах осуществления около 10 %–100 % всех или практически все из представляющих интерес фрагментов, например, связывающих мишень фрагментов, конъюгированных с фрагментами антител IgG2 или их фрагментов, находятся в K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатках). В некоторых вариантах осуществления около 10 %–100 % всех или практически все из представляющих интерес фрагментов, например, связывающих мишень фрагментов, конъюгированных с фрагментами антител IgG2 или их фрагментов, находятся в K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатках). В некоторых вариантах осуществления около 10 %–100 % всех или практически все из представляющих интерес фрагментов (например, в случае множества агентов, в случае композиции и т. д.) конъюгированы с фрагментами антител IgG1, IgG2 и/или IgG4 или их фрагментов (например, в случае продуктов конъюгации антител IgG1 или их фрагментов (фрагменты антител являются антителами IgG1 или их фрагментами), антител IgG2 или их фрагментов (фрагменты антител являются антителами IgG2 или их фрагментами), антител IgG4 или их фрагментов (фрагменты антител являются антителами IgG4 или их фрагментами), или в случае продуктов конъюгации с IVIG (когда используют определенные предложенные в данном документе технологии, селективной конъюгации с IgG1, IgG2 и IgG4). В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 10 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 20 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 25 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 30 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 40 % или более. В некоторых вариантах

осуществления процент составляет около 50 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 60 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 65 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 70 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 75 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 80 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 85 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 90 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 95 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 100 %.

[192] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит множество агентов (например, агентов МАТЕ, агентов формулы М-I или М-II или их соли), каждый из которых независимо содержит связывающий клеточный рецептор фрагмент, фрагмент антитела и, необязательно, линкерный фрагмент, который связывает связывающий клеточный рецептор фрагмент и фрагмент антитела. В некоторых вариантах осуществления практически все связывающие мишень фрагменты множества агентов являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления практически все связывающие мишень фрагменты множества агентов содержат пептидные фрагменты с общей аминокислотной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления практически все связывающие мишень фрагменты множества агентов представляют собой пептидные фрагменты с общей аминокислотной последовательностью. В некоторых вариантах осуществления практически все сайты конъюгации фрагментов антител во множестве агентов имеют одинаковые модификации (например, все имеют одинаковые представляющие интерес фрагменты, необязательно соединенные посредством одинаковых линкерных фрагментов). В некоторых вариантах осуществления никакие из сайтов конъюгации множества агентов не имеют разные модификации (например, разные представляющие интерес фрагменты, и/или никакие из представляющих интерес фрагментов, и/или разные линкерные фрагменты). В некоторых вариантах осуществления множество агентов не содержат агенты, которые имеют одинаковые (или практически одинаковые) фрагменты антител, но разные модификации (например, разные представляющие интерес фрагменты, и/или никакие из представляющих интерес фрагментов, и/или разные линкерные фрагменты). В некоторых вариантах осуществления агенты, которые имеют одинаковые (или практически одинаковые)

фрагменты антител, но разные модификации (например, разные представляющие интерес фрагменты, и/или никакие из представляющих интерес фрагментов, и/или разные линкерные фрагменты), представляют собой промежуточные соединения при многоэтапном получении (например, включающем этапы для удаления связывающих антитело фрагментов помимо этапов для конъюгации связывающего клеточный рецептор фрагмента) конечных продуктов-агентов.

[193] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая совокупность агентов, каждый из которых независимо содержит:

фрагмент антитела,

связывающий клеточный рецептор фрагмент и

необязательно, линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и

связывающий клеточный рецептор фрагмент;

при этом фрагменты антител агентов совокупности имеют общую аминокислотную последовательность, а агенты совокупности независимо имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент по меньшей мере в одном общем аминокислотном остатке общей аминокислотной последовательности; и

при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, содержащий общие аминокислотную последовательность и связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности.

[194] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая совокупность агентов, каждый из которых независимо содержит:

фрагмент антитела,

связывающий клеточный рецептор фрагмент и

необязательно, линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и

связывающий клеточный рецептор фрагмент;

при этом агенты совокупности имеют одинаковый или практически одинаковый фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент по меньшей мере в одном общем участке; и

при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности.

[195] В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG1 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фрагмент

антитела представляет собой фрагмент антитела IgG2 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG3 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела представляет собой фрагмент антитела IgG4 или его фрагмента. В некоторых вариантах осуществления около 1–100 % всех представляющих интерес фрагментов находятся в общих участках. В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из агентов совокупности независимо имеет формулу M-I или M-II или их соли.

[196] В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител агентов совокупности содержат общую аминокислотную последовательность. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител агентов совокупности содержат общую аминокислотную последовательность в Fc-области. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител агентов совокупности содержат общую Fc-область. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител агентов совокупности могут специфически связывать общий антиген. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител представляют собой фрагменты моноклональных антител. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител представляют собой фрагменты поликлональных антител. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител связываются с двумя или более разными антигенами. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител связываются с двумя или более разными белками. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител представляют собой фрагменты IVIG.

[197] В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент в агенте совокупности представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент. В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент независимо представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит совокупность агентов, фрагменты антител совокупности содержат общую аминокислотную последовательность и агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо связанный с общим аминокислотным остатком в общей аминокислотной последовательности, каждый независимо и необязательно посредством линкера; и при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит

общую аминокислотную последовательность и общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо содержат общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, связанный с общим аминокислотным остатком, независимо и необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит совокупность агентов, фрагменты антител совокупности содержат общую аминокислотную последовательность и агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо связанный с общим аминокислотным остатком в общей аминокислотной последовательности, каждый независимо посредством общего линкера; и при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общую аминокислотную последовательность и общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо содержат общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, связанный с общим аминокислотным остатком, независимо посредством общего линкера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит совокупность агентов, фрагменты антител совокупности содержат общую аминокислотную последовательность и агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо связанный с общим аминокислотным остатком в общей аминокислотной последовательности, каждый независимо и необязательно посредством линкера; и при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общую аминокислотную последовательность и общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит совокупность агентов, при этом фрагменты антител совокупности содержат общую аминокислотную последовательность и агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо связанный с общим аминокислотным остатком в общей аминокислотной последовательности, каждый независимо посредством общего линкера; и при этом около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общую аминокислотную последовательность, общий связывающий клеточный рецептор фрагмент и общий линкер, являются агентами совокупности.

[198] В контексте данного документа в некоторых вариантах осуществления «по меньшей мере один» или «один или более» составляет 1–1000, 1–500, 1–200, 1–100, 1–90, 1–80, 1–70, 1–60, 1–50, 1–40, 1–30, 1–20, 1–10, 1–5 или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более. В некоторых вариантах осуществления это составляет один. В некоторых вариантах осуществления это составляет два или более. В некоторых

вариантах осуществления это составляет около 3. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 4. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 5. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 6. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 7. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 8. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 9. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 10. В некоторых вариантах осуществления это составляет около 10 или более.

[199] В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность содержит 1–1000, 1–500, 1–400, 1–300, 1–200, 1–100, 1–50, 10–1000, 10–500, 10–400, 10–300, 10–200, 10–100, 10–50, 20–1000, 20–500, 20–400, 20–300, 20–200, 20–100, 20–50, 50–1000, 50–500, 50–400, 50–300, 50–200, 50–100, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600 или более аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 5 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 10 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 50 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 100 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 150 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 200 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 300 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 400 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 500 аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления длина составляет по меньшей мере 600 аминокислотных остатков.

[200] В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность составляет по меньшей мере 10 %–100 %, 50 %–100 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % или 99 % аминокислотной последовательности фрагмента антитела, фрагмента белкового агента и т. д. В некоторых вариантах осуществления она составляет 10 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 20 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 30 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 40 % или

более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 50 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 60 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 70 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 80 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 90 % или более. В некоторых вариантах осуществления она составляет 100 %.

[201] В некоторых вариантах осуществления в общей аминокислотной последовательности один и только один аминокислотный остаток связан с общим связывающим клеточный рецептор фрагментом, например общим связывающим клеточный рецептор фрагментом. В некоторых вариантах осуществления в общей аминокислотной последовательности два и только два аминокислотных остатка связаны с общим связывающим клеточный рецептор фрагментом, например общим связывающим клеточный рецептор фрагментом. В некоторых вариантах осуществления в общей аминокислотной последовательности два или более двух аминокислотных остатков связаны с общим связывающим клеточный рецептор фрагментом, например общим связывающим клеточный рецептор фрагментом. В некоторых вариантах осуществления каждый общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, например общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо связан с аминокислотным остатком в общей аминокислотной последовательности.

[202] В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность содержит один или более аминокислотных остатков, выбранных из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих аминокислотных остатков, K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков и K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность содержит один или более аминокислотных остатков, выбранных из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность содержит один или более аминокислотных остатков, выбранных из K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления общая аминокислотная последовательность содержит один или более аминокислотных остатков, выбранных из K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатков. В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент соединен с таким аминокислотным остатком

(если явно не указано иное, обязательно посредством линкерного фрагмента). В некоторых вариантах осуществления каждый связывающий клеточный рецептор фрагмент соединен с таким аминокислотным остатком, каждый обязательно и независимо посредством линкерного фрагмента.

[203] В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител имеют высокий процент гомологии аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 50 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 50 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 60 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 70 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 80 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 90 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 91 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 50 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 92 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 93 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 94 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 95 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 96 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 97 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 98 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 99 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет 100 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 50 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 60 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 70 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 80 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 90 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 91 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 50 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 92 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 93 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 94 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 95 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 96 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 97 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 98 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере 99 %.

[204] В некоторых вариантах осуществления процент в контексте данного документа, например, около 1 %–100 %, составляет около 10 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 20 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 25 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 30 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 40 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 50 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 60 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 65 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 70 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 75 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 80 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 85 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 90 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 95 % или более. В некоторых вариантах осуществления процент составляет 100 %.

[205] В некоторых вариантах осуществления фрагмент антитела агентов совокупности содержат общую Fc-область или ее фрагмент.

[206] В некоторых вариантах осуществления представляющие интерес фрагменты агентов совокупности находятся в конкретных положениях. В некоторых вариантах осуществления все представляющие интерес фрагменты находятся в аминокислотных остатках общей аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления все представляющие интерес фрагменты находятся в общих положениях аминокислотных остатков общей аминокислотной последовательности. В некоторых вариантах осуществления число общих положений равно 1. В некоторых вариантах осуществления оно равно 2. В некоторых вариантах осуществления оно равно 3. В некоторых вариантах осуществления оно равно 4. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител содержат две тяжелые цепи или их фрагменты, а число общих положений равно 2 (по одному в каждой цепи). В некоторых вариантах осуществления общие положения выбраны из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих аминокислотных остатков, K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков и K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатков.

[207] В некоторых вариантах осуществления агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент, независимо по меньшей мере в одном положении. В некоторых вариантах осуществления агенты совокупности имеют общий связывающий клеточный рецептор фрагмент и линкер, независимо по меньшей мере в одном положении. В некоторых вариантах осуществления представляющие интерес фрагменты в двух или более положениях содержат общий связывающий клеточный рецептор фрагмент. В некоторых вариантах осуществления представляющие интерес фрагменты являются одинаковыми.

[208] В некоторых вариантах осуществления агенты имеют общую модификацию в по меньшей мере одном аминокислотном остатке. В некоторых вариантах осуществления агенты совокупности имеют общую модификацию в каждом положении, которое соединено со связывающим клеточный рецептор фрагментом и, необязательно, линкером. В некоторых вариантах осуществления агенты совокупности имеют одинаковый $-L^{PM}$ -ТВТ в каждом положении, которое соединено с линкерным фрагментом.

[209] В некоторых вариантах осуществления положение выбрано из K246, K248, K288, K290, K317 агентов на основе антител и соответствующих положений. В некоторых вариантах осуществления положение выбрано из K246 и K248 и соответствующих положений. В некоторых вариантах осуществления положение выбрано из K288 и K290 и соответствующих положений. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K246 или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K248 или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K288 или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K290 или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K317 или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K185 легкой цепи или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K187 легкой цепи или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K133 тяжелой цепи или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K246 или K248 тяжелой цепи или соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления положение представляет собой K414 тяжелой цепи или

соответствующее положение. В некоторых вариантах осуществления общая последовательность представляет собой последовательность, длина которой составляет около или по меньшей мере около 10–100, 20–50, например около или по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100, аминокислотных остатков, и которая содержит один или более таких остатков или соответствующих им остатков. В некоторых вариантах осуществления общая последовательность представляет собой последовательность, длина которой составляет около или по меньшей мере около 10–100, 20–50, например около или по меньшей мере около 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100, аминокислотных остатков, и которая содержит два или более остатков, выбранных из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих аминокислотных остатков, K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих аминокислотных остатков и K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих аминокислотных остатков.

[210] В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общие аминокислотную последовательность и связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общую аминокислотную последовательность или может связываться с общим антигеном и связывающий клеточный рецептор фрагмент, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент антитела, который содержит общие аминокислотную последовательность, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент белкового агента, который содержит общие аминокислотную последовательность, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления около 1 %–100 % всех агентов, которые содержат фрагмент агента на основе антитела, который содержит общие аминокислотную последовательность или может связываться с общим антигеном, являются агентами совокупности. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 5 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 10 %–100 %. В

некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 91 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 50 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 92 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 93 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 94 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 95 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 96 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 97 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 98 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 99 %.

[211] В некоторых вариантах осуществления каждый агент совокупности не содержит $-S-Cy-$, где $-Cy-$ представляет собой необязательно замещенное 5-членное моноциклическое кольцо, не содержит $-S-S-$, который не образован остатками цистеина, и не содержит $-SH$ или его соль, который не относится к остатку цистеина. В некоторых вариантах осуществления каждый агент совокупности не содержит $-S-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления каждый агент совокупности не содержит фрагмент, который может специфически связываться с агентом на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления композиция практически не содержит фрагмент, который может специфически связываться с агентом на основе антитела.

[212] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, соединения и т. д., например формулы R-I, M-I, M-II и т. д. и их соли, имеют высокую чистоту. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 5 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 10 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 20 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 25 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 30 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 40 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления процент составляет около 50 %–100 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 5 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 10 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 20 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 25 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет около 30 %. В некоторых вариантах осуществления он

некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 98 %. В некоторых вариантах осуществления он составляет по меньшей мере около 99 %.

[213] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены композиции продукта-агента, содержащие продукты-агенты (например, агенты формулы М-I или М-II или их соль). В некоторых вариантах осуществления композиция продукта-агента (например, композиция продукта-агента, полученная определенными способами) содержит продукт-агент, содержащий фрагмент антитела и связывающий клеточный рецептор фрагмент (например, агент формулы М-I или М-II или его соль), высвобождаемый связывающий антитело фрагмент (например, соединение, содержащее $R^{LG}-(L^{LG1})_{0-1}-(L^{LG2})_{0-1}-(L^{LG3})_{0-1}-(L^{LG4})_{0-1}$), или соединение, содержащее высвобождаемый связывающий антитело фрагмент (например, соединение, имеющее структуру $R^{LG}-(L^{LG1})_{0-1}-(L^{LG2})_{0-1}-(L^{LG3})_{0-1}-(L^{LG4})_{0-1}-H$, или его соль), и реакционный партнер (например, соединение формулы R-I или его соль). В некоторых вариантах осуществления высвобождаемые связывающие антитело фрагменты могут связываться с фрагментами антител в целевых агентах и/или образованных продуктах-агентах. Различные технологии доступны для разделения высвобождаемых связывающих антитело фрагментов из фрагментов антител в соответствии с настоящим изобретением, например, в некоторых вариантах осуществления это приведение композиции в контакт с композицией, содержащей глицин, при определенном рН. В некоторых вариантах осуществления каждый агент совокупности независимо представляет собой такой продукт-агент.

Реактивная группа

[214] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, соединения, например применимые в качестве реакционных партнеров, такие как первые агенты, содержат реактивные группы (например, RG). В некоторых вариантах осуществления реактивные группы (например, RG) расположены между связывающими антитело фрагментами (например, АВТ) и представляющими интерес фрагментами (например, МОИ) и необязательно и независимо связаны со связывающими антитело фрагментами и представляющими интерес фрагментами посредством линкеров. В некоторых вариантах осуществления RG представляет собой реактивную группу, описанную в данном документе.

[215] В некоторых вариантах осуществления реактивные группы при использовании в агентах, которые содержат связывающие антитело фрагменты, реагируют медленно и

обеспечивают низкий уровень или, в некоторых вариантах осуществления, отсутствие конъюгации представляющих интерес фрагментов с целевыми агентами. Как продемонстрировано в данном документе, комбинация реактивных групп со связывающими антитело фрагментами в одном агенте, например как в соединениях формулы R-I или его солях, может, помимо прочего, способствовать реакциям между реактивными группами и целевыми агентами, повышать эффективность реакции, уменьшать количество побочных реакций и/или улучшать селективность реакции (например, в терминах целевых сайтов, где происходит конъюгация представляющих интерес фрагментов с целевыми агентами).

[216] Реактивные группы в агентах могут вступать в реакцию с различными типами групп в целевых агентах. В некоторых вариантах осуществления реактивные группы в агентах селективно вступают в реакцию с аминогруппами целевых агентов, например, группами $-NH_2$ боковых цепей остатков лизина белков. В некоторых вариантах осуществления реактивные группы при использовании в агентах, например формулы R-I, или их солях, селективно вступают в реакцию с конкретными сайтами целевых агентов, например, как показано в примерах в данном документе, одним или более из K246, K248, K288, K290, K317 и т. д. в IgG1, K251, K 253 и т. д. в случае IgG2, K239, K241 в случае IgG4 и т. д. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K246 или K248 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайты представляют собой K246 и/или K248 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K246 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K248 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K288 или K290 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K288 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K290 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K317. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K414 тяжелой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K185 легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K187 легкой цепи антитела. В некоторых вариантах осуществления сайты представляют собой K251 и/или K253 тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K251 тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K253 тяжелой цепи IgG2. В некоторых вариантах осуществления сайты представляют собой K239 и/или K241 тяжелой

цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K239 тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления сайт представляет собой K241 тяжелой цепи IgG4. В некоторых вариантах осуществления конъюгация селективно происходит в одном или более сайтах тяжелой цепи по сравнению с сайтами легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления, в случае технологий без связывающих антитело фрагментов, конъюгация происходит в сайтах легкой цепи больше, чем в сайтах тяжелой цепи.

[217] В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит сложноэфирную группу. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит электрофильную группу, например акцептор Михаэля.

[218] В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{RG1}-L^{RG2}-$, где каждый из L^{RG1} и L^{RG2} независимо представляет собой L, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG4}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, представляет собой или содержит $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG2}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе.

[219] В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, L^{LG4} представляет собой $-O-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-N(R)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой $-NH-$.

[220] В некоторых вариантах осуществления, как описано в данном документе, L^{LG3} представляет собой или содержит необязательно замещенное арильное кольцо. В некоторых

вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой или содержит фенильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления арильное или фенильное кольцо является замещенным. В некоторых вариантах осуществления заместитель представляет собой электроноакцепторную группу, как описано в данном документе, например, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$ и т. д.

[221] В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2-$.

[222] В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит $-\text{L}^{LG4}-\text{C}(\text{O})-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, представляет собой или содержит $-\text{L}^{LG3}-\text{L}^{LG4}-\text{C}(\text{O})-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа, представляет собой или содержит $-\text{L}^{LG2}-\text{L}^{LG3}-\text{L}^{LG4}-\text{C}(\text{O})-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе.

[223] В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой $-\text{L}^{RG3}-\text{C}(=\text{CR}^{RG1}\text{R}^{RG2})-\text{CR}^{RG3}\text{R}^{RG4}-$, где каждый из R^{RG1} , R^{RG2} , R^{RG3} и R^{RG4} независимо представляет собой $-\text{L}-\text{R}'$, а L^{RG3} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}')_2)-$. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^{RG1} , R^{RG2} , R^{RG3} и R^{RG4} независимо представляет собой R' . В некоторых вариантах осуществления один или более из R^{RG1} , R^{RG2} , R^{RG3} и R^{RG4} независимо представляет собой $-\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG3} представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG3} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$. В некоторых вариантах осуществления $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$ и т. д. в L^{RG3} связан с L^{PM} .

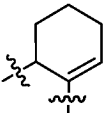
[224] В некоторых вариантах осуществления R^{RG1} представляет собой $-\text{H}$. В некоторых вариантах осуществления R^{RG3} представляет собой $-\text{H}$.

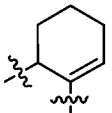
[225] В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой необязательно замещенный $-\text{L}^{RG3}-\text{C}(=\text{CHR}^{RG2})-\text{CHR}^{RG4}-$, где каждая переменная является такой, как описано в данном документе.

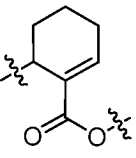
[226] В некоторых вариантах осуществления R^{RG2} и R^{RG4} вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное кольцо, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет

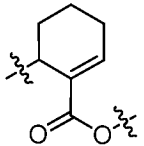
собой необязательно замещенное 3–10-членное моноциклическое или бициклическое кольцо, имеющее 0–5 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 3–10-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 3–8-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5–8-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 5-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 6-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо представляет собой необязательно замещенное 7-членное циклоалифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо является замещенным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не является замещенным. В некоторых вариантах осуществления образованное кольцо не содержит дополнительной ненасыщенности в двойной связи в $C(=CHR^{RG2})$ или $C(=CR^{RG1}R^{RG2})$.

[227] В некоторых вариантах осуществления $-C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}$ или

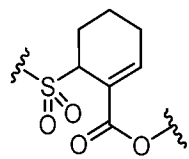
$-C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}$ представляет собой необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления $-C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}$ или $-C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления $-[C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}]-L^{RG3}$ или $-[C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}]-L^{RG3}$ представляет собой

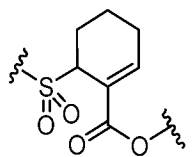
необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления $-[C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}]-L^{RG3}$ или $-[C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}]-L^{RG3}$ представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления $-L^{RG1}-[C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}]-L^{RG3}$ или

$-L^{RG1}-[C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}]-L^{RG3}-$ представляет собой необязательно замещенный



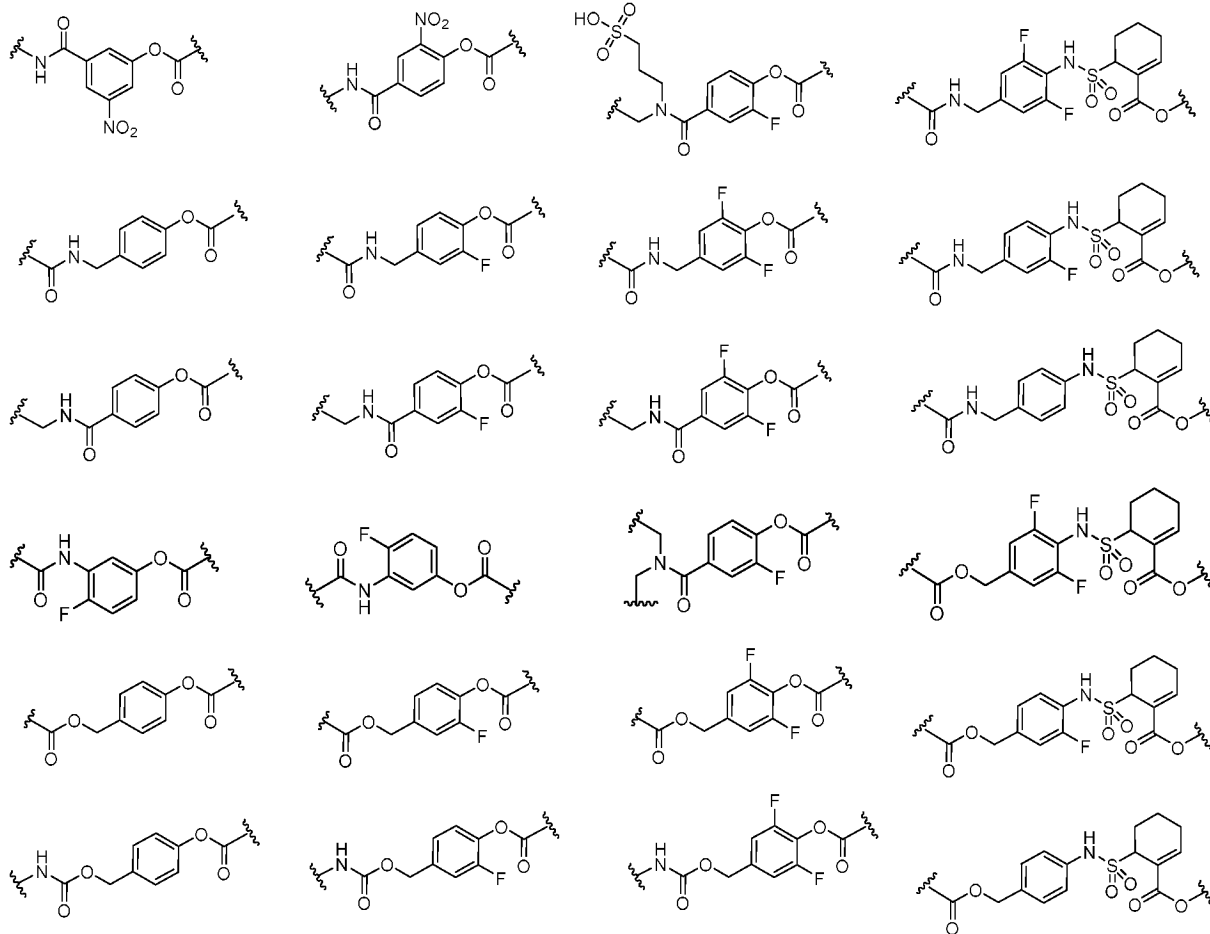
В некоторых вариантах осуществления $-L^{RG1}-[C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}]-L^{RG3}-$ или $-L^{RG1}-[C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}]-L^{RG3}-$ представляет собой необязательно

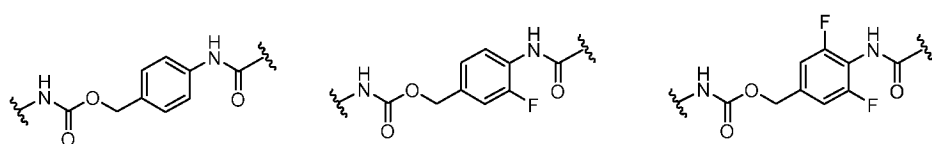


замещенный

[228] В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой структуру, выбранную из таблицы ниже. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$ представляет собой структуру, выбранную из таблицы ниже. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-$ представляет собой структуру, выбранную из таблицы ниже.

Таблица RG-1. Некоторые структуры в качестве примеров.





[229] В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG2}-$ представляет собой $-O-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG2}-$ представляет собой $-S-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG1}-L^{RG2}-$ представляет собой $-S-C(O)-$.

[230] В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG2}-$ представляет собой $-N(-)-C(O)-$, где N представляет собой кольцевой атом необязательно замещенного гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG2}-$ представляет собой $-N(-)-C(O)-$, где N представляет собой кольцевой атом L^{LG4} , который представляет собой или содержит необязательно замещенное гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления $-L^{LG4}-L^{RG2}-$ представляет собой $-N(-)-C(O)-O-$, где N представляет собой кольцевой атом L^{LG4} , который представляет собой или содержит необязательно замещенное гетероарильное кольцо.

[231] В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-C(O)-$, где $-CH_2-$ связан с электроноакцепторной группой, содержащей связывающий антитело фрагмент или соединенной с ним. В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, связанный с электроноакцепторной группой, содержащей связывающий антитело фрагмент или соединенной с ним. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой электроноакцепторную группу. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-S(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-S(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-P(O(OR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-P(O(SR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-P(O(N(R)_2))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(OR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(SR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(N(R)_2))-$.

[232] В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-C(O)-$, где $-CH_2-$ связан с уходящей группой, содержащей связывающий

антитело фрагмент или соединенной с ним. В некоторых вариантах осуществления L^{RG2} представляет собой необязательно замещенный $-CH_2-$, связанный с уходящей группой, содержащей связывающий антитело фрагмент или соединенной с ним. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-O-C(O)-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OS(O)_2-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(OR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(SR))-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RG1} представляет собой $-OP(O(N(R)_2))-$.

[233] В некоторых вариантах осуществления реактивная группа вступает в реакцию с аминок группой целевого агента. В некоторых вариантах осуществления аминок группа представляет собой $-NH_2$ боковой цепи остатка лизина.

[234] В некоторых вариантах осуществления целевой агент представляет собой белковый агент. В некоторых вариантах осуществления целевой агент представляет собой агент на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа вступает в реакцию с аминокислотным остатком такого белкового агента или агента на основе антитела. В некоторых вариантах осуществления аминокислотный остаток представляет собой остаток лизина. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа вступает в реакцию с $-NH_2$ боковой цепи остатка лизина. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит $-C(O)-O-$, она вступает в реакцию с $-NH_2$ (например, боковой цепи остатка лизина) и образует амидную группу $-C(O)-O-$ с $-NH_2$.

[235] В некоторых вариантах осуществления реактивные группы, например первая реактивная группа, вторая реактивная группа и т. д., расположены в концевых положениях. В некоторых вариантах осуществления агенты, такие как первые агенты, содержат первые реактивные группы, связанные со связывающими мишень фрагментами, необязательно посредством линкерных фрагментов, и не содержат связывающие антитело фрагменты.

[236] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложены способы получения композиции, содержащей совокупность агентов, при этом каждый агент независимо содержит:

фрагмент антитела,
связывающий клеточный рецептор фрагмент и
необязательно, линкерный фрагмент, связывающий фрагмент антитела и

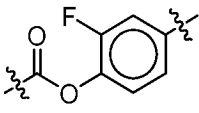
связывающий клеточный рецептор фрагмент;

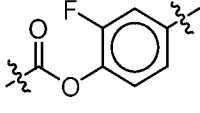
при этом способ включает:

приведение в контакт совокупности агентов, каждый из которых независимо содержит реактивную группу, с совокупностью агентов на основе антител.

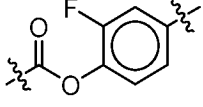
[237] В некоторых вариантах осуществления агент, содержащий реактивную группу, содержит связывающий антитело фрагмент, связывающий клеточный рецептор фрагмент и, необязательно, линкер. В некоторых вариантах осуществления агенты, содержащие реактивную группу, имеют одинаковый связывающий клеточный рецептор фрагмент. В некоторых вариантах осуществления агенты, содержащие реактивную группу, имеют одинаковую структуру. В некоторых вариантах осуществления молекулы антител имеют такую структуру, свойства и/или виды активности, чтобы обеспечивать фрагменты антител, описанные в данном документе. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает два или более подклассов IgG. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG1. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG2. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG4. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител включает IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления совокупность молекул антител представляют собой молекулы антител IVIG.

[238] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты содержат

реактивную группу, например, . В некоторых вариантах осуществления $-C(O)-$ соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом или фрагментом, содержащим $-(Xaa)_n-$, необязательно посредством линкера, а другой конец соединен со

связывающим антитело фрагментом. В некоторых вариантах осуществления  вступает в реакцию с аминогруппой другого фрагмента, например фрагмента антитела, с образованием амидной группы с фрагментом и высвобождением фрагмента, который представляет собой или содержит связывающий антитело фрагмент. В некоторых вариантах

осуществления аминокетильная группа представляет собой $-NH_2$ боковой цепи лизина. В некоторых вариантах осуществления $-C(O)-$ соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом или фрагментом, содержащим $-(Xaa)_n-$, необязательно посредством линкера, а другой конец соединен с R' или необязательным заместителем. В некоторых вариантах

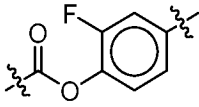
осуществления предложенные агенты содержат необязательно замещенный . Такие реактивные группы можно применять для конъюгации с агентами для выявления, диагностики или терапии. Для специалистов в данной области техники будет очевидно, что для конъюгации в соответствии с настоящим изобретением можно использовать ряд агентов и многие технологии (например, клик-химию, реакции на основе функциональных групп, таких как аминокетильные группы (например, образование амидов), гидроксильные группы, карбоксильные группы и т. д.).

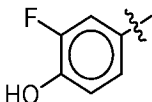
[239] В некоторых вариантах осуществления связывающие антитело фрагменты связываются с Fc-областью антител. В некоторых вариантах осуществления реакции происходят в остатках в Fc-областях. В некоторых вариантах осуществления связывающие мишень фрагменты конъюгированы с остатками Fc-областей, необязательно посредством линкерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления остаток представляет собой остаток Lys. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой или содержит IgG1. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой или содержит IgG2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой или содержит IgG4. В некоторых вариантах осуществления композиция антител, применяемая в способах, содержит IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах осуществления композиция антител, применяемая в способах, содержит IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления композиция антител, применяемая в способах, содержит IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[240] В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой или содержит IgG1. В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой или содержит IgG2. В некоторых вариантах осуществления продукт представляет собой или содержит IgG4. В некоторых вариантах осуществления композиция продукта содержит IgG1 и IgG2. В некоторых вариантах осуществления композиция продукта содержит IgG1, IgG2 и IgG4. В некоторых вариантах осуществления композиция продукта содержит IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4.

[241] В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, содержащие фрагменты антител, обеспечивают один или более или практически все виды иммунной активности антител, например для рекрутирования одного или более типов иммунных клеток, и/или обеспечивают краткосрочную или долгосрочную иммунную активность. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, содержащие фрагменты антител, существенно не снижают один или более или практически все виды иммунной активности релевантных антител. В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты, содержащие фрагменты антител, улучшают один или более или практически все виды иммунной активности релевантных антител (например, по сравнению с самими фрагментами антител). В некоторых вариантах осуществления предложенные агенты обеспечивают сравнимую или улучшенную стабильность по сравнению с самими фрагментами антител (например, время удержания в крови). В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител в предложенных агентах могут связываться с FcR γ иммунных клеток (например, различными FcR γ иммунных эффекторных клеток для необходимой иммунной активности; как правило, на сравнимых или лучших уровнях). В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител в предложенных агентах имеют сравнимую способность связывания Fab/антигена. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител в предложенных агентах имеют сравнимую способность связывания Fab/антигена. В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител в предложенных агентах обеспечивают связывание FcR η . В некоторых вариантах осуществления фрагменты антител в предложенных агентах обеспечивают связывание FcR δ , например, для рециклинга антител и/или продления времени полужизни. В некоторых вариантах осуществления предложенные технологии в особенности применимы для модификации полученных из крови продуктов IgG, поскольку предложенные технологии подходят для всех подклассов IgG, которые можно в них использовать.

[242] В некоторых вариантах осуществления предложенный способ включает один из

этапов, описанных ниже. В некоторых вариантах осуществления  вступает в реакцию с аминогруппой боковой цепи лизина с образованием амидной связи с молекулой

антитела и высвобождает  или образованную из него соль.

Линкерные фрагменты

[243] В некоторых вариантах осуществления фрагменты необязательно соединены друг с другом посредством линкерных фрагментов. Например, в некоторых вариантах осуществления реактивная группа, например RG, соединена со связывающим клеточный рецептор фрагментом, например TBT, посредством линкера, например L^{RM} . В некоторых вариантах осуществления фрагмент, например LG, может также содержать один или более линкеров, например L^{LG1} , L^{LG2} , L^{LG3} , L^{LG4} и т. д., для связывания различных частей. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG1} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG2} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG3} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{LG4} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой L, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой линкерный фрагмент, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой L, как описано в данном документе.

[244] Линкерные фрагменты различных типов и/или предназначенные для различных целей, например, применимые в конъюгатах антитело – лекарственный препарат и т. д., можно использовать в соответствии с настоящим изобретением.

[245] Линкерные фрагменты могут быть двухвалентными или поливалентными в зависимости от того, как они используются. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент является поливалентным и соединяет более двух фрагментов.

[246] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L^z (где z представляет текст верхнего индекса; например L^{PM} , L^{RM} , L^{LG} , L^{LG1} и т. д.), представляет собой или содержит L.

[247] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную или поливалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C_{1-100} группу, содержащую один или более алифатических, арильных,

гетероалифатических фрагментов, имеющих 1–20 гетероатомов, гетероароматических фрагментов, имеющих 1–20 гетероатомов, или любые их комбинации, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C₁₋₆ алкиленом, C₁₋₆ алкениленом, двухвалентной C₁₋₆ гетероалифатической группой, имеющей 1–5 гетероатомов, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, аминокислотным остатком или $[-(\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2)_n]-$, где n равно 1–20. Линкер необязательно содержит циклическую группу, C_y, определенную ниже, и реактивную группу, RG, определенную ниже. В некоторых вариантах осуществления каждый аминокислотный остаток независимо представляет собой остаток аминокислоты, имеющий структуру формулы A-I, или его соль. В некоторых вариантах осуществления каждый аминокислотный остаток независимо имеет структуру $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$ или полученной из нее соли.

[248] В некоторых вариантах осуществления L является двухвалентным. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь.

[249] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную линейную или разветвленную группу, выбранную из C₁₋₁₀₀ алифатического и C₁₋₁₀₀ гетероалифатического фрагментов, имеющих 1–50 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C₁₋₆ алкиленом, C₁₋₆ алкениленом, двухвалентной C₁₋₆ гетероалифатической группой, имеющей 1–5 гетероатомов, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, аминокислотным остатком или $[-(\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2)_n]-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную линейную или разветвленную группу, выбранную из C₁₋₂₀ алифатического и C₁₋₂₀ гетероалифатического фрагментов, имеющих 1–10 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C₁₋₆ алкиленом, C₁₋₆ алкениленом, двухвалентной C₁₋₆ гетероалифатической группой, имеющей 1–5 гетероатомов,

собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₂₀ алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₁₀ алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₁₀₀ алкиленовую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₅₀ алкиленовую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₄₀ алкиленовую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₂₀ алкиленовую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную или необязательно замещенную, линейную или разветвленную C₁₋₁₀ алкиленовую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены, как описано в данном документе.

[250] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{PM}, L^{RM} и т. д., содержит кислотную группу, например -S(O)₂OH.

[251] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит $[-(-O-C(R')_2-C(R')_2-)_n]-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит $[-(-O-CH_2-CH_2-)_n]-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $[-(-CH_2-CH_2-O)_6]-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $[-(-CH_2-CH_2-O)_8]-CH_2-CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления -CH₂-CH₂-O- связан со связывающим антитело фрагментом в -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления -CH₂-CH₂-O- связан со связывающим клеточный рецептор фрагментом в -CH₂-. В

некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой такой L , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой такой L , как описано в данном документе.

[252] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L , представляет собой или содержит один или более $-(CH_2)_n-O-$, где каждое n независимо равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой или содержит один или более $-[(CH_2)_n-O]_m-$, где каждое n независимо равно 1–20 и m равно 1–100. В некоторых вариантах осуществления он содержит два или более $-[(CH_2)_n-O]_m-$, где каждое n независимо равно 1–20 и каждое m равно 1–100. В некоторых вариантах осуществления он представляет собой или содержит один или более $-(O)C-[(CH_2)_nO]_m(CH_2)_nNH-$, $-[(CH_2)_nO]_mNHC(O)[(CH_2)_nO]_mNH-$, $-[(CH_2)_nO]_m\{NHC(O)[(CH_2)_nO]_m\}_pNH-$, где каждое n независимо равно 1–20 и каждое m независимо равно 1–100, и где каждое p независимо равно от 1 до 10. В некоторых вариантах осуществления n равно 1–10. В некоторых вариантах осуществления n равно 1–5. В некоторых вариантах осуществления каждое n равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 1–50. В некоторых вариантах осуществления m равно 1–40. В некоторых вариантах осуществления m равно 1–30. В некоторых вариантах осуществления m равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления m равно 1–10. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4. В некоторых вариантах осуществления m равно 5. В некоторых вариантах осуществления m равно 6. В некоторых вариантах осуществления m равно 7. В некоторых вариантах осуществления m равно 8. В некоторых вариантах осуществления m равно 9. В некоторых вариантах осуществления m равно 10. В некоторых вариантах осуществления m равно 11. В некоторых вариантах осуществления m равно 12. В некоторых вариантах осуществления m равно 13. В некоторых вариантах осуществления m равно 14. В некоторых вариантах осуществления m равно 15. В некоторых вариантах осуществления m равно 16. В некоторых вариантах осуществления m равно 17. В некоторых вариантах осуществления m равно 18. В некоторых вариантах осуществления m равно 19. В некоторых вариантах осуществления m равно 20.

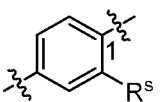
[253] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент или L представляет собой или содержит $-(CH_2CH_2O)_n-$, где каждый $-CH_2-$ независимо и необязательно замещен и n равно 1–20. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент или L

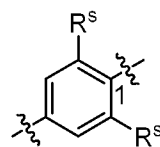
представляет собой или содержит $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-(CH}_2)_n-$, где каждое n независимо равно 1–10 и каждый $-\text{CH}_2-$ независимо и необязательно замещен.

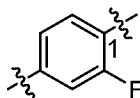
[254] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент является трехвалентным или поливалентным. Например, в некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент представляет собой L , как описано в данном документе, и при этом L является трехвалентным или поливалентным. В некоторых вариантах осуществления L является трехвалентным. Например, в некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-\text{CH}_2\text{-N(-CH}_2\text{-)-C(O)-}$.

[255] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L , содержит один или более аминокислотных остатков или их аналогов.

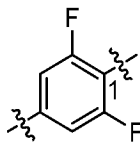
[256] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L , L^{RM} и т. д., представляет собой или содержит реактивную группу, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления агент содержит связывающий антитело фрагмент и связывающий клеточный рецептор фрагмент, связанные посредством линкера, который представляет собой или содержит реактивную группу. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа может вступать в реакцию с остатком лизина антитела в водном буфере, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит $-\text{C(O)-O-}$. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит $-\text{C(O)-O-}$, где $-\text{O-}$ связан с необязательно замещенной арильной группой. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит $-\text{C(O)-O-}$, где $-\text{O-}$ связан с арильной группой, замещенной одной или более электроноакцепторными группами. В некоторых вариантах осуществления одна или более, или каждая электроноакцепторная группа независимо выбрана из $-\text{NO}_2$ и $-\text{F}$. В некоторых вариантах осуществления арильная группа

имеет структуру , где R^{S} представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{L-R}'$, $-\text{C(O)-L-R}'$, $-\text{S(O)-L-R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{-L-R}'$ или $-\text{P(O)(-L-R}')_2$. В некоторых вариантах

осуществления арильная группа имеет структуру , где каждый R^{S} независимо представляет собой галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{L-R}'$, $-\text{C(O)-L-R}'$, $-\text{S(O)-L-R}'$, $-\text{S(O)}_2\text{-L-R}'$ или $-\text{P(O)(-L-R}')_2$. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой

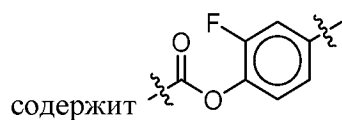


В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой

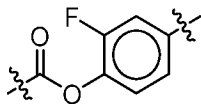


В некоторых вариантах осуществления C1 связан с -O- в -C(O)-O-. В некоторых вариантах осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент находится со стороны -C(O)-, а связывающий антитело фрагмент находится со стороны -O-.

[257] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., содержит реактивную группу, при этом после контакта с антителом реактивная группа вступает в реакцию с группой антитела и конъюгирует связывающий клеточный рецептор фрагмент или фрагмент, содержащий -(Хаа)у-, с антителом, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или



содержит -C(O)- , где -C(O)- соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом или фрагментом, содержащим -(Хаа)у-, необязательно посредством линкера. В некоторых вариантах осуществления реактивная группа представляет собой или содержит



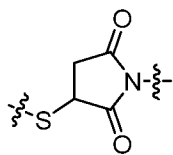
, при этом -C(O)- соединен со связывающим клеточный рецептор фрагментом или фрагментом, содержащим -(Хаа)у-, необязательно посредством линкера, а другой конец реактивной группы соединен со связывающим антитело фрагментом.

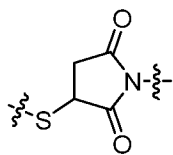
[258] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит фрагмент продукта биоортогональной или ферментативной реакции. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит необязательно замещенный триазоловый фрагмент (который необязательно является частью би- или полициклической кольцевой системы). В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит LPXTG. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит LPETG. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит LPXT(G)n, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой или содержит LPET(G)n, где n равно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[259] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит реактивную группу. В некоторых вариантах осуществления линкерный

фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит реактивную группу, которая легко вступает в реакцию с белками в водных условиях с рН около 6–9 (например, физиологических условиях). В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит реактивную группу, которая легко вступает в реакцию с остатками природных аминокислот в водных условиях с рН около 6–9 (например, физиологических условиях).

[260] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит –S–, где ни один из двух атомов, с которыми связан –S–, не представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит –S–S–. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит –S–, связанный с бета-атомом углерода карбонильной группы или двойной или тройной связью, конъюгированной с карбонильной группой. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не



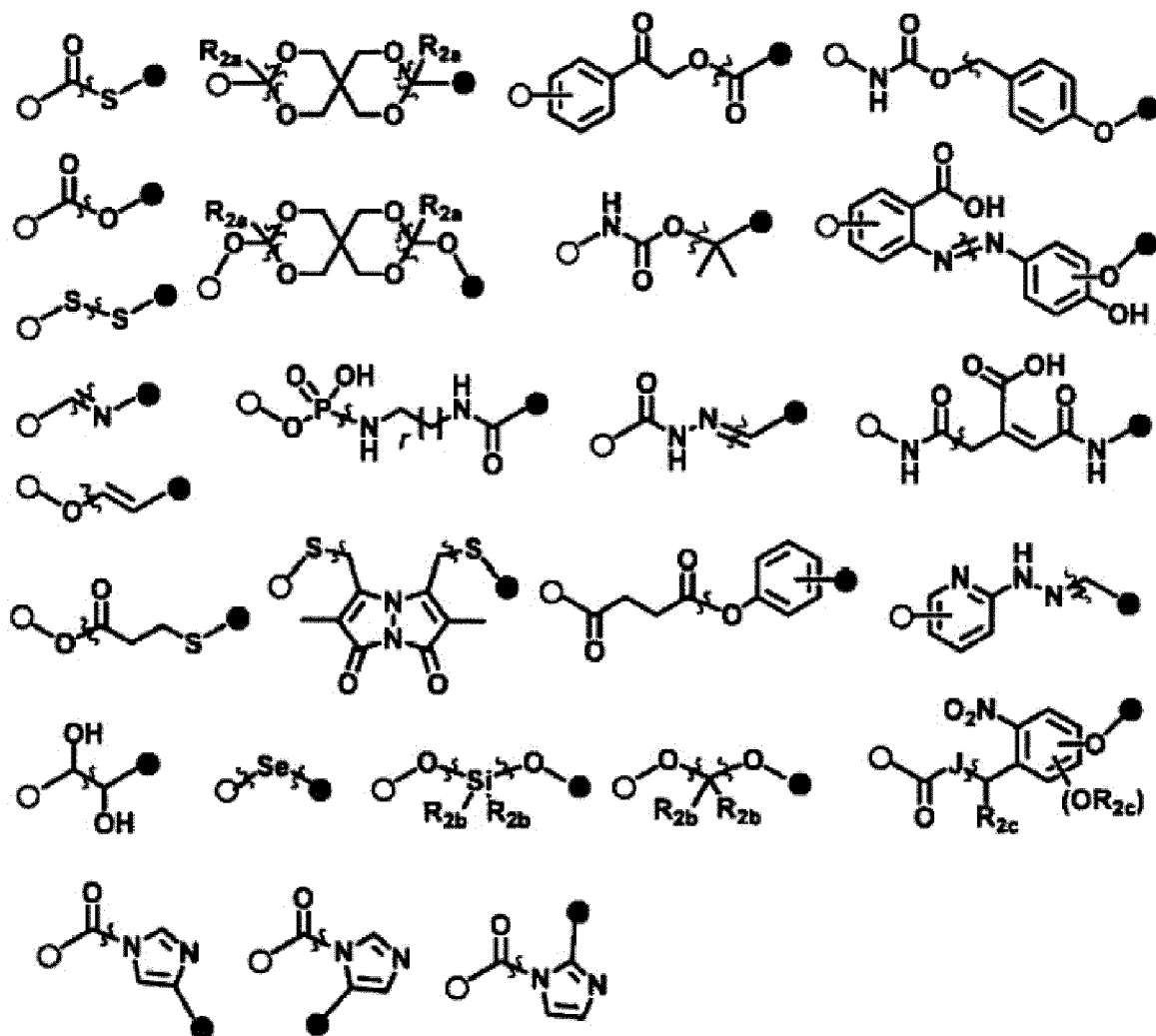
содержит . В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, L^{RM} и т. д., не содержит –S–.

[261] В некоторых вариантах осуществления агент содержит линкер, который не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления линкер имеет длину (наименьший путь между связанными фрагментами) около 1–200, 1–150, 1–100, 1–90, 1–80, 1–70, 1–60, 1–50, 1–40, 1–30, 10–200, 10–150, 10–100, 10–90, 10–80, 10–70, 10–60, 10–50, 10–40, 10–30, 20–200, 20–150, 20–100, 20–90, 20–80, 20–70, 20–60, 20–50, 20–40, 20–30 или около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 или 200 атомов или связей.

[262] В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения/агенты (например, реакционные партнеры, агенты (например, продукты предложенных способов и/или их этапов) не содержат расщепляемых групп (за исключением одной или более реактивных групп и/или их фрагментов), которые могут расщепляться в условиях, которые не приводят к существенным повреждению или трансформации целевых агентов и/или агентов, содержащих фрагменты целевых агентов (например, продуктов конъюгации, содержащих фрагменты целевых агентов). В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения/агенты (например, реакционные партнеры, агенты (например, продукты

предложенных способов и/или их этапов) не содержат расщепляемых групп (за исключением одной или более реактивных групп и/или их фрагментов), которые могут расщепляться в условиях, которые не приводят к получению целевых агентов и/или агентов, содержащих фрагменты целевых агентов (например, продуктов конъюгации, содержащих фрагменты целевых агентов) для одного или более применений (например, для применения в качестве диагностических агентов, терапевтических агентов и т. д.). В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения/агенты (например, реакционные партнеры, агенты (например, продукты предложенных способов и/или их этапов) не содержат расщепляемых групп, которые могут расщепляться в биоортогональных условиях. В некоторых вариантах осуществления предложенные соединения/агенты (например, реакционные партнеры, агенты (например, продукты предложенных способов и/или их этапов) не содержат расщепляемых групп, за исключением тех, которые могут расщепляться без существенного повреждения и/или трансформации белков. В некоторых вариантах осуществления расщепляемая группа представляет собой или содержит $-S-$, $-S-S-$, $-S-Cu-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-S-$, фрагмент ацетала, $-N=N-$, фрагмент имида, $-CH=N-$, фрагмент $-P(O)(OR)O-$, фрагмент $-P(O)(OR)-N(R)-$, фрагмент $-C(O)-CH_2-C(COOH)=CHC(O)-$, фрагмент $-CHOH-CHOH-$, фрагмент $-Se, Si$, связанный с двумя атомами кислорода, $-C(O)-CH_2-$, где $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$, $-C(O)-CH_2-$, где $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$ в *o*-положении, или фрагмент $-C(O)-N(-)-$, где N представляет собой кольцевой атом гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления расщепляемая группа представляет собой или содержит $-S-S-$, $-S-CH_2-Cu-$, $-S-Cu-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-S-$, фрагмент ацетала, $-N=N-$, фрагмент имида, $-CH=N-$, фрагмент $-P(O)(OR)O-$, фрагмент $-P(O)(OR)-N(R)-$, фрагмент $-C(O)-CH_2-C(COOH)=CHC(O)-$, фрагмент $-CHOH-CHOH-$, фрагмент $-Se, Si$, связанный с двумя атомами кислорода, $-C(O)-CH_2-$, где $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$, $-C(O)-CH_2-$, где $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$ в *o*-положении, или фрагмент $-C(O)-N(-)-$, где N представляет собой кольцевой атом гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления расщепляемая группа представляет собой расщепляемый линкер или расщепляемую часть, описанные в US 2020/0190165, расщепляемые линкеры и расщепляемые части из которой

включены в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления расщепляемая группа представляет собой:



где:

волнистая линия, ортогональная относительно связи, указывает потенциальный сайт расщепления,

R^{2a} , R^{2b} и R^{2c} являются одинаковыми или разными, и при этом каждый независимо представляет собой:

- (i) атом водорода или атом галогена;
- (ii) одновалентную углеводородную группу;
- (iii) алкил;
- (iv) одновалентную гетероциклическую группу;
- (v) R_c-O- , $R_c-C(O)-$, $R_c-O-C(O)-$ или $R_c-C(O)-O-$, где R_c представляет собой водород или одновалентную углеводородную группу;

(vi) $-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{R}_e-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_d\text{R}_e-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}_d-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}_d-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ или $\text{R}_d-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_e-$, где R_d и R_e являются одинаковыми или разными, и при этом каждый представляет собой атом водорода или одновалентную углеводородную группу; или

(vii) выбран из группы, состоящей из нитро-группы, группы серной кислоты, группы сульфоновой кислоты, циано-группы и карбоксильной группы;

J представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ или $-\text{S}-$;

r представляет собой любое целое число от 1 до 4;

белый круг и черный круг независимо представляют собой связь, соединяющую с другими фрагментами.

[263] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит расщепляемую группу, описанную выше. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит один или более или любой из следующих фрагментов: $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_y-$, $-\text{S}-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-$, фрагмент ацеталя, $-\text{N}=\text{N}-$, фрагмент имина, $-\text{CH}=\text{N}-$, фрагмент $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, фрагмент $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})-\text{N}(\text{R})-$, фрагмент $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})=\text{CHC}(\text{O})-$, фрагмент $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-$, фрагмент $-\text{Se}$, Si , связанный с двумя атомами кислорода, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, где $-\text{CH}_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-\text{NO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, где $-\text{CH}_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-\text{NO}_2-$ в *o*-положении, или фрагмент $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(-)-$, где N представляет собой кольцевой атом гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит один или более или любой из следующих фрагментов: $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}_y-$, $-\text{S}-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{S}-$, фрагмент ацеталя, $-\text{N}=\text{N}-$, фрагмент имина, $-\text{CH}=\text{N}-$, фрагмент $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})\text{O}-$, фрагмент $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})-\text{N}(\text{R})-$, фрагмент $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{COOH})=\text{CHC}(\text{O})-$, фрагмент $-\text{CHOH}-\text{CHOH}-$, фрагмент $-\text{Se}$, Si , связанный с двумя атомами кислорода, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, где $-\text{CH}_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-\text{NO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$, где $-\text{CH}_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-\text{NO}_2-$ в *o*-положении, или фрагмент $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(-)-$, где N представляет собой кольцевой атом гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-\text{S}-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-\text{S}-\text{S}-$ (необязательно, за исключением дисульфидного фрагмента, образуемого двумя аминокислотными остатками, в некоторых вариантах осуществления, необязательно,

за исключением дисульфидного фрагмента, образуемого двумя остатками цистеина). В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-S-Cy-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-S-CH_2-Cy-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-C(O)-O-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-C(O)-S-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент ацетала. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-N=N-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент имида. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-CH=N-$ (необязательно, за исключением находящегося в кольце, в некоторых вариантах осуществления, необязательно, за исключением находящегося в гетероарильном кольце). В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-P(O)(OR)O-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-P(O)(OR)-N(R)-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-C(O)-CH_2-C(COOH)=CHC(O)-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-CHOH-CHOH-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-Se-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит Si, связанный с двумя атомами кислорода. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-C(O)-CH_2-$, при этом $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит $-C(O)-CH_2-$, при этом $-CH_2-$ связан с бензильным атомом углерода, при этом фенильное кольцо бензильной группы замещено $-NO_2-$ в *o*-положении. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит фрагмент $-C(O)-N(-)-$, где N представляет собой кольцевой атом гетероарильного кольца. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент не содержит любую из этих групп. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой такой линкерный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой такой линкерный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления L^{LG} представляет собой такой линкерный фрагмент. В некоторых вариантах осуществления агент по настоящему изобретению не содержит один или более или все такие фрагменты.

[264] В некоторых вариантах осуществления агент не содержит расщепляемые группы, чье расщепление может привести к высвобождению LG, за исключением одной или более, необязательно в RG. В некоторых вариантах осуществления агент не содержит $-S-S-$, группы ацеталя или имида, за исключением находящихся в RG или TBT. В некоторых вариантах осуществления агент не содержит $-S-S-$, группы ацеталя или имида, за исключением того, что агент может иметь $-S-S-$, образованный двумя аминокислотными остатками. В некоторых вариантах осуществления агент не содержит $-S-S-$, группы ацеталя или имида, за исключением того, что агент может иметь $-S-S-$, образованный двумя остатками цистеина. В некоторых вариантах осуществления агент не содержит $-S-S-$, группы ацеталя или имида.

[265] В некоторых вариантах осуществления L представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{1-100} алифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{6-100} ариалифатическую группу, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{5-100} гетероаралифатическую группу, имеющую 1–20 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой двухвалентную необязательно замещенную, линейную или разветвленную C_{1-100} гетероалифатическую группу, имеющую 1–20 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены.

[266] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (например, L) представляет собой или содержит одно 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) полиэтиленгликолевых звеньев. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент представляет собой или содержит $-(CH_2CH_2O)_n-$, где n является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-(CH_2CH_2O)_n-$.

[267] Как описано в данном документе, в некоторых вариантах осуществления n равно 1. В некоторых вариантах осуществления n равно 2. В некоторых вариантах осуществления n равно 3. В некоторых вариантах осуществления n равно 4. В некоторых вариантах осуществления n равно 5. В некоторых вариантах осуществления n равно 6. В некоторых вариантах осуществления n равно 7. В некоторых вариантах осуществления n равно 8. В некоторых вариантах осуществления n равно 9. В некоторых вариантах осуществления n равно 10. В некоторых вариантах осуществления n равно 11. В некоторых вариантах осуществления n равно 12. В некоторых вариантах осуществления n равно 13. В некоторых вариантах осуществления n равно 14. В некоторых вариантах осуществления n равно 15. В некоторых вариантах осуществления n равно 16. В некоторых вариантах осуществления n равно 17. В некоторых вариантах осуществления n равно 18. В некоторых вариантах осуществления n равно 19. В некоторых вариантах осуществления n равно 20.

[268] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (например, L) представляет собой или содержит одно 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. В контексте настоящего изобретения «один или более» может составлять 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 осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены аминокислотным остатком. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены аминокислотным остатком, при этом аминокислотный остаток получен из аминокислоты формулы A-I или ее соли. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены аминокислотным остатком, при этом каждый аминокислотный остаток независимо имеет структуру $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ или образованной из нее соли.

[269] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент содержит один или более фрагментов, например amino, карбонил и т. д., которые можно использовать для соединения с другими фрагментами. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент содержит один или более $-NR'$ -, где R' является таким, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления $-NR'$ - улучшает растворимость. В некоторых вариантах осуществления $-NR'$ - служит точками соединения с другим фрагментом. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-H$. В некоторых

вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-NR'$ -, где R' является таким, как описано в настоящем изобретении.

[270] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит группу $-C(O)-$, которую можно использовать для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-C(O)-$.

[271] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит группу $-NR'$ -, которую можно использовать для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-N(R')$ -.

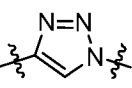
[272] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит группу $-C(O)NR'$ -, которую можно использовать для соединения с фрагментом. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-C(O)N(R')$ -.

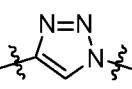
[273] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит группу $-C(R')$ ₂-. В некоторых вариантах осуществления одно или более метиленовых звеньев L независимо замещены $-C(R')$ ₂-. В некоторых вариантах осуществления $-C(R')$ ₂- представляет собой $-CHR'$ -. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-(CH_2)_2C(O)NH(CH_2)_{11}COOH$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-(CH_2)_2COOH$. В некоторых вариантах осуществления R' представляет собой $-COOH$.

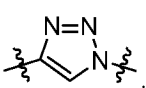
[274] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент представляет собой или содержит один или более кольцевых фрагментов, например, одно или более метиленовых звеньев L замещены $-Su-$. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит арильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит алифатическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, содержит полициклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления кольцо в линкерном фрагменте, например L, является 3–20-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо является 5-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо

является 6-членным. В некоторых вариантах осуществления кольцо в линкере является продуктом реакции добавления цикла (например, клик-химии или ее вариантов), используемой для связывания вместе разных фрагментов.

[275] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (например L)

представляет собой или содержит . В некоторых вариантах осуществления

метиленовое звено L замещено . В некоторых вариантах осуществления метиленовое звено L замещено $-Cu-$. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$

представляет собой .

[276] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (например L)

представляет собой или содержит $-CO)u-$. В некоторых вариантах осуществления L

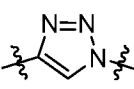
представляет собой или содержит $-[(CH_2)nO]mCu[(CH_2)nO]mNH$, или L представляет собой $-[(CH_2)nO]mCu[(CH_2)nO]mNHC(O)[(CH_2)nO]mNH-$, или L представляет собой $-$

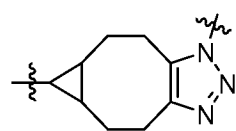
$[(CH_2)nO]mCu[(CH_2)nO]m\{NHC(O)[(CH_2)nO]m\}pNH-$, где n, m и p в каждом случае

независимо выбраны из 1–20, 1–12 или 2–10. В некоторых вариантах осуществления каждое

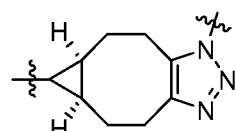
n равно 2, m в каждом случае независимо выбрано из целого числа в диапазоне 2–10 или,

в некоторых вариантах осуществления, m независимо выбрано из целого числа в диапазоне 2–6

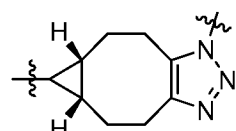
и Cu представляет собой . В некоторых вариантах осуществления метиленовое звено L замещено $-Cu-$. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой

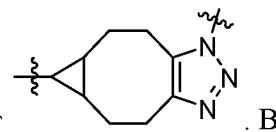


. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой

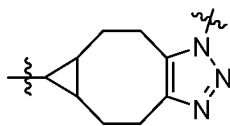


[277] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент, например L, в

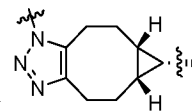
предложенном агенте, например соединении из таблицы 1, содержит



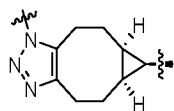
в некоторых вариантах осуществления



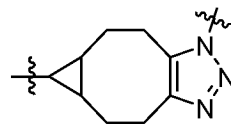
представляет собой



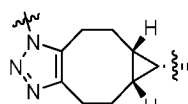
или



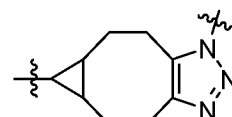
в структуре. В некоторых вариантах осуществления



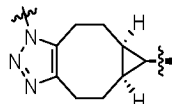
представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой



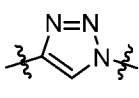
[278] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент является таким, как описано в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой L¹, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой L^b, как описано в настоящем изобретении.

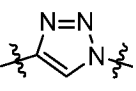
[279] В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой или содержит $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой или содержит $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_n-$, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый $-\text{CH}_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_n-$, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый $-\text{CH}_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе, а каждый $-\text{CH}_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{RM} представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе.

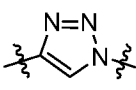
[280] В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} не представляет собой ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой или содержит $-(CH_2CH_2O)_n-$. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой или содержит $-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_n-$, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый $-CH_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой $-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_n-$, где каждое n независимо является таким, как описано в данном документе, а каждый $-CH_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе, а каждый $-CH_2-$ независимо необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления L^{PM} представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_2-$, где n является таким, как описано в данном документе.

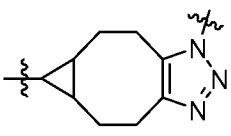
[281] В некоторых вариантах осуществления L^{PM} (например, в продукте первого и второго агентов) представляет собой или содержит фрагмент продукта реакции, образованный первым реактивным фрагментом и вторым реактивным фрагментом.

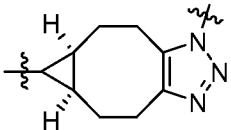
[282] В некоторых вариантах осуществления линкерный фрагмент (например, L^{PM} в

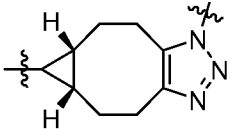
продукте первого и второго агентов) представляет собой или содержит . В некоторых вариантах осуществления метиленовое звено линкерного фрагмента, например L или линкерного фрагмента, который может представлять собой L (например, L^{RM} , L^{PM} , и т. д.), замещено $-Cu-$. В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$ представляет собой

необязательно замещенный . В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой $-[(CH_2)_nO]_mCH_2Cu[(CH_2)_nO]_m-$ или \sim . В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления $-Cu-$

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления –Су–

представляет собой  .

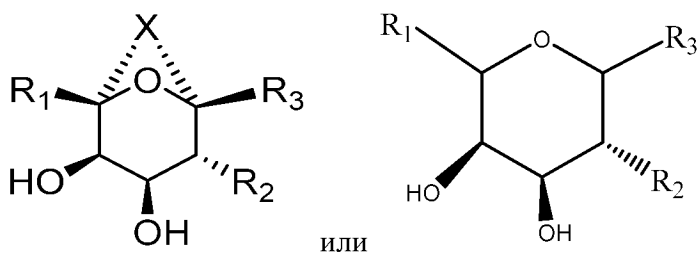
Связывающий клеточный рецептор фрагмент

[283] различные связывающие рецептор фрагменты в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения описаны в WO2019/199621 A1, опубликованной 17 октября 2019 г., WO2019/199634, опубликованной 17 октября 2019 г., Международной заявке № PCT/US2020/055053, поданной 9 октября 2020 г., и Международной заявке № PCT/US2020/055053, поданной 9 октября 2020 г., которые все в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

[284] В одном варианте осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент может включать связывающую ASGPR группу, соединенную посредством аминогруппы. Термин «связывающая асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) группа» относится к связывающей группе, которая связывается с асиалогликопротеиновым рецептором гепатоцитов. Эта связывающая группа также является компонентом заявленных бифункциональных соединений как связывающий клеточный рецептор фрагмент, который ковалентно связан со связывающим антитело фрагментом посредством линкерной группы или напрямую. Группа ASGPR селективно связывается с асиалогликопротеиновым рецептором гепатоцитов на поверхности гепатоцитов. Именно через этот фрагмент бифункциональные соединения в комплексе с циркулирующим белком (например, галактозо-дефицитным IgA1) связываются с гепатоцитами. После связывания с гепатоцитом циркулирующий белок поглощается гепатоцитами или другими клетками посредством механизма фагоцитоза, при этом циркулирующий белок разрушается посредством лизосомной деградации.

[285] Аминогруппа может представлять собой первичную алкильную аминогруппу или вторичную алкильную аминогруппу, каждая из которых необязательно замещена в аминогруппе C₁-C₃ алкильной группой.

[286] Связывающий клеточный рецептор фрагмент может включать связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где X имеет длину 1–4 атома и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}) так, что когда X имеет длину в 1 атом, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}), когда X имеет длину 2 атома, не более чем 1 атом X представляет собой O, S или N(R^{N1}),

когда X имеет длину 3 или 4 атома, не более чем 2 атома X представляют собой O, S или N(R^{N1});

где R^{N1} представляет собой H или C₁-C₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1–3 галогеновыми группами;

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой

H, -(CH₂)_кOH, -(CH₂)_кOC₁-C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, C₁-C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, -(CH₂)_к-винил, O-(CH₂)_к-винил, -(CH₂)_к-алкинил, -(CH₂)_к-COOH,

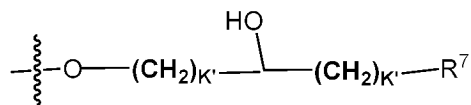
-(CH₂)_кC(O)O-C₁-C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, O-C(O)-C₁-C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, -C(O)-C₁-C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу ,

которая необязательно замещена максимум тремя галогеновыми группами, C₁-C₄ алкильные группы, каждая из которых необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами, или O-C₁-C₄ алкильные группы, при этом каждая из этих алкильных групп необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами; и

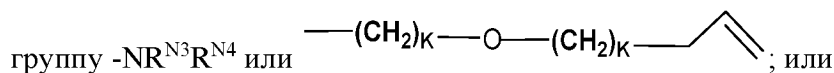
к независимо представляет собой целое число от 0 до 4, или

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:

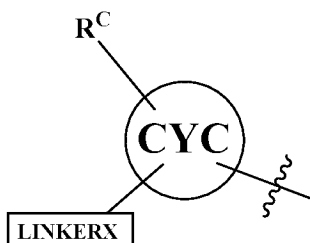
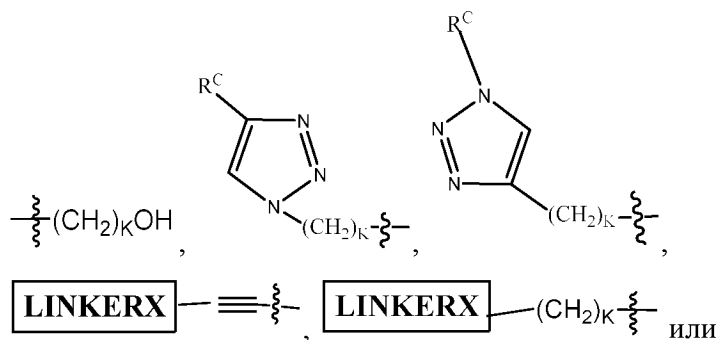


, где R⁷ представляет собой O-C₁-C₄ алкил,

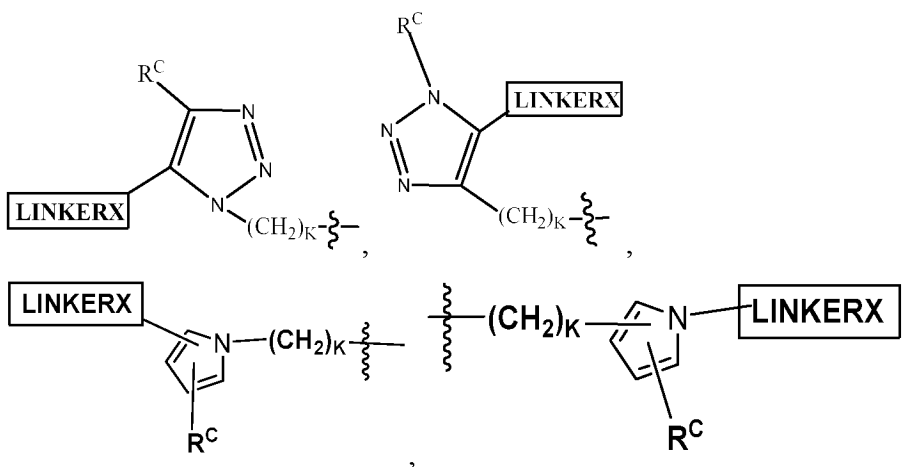
который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами или 1–2 гидроксильными группами, или R⁷ представляет собой

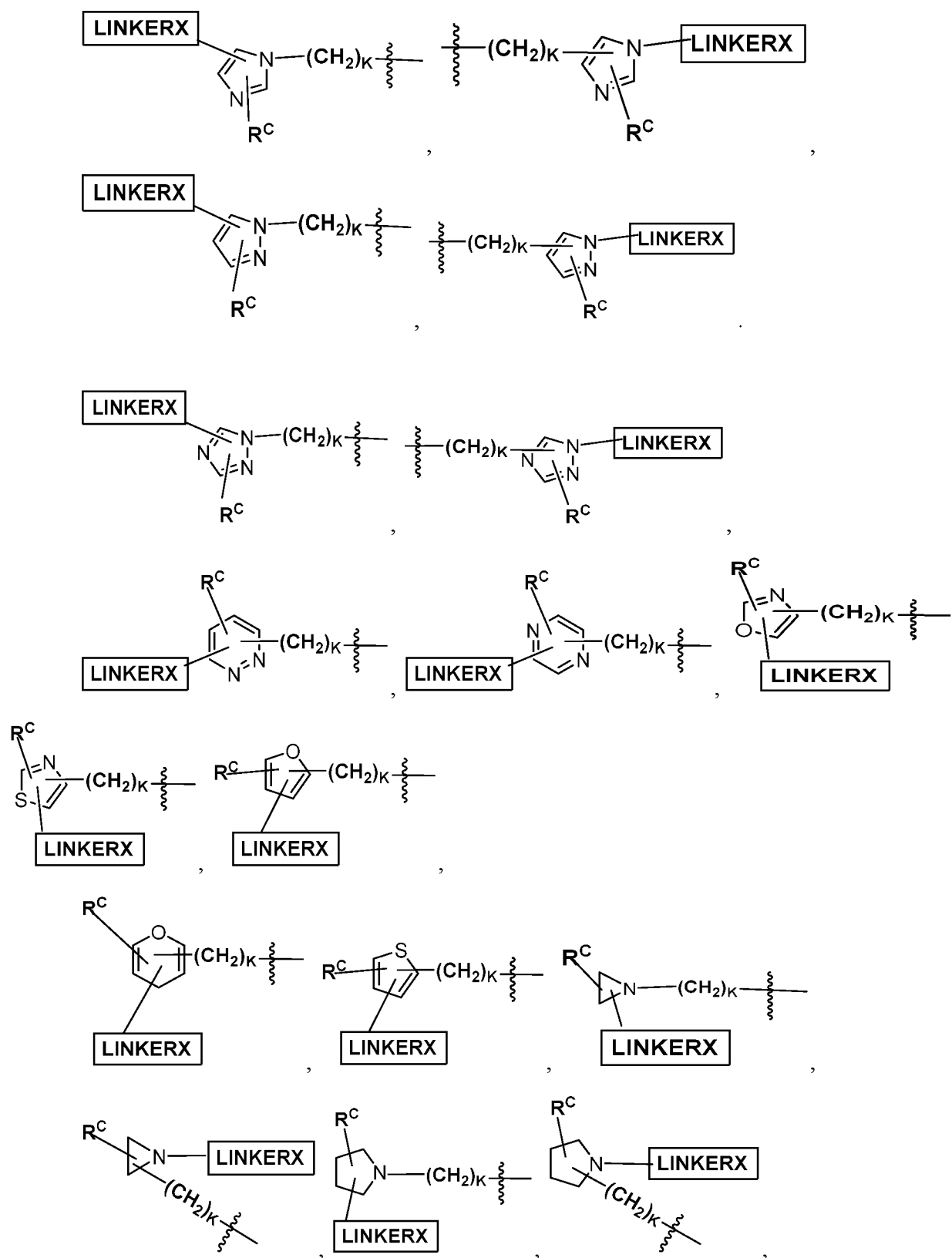


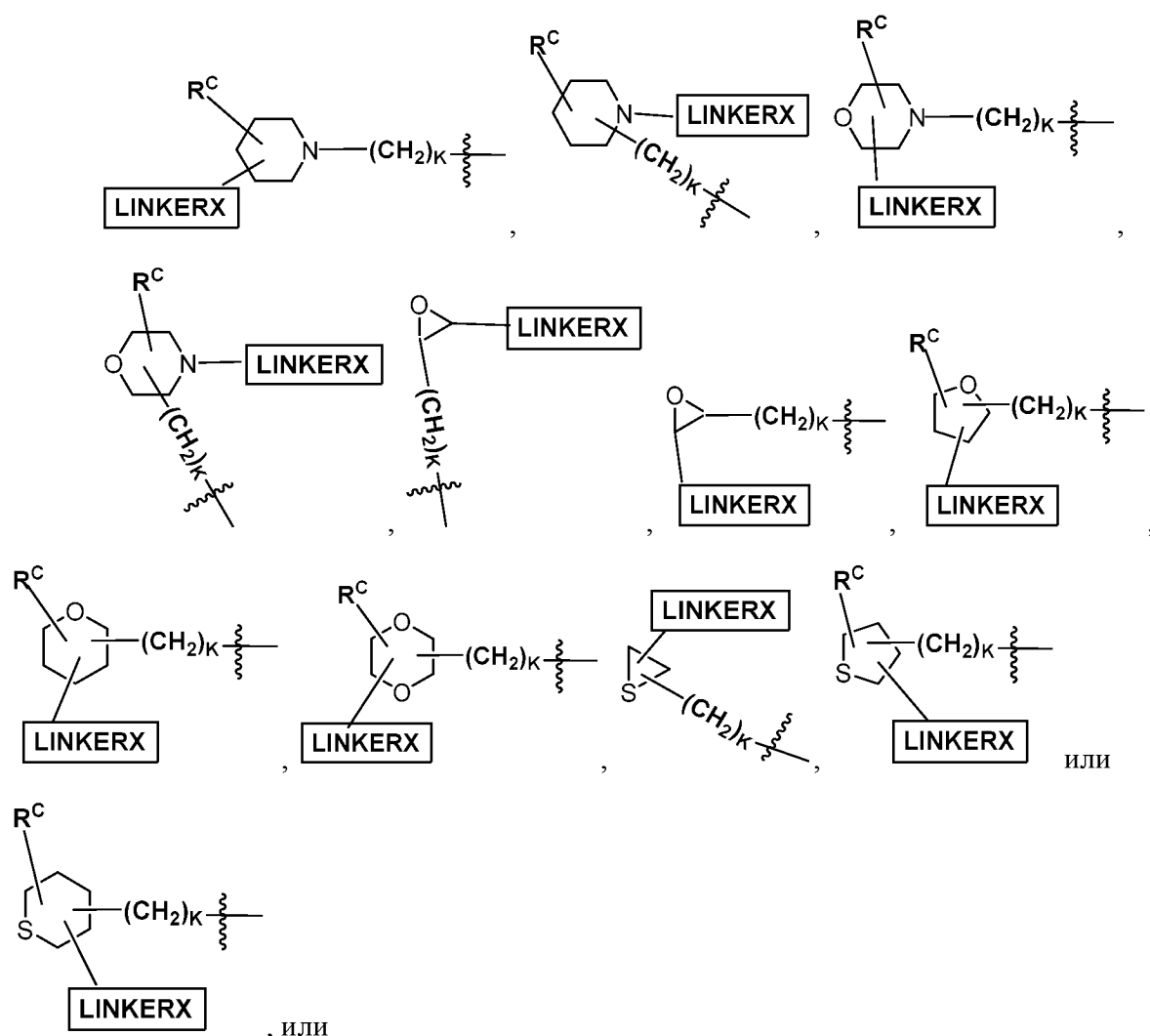
каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу в соответствии со структурой:



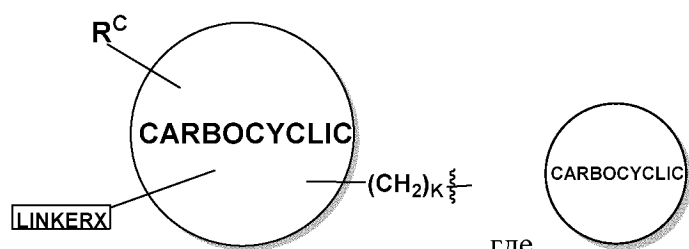
-группу в соответствии с химической структурой:



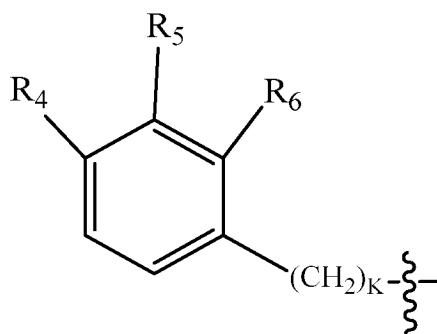




каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу

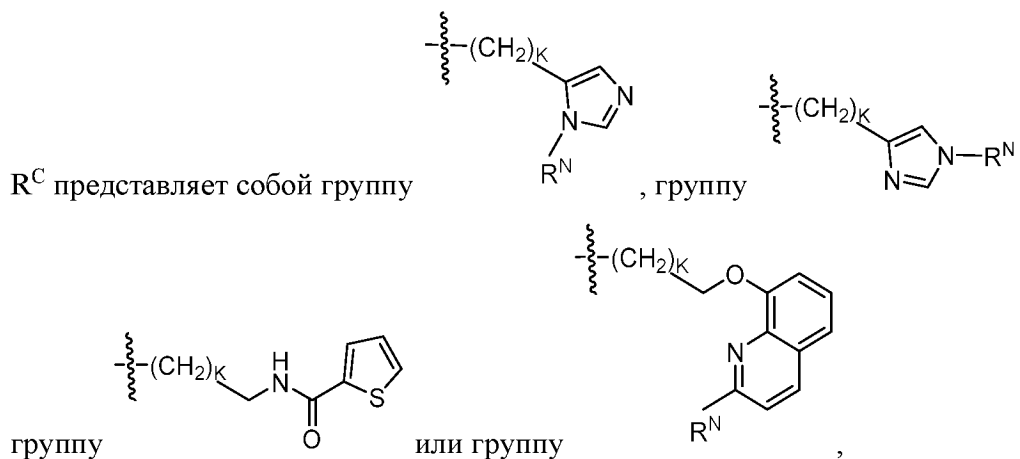


R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами или 1-2 гидроксильными группами, или группу в соответствии со структурой:



где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо представляет собой H, галоген (F, Cl, Br, I), CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_KOH$,

$-(CH_2)_KOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, C_1-C_3 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-O-C_1-C_3$ -алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(O)O-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или



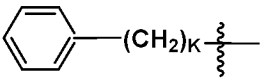
где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами;

K независимо представляет собой целое число от 0 до 4;

K' представляет собой целое число от 1 до 4;

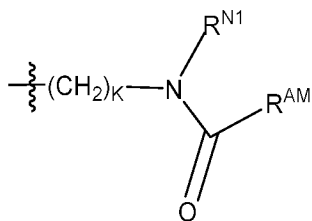
R^{N3} представляет собой H или C_1-C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами; и

R^{N4} представляет собой H, C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами, или R^{N4} представляет собой

группу , где K предпочтительно равно 1;

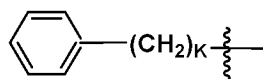
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG и связывает по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG со связывающим клеточный рецептор фрагментом посредством необязательного линкерного фрагмента, или

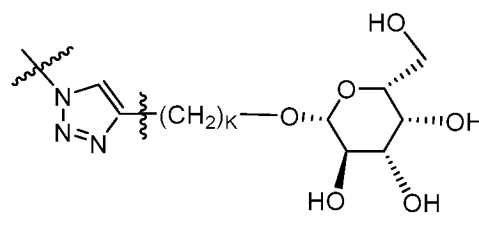
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере одну или более функциональных групп, которые можно использовать для ковалентного связывания линкерной группы с по меньшей мере одним гликан-специфическим фрагментом антитела IgG или необязательным линкерным фрагментом;



R_2 представляет собой группу , где R^{N1} и K являются такими же, как и выше;

R^{AM} представляет собой H, C₁-C₄ алкильную группу, необязательно замещенную максимум 3 галогеновыми группами и одной или двумя гидроксильными группами, группу - (CH₂)_KCOOH, -(CH₂)_KC(O)O-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, O-C(O)-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами F, -C(O)-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, группу -(CH₂)_K-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} представляет собой H, или C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами; и

R^{N4} представляет собой H, C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами, или группу , или

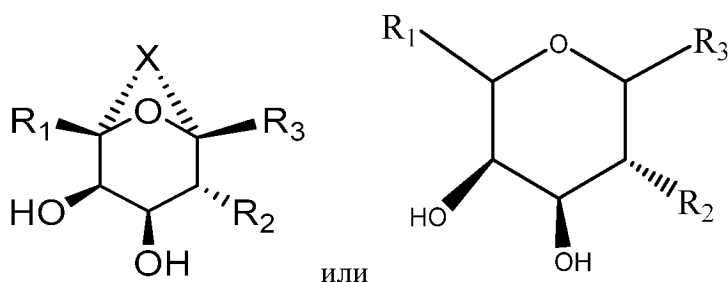


R^{TA} представляет собой группу

где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной или двумя гидроксильными группами, и при этом каждая группа $-(CH_2)_k$ необязательно замещена 1-4, предпочтительно 1 или 2, C_1 - C_3 алкильными группами, которые необязательно замещены 1-3 фтор-группами или 1-2 гидроксильными группами;

и k независимо равно 0-4.

[287] Связывающий клеточный рецептор фрагмент может включать связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где X имеет длину 1-4 атома и содержит группы O , S , $N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})$ так, что когда X имеет длину в 1 атом, X представляет собой O , S , $N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})$, когда X имеет длину 2 атома, не более чем 1 атом X представляет собой O , S или $N(R^{N1})$,

когда X имеет длину 3 или 4 атома, не более чем 2 атома X представляют собой O , S или $N(R^{N1})$;

где каждый R^{N1} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 галогеновыми группами, предпочтительно F (R^{N1} предпочтительно представляет собой H или метил, чаще H);

каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой H, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, $-(CH_2)_k$ винил, $O-(CH_2)_k$ винил,

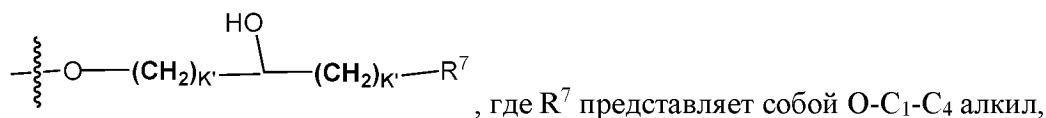
$-(\text{CH}_2)_k$ алкинил, $-(\text{CH}_2)_k\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, $\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, или



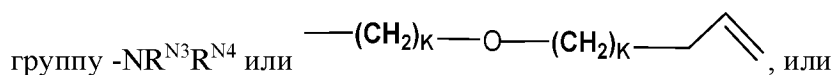
которая необязательно замещена максимум тремя (предпочтительно 1) галогеновыми группами (предпочтительно F), C_1-C_4 алкильными группами, каждая из которых необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной или двумя гидроксильными группами, или

$\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ алкильными группами, причем каждая из алкильных групп необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной или двумя гидроксильными группами, и K независимо равно 0–4 (0, 1, 2, 3 или 4), или

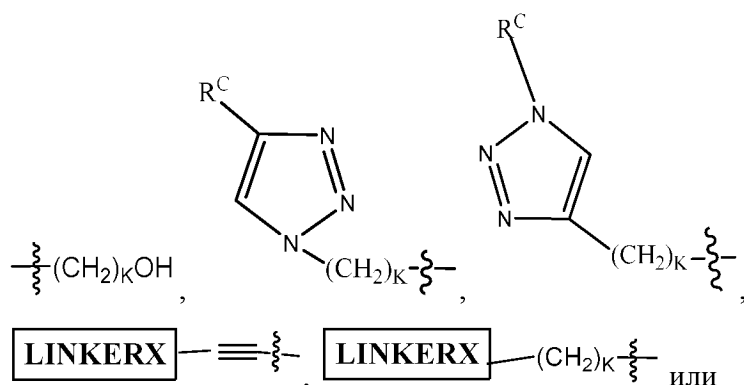
каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:

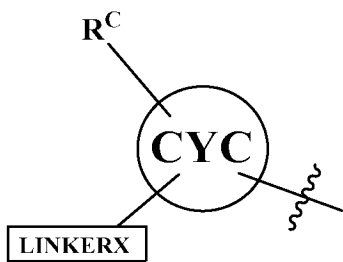


который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, и 1 или 2 гидроксигруппами, или R^7 представляет собой

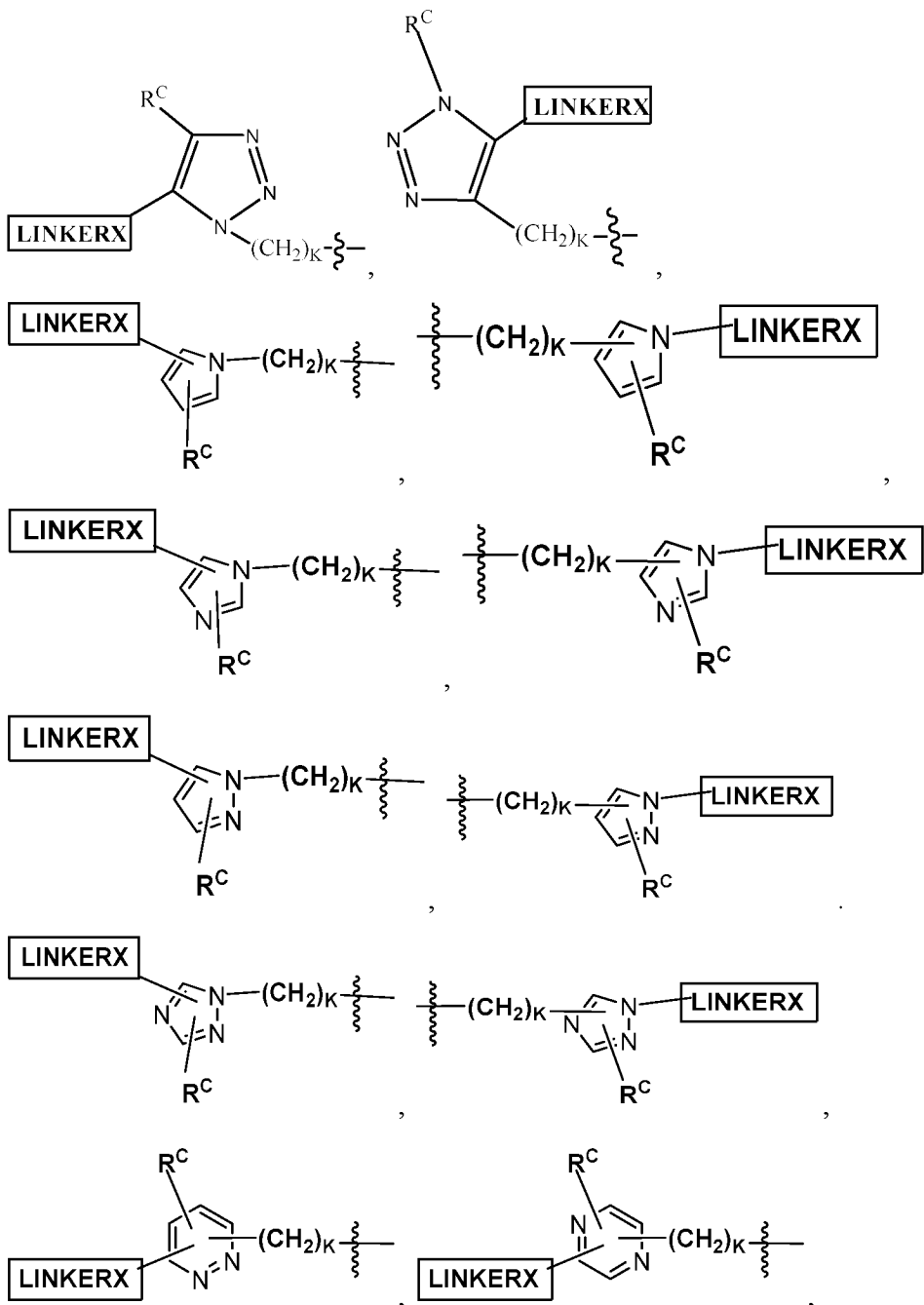


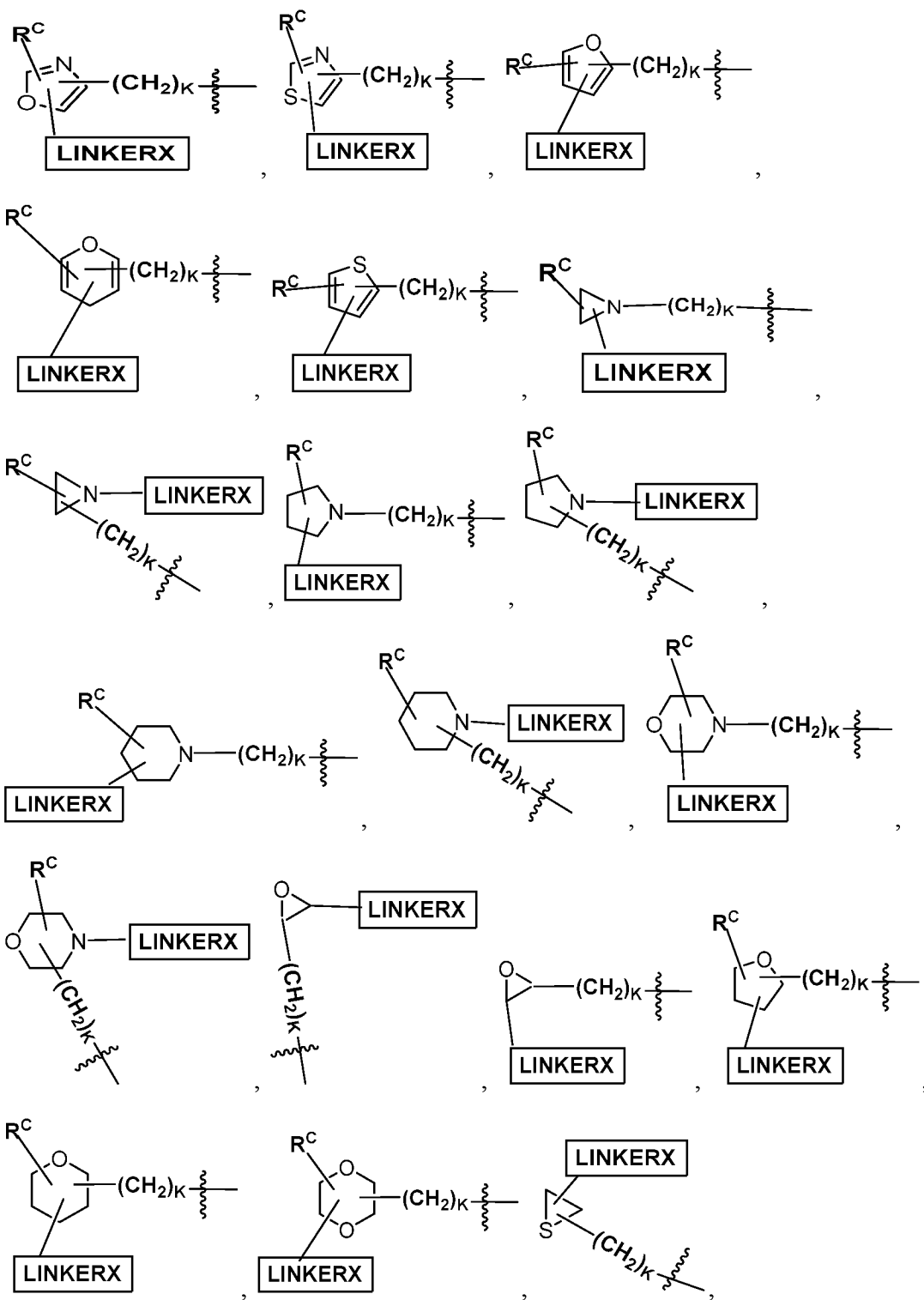
каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу в соответствии со структурой:

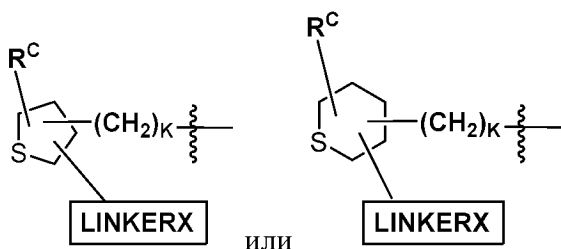




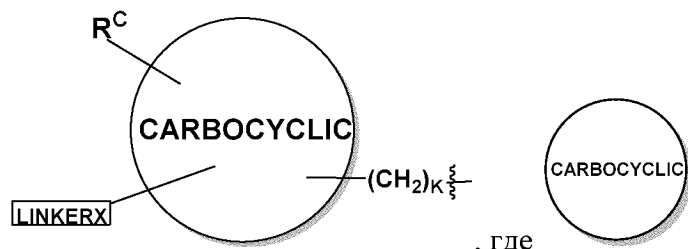
-группы в соответствии с химической структурой:





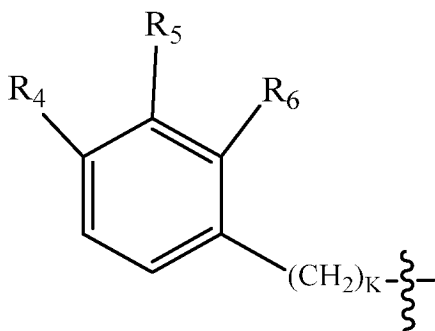


или каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу



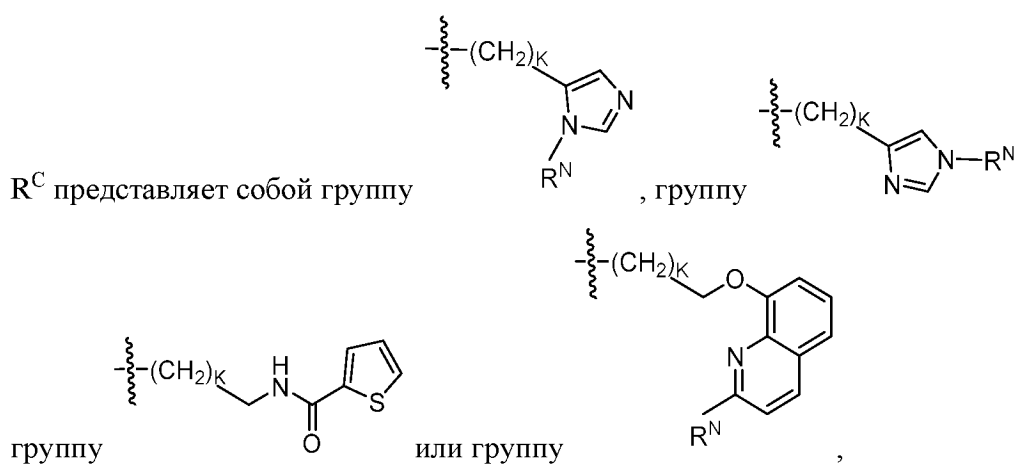
, где представляет собой C_3 - C_8 насыщенную карбоциклическую группу;

R^C отсутствует, представляет собой H , C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (предпочтительно фтор) группами или 1–2 гидроксильными группами, или группу в соответствии со структурой:



где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо представляет собой H , галоген (F , Cl , Br , I), CN , $NR^{N1}R^{N2}$,

$-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F , Cl , Br , I , предпочтительно F) группами, C_1 - C_3 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F , Cl , Br , I , предпочтительно F) группами, $-O-C_1-C_3$ -алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или



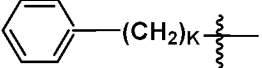
где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной-двумя гидроксильными группами;

K независимо равно 0–4 (0, 1, 2, 3 или 4), предпочтительно 0 или 1;

K' равно 1–4, предпочтительно 1;

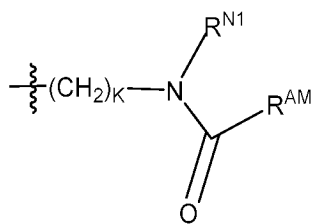
R^{N3} представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами; и

R^{N4} представляет собой H, C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами, или R^{N4}

представляет собой группу , где K предпочтительно равно 1;

LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG и связывает по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG со связывающим клеточный рецептор фрагментом посредством необязательного линкерного фрагмента, или

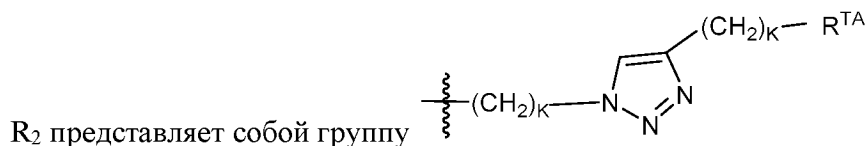
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере одну или более функциональных групп, которые можно использовать для ковалентного связывания линкерной группы с по меньшей мере одним гликан-специфическим фрагментом антитела IgG или необязательным линкерным фрагментом;



R_2 представляет собой группу , где R^{N1} и K являются такими же, как и выше;

R^{AM} представляет собой H, C_1 - C_4 алкильную группу, необязательно замещенную максимум 3 галогеновыми группами (предпочтительно F) и одной или двумя гидроксильными группами, группу $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами,

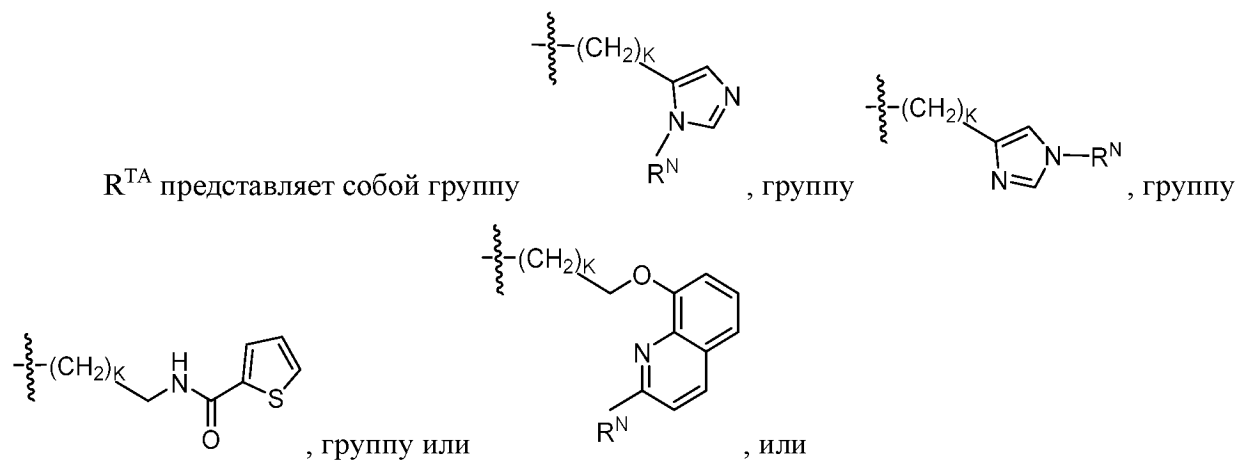
$O-C(O)-C_1-C_4$ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, группу $-(CH_2)_k-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами, или

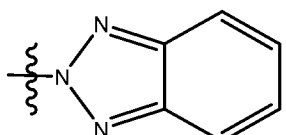


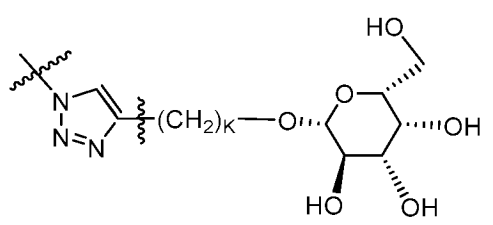
R_2 представляет собой группу

где R^{TA} представляет собой H, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_1-C_4 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или R^{TA} представляет собой C_3 - C_{10} арильную или трех-десятичленную гетероарильную группу, содержащую максимум 5 гетероарильных атомов, при этом каждая из указанных арильных или гетероарильных групп необязательно замещена максимум тремя (предпочтительно 1) CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_1-C_4$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_1-C_3 алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами или 1 или 2 гидроксигруппами, $-O-C_1-C_3$ -алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_1-$

C₄ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, O-C(O)-C₁-C₄ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или -(CH₂)_KC(O)-C₁-C₄ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или



R^{TA} представляет собой группу , которая необязательно замещена максимум 3, предпочтительно 1 C₁-C₃ алкильными группами, которые необязательно замещены максимум тремя галогеновыми (предпочтительно F) группами, или

R^{TA} представляет собой группу ,

где каждый из R^N, R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной-двумя гидроксильными группами, и

где каждая группа -(CH₂)_K необязательно замещена 1–4, предпочтительно 1 или 2, C₁-C₃ алкильными группами, которые необязательно замещены 1–3 фтор-группами или 1–2 гидроксильными группами;

и K независимо равно 0–4 (0, 1, 2, 3 или 4), предпочтительно 0 или 1, или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

[288] В одном варианте осуществления X представляет собой -O-C(R^{N1})(R^{N1}),

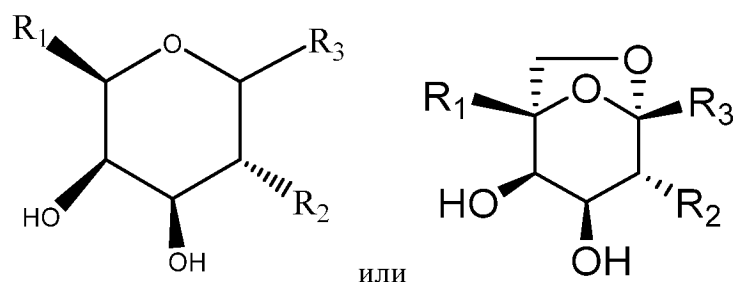
$C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$,
 $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 2 атома,
X is $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$,
 $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$,
 $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S$, $-S-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$,
 $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$
или $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 3 атома, и

X is $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})-$
 $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 4 атома,

где R^{N1} является таким же, как и в п. 4 или 6 выше.

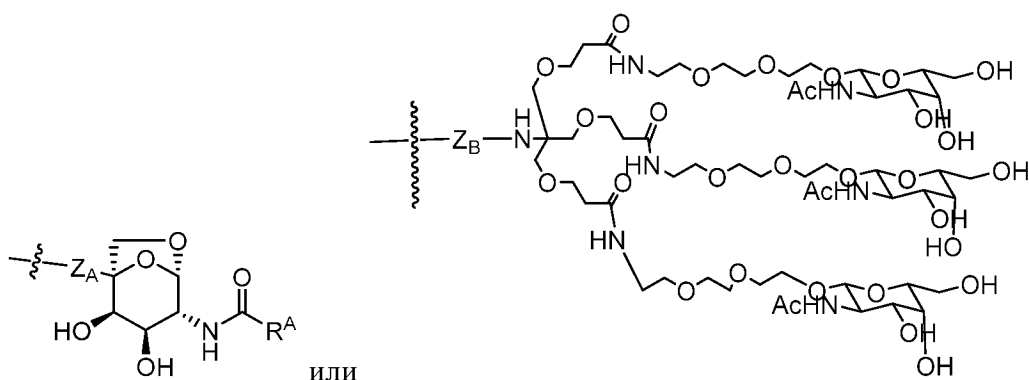
[289] В одном варианте осуществления X представляет собой OCH_2 или CH_2O и R^{N1} представляет собой H.

[290] Связывающий клеточный рецептор фрагмент может включать связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где R_1 , R_2 и R_3 являются такими же, как и в п. 9, или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

[291] Связывающий клеточный рецептор фрагмент может иметь следующую структуру:



где R^A представляет собой C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–5 галогеновыми (предпочтительно фтор) группами (предпочтительно R^A представляет собой метильную или этильную группу, которая необязательно замещена 1–3 фтор-группами);

Z_A представляет собой $-(CH_2)_{IM}$, $-O-(CH_2)_{IM}$, $S-(CH_2)_{IM}$, $NR_M-(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}-$, ПЭГ-группу, содержащую 1–8, предпочтительно 1–4 остатка этиленгликоля, или группу $-C(O)(CH_2)_{IM}NR_M$ (предпочтительно ПЭГ-содержащую группу, содержащую 1–8, предпочтительно 2–4 остатка этиленгликоля), где IM и R_M являются такими же, как и выше; и

Z_B отсутствует, представляет собой $(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}-$ или $C(O)-(CH_2)_{IM}-NR_M$, где IM и R_M являются такими же, как и выше.

[292] В одном варианте осуществления R^A может представлять собой метильную или этильную группу, которая необязательно замещена 1–3 фтор-группами.

[293] В одном варианте осуществления Z_A может представлять собой ПЭГ-группу, содержащую 1–4 остатка этиленгликоля.

[294] В одном варианте осуществления метильная или этильная группа может быть замещена 1–3 фтор-группами.

[295] В одном варианте осуществления связывающая ASGPR группа может представлять собой N-ацетил-D-галактозамин.

[296] В одном варианте осуществления связывающий клеточный рецептор фрагмент может представлять собой белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1), рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), связывающую $Fc\gamma RI$ группу, связывающую $FcRN$ группу, связывающую рецептор трансферрина группу или связывающую макрофагальный фагоцитарный рецептор группу.

[297] Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

[298] Надлежащие разделение и кругооборот белков являются необходимыми процессами для поддержания гомеостаза. Новые синтезированные белки, направляемые для секреции, сначала переносятся в эндоплазматический ретикулум, где происходит их посттрансляционная модификация, при этом цепи N-связанных гликанов оканчиваются сиаловыми кислотами. По мере созревания белка остатки сиаловой кислоты удаляются циркулирующими эндогенными гликозидазами. Этот естественный процесс созревания белка демаскирует остатки галактозы и N-ацетилгалактозы (GalNAc), которые связывают асиалогликопротеиновый рецептор (ASGPR) на поверхности гепатоцитов. ASGPR представляет собой лектин С-типа, который удаляет созревшие циркулирующие белки с открытыми остатками GalNAc из циркуляции посредством их переноса в лизосомы. Многие остатки галактозы или GalNAc, представляемые на поверхности белков, необходимы для высокоаффинного связывания с последующим эндоцитозом ASGPR. После эндоцитоза этих белков, они высвобождаются из ASGPR за счет истощения кальция в эндосоме и изменений в протонировании аминокислот связывающего сайта вследствие снижения pH; ASGPR возвращается обратно на поверхность гепатоцита. Подвергшиеся эндоцитозу белки переносятся в поздние эндосомы, которые сливаются с лизосомами. Затем лизосомальные протеазы разрушают подвергшиеся эндоцитозу белки, перманентно удаляя их из циркуляции (M).

[299] Данные о том, что негликозилированные белки (например, иммуноглобулины) являются естественной мишенью для ASGPR, отсутствуют. Одним из таких белков является галактозо-дефицитный IgA1 (Gd-IgA1), который, как было показано, вовлечен в патофизиологию IgA-нефропатии. Мы предложили бифункциональную молекулу для разрушения циркулирующего Gd-IgA1, которая имеет преимущество ASGPR как пути для белков к процессу эндосомальной и лизосомальной деградации.

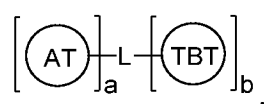
[300] В тексте данной заявки ссылки на различные публикации приведены по имени автора и дате или по номеру патента или номеру патентной публикации. Описание этих публикаций в полном объеме включено в данную заявку посредством ссылки с целью более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области техники на момент создания изобретения, описанного и заявленного в данном документе. Однако

цитирование литературы в данном документе не следует воспринимать как признание того, что такая литература составляет предшествующий настоящему изобретению уровень техники.

[301] Специалисты в данной области техники определяют или смогут установить, используя лишь рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретным процедурам, описанным в данном документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем изобретения и охватываются нижеприведенной формулой изобретения. Например, можно использовать фармацевтически приемлемые соли, отличные от конкретно приведенных в описании и примерах в данном документе. Кроме того, подразумевается, что конкретные элементы в рамках перечней элементов или подгруппы элементов в рамках больших групп элементов можно комбинировать с другими конкретными элементами, подгруппами элементов или большими группами элементов, вне зависимости от того, была ли такая комбинация явно определена в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Агент, содержащий:
фрагмент гликан-специфического антитела IgG,
связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта, и
необязательно, линкерный фрагмент, соединяющий фрагмент гликан-специфического антитела IgG и связывающий клеточный рецептор фрагмент.
2. Агент по п. 1, отличающийся тем, что фрагмент гликан-специфического антитела IgG сконструирован для связывания с галактозо-дефицитным IgA1 (Gd-IgA1).
3. Агент по п. 1, отличающийся тем, что фрагмент гликан-специфического антитела IgG представляет собой фрагмент рекомбинантного антитела IgG (rIgG).
4. Агент по п. 1, отличающийся тем, что фрагмент гликан-специфического антитела IgG выделен из сыворотки пациента с IgA-нефропатией.
5. Агент по п. 1, отличающийся тем, что агент имеет структуру формулы [A-I]:



[A-I]

или ее фармацевтически приемлемой соли, где:

каждое из *a* и *b* независимо представляет собой целое число, составляющее 1 или более;

каждый AT представляет собой фрагмент гликан-специфического антитела IgG или его фрагмент;

L представляет собой линкерный фрагмент; и

каждый TBT независимо представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками

посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта.

6. Агент по п. 5, отличающийся тем, что a равно 1, b равно 3, а каждый ТВТ содержит фрагмент N-ацетил-D-галактозамина (GalNAc).

7. Агент по п. 1, отличающийся тем, что

фрагмент гликан-специфического антитела IgG содержит IgG1 или его фрагмент, соединенный с линкером L в аминокислотном остатке, выбранном из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих им аминокислотных остатков; или

при этом фрагмент гликан-специфического антитела IgG содержит IgG2 или его фрагмент, при этом IgG2 или его фрагмент соединен с линкером в аминокислотном остатке, выбранном из K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих им аминокислотных остатков; или

при этом фрагмент гликан-специфического антитела IgG содержит IgG4 или его фрагмент, соединенный с линкером в аминокислотном остатке, выбранном из K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих им аминокислотных остатков.

8. Агент по п. 1, отличающийся тем, что

L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную или поливалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C_{1-100} группу, содержащую один или более алифатических, арильных, гетероароматических фрагментов, имеющих 1–20 гетероатомов, или любые их комбинации, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C_{1-6} алкиленом, C_{1-6} алкениленом, $-C\equiv C-$, $-C_6H_5-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')$, $-P(O)(SR')$, $-P(O)(R')$, $-P(O)(NR')$, $-P(S)(OR')$, $-P(S)(SR')$, $-P(S)(R')$, $-P(S)(NR')$, $-P(R')$, $-P(OR')$, $-P(SR')$, $-P(NR')$, аминокислотным остатком или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$, где n равно 1–20; где

$-C_6H_5-$ 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;

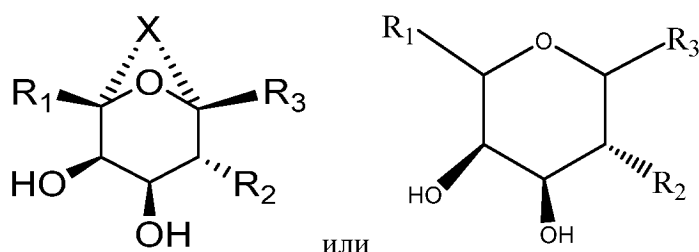
каждый R' независимо представляет собой –R, –C(O)R, –CO₂R или –SO₂R; и
каждый R независимо представляет собой –H или необязательно замещен.

9. Агент по п. 1, отличающийся тем, что линкер содержит один или более –[(CH₂)_n–O]_m–, где каждое n независимо равно 1–20 и m равно 1–100.

10. Агент по п. 1, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент содержит связывающую ASGPR группу, соединенную посредством аминогруппы.

11. Агент по п. 10, отличающийся тем, что аминогруппа представляет собой первичную алкильную аминогруппу или вторичную алкильную аминогруппу, каждая из которых необязательно замещена в аминогруппе C₁–C₃ алкильной группой.

12. Агент по п. 1, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент содержит связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где X имеет длину 1–4 атома и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}) так, что
когда X имеет длину в 1 атом, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}),
когда X имеет длину 2 атома, не более чем 1 атом X представляет собой O, S или
N(R^{N1}),

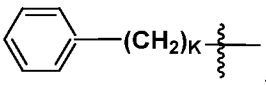
когда X имеет длину 3 или 4 атома, не более чем 2 атома X представляют собой O, S
или N(R^{N1});

где R^{N1} представляет собой H или C₁–C₃ алкильную группу, необязательно
замещенную 1–3 галогеновыми группами;

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой

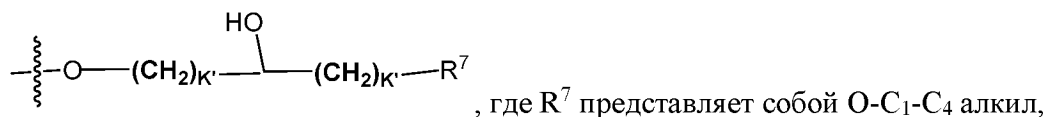
H, $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OC}_1\text{-C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-(\text{CH}_2)_k\text{-винил}$, $\text{O-}(\text{CH}_2)_k\text{-винил}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-алкинил}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-COOH}$,

$-(\text{CH}_2)_k\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $\text{O-C(O)-C}_1\text{-C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $\text{-C(O)-C}_1\text{-C}_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или

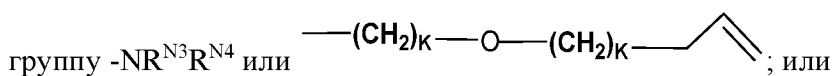
каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу , которая необязательно замещена максимум тремя галогеновыми группами, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильные группы, каждая из которых необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами, или $\text{O-C}_1\text{-C}_4$ алкильные группы, при этом каждая из этих алкильных групп необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами; и

K независимо представляет собой целое число от 0 до 4, или

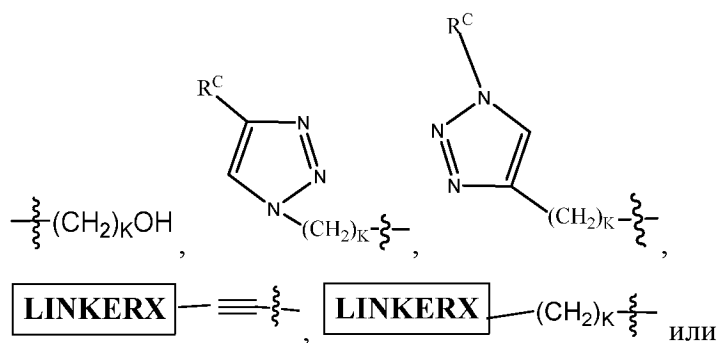
каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:

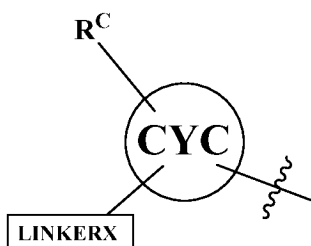


который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами или 1–2 гидроксильными группами, или R^7 представляет собой

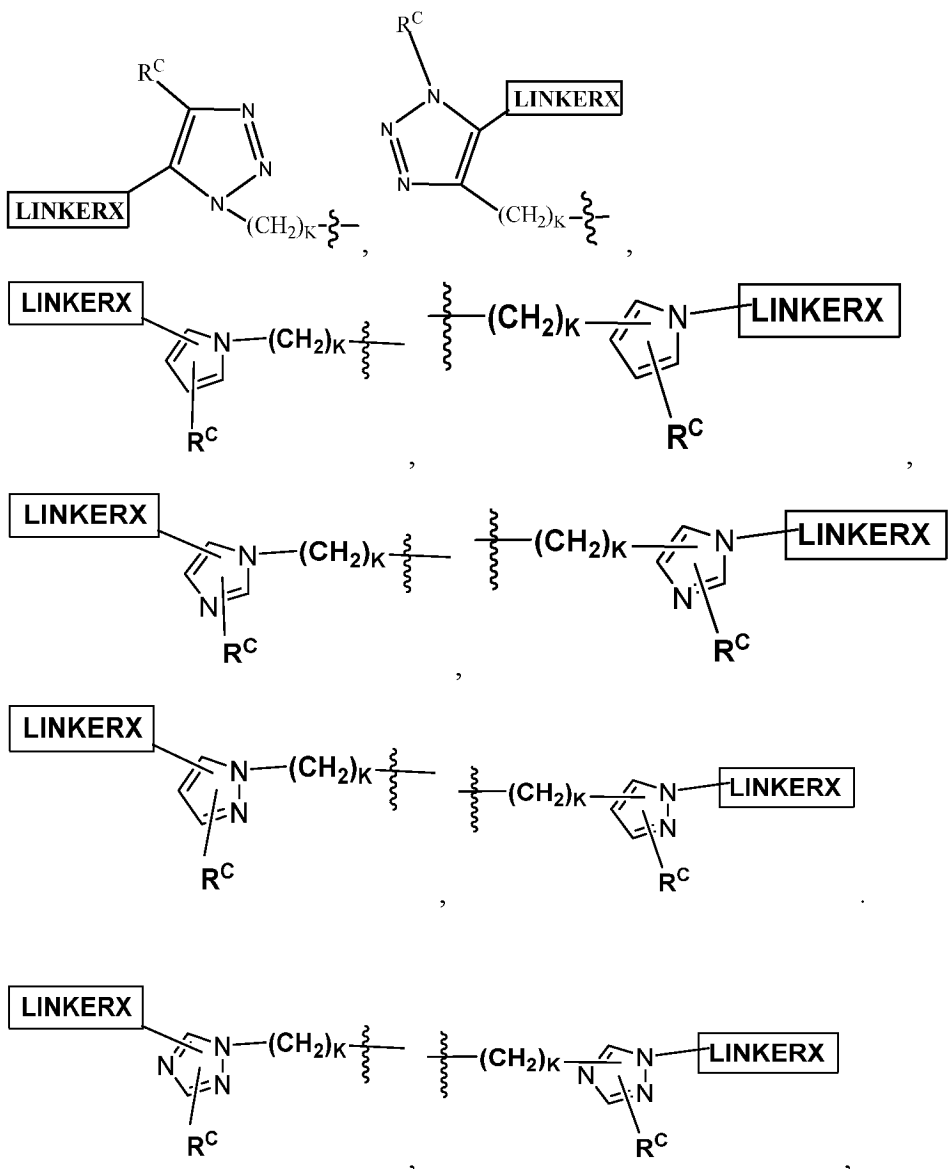


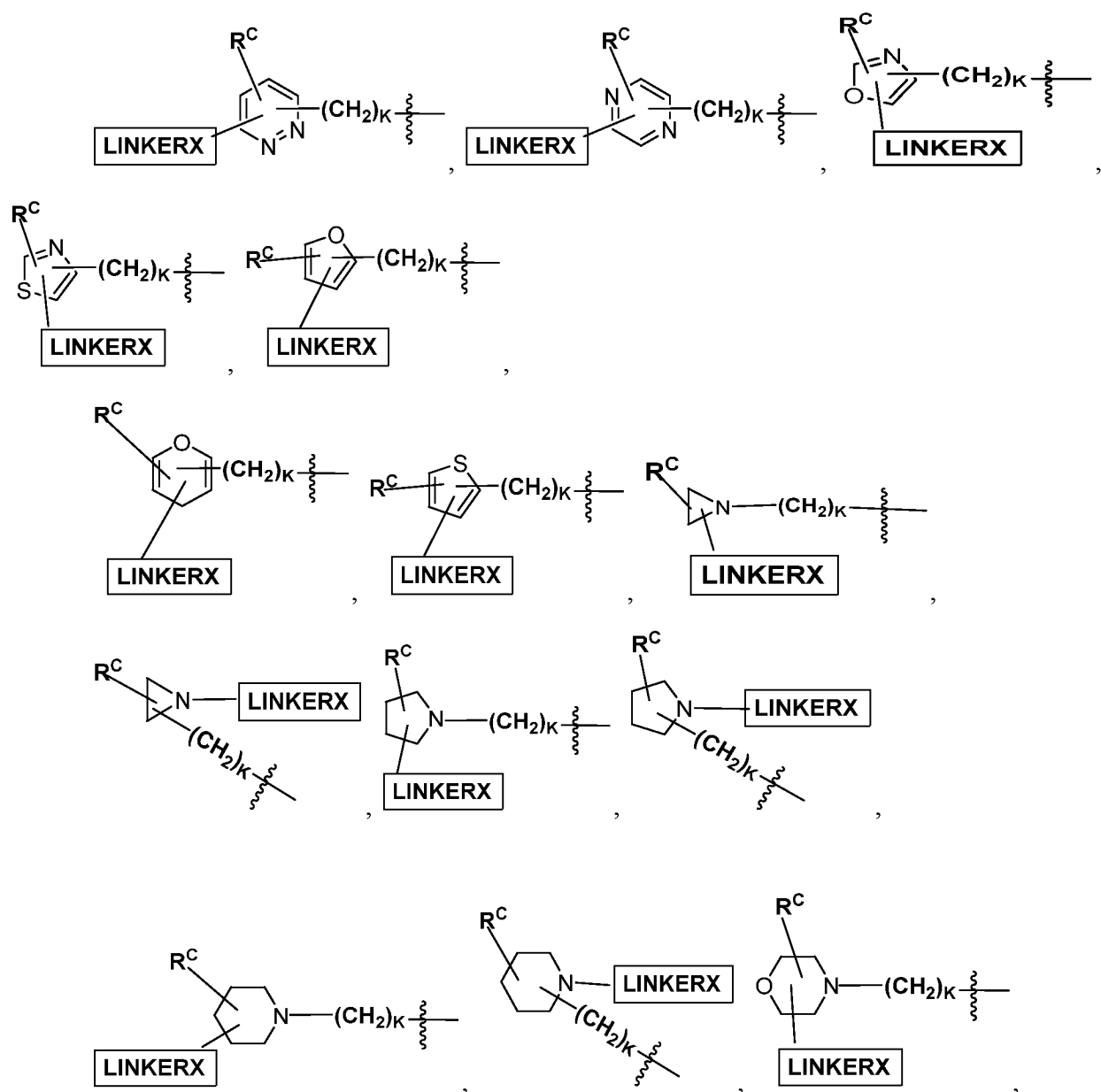
каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу в соответствии со структурой:

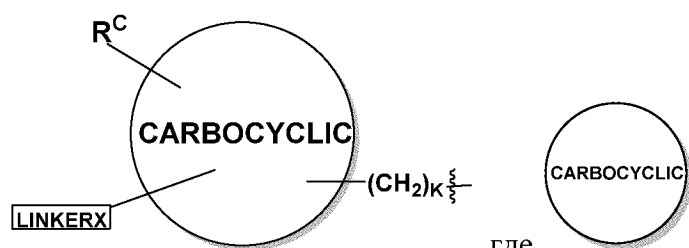
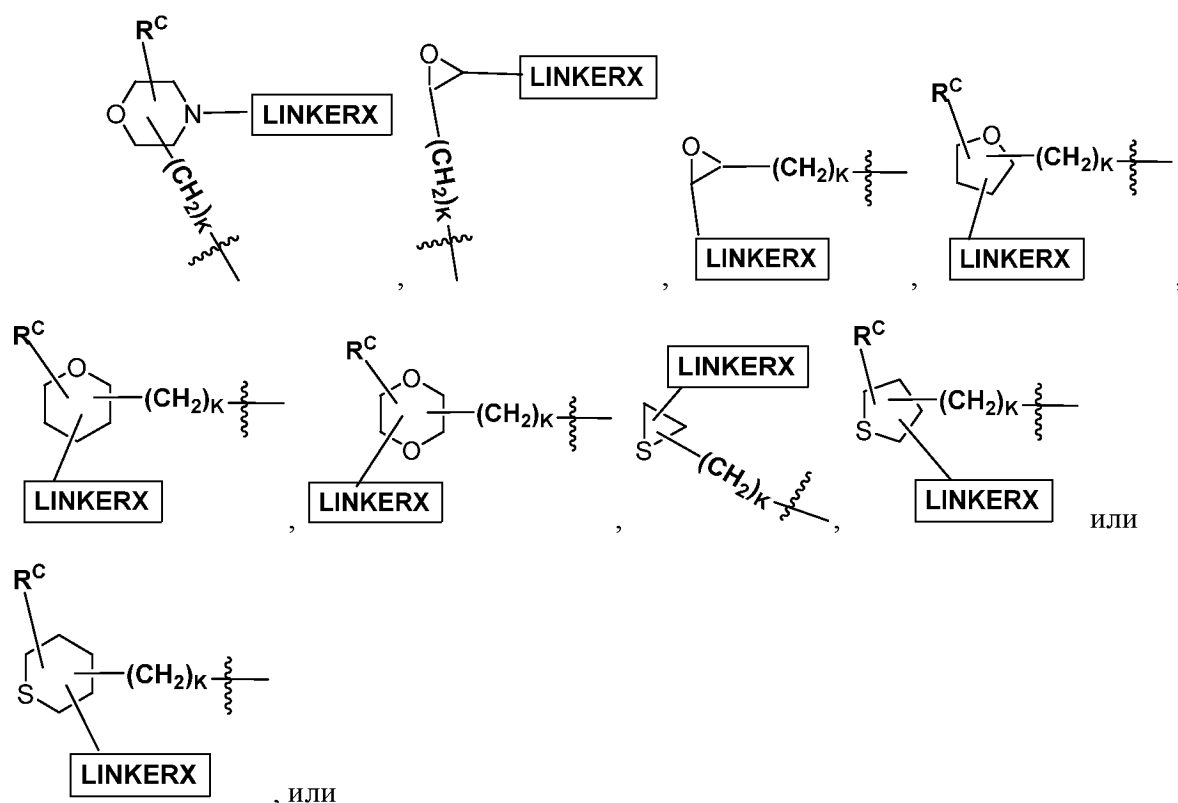




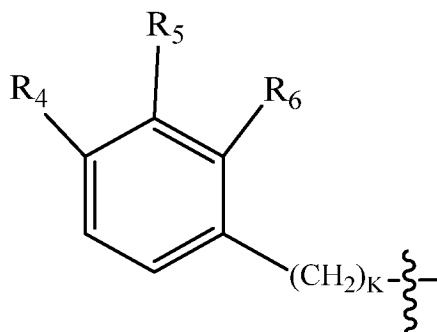
-группу в соответствии с химической структурой:





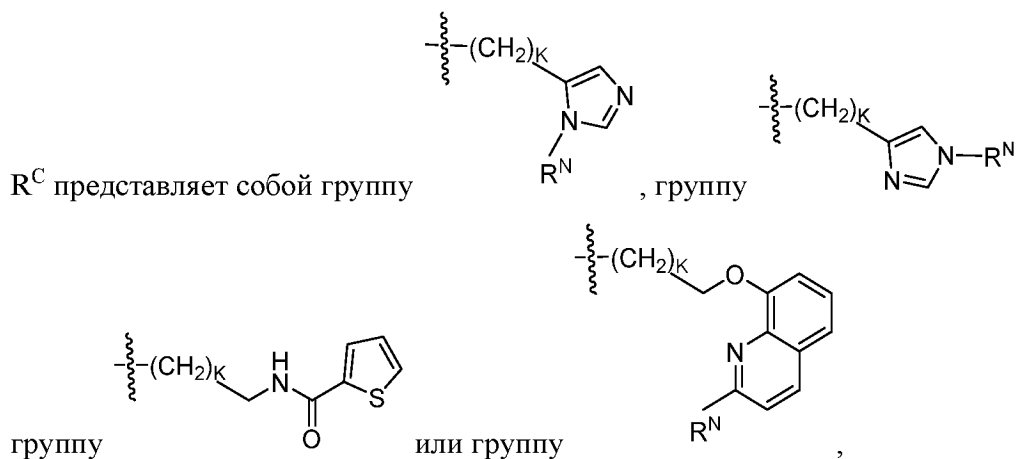


R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами или 1–2 гидроксильными группами, или группу в соответствии со структурой:



где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо представляет собой H, галоген (F, Cl, Br, I), CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_KOH$,

$-(CH_2)_KOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, C_1-C_3 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-O-C_1-C_3$ -алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(O)O-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или



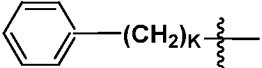
где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1-C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной-двумя гидроксильными группами;

K независимо представляет собой целое число от 0 до 4;

K' представляет собой целое число от 1 до 4;

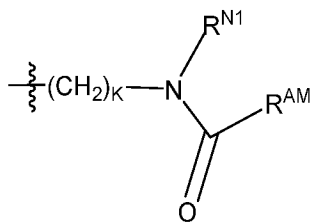
R^{N3} представляет собой H или C_1-C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами; и

R^{N4} представляет собой H, C_1-C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами, или R^{N4} представляет собой

группу , где K предпочтительно равно 1;

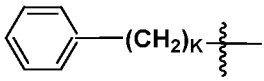
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG и связывает по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG со связывающим клеточный рецептор фрагментом посредством необязательного линкерного фрагмента, или

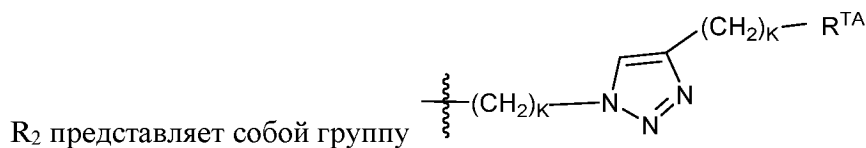
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере одну или более функциональных групп, которые можно использовать для ковалентного связывания линкерной группы с по меньшей мере одним гликан-специфическим фрагментом антитела IgG или необязательным линкерным фрагментом;



R_2 представляет собой группу $\text{---}(\text{CH}_2)_k\text{---N}(\text{R}^{\text{N}1})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{AM}}$, где $R^{\text{N}1}$ и k являются такими же, как и выше;

R^{AM} представляет собой H, C_1 - C_4 алкильную группу, необязательно замещенную максимум 3 галогеновыми группами и одной или двумя гидроксильными группами, группу $-(\text{CH}_2)_k\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1$ - C_4 алкильную группу, которая необязательно замещена 1-3 галогеновыми группами, $\text{O}-\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_4 алкильную группу, которая необязательно замещена 1-3 галогеновыми группами F, $-\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_4 алкильную группу, которая необязательно замещена 1-3 галогеновыми группами, группу $-(\text{CH}_2)_k\text{---NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, где $R^{\text{N}3}$ представляет собой H, или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1-3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами; и

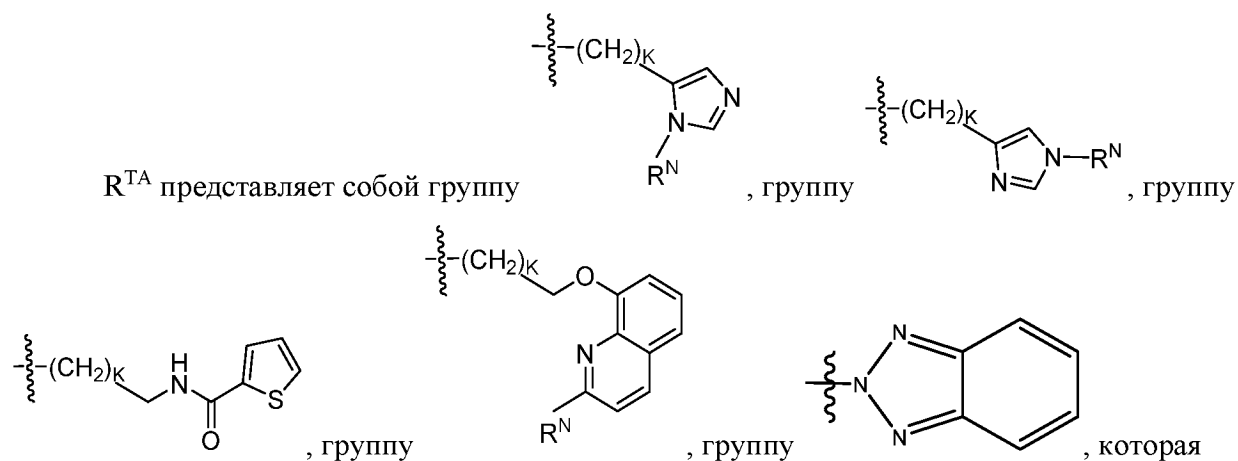
$R^{\text{N}4}$ представляет собой H, C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1-3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами, или группу , или



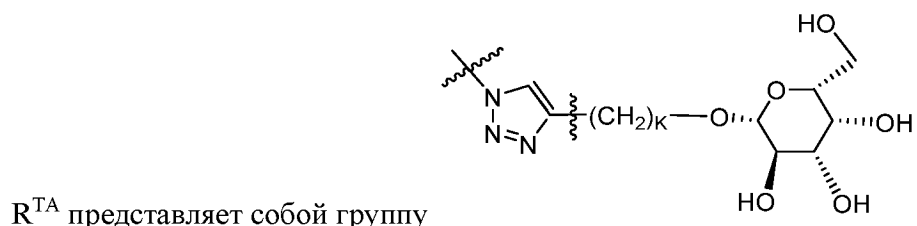
где R^{TA} представляет собой H, CN, $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OC}_1$ - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами,

$-(\text{CH}_2)_k\text{COOH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{C}(\text{O})\text{O}-C_1$ - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, $\text{O}-\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, $-\text{C}(\text{O})-C_1$ - C_4 алкил, который необязательно замещен 1-3 галогеновыми группами, или

R^{TA} представляет собой C_3 - C_{10} арильную или трех-десятичленную гетероарильную группу, содержащую максимум 5 гетероарильных атомов, причем каждая из указанных арильных или гетероарильных групп необязательно замещена максимум тремя (предпочтительно 1) CN , $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_KOH$, $-(CH_2)_KOC_{1-4}$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, C_1 - C_3 алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами или 1 или 2 гидроксигруппами, $-O-C_1-C_3$ -алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(O)O-C_1-C_4$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или $-(CH_2)_KC(O)-C_1-C_4$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, или



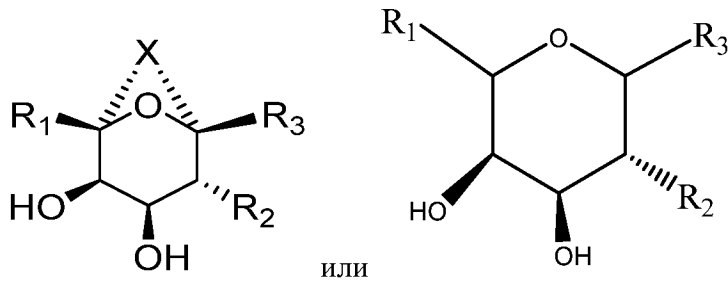
необязательно замещена максимум тремя C_1 - C_3 алкильными группами, которые необязательно замещены максимум тремя галогеновыми группами, или



где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами или одной или двумя гидроксильными группами, и при этом каждая группа $-(CH_2)_K$ необязательно замещена 1–4, предпочтительно 1 или 2, C_1 - C_3 алкильными группами, которые необязательно замещены 1–3 фтор-группами или 1–2 гидроксильными группами;

и K независимо равно 0–4.

13. Агент по п. 1, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент содержит связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где X имеет длину 1–4 атома и содержит группы O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}) так, что когда X имеет длину в 1 атом, X представляет собой O, S, N(R^{N1}) или C(R^{N1})(R^{N1}), когда X имеет длину 2 атома, не более чем 1 атом X представляет собой O, S или N(R^{N1}),

когда X имеет длину 3 или 4 атома, не более чем 2 атома X представляют собой O, S или N(R^{N1});

где каждый R^{N1} независимо представляет собой H или C₁–C₃ алкильную группу, необязательно замещенную 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F (R^{N1} предпочтительно представляет собой H или метил, чаще H);

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой H, -(CH₂)_кOH, -(CH₂)_кOC₁–C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C₁–C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, -(CH₂)_квинил, O-(CH₂)_квинил,

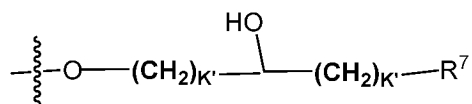
-(CH₂)_калкинил, -(CH₂)_кCOOH, -(CH₂)_кC(O)O-C₁–C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, O-C(O)-C₁–C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, -C(O)-C₁–C₄ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F-группами, или

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу ,

которая необязательно замещена максимум тремя (предпочтительно 1) галогеновыми группами (предпочтительно F), C₁–C₄ алкильными группами, каждая из которых необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной или двумя гидроксильными группами, или

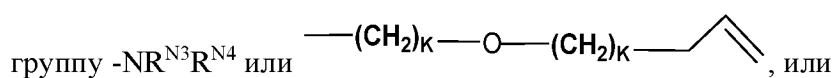
О-С₁-С₄ алкильными группами, причем каждая из алкильных групп необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной или двумя гидроксильными группами, и К независимо равно 0–4 (0, 1, 2, 3 или 4), или

каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу в соответствии с химической структурой:

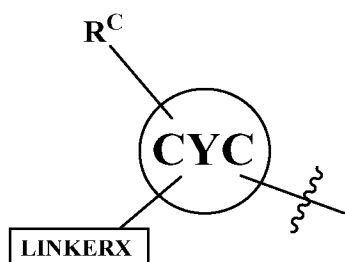
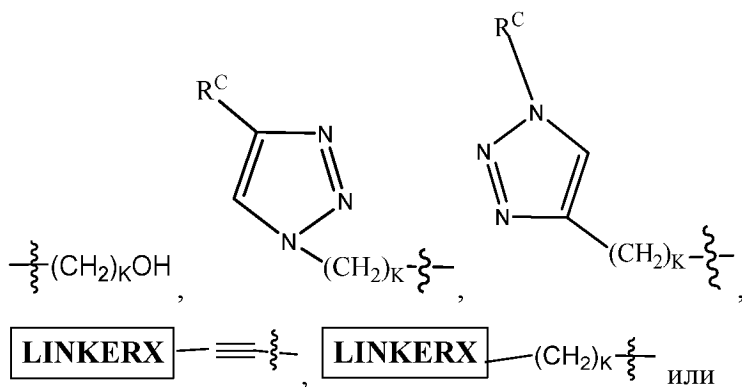


, где R⁷ представляет собой О-С₁-С₄ алкил,

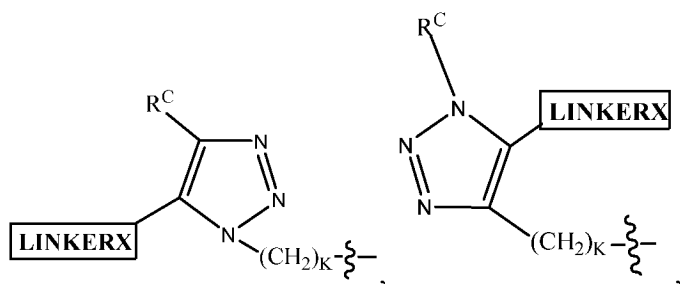
который необязательно замещен 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, и 1 или 2 гидроксигруппами, или R⁷ представляет собой

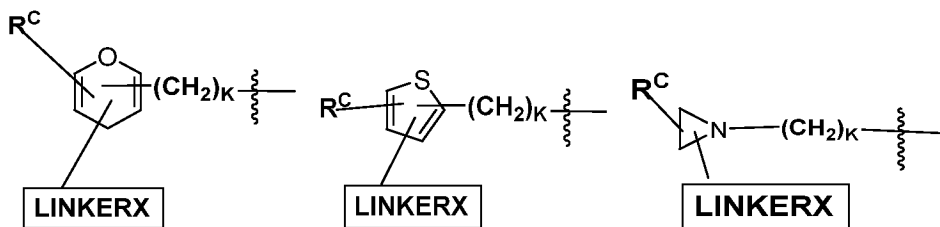
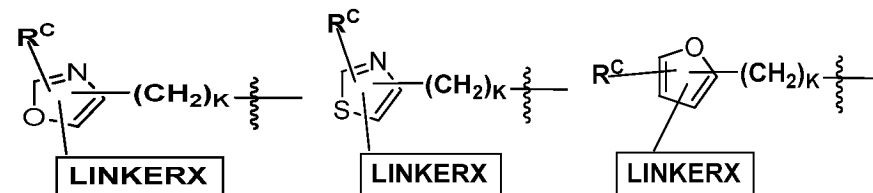
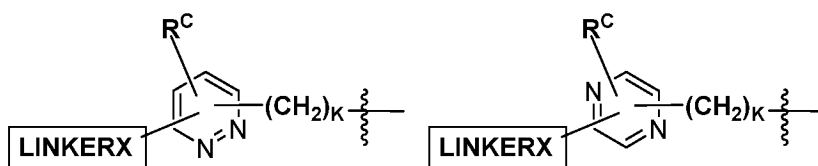
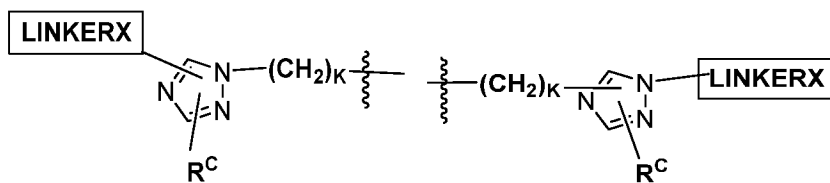
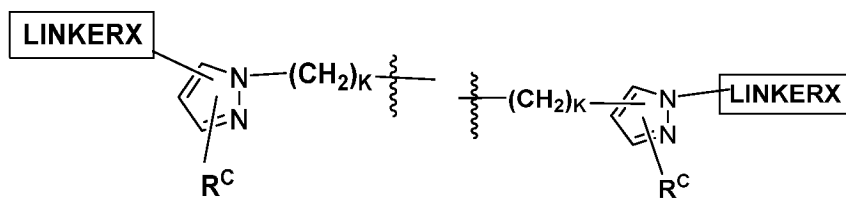
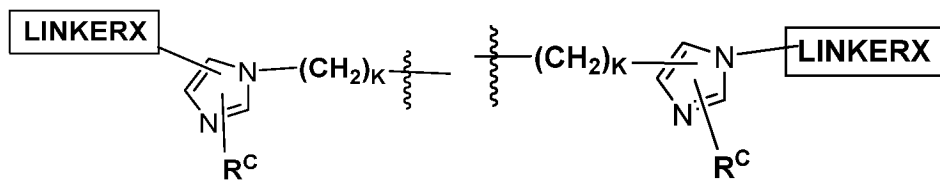
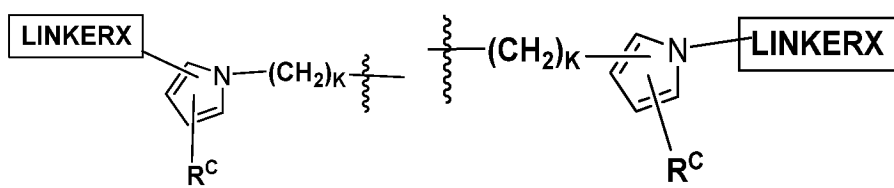


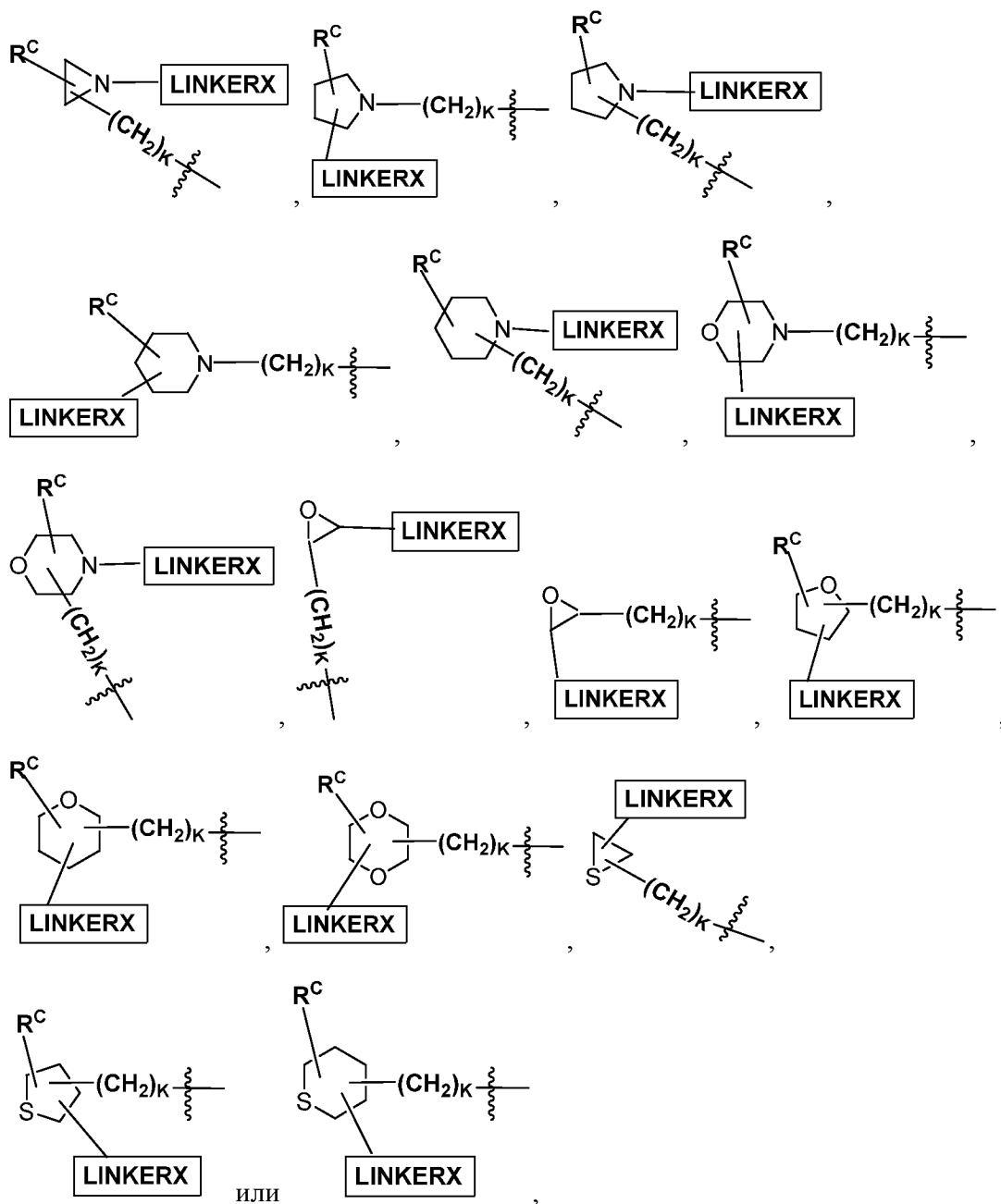
каждый из R₁ и R₃ независимо представляет собой группу в соответствии со структурой:



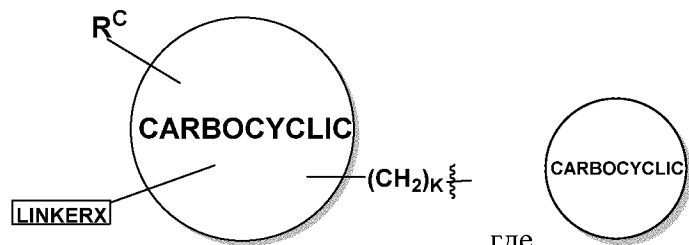
-группу в соответствии с химической структурой:







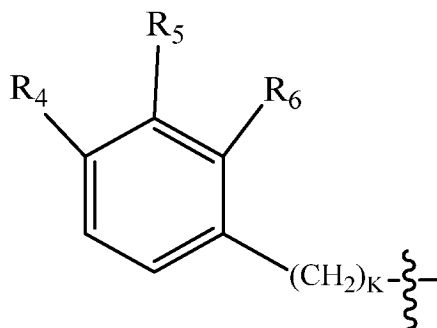
или каждый из R_1 и R_3 независимо представляет собой группу



карбоциклическую группу;

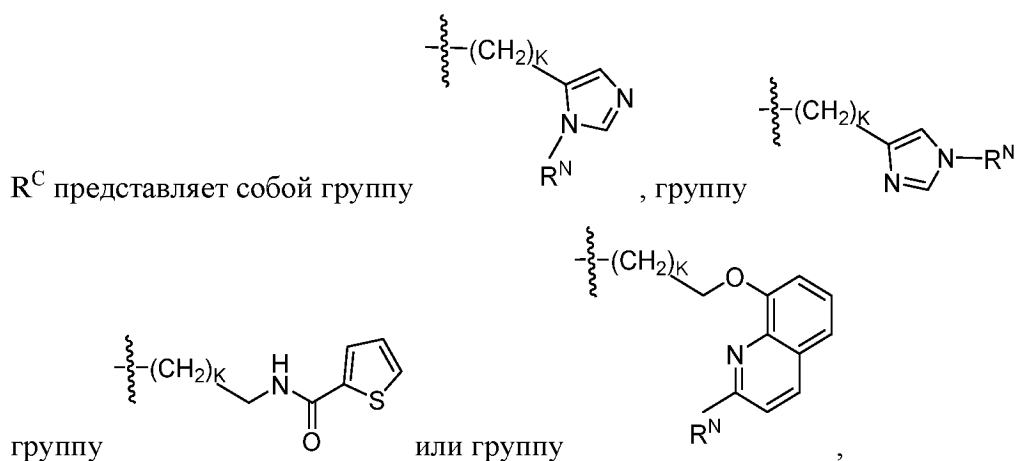
представляет собой C_3-C_8 насыщенную

R^C отсутствует, представляет собой H, C_1 - C_4 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (предпочтительно фтор) группами или 1–2 гидроксильными группами, или группу в соответствии со структурой:



где каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо представляет собой H, галоген (F, Cl, Br, I), CN, $NR^{N1}R^{N2}$,

$-(CH_2)_KOH$, $-(CH_2)_KOC_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_1-C_3 алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, $-O-C_1-C_3$ -алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-(CH_2)_KCOOH$, $-(CH_2)_KC(O)O-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $O-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-C(O)-C_1-C_4$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или



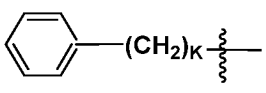
где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной-двумя гидроксильными группами;

K независимо равно 0–4 (0, 1, 2, 3 или 4), предпочтительно 0 или 1;

K' равно 1–4, предпочтительно 1;

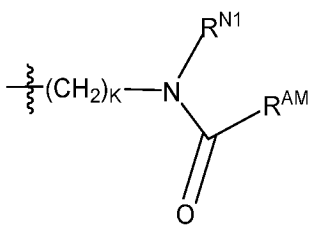
R^{N3} представляет собой H или C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами; и

R^{N4} представляет собой H, C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами, или R^{N4}

представляет собой группу , где K предпочтительно равно 1;

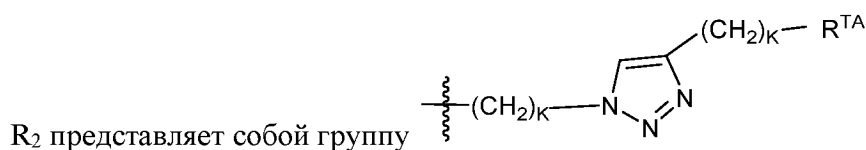
LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG и связывает по меньшей мере один гликан-специфический фрагмент антитела IgG со связывающим клеточный рецептор фрагментом посредством необязательного линкерного фрагмента, или

LINKERX представляет собой линкерную группу, которая содержит по меньшей мере одну или более функциональных групп, которые можно использовать для ковалентного связывания линкерной группы с по меньшей мере одним гликан-специфическим фрагментом антитела IgG или необязательным линкерным фрагментом;

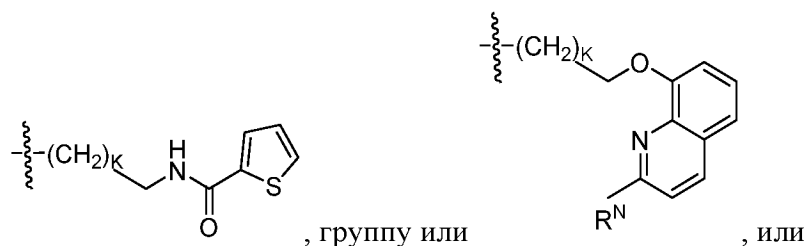
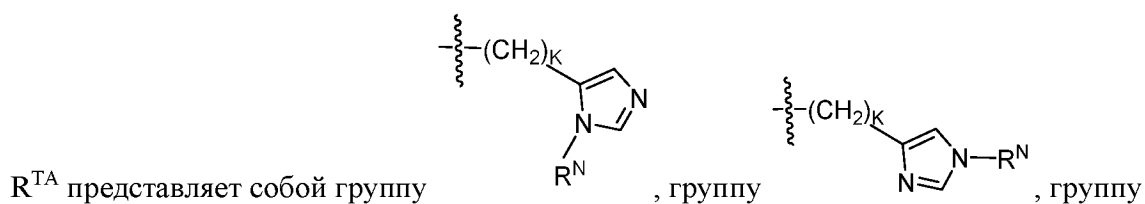
R₂ представляет собой группу , где R^{N1} и K являются такими же, как и выше;

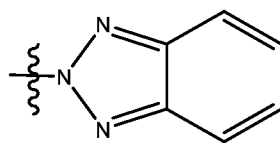
R^{AM} представляет собой H, C₁-C₄ алкильную группу, необязательно замещенную максимум 3 галогеновыми группами (предпочтительно F) и одной или двумя гидроксильными группами, группу -(CH₂)_KCOOH, -(CH₂)_KC(O)O-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами,

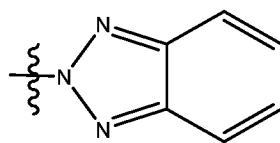
O-C(O)-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, -C(O)-C₁-C₄ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, группу -(CH₂)_K-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} представляет собой H или C₁-C₃ алкильную группу, которая необязательно замещена 1–3 галогеновыми группами, предпочтительно F, или 1 или 2 гидроксигруппами, или

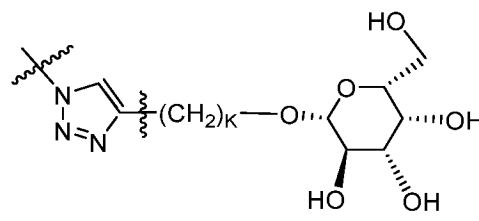


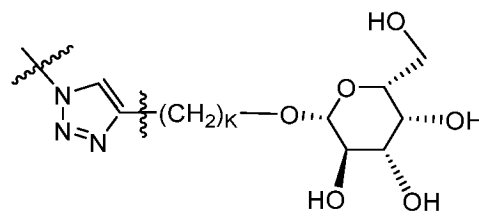
где R^{TA} представляет собой H, CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_{1-4}$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_{1-4} алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_{1-4}$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $O-C(O)-C_{1-4}$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-C(O)-C_{1-4}$ алкил, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или R^{TA} представляет собой C_3-C_{10} арильную или трех-десятичленную гетероарильную группу, содержащую максимум 5 гетероарильных атомов, при этом каждая из указанных арильных или гетероарильных групп необязательно замещена максимум тремя (предпочтительно 1) CN, $NR^{N1}R^{N2}$, $-(CH_2)_kOH$, $-(CH_2)_kOC_{1-4}$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами, C_{1-3} алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми (F, Cl, Br, I, предпочтительно F) группами или 1 или 2 гидроксигруппами, $-O-C_{1-3}$ -алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $-(CH_2)_kCOOH$, $-(CH_2)_kC(O)O-C_{1-4}$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, $O-C(O)-C_{1-4}$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или $-(CH_2)_kC(O)-C_{1-4}$ алкилом, который необязательно замещен 1–3 галогеновыми, предпочтительно F группами, или





R^{TA} представляет собой группу , которая необязательно замещена максимум 3, предпочтительно 1 C_1 - C_3 алкильными группами, которые необязательно замещены максимум тремя галогеновыми (предпочтительно F) группами, или



R^{TA} представляет собой группу , где каждый из R^N , R^{N1} и R^{N2} независимо представляет собой H или C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена одной-тремя галогеновыми группами, предпочтительно F, или одной-двумя гидроксильными группами, и где каждая группа $-(CH_2)_k$ необязательно замещена 1-4, предпочтительно 1 или 2, C_1 - C_3 алкильными группами, которые необязательно замещены 1-3 фтор-группами или 1-2 гидроксильными группами;

и K независимо равно 0-4 (0, 1, 2, 3 или 4), предпочтительно 0 или 1, или или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

14. Агент по п. 12, отличающийся тем, что

X представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})$,

$C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$,

$C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 2 атома,

X представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$,

$-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$,

$-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-S$, $-S-$

$C(R^{N1})(R^{N1})-S-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-O-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$,

$C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$

или $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 3 атома, и

X представляет собой $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-O-$

$C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-$, $-O-C(R^{N1})(R^{N1})-O-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$

$C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $-$

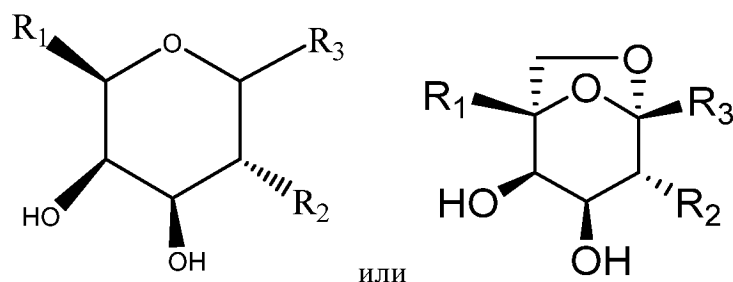
$S-C(R^{N1})(R^{N1})-S-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-$, $C(R^{N1})(R^{N1})-$

$N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$, $N(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-N(R^{N1})$ или $C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})-C(R^{N1})(R^{N1})$, когда длина X составляет 4 атома,

где R^{N1} является таким же, как и в п. 4 или 6 выше.

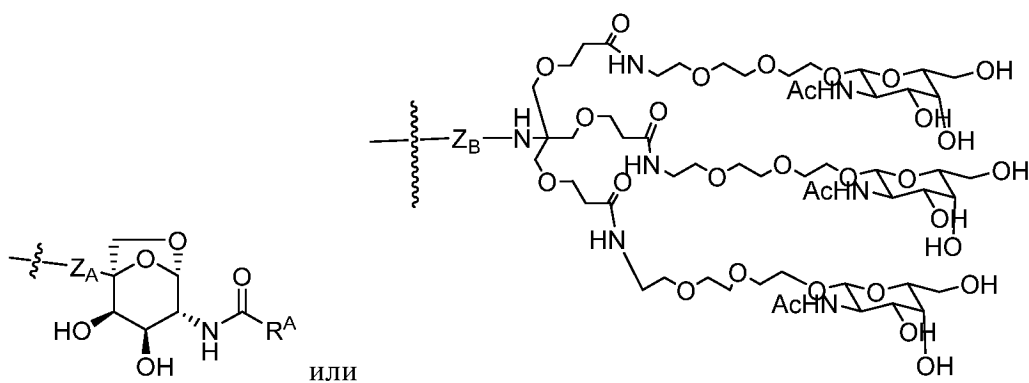
15. Агент по п. 12, отличающийся тем, что X представляет собой OCH_2 или CH_2O и R^{N1} представляет собой H.

16. Агент по п. 1, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент содержит связывающую ASGPR группу в соответствии с химической структурой:



где R_1 , R_2 и R_3 являются такими же, как и в п. 9, или ее фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, сольват или полиморф.

17. Агент по п. 16, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент имеет следующую структуру:



где R^A представляет собой C_1 - C_3 алкильную группу, которая необязательно замещена 1–5 галогеновыми (предпочтительно фтор) группами (предпочтительно R^A представляет собой метильную или этильную группу, которая необязательно замещена 1–3 фтор-группами);

Z_A представляет собой $-(CH_2)_{IM}$, $-O-(CH_2)_{IM}$, $S-(CH_2)_{IM}$, $NR_M-(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}-$, ПЭГ-группу, содержащую 1–8, предпочтительно 1–4 остатка этиленгликоля, или группу $-C(O)(CH_2)_{IM}NR_M$ (предпочтительно ПЭГ-содержащую группу, содержащую 1–8, предпочтительно 2–4 остатка этиленгликоля), где IM и R_M являются такими же, как и выше; и

Z_B отсутствует, представляет собой $(CH_2)_{IM}$, $C(O)-(CH_2)_{IM}-$ или $C(O)-(CH_2)_{IM}-NR_M$, где IM и R_M являются такими же, как и выше.

18. Агент по п. 17, отличающийся тем, что R^A представляет собой метильную или этильную группу, которая необязательно замещена 1–3 фтор-группами.

19. Агент по п. 17, отличающийся тем, что Z_A представляет собой ПЭГ-группу, содержащую 1–4 остатка этиленгликоля.

20. Агент по п. 18, отличающийся тем, что метильная или этильная группа замещена 1–3 фтор-группами.

21. Агент по п. 16, отличающийся тем, что связывающая ASGPR группа представляет собой N-ацетил-D-галактозамин.

22. Агент по п. 1, отличающийся тем, что связывающий клеточный рецептор фрагмент представляет собой белок 1, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1), рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), связывающую Fc γ RI группу, связывающую FcRN группу, связывающую рецептор трансферрина группу или связывающую макрофагальный фагоцитарный рецептор группу.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая агент по любому из предшествующих пунктов.

24. Агент, содержащий:

связывающий антитело фрагмент,

связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов

29. Агент по п. 24, отличающийся тем, что антитело содержит IgG1 или его фрагмент, соединенный с линкерным фрагментом L в аминокислотном остатке, выбранном из K246 и K248 тяжелой цепи IgG1 и соответствующих им аминокислотных остатков; или

при этом антитело содержит IgG2 или его фрагмент, при этом IgG2 или его фрагмент соединен с линкерным фрагментом L в аминокислотном остатке, выбранном из K251 и K253 тяжелой цепи IgG2 и соответствующих им аминокислотных остатков; или

при этом антитело содержит IgG4 или его фрагмент, соединенный с линкерным фрагментом L в аминокислотном остатке, выбранном из K239 и K241 тяжелой цепи IgG4 и соответствующих им аминокислотных остатков.

30. Агент по п. 1, дополнительно содержащий реактивную группу RG, соединенную с линкерным фрагментом, при этом RG представляет собой группу формулы $-L^{LG2}$, $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-$ или $-L^{RG1}-L^{RG2}-$, где

L^{LG2} представляет собой $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-(CH_2)_n-NHC(O)-$, $-(CH_2)_n-OC(O)-$, $-(CH_2)_n-OC(O)NH-$, $-C(O)-NHCH_2-$, $-C(O)-NHCH_2CH_2-$, $-C(O)O-CH_2-$ или $NH-C(O)O-CH_2-$;

L^{LG3} представляет собой необязательно замещенное арильное кольцо;

L^{LG4} представляет собой связь, $-NH-$ или $-O-$;

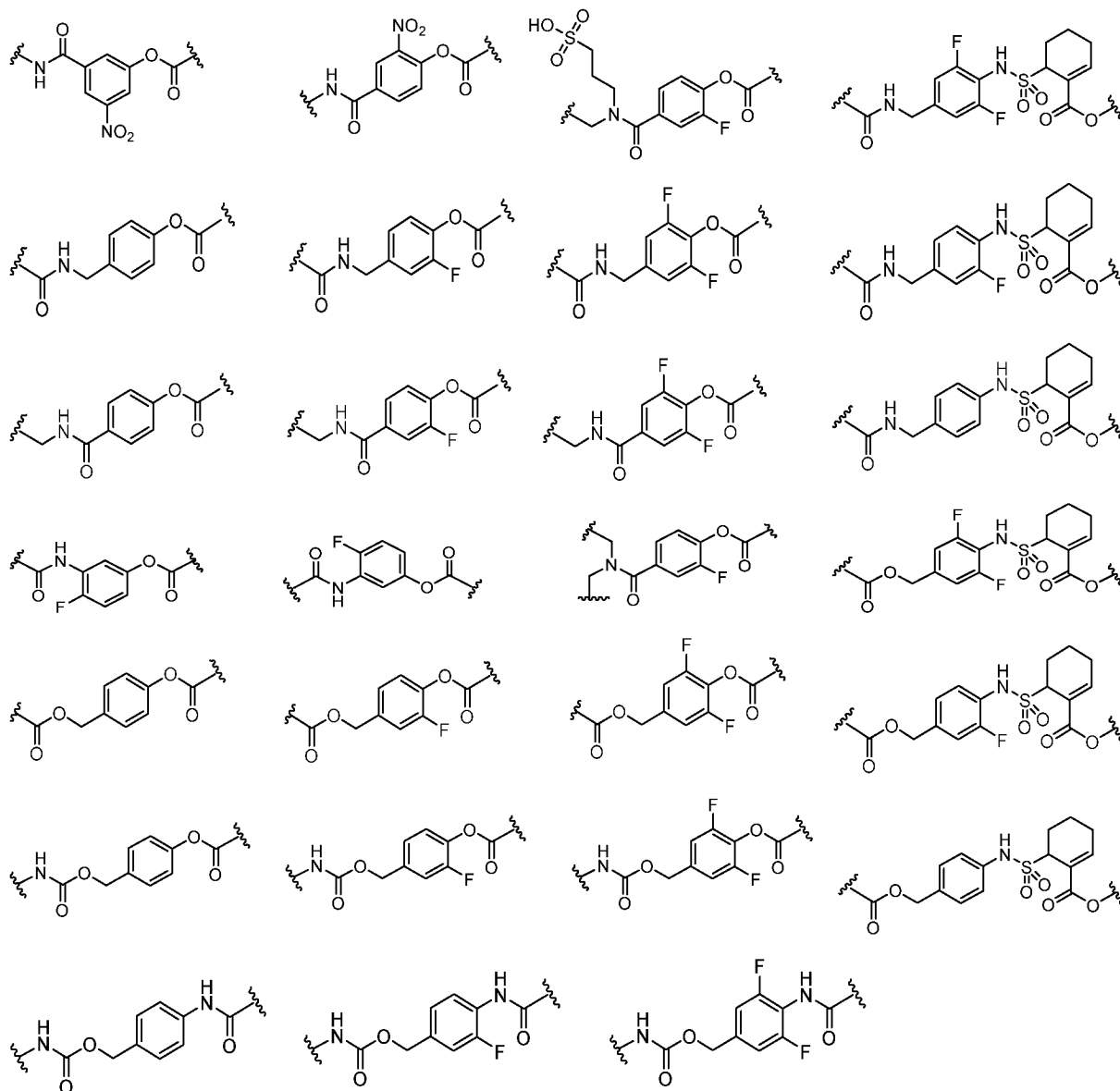
L^{RG1} представляет собой $-O-C(O)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-OS(O)_2-$ или $-OP(O(OR))-$;

L^{RG2} представляет собой $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-$ или $-CH_2-$;

L^{LG} представляет собой $-(O)C-[(CH_2)_nO]_m(CH_2)_nNH-$, $-(O)C-[(CH_2)_nO]_m(CH_2)_nNH-$, $-[(CH_2)_nO]_mNHC(O)[(CH_2)_nO]_mNH-$, $-[(CH_2)_nO]_m\{NHC(O)[(CH_2)_nO]_m\}_pNH-$, $-[(CH_2)_nO]_mCy[(CH_2)_nO]_mNH-$, $-[(CH_2)_nO]_mCy[(CH_2)_nO]_mNHC(O)[(CH_2)_nO]_mNH-$ или $-[(CH_2)_nO]_mCy[(CH_2)_nO]_m\{NHC(O)[(CH_2)_nO]_m\}_pNH-$,

где n, m и p представляют собой целые числа, в каждом случае независимо выбранные из 1–12, а Cy представляет собой необязательно замещенную циклическую группу.

31. Агент по п. 30, отличающийся тем, что RG представляет собой группу формулы $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}$ и выбран из:

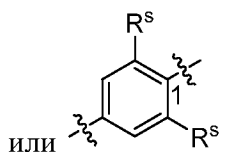
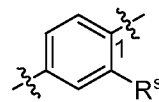


32. Агент по п. 30, отличающийся тем, что n в каждом случае равно 2.

33. Агент по п. 30, отличающийся тем, что представляет собой или содержит $-C(O)-O-$ или $-O-C(O)-$.

34. Агент по п. 33, отличающийся тем, что реактивная группа дополнительно содержит арильную группу, необязательно связанную с $-C(O)-O-$ или $-O-C(O)-$, при этом арильная группа замещена одной или более электроакцепторными группами.

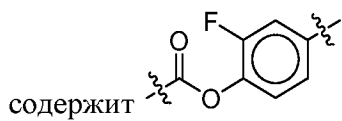
35. Агент по п. 34, отличающийся тем, что арильная группа имеет структуру



или R^s , где R^s в каждом случае независимо выбран из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{F}$, $-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})-\text{L}-\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{L}-\text{R}'$ и $-\text{P}(\text{O})(-\text{L}-\text{R}')_2$, а R' представляет собой H или C_1 - C_6 алкил.

36. Агент по п. 24, отличающийся тем, что линкерная группа содержит реактивную группу, при этом после контакта с антителом реактивная группа вступает в реакцию с группой антитела и конъюгирует связывающий клеточный рецептор фрагмент с антителом, необязательно посредством линкера.

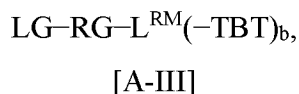
37. Агент по п. 36, отличающийся тем, что реактивная группа представляет собой или



содержит $-\text{C}(\text{O})-$, где $-\text{C}(\text{O})-$ соединен со связывающим антитело фрагментом, необязательно посредством линкера.

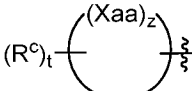
38. Агент по п. 24, отличающийся тем, что линкерный фрагмент не содержит реактивную группу по любому из пп. 27–34.

39. Агент по п. 24, отличающийся тем, что агент имеет структуру формулы [А-III]:



или его соль, где:

LG представляет собой связывающий антитело фрагмент, имеющий структуру $\text{R}^{\text{LG}}-\text{L}^{\text{LG}}$,

R^{LG} представляет собой $(\text{R}^c)_t$ , $\text{R}^c-(\text{Xaa})_z-$, IVIG, фрагмент нуклеиновой кислоты или фрагмент малой молекулы;

каждый Xaa независимо представляет собой остаток аминокислоты или

аминокислотный аналог;

t равно 0–50;

z равно 1–50;

каждый R^c независимо представляет собой –L^a–R’;

каждое из a и b независимо равно 1–200;

каждый L^a независимо представляет собой ковалентную связь или необязательно замещенную двухвалентную группу, выбранную из C₁–C₂₀ алифатического или C₁–C₂₀ алифатического фрагмента, имеющего 1–5 гетероатомов, где одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены –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 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;

L^{LG} представляет собой –L^{LG1}–, –L^{LG1}–L^{LG2}–, –L^{LG1}–L^{LG2}–L^{LG3}– или –L^{LG1}–L^{LG2}–L^{LG3}–L^{LG4}–;

RG представляет собой –L^{RG1}–L^{RG2}–, –L^{LG4}–L^{RG1}–L^{RG2}–, –L^{LG3}–L^{LG4}–L^{RG1}–L^{RG2}–, –L^{LG2}–L^{LG3}–L^{LG4}–L^{RG1}–L^{RG2}–;

каждый из L^{LG1}, L^{LG2}, L^{LG3}, L^{LG4}, L^{RG1}, L^{RG2} и L^{RM} независимо представляет собой L;

каждый L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную C₁–100 группу, содержащую один или более алифатических фрагментов, арильных фрагментов, гетероалифатических фрагментов, каждый из которых независимо имеет 1–20 гетероатомов, гетероароматических фрагментов, каждый из которых независимо имеет 1–20 гетероатомов, или любые комбинации любого одного или более таких фрагментов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены C₁₋₆ алкиленом, C₁₋₆ алкениленом, двухвалентной C₁₋₆ гетероалифатической группой, имеющей 1–5 гетероатомов, –C≡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’)–,

$-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$, аминокислотным остатком или $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2-)_n]-$, где n равно 1–20;

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} алифатического, C_{1-30} гетероалифатического фрагмента, имеющего 1–10 гетероатомов, C_{6-30} арильного, C_{6-30} арилалифатического, C_{6-30} арилгетероалифатического фрагмента, имеющего 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 вместе образуют ковалентную связь или:

две или более групп R на одном атоме необязательно и независимо вместе с атомом образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому, 0–10 гетероатомов; или

две или более групп R на двух или более атомах необязательно и независимо вместе со своими промежуточными атомами образуют необязательно замещенное 3–30-членное моноциклическое, бициклическое или полициклическое кольцо, имеющее, в дополнение к промежуточным атомам, 0–10 гетероатомов; и

каждый TBT представляет собой связывающий клеточный рецептор фрагмент, который связывается с гепатоцитами или другими расщепляющими клетками посредством асиалогликопротеиновых рецепторов (ASGPR) гепатоцитов или других клеточных рецепторов, которые находятся на поверхности расщепляющих клеток в организме пациента или субъекта.

40. Агент по п. 24, отличающийся тем, что связывающий антитело фрагмент содержит или имеет структуру

(i) DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где два остатка C связаны $-S-S-$; или

(ii) DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где N-конец кэпирован $R-C(O)-$;

или

(iii) DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где N-конец кэпирован $R-C(O)-$,

где R представляет собой метил; или

(iv) DCAWHLGELVWCT или ее солевой формы, где связывающий антитело фрагмент соединен с остатком молекулы через свой C-конец.

41. Агент по п. 24, отличающийся тем, что связывающий антитело фрагмент содержит или имеет структуру, выбранную из структур от А-1 до А-50 или их солевой формы.

42. Агент по п. 24, отличающийся тем, что L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную необязательно замещенную линейную или разветвленную алифатическую группу или гетероалифатическую группу, имеющую 1–10 гетероатомов, при этом одно или более метиленовых звеньев группы необязательно и независимо замещены $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}_y-$, $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{R}')_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{S})(\text{NR}')-$, $-\text{P}(\text{R}')-$, $-\text{P}(\text{OR}')-$, $-\text{P}(\text{SR}')-$, $-\text{P}(\text{NR}')-$, аминокислотным остатком или $-\left[(-\text{O}-\text{C}(\text{R}')_2-\text{C}(\text{R}')_2)_n\right]-$, где n равно 1–20.

43. Агент по п. 39, отличающийся тем, что

LG представляет собой $\text{R}^{\text{LG}}-\text{L}^{\text{LG}}-$, где R^{LG} представляет собой или содержит связывающий мишень фрагмент, а L^{LG} представляет собой L^{LG1} , $\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}$, $\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}$ или $\text{L}^{\text{LG1}}-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}-\text{L}^{\text{LG4}}$, где каждый L^{LG} независимо выбран из L.

44. Агент по п. 39, отличающийся тем, что RG представляет собой или содержит

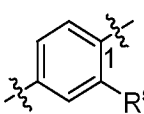
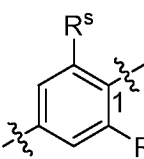
$-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}-\text{L}^{\text{LG4}}-\text{L}^{\text{RG1}}-\text{L}^{\text{RG1}}$, $-\text{L}^{\text{LG2}}-\text{L}^{\text{LG3}}-\text{L}^{\text{LG4}}-\text{L}^{\text{RG1}}-\text{L}^{\text{RG2}}$, $-\text{L}^{\text{LG3}}-\text{L}^{\text{LG4}}-\text{L}^{\text{RG1}}-\text{L}^{\text{RG2}}$, $\text{L}^{\text{LG4}}-\text{L}^{\text{RG1}}-\text{L}^{\text{RG2}}$ или $-\text{L}^{\text{RG1}}-\text{L}^{\text{RG2}}$, где

L^{LG1} представляет собой ковалентную связь, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$ или $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{CH}_2)_n-$;

L^{LG2} представляет собой или содержит ковалентную связь, $-\text{NR}'-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{OH})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$ или $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$;

R' представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

L^{LG3} необязательно связан с $-\text{C}(\text{O})-$ и при этом L^{LG3} представляет собой ковалентную связь или замещенное фенильное кольцо, замещенное одним или более заместителями, и при этом один или более заместителей независимо представляют собой электроноакцепторную группу;

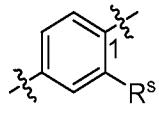
L^{LG3} представляет собой  или , где R^S представляет собой F или NO_2 ;

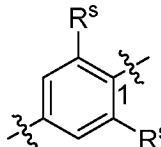
L^{LG4} представляет собой ковалентную связь, $-O-$, $-NR'-$;

L^{RG1} представляет собой ковалентную связь, $-S(O)_2-$ или $-C(O)-$;

L^{RG2} представляет собой или содержит $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R')-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$ или $-P(O)(N(R')_2)-$;

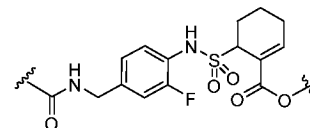
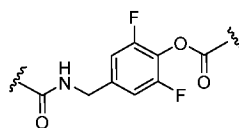
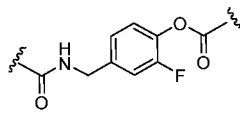
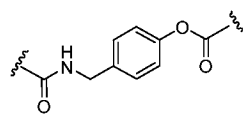
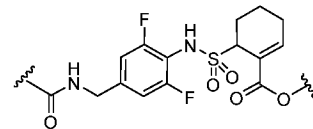
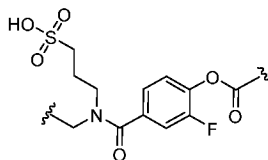
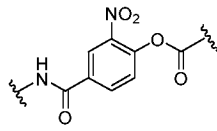
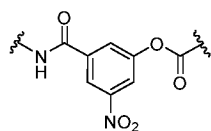
где каждое n независимо равно 1–10, а каждый $-CH_2-$ независимо необязательно замещен.

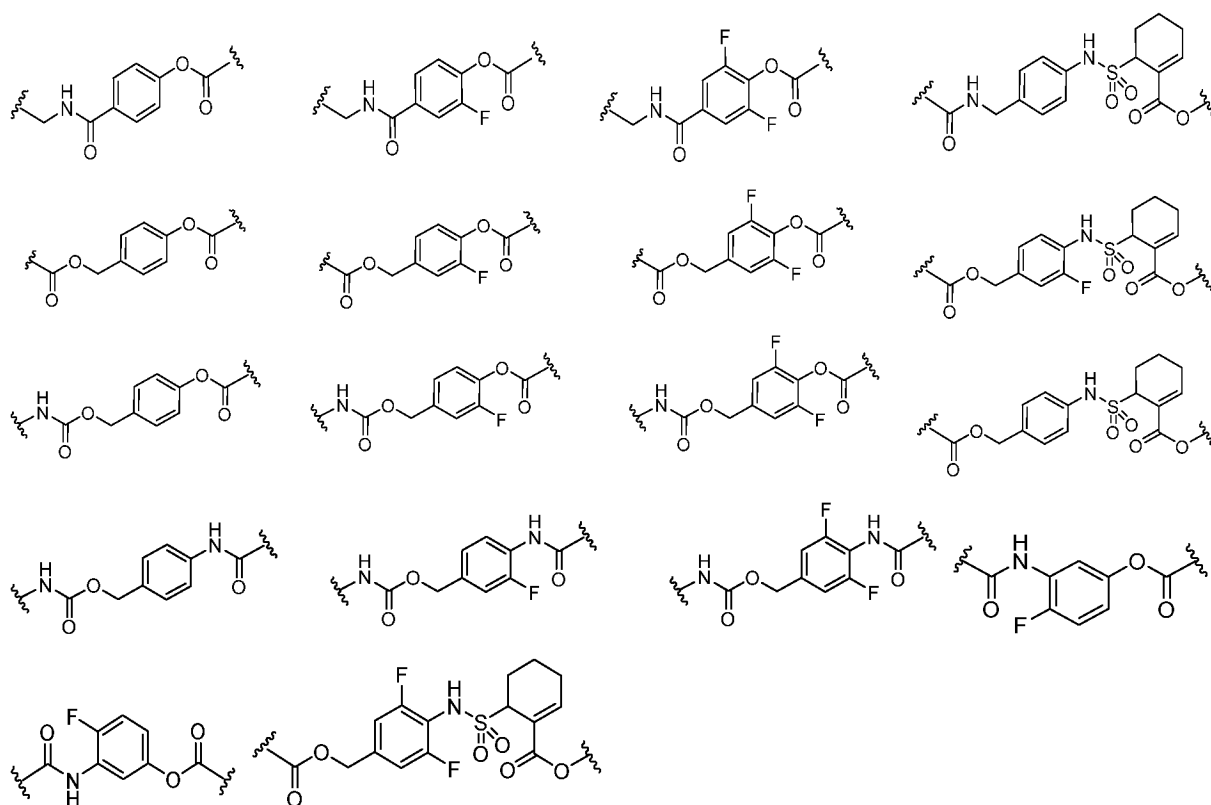
45. Агент по п. 39, отличающийся тем, что L^{LG3} представляет собой  или

, где каждый R^S представляет собой F или NO_2 .

46. Агент по п. 39, отличающийся тем, что L^{RG2} представляет собой или содержит $-L^{RG3}-C(=CR^{RG1}R^{RG2})-CR^{RG3}R^{RG4}-$ или $-L^{RG3}-C(=CHR^{RG2})-CHR^{RG4}-$, где каждый из R^{RG1} , R^{RG2} , R^{RG3} и R^{RG4} независимо представляет собой $-L-R'$ и L^{RG3} представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R')-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$ или $-P(O)(N(R')_2)-$.

47. Агент по п. 39, отличающийся тем, что $-L^{LG2}-L^{LG3}-L^{LG4}-L^{RG1}-$ представляет собой структуру, выбранную из:





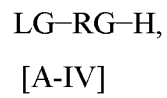
48. Агент по любому из пп. 24–47, отличающийся тем, что связывающий антитело фрагмент представляет собой фрагмент гликан-специфического антитела IgG.

49. Способ удаления галактозо-дефицитного IgA1 у нуждающегося в этом пациента или субъекта, включающий введение млекопитающему агента по любому из пп. 1–23.

50. Способ лечения болезненного состояния и/или патологического состояния, которое связано с повышенной регуляцией галактозо-дефицитного IgA1, у нуждающегося в этом пациента или субъекта путем введения млекопитающему эффективного количества агента по любому из пп. 1–23.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что болезненное состояние и/или патологическое состояние, которое связано с повышенной регуляцией галактозо-дефицитного IgA1, представляет собой аутоиммунное заболевание.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что аутоиммунное заболевание представляет



где LG, RG и L^{RM} являются такими же, как описаны в п. 36.

58. Композиция по п. 56, отличающаяся тем, что
АТ представляет собой фрагмент гликан-специфического антитела IgG,
ТВТ представляет собой N-ацетилгалактозамин (GalNAc),
а равно 1 и
b равно 3.